



UNIVERSITÉ MARIEN NGOUABI

FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES



Année : 2016

Thèse

N° d'ordre : _____

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat

Domaine : Sciences exactes et naturelles

Formation doctorale : Mathématiques Appliquées

Parcours : Mathématiques Appliquées

Spécialité : Analyse Numérique

Présentée et soutenue publiquement

par

PONGUI NGOMA Diogène Vianney

Titulaire du Master de Mathématiques Appliquées

Le 26 Octobre 2016

Titre

**Identification des paramètres dans les modèles ioniques
en électrophysiologie cardiaque**

Directeurs de thèse :

BOURGAULT Yves

Professeur Titulaire, Université d'Ottawa (Canada)

NKOUNKOU Hilaire,

Professeur Titulaire CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

Jury :

Président : **BOSSOTO Basile Guy Richard**, Professeur Titulaire CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

Rapporteurs: **MAMPASSI Benjamin**, Professeur Titulaire CAMES, Université Cheikh Anta DIOP (Sénégal)

BATCHI Macaire, Maître de conférences CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

Examineurs: **BISSANGA Gabriel**, Professeur Titulaire CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

TATHY Christian, Maître de conférences CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

Directeur de thèse: **BOURGAULT Yves**, Professeur Titulaire, Université d'Ottawa (Canada)

Codirecteur : **NKOUNKOU Hilaire**, Professeur Titulaire CAMES, Université Marien NGOUABI (Congo)

Dédicaces

A MES TRÈS CHÈRS PARENTS : NGOMA MAURICE ET KENGUE DELPHINE

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré
d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.*

Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours.

*Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes
études, vous avez toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma
vive reconnaissance et mon profond estime.*

*Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à
mon tour.*

Remerciement

La présente thèse n'aurait pas été possible sans le bienveillant soutien de certaines personnes. Et je ne suis pas non plus capable de dire dans les mots qui conviennent, le rôle qu'elles ont pu jouer à mes côtés pour en arriver là. Cependant, je voudrais les prier d'accueillir ici tous mes sentiments de gratitude qui viennent du fond de mon cœur, en acceptant mes remerciements. J'aimerais, avant toute autre personne, remercier mes deux directeurs de thèse, le professeur **Yves BOURGAULT** et le professeur **Hilaire NKOUNKOU** qui m'ont accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse. Leur disponibilité et leurs généreux secours au cours de certains de mes moments difficiles ont été d'une très grande qualité, et d'un immense réconfort ; merci infiniment Messieurs **Yves BOURGAULT** et **Hilaire NKOUNKOU**. Vos cœurs ancrés dans les valeurs solidement humaines et votre enthousiasme à aider les étudiants dans leur parcours méritent d'être soulignés.

Je remercie les professeurs **Benjamin MAMPASSI** et **Macaire BATCHI** qui ont accepté d'en être les rapporteurs.

Je remercie le professeur **Guy Richard Basile BOSSOTO** qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie les professeurs **Gabriel BISSANGA** et **Christian TATHY** pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie le Professeur Dominique MIZERE, Responsable de la Formation Doctorale de Mathématiques Appliquées de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Marien NGOUABI pour votre disponibilité et votre oreille attentive aux problèmes des étudiants. Mon travail n'aurait pas été ce qu'il est sans la facilité que vous avez accordé à mon égard pour obtenir facilement certains papiers administratifs.

Je remercie l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) et tout le staff de l'Institut Africain des Sciences Mathématiques du Sénégal (AIMS-Sénégal) pour avoir financé une partie de ma thèse et mes séjours de recherche au sein du Département de Mathématiques et Statistiques de l'Université d'Ottawa au Canada.

Je remercie les docteurs Germain NGUIMBI, Etienne NGUIMBI et Mr. Anatole MADINGOU qui, à chaque étape de ma formation, m'ont prodigué d'utiles conseils qui m'ont aidé à bien structurer mes études et à bien réaliser cette thèse.

Je remercie mes collègues thésards et non thésards de l'Université Marien NGOUABI et de l'Université d'Ottawa du Canada, particulièrement mes collègues de lutte Clemonell Bilayi-Baros, Rhoss Likibi, Bervi Bamvi, Millaid Koffi, Lewis Kimfoumou, Milse Nzingou, Michel Koukouatikissa, Aude Bantantoula et Francioli Mahoungou.

Je remercie ma tendre compagne Destinée Aimée Judicaëlle et mes enfants Diorina, Diolvie, Klaiz pour tout l'amour qu'elles m'ont donné, pour tous les sacrifices consentis et pour le soutien moral qu'elles n'ont cessé de m'apporter tout le long de ce travail.

De plus, mes remerciements seraient incomplets, si je ne fais pas mention de mes parents, monsieur et madame NGOMA, mes frères et ma sœur Tedd Ngoma, Farnese Ngoma, Nephthalie Ngoma qui m'ont soutenu, m'ont encouragé sans cesse tout au long de mes études, et plus spécialement pendant ma thèse.

Mes remerciements vont aussi à tous mes amis, qu'ils soient au Congo, au Sénégal ou au Canada, et je sais qu'ils sont nombreux. Vous m'avez tous soutenu par votre encouragement, et vos dons en prière. Je vous adresse tous mes sentiments de reconnaissance renouvelée.

Enfin, si je cite le nom de Celui-ci en dernier ressort, c'est plutôt parce qu'IL est toute ma vie, le socle et le ressort de toutes mes actions, l'auteur de la réalisation de mes rêves, et de ma mission sur la terre. Celui qui est toujours là, lorsque tout semble me quitter. Il s'agit de mon Maître et Sauveur Jésus-Christ. Aucun remerciement n'est trop grand pour Toi, et merci de m'avoir permis d'arriver à ce niveau-ci dans ma vie.

Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la modélisation en Biomathématiques et dans celui de l'Analyse numérique et du Calcul scientifique.

Plusieurs modèles ioniques sont disponibles pour décrire l'évolution du potentiel électrique au travers des membranes des cellules cardiaques. Ces modèles sont généralement représentés par des équations différentielles ordinaires composées de plusieurs variables et paramètres. Nous avons développé des méthodes numériques pour ajuster de façon optimale les paramètres de quelques-uns de ces modèles ioniques, en utilisant le contrôle optimal et des méthodes d'optimisation non différentiables. Dans cette thèse nous avons défini des problèmes de contrôle optimal pour déterminer les principales caractéristiques du potentiel d'action (AP). Nous avons montré qu'il est possible d'ajuster les paramètres des modèles ioniques pour retrouver les durées de phases du potentiel d'action ou le potentiel trans-membrane dans différents tissus cardiaques. Nous avons ajusté la conductance du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer pour retrouver la vitesse de l'onde du potentiel d'action. Ces méthodes d'optimisation nous ont permis de comparer quelques modèles ioniques et aussi de retrouver la forme du potentiel d'action obtenu expérimentalement par fluorescence, tout en ajustant les paramètres de ces modèles ioniques. La méthodologie développée s'applique sous des hypothèses de régularité très faibles sur les fonctions apparaissant dans les modèles différentiels. Toutes ces méthodes de calcul ont été mises en œuvre dans *Scilab*.

Mots clés : *Électrophysiologie cardiaque, modèle ionique et identification de paramètres.*

Abstract

This thesis proposes innovative ideas in the fields of Biomathematics, Numerical Analysis and Scientific Calculation.

Several ionic models are available to describe the evolution of the electrical potential across cardiac cell membranes. These models usually read as a systems of coupled highly nonlinear first order ordinary differential equations (ODE) with many adjustable parameters. We developed numerical methods to optimally adjust the parameters in such ionic models, using optimal control and non-differentiable optimization methods. In this thesis we will illustrate how to define optimal control problems to capture the main features of the cardiac action potential (AP). It is possible to adjust parameters in ionic models to recover the duration of the various phases of the AP or the trans-membrane potential at a given cell recorded over time. The conductance in the monodomain of Mitchell-Schaeffer model can also be adjusted to recover the conduction speed of an AP wave. This method can be used to compare ionic models and calibrate these models with experimental data. The developed methodology applies on weak regularity assumptions on the functions appearing in the differential models. All these computational methods have been implemented in *Scilab*.

Keywords : *Cardiac electrophysiology, ionic model and identification of parameters*

Table des matières

1	Introduction	3
1.1	Contexte de la thèse	5
1.2	Aperçu du travail	6
2	Problème d'identification des paramètres en 0D	8
2.1	Modèle de Mitchell-Schaeffer standard	8
2.1.1	Comportement asymptotique	9
2.1.2	Méthodes numériques utilisées	10
2.2	Analyse de sensibilité des durées des phases	13
2.2.1	Sensibilité des durées des phases suivant le pas du maillage	14
2.2.2	Sensibilité des durées des phases suivant les seuils du potentiel	14
2.2.3	Sensibilité des durées des phases suivant les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer	15
2.2.4	Sensibilité suivant τ_{in}	15
2.2.5	Sensibilité suivant τ_{out}	16
2.2.6	Sensibilité suivant τ_{open}	16
2.2.7	Sensibilité suivant τ_{close}	16
2.2.8	Sensibilité des durées des phases suivant u_{gate}	17
2.3	Problème d'optimisation pour identifier les paramètres	18
2.3.1	Problème d'optimisation	18
2.3.2	Calcul du gradient	18
2.3.3	Méthode du gradient à pas constant	19
2.4	Modèle de Mitchell-Schaeffer regularisé	19
2.4.1	Choix du paramètre k défini dans le modèle Mitchell-Schaeffer régularisé	20
2.4.2	Calcul analytique de sensibilité	21
2.5	La méthode de Nelder-Mead	25
2.5.1	Tests de validation numérique	27
2.6	Applications	28
2.7	Conclusion	30
3	Problème d'identification des paramètres en 1D	31
3.1	Modèle monodomaine avec cinétique ionique de Mitchell-Schaeffer	31
3.1.1	Méthodes numériques utilisées	32
3.2	Sensibilité des durées des phases et de la vitesse de l'onde par rapport à la conductance	34
3.3	Problème d'identification des paramètres pour le modèle monodomaine	35
3.4	Problème d'identification de la conductance dans le modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer	37
3.4.1	Différentiabilité de (u, v) du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer par rapport à σ	37
3.5	Méthode d'optimisation numérique utilisée	38

3.5.1	Méthode du nombre d'or	39
3.5.2	Tests de validation numérique	39
3.6	Applications	40
3.7	Conclusion	41
4	Problème d'identification des paramètres pour retrouver la forme de l'onde du potentiel cardiaque	42
4.1	Problème d'optimisation pour retrouver la forme de l'onde cardiaque	42
4.1.1	Méthode numérique utilisée pour retrouver la forme de l'onde	42
4.1.2	Test de validation de la méthode d'optimisation	43
4.2	Variante du problème d'ajustement de la forme de l'onde.	44
4.3	Divers modèles ioniques	45
4.3.1	Modèle de Aliev-Panfilov	45
4.3.2	Modèle de Mitchell-Schaeffer modifié	46
4.3.3	Modèle de Fenton-Karma	49
4.4	Comparaison des modèles ioniques	52
4.4.1	Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer standard et de Aliev-Panfilov	53
4.4.2	Ajustement du modèle de Aliev-Panfilov dans trois tissus cardiaques	54
4.4.3	Comparaison des modèles ioniques de Fenton-Karma et de Mitchell-Schaeffer standard	55
4.4.4	Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer standard et de Beeler-Retur	56
4.4.5	Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer modifié et de Beeler-Retur	57
4.5	Recouvrir la forme de l'onde obtenue expérimentalement par effet fluorescence sur des porcs	58
4.6	Conclusion	60

Chapitre 1

Introduction

Depuis toujours, la biologie a eu recours à des modèles, que ce soit des modèles descriptifs ou qualitatifs, non formalisés, ou des modèles quantitatifs issus des mathématiques. Le cœur, en tant qu'organe complexe, a été l'objet de beaucoup de modélisation [5]. En effet, le cœur est constitué d'une multitude de cellules qui guident et propagent une onde électrique appelée potentiel d'action, telles que les cellules nodales et des fibres conductrices, ainsi que des cellules qui répondent à l'excitation électrique par une contraction, soit les cellules du myocarde ou cardiomyocytes. L'ensemble des échanges entre les milieux intérieur et extérieur des cellules est assuré par la membrane cellulaire. Les différences de concentration des ions sodium, potassium et calcium entre les milieux intra et extracellulaire expliquent l'existence de différences de potentiel électrique, $u = u_i - u_e$, entre les deux milieux de la membrane cellulaire, où u_i et u_e représentent respectivement le potentiel intracellulaire et le potentiel extracellulaire.

Potentiel cardiaque

La membrane cellulaire constitue une fine couche isolante [5] séparant les milieux intra et extracellulaire qui sont conducteurs. La membrane cellulaire peut dès lors être considérée comme un condensateur de capacité C_m . En effet, la charge totale accumulée q , pour obtenir une différence de potentiel u entre les milieux intra et extracellulaire [9] est telle que

$$q = C_m u \quad (1.1)$$

En dérivant l'équation (1.1) par rapport au temps nous obtenons,

$$\frac{dq}{dt} = C_m \frac{du}{dt} = -I_{ion} \quad (1.2)$$

où I_{ion} représente la somme de tous les courants ioniques au travers de la membrane cellulaire. L'équation (1.2) constitue la base des modèles physiologiques qui décrivent l'activité électrique des cellules cardiaques. Pour les cellules excitables (tissus myocardique, nodal et conducteur), il existe deux types de potentiel : le potentiel de repos et le potentiel d'action. Pour décrire plus facilement le parcours d'un potentiel membranaire au cours du temps, on distingue quatre phases numérotées de 1 à 4 [9]. Les phases 1, 2 et 3 appartiennent au potentiel d'action. La phase 4 termine la période réfractaire (cette période comprise entre la fin de la dépolarisation et le moment où la cellule est excitable à nouveau) de la cellule, c'est ce que nous appellerons plus tard la période de recouvrement (voir Fig. 1.1). Plus précisément, on a :

- phase 1 : Phase de dépolarisation, elle correspond à une inversion du potentiel de la cellule de quelque dizaines de mV et de l'ordre de la milliseconde, excepté pour les cellules nodales qui ont une phase 1 beaucoup plus lente. On la caractérise par une pente $\frac{du}{dt}$ maximale. Durant cette phase, le potentiel membranaire augmente de sa valeur de repos jusqu'à sa valeur maximale.

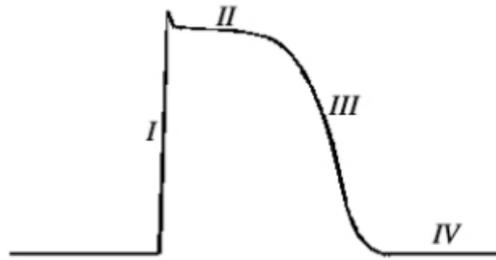


FIGURE 1.1 – Profil du potentiel d'action. Source : [9]

- phase 2 : Phase du plateau, elle est caractérisée par un plateau plus ou moins plat selon le tissu cardiaque et l'espèce animale. C'est la phase durant laquelle le cœur se contracte.
- phase 3 : Phase de repolarisation, elle correspond au retour relativement rapide du potentiel membranaire à sa valeur de repos.
- phase 4 : Phase de recouvrement, elle permet aux quantités auxiliaires (conductions ioniques, canaux ioniques, etc) de retrouver leur état d'équilibre avant que la cellule soit à nouveau excitable.

Le potentiel d'action reflète l'excitabilité des cellules cardiaques. Il est le résultat des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire à travers des canaux contrôlés par des portes d'activation et d'inactivation.

Le mécanisme de conduction

L'onde du potentiel d'action cardiaque se propage dans tout le cœur en suivant le parcours schématique suivant (voir Fig. 1.2) :

- Initiation dans le nœud sinusal ;
- propagation dans les oreillettes, droite puis gauche ;
- passage par le nœud atrio-ventriculaire ;
- propagation dans les fibres de conduction rapide ;
- propagation dans les ventricules.

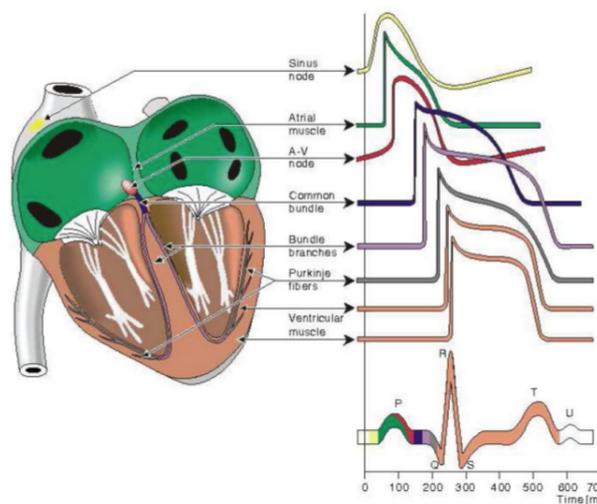


FIGURE 1.2 – Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque dans diverses régions du cœur. Tracé d'un ECG représentant l'activité électrique cardiaque globale. Source : [41]

La fonction d'excitabilité du cœur débute au niveau du nœud sinusal, logé en haut de l'oreillette droite, qui constitue le pacemaker naturel du cœur. La propagation de l'excitation s'étend à partir de ce point aux deux oreillettes, droite puis gauche. Elle atteint le nœud atrio-ventriculaire et aboutit, après avoir cheminé le long du faisceau de His [30] et de ses deux branches, au réseau de Purkinje qui conduit l'excitation au myocarde ventriculaire. Là, elle parcourt le myocarde de l'intérieur vers l'extérieur et de la pointe jusqu'à la base. Il est à noter que le profil du potentiel d'action est différent selon la classe de cellules cardiaques considérée, cela est dû au fait que les durées des phases du potentiel d'action sont différentes suivant les cellules cardiaques (voir Fig. 1.2).

L'excitation normale du cœur est assurée par le nœud sinusal (rythme sinusal : 60-100 battements/min). Ceci tient au fait que les autres parties du cœur, même si elles sont parfois auto-excitables, ont une fréquence naturelle propre plus basse que celle du nœud sinusal (à cause de leurs prépotentiel et repolarisation plus lents). Si la propagation de l'impulsion sinusale se trouve interrompue, la fréquence propre des parties distales du système excitateur et conducteur va s'imposer ; le cœur bat alors au rythme du nœud A-V (40-55 battements/min), ou à une fréquence encore plus basse fixée par un pacemaker ventriculaire dit tertiaire (25-40 battements/min) [30].

L'ensemble des activités électriques représentées par chacun des potentiels d'action cellulaires constitue l'activité électrique cardiaque globale. Elle est représentée, à l'échelle de l'organe entier (le cœur), par un tracé appelé électrocardiogramme ou ECG. La courbe de l'ECG peut renseigner sur la position du cœur, la fréquence cardiaque, la genèse et le rythme des excitations, ainsi que sur les perturbations éventuelles, mais il n'apporte aucune information directe sur la contraction, ni sur la fonction du cœur.

1.1 Contexte de la thèse

La cellule cardiaque, structure biologique de base de l'organe cœur, représente un système dynamique très complexe, notamment en ce qui a trait aux échanges d'ions à travers la membrane cellulaire et à la différence de potentiel régissant l'onde électrique dans le cœur. Les modèles qui existent dans la littérature (une excellente base de données des modèles les plus connus est disponible à [40]), quoique précis, complets et prédictifs, sont représentés par des systèmes d'équations différentielles faisant intervenir un grand nombre de variables et de paramètres physiologiques ou non. Par ailleurs, chaque modèle reconstitue l'activité électrique d'un seul type de cellule cardiaque, alors qu'il existe une variété de cellules (oreillette, ventricule, fibres de Purkinje, etc). Les modèles ioniques sont utilisés notamment pour d'écrire l'évolution du potentiel électrique à travers les membranes des cellules cardiaques mais aussi le passage des ions à travers la membrane cellulaire.

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes d'identification de paramètres pour les modèles d'équations différentielles ordinaires (EDO) [13, 39, 42, 43]. Peu de ces méthodes ont été utilisées de façon rigoureuse pour ajuster les paramètres et comparer les modèles ioniques cardiaques. Dans le contexte de la thèse, nous voulons identifier des modèles ioniques de l'activité électrique cardiaque cellulaire dont la structure est moins complexe (dits modèles réduits) et leurs paramètres sans pour autant affecter le caractère réaliste (physiologique) et prédictif des solutions. Nos modèles réduits devront décrire adéquatement l'évolution du potentiel électrique à travers les membranes des cellules cardiaques. Ces modèles peuvent toutefois déterminer les principales caractéristiques du potentiel d'action, à savoir la durée du potentiel d'action (APD), le temps de dépolarisation (DT), le temps de repolarisation (RT), etc.

Dans ce travail, nous allons développer des méthodes d'optimisation pour recouvrir les caractéristiques spécifiques (APD, DT et RT) en identifiant les valeurs que doivent prendre les paramètres de quelques modèles ioniques, notamment, les modèles de Mitchell-Schaeffer (standard, régularisé, monodomaine et modifié), de Aliev-Panfilov, et de Fenton-Karma. Les solutions de ces modèles seront obtenues numériquement avec le logiciel *Scilab*. D'autres méthodes d'optimisations seront aussi développées pour ajuster les paramètres afin de comparer ces modèles ioniques pour retrouver la forme

du potentiel d'action. Enfin ces méthodes d'optimisation seront appliquées pour reproduire le potentiel d'action dans trois milieux du cœur : les oreillettes, fibres de Purkinje et ventricules cardiaques.

1.2 Aperçu du travail

Dans le but d'identifier les paramètres dans les modèles ioniques en électrophysiologie cardiaque, les étapes de notre travail se présentent comme suit :

- Au chapitre 2, nous avons brièvement présenté le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard [7], et fait une étude asymptotique dudit modèle puis nous avons utilisé la méthode numérique d'Adams prédicteur-correcteur pour le résoudre. Ensuite, nous avons fait des analyses pour étudier la sensibilité des durées de chaque phase du potentiel d'action en fonction du pas de temps de la solution numérique, des seuils du potentiel d'action et des paramètres du modèle. Nous avons introduit le problème d'optimisation servant à identifier les paramètres, tout en explicitant la méthode numérique utilisée dans la résolution du problème, en particulier la méthode de Nelder-Mead qui nous a permis d'identifier les paramètres du modèle. Nous avons fait des tests pour valider la méthode de résolution du problème et considéré des applications de l'identification de paramètres dans plusieurs tissus cardiaques. Nous avons présenté le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé [16], puis nous avons étudié l'influence qu'a le paramètre de régularisation k sur les durées du potentiel d'action. Enfin, nous avons fait une analyse de sensibilité des dérivées des variables du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé suivant les paramètres $\tau = [\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}]$ du modèle.
- Au chapitre 3, nous avons présenté le modèle de Mitchell-Schaeffer avec terme de conduction spatiale, les méthodes numériques utilisées pour sa résolution et pour le calcul de la vitesse de l'onde. Nous avons aussi étudié la sensibilité des durées de phase du potentiel d'action et de la vitesse de conduction par rapport à la conductance σ . Nous avons montré la non différentiabilité de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer par rapport à la conductance σ . Nous avons introduit le problème d'optimisation servant à identifier la conductance σ , tout en explicitant la méthode numérique utilisée dans la résolution du problème, en particulier la méthode du nombre d'or qui nous a permis d'identifier la conductance du modèle. Nous avons fait des tests pour valider la méthode de résolution du problème et considéré des applications dans trois différentes régions du tissu cardiaque : les oreillettes, les fibres de Purkinje et les ventricules.
- Au chapitre 4, nous avons présenté un nouveau problème d'optimisation servant à retrouver la forme que prend le potentiel trans-membrane au cours du temps lors d'un battement cardiaque. Ensuite nous avons déterminé la méthode numérique utilisée pour résoudre ce problème d'identification et fait des tests de validation de la méthode numérique proposée. Nous avons présenté et résolu quelques modèles ioniques usuels en ordre croissant de complexité, soit le modèle de Aliev-Panfilov, le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié et le modèle de Fenton-Karma dans le but de produire un potentiel d'action. Nous avons montré l'ajustement du modèle de Aliev-Panfilov pour retrouver quasi-parfaitement la forme de l'onde prédite par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard, et ce dans trois régions différentes du cœur, le ventricule, les fibres de Purkinje et les oreillettes. Nous avons cherché à comparer les modèles ioniques de Aliev-Panfilov à celui de Mitchell-Schaeffer standard, de Fenton-Karma à celui de Mitchell-Schaeffer standard, de Mitchell Schaeffer standard à celui de Beeler-Reuter et de Mitchell-Schaeffer modifié à celui de Beeler-Reuter. Enfin, nous avons réalisé des simulations numériques pour ajuster les paramètres des modèles de Mitchell-Schaeffer standard et Aliev-Panfilov pour retrouver la forme du potentiel d'action obtenu à partir des données expérimentales du potentiel cardiaque obtenu par fluorescence sur des porcs au laboratoire de Biophysique Médicale de l'Université

de Toronto, Canada.

Chapitre 2

Problème d'identification des paramètres en 0D

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord le modèle de Mitchell-Schaeffer standard, puis nous résumons l'étude asymptotique du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Nous analysons les sensibilités des durées de phase du potentiel cardiaque suivant les paramètres du modèle, ensuite nous posons le problème d'identification des paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Nous présentons le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé, puis une étude sur un choix judicieux du paramètre de régularisation k défini dans le modèle. Nous calculons analytiquement la sensibilité des solutions du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé. Enfin, nous appliquons la méthode de Nelder-Mead pour identifier les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer dans différents tissus cardiaques : les ventricules, les fibres de Purkinje et les oreillettes.

2.1 Modèle de Mitchell-Schaeffer standard

Le modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7] est un modèle ionique simple, composé de deux équations différentielles ordinaires, qui décrivent la dynamique du potentiel trans-membrane u et de la variable de porte v d'une cellule cardiaque :

$$\frac{du}{dt} = f(u, v) + I_{stim}(t), \quad \text{avec} \quad f(u, v) = \frac{1}{\tau_{in}}vu^2(1 - u) - \frac{1}{\tau_{out}}u, \quad (2.1)$$

$$\frac{dv}{dt} = g(u, v), \quad \text{avec} \quad g(u, v) = \begin{cases} \frac{1 - v}{\tau_{open}}, & \text{si } u < u_{gate}, \\ \frac{-v}{\tau_{close}}, & \text{si } u \geq u_{gate}. \end{cases} \quad (2.2)$$

$$\tau_{in} = 0.3\text{ms}, \quad \tau_{out} = 6\text{ms}, \quad \tau_{open} = 130\text{ms}, \quad \tau_{close} = 150\text{ms}, \quad u_{gate} = 0.13.$$

Le Modèle de Mitchell-Schaeffer est caractérisé par trois courants I_{in} , I_{out} et I_{stim} qui représentent les courants entrant, sortant et de stimulation, respectivement, tels que :

- I_{in} caractérise tous les courants qui tendent à dépolariser la membrane, dont les courants induits par le passage des ions Na^+ et Ca^{2+} du milieu extra-cellulaire vers le milieu intra-cellulaire. Il est défini par : $I_{in} = \frac{vc(u)}{\tau_{in}}$ où la fonction cubique $c(u) = u^2(1 - u)$ décrit le caractère voltage-dépendant du courant entrant, et la variable de porte v contrôle l'ouverture et la fermeture du canal d'entrée des ions.

- I_{out} caractérise tous les courants qui tendent à repolariser la membrane, dont le courant induit par le passage d'ions K^+ du milieu intra-cellulaire vers le milieu extra-cellulaire. Il est défini par $I_{out} = -\frac{u}{\tau_{out}}$. Ce courant n'est pas contrôlé par la variable de porte et son intensité est pondérée par la constante temps τ_{out} qui a un lien avec la durée de la phase de repolarisation.
- I_{stim} caractérise un courant externe isolé ou de type train d'impulsions, produit par une électrode de stimulation.

La dynamique de la variable de porte dépend du potentiel seuil u_{gate} et de deux constantes de temps, τ_{open} et τ_{close} , qui contrôlent les durées de phase du plateau et du recouvrement, respectivement.

2.1.1 Comportement asymptotique

On fait l'hypothèse suivante comme dans [7] : $\tau_{in} \ll \tau_{out} \ll \tau_{open}, \tau_{close}$. La dynamique de la variable u est plus rapide que celle de la variable v . Par ailleurs, l'allure des trajectoires dans le plan de phase (u, v) et par conséquent, l'allure du potentiel d'action correspondant sont largement déterminées par les nullclines $f(u, v) = 0$ et $g(u, v) = 0$, et de leurs intersections qui représentent les points d'équilibres. En posant $I_{stim}(t) = 0$ et pour $u \neq 0$, nous utilisons l'équation de la nullcline $f(u, v) = 0$ pour calculer v en fonction de u ,

$$v = \frac{\tau_{in} u}{\tau_{out} c(u)} = \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \frac{1}{u(1-u)}, \quad (2.3)$$

ou pour calculer u en fonction de v ,

$$u = u_{\pm}(v) = \frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{1}{4} - \frac{\tau_{in}}{\tau_{out} v}}. \quad (2.4)$$

Notons que $\frac{du}{dt}$ est positive pour $u_-(v) < u < u_+(v)$ et négative pour $u < u_-(v)$ ou $u > u_+(v)$. La valeur minimum de v , qui satisfait les équations (2.3) et (2.4) de la nullcline, est défini par : $v_{min} = 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}$. En utilisant l'équation de la nullcline pour (2.2), soit $g(u, v) = 0$, nous calculons pour la variable v :

$$v = \begin{cases} 1 & \text{si } u < u_{gate}, \\ 0 & \text{si } u \geq u_{gate}. \end{cases} \quad (2.5)$$

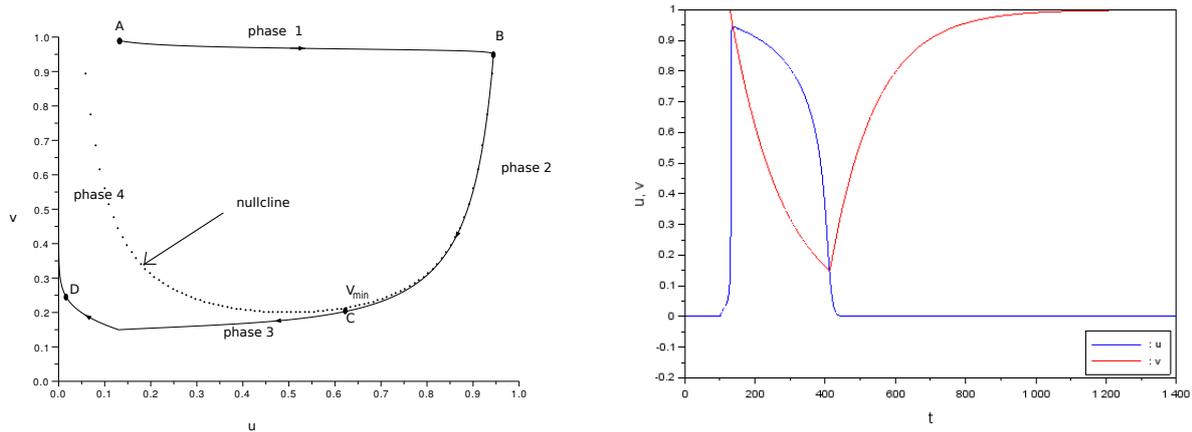


FIGURE 2.1 – A gauche : Représentation, dans le plan de phase (u, v) , des nullclines et d'une trajectoire solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard en réponse au courant de stimulation $I_{stim}(t) = 0.004$ pour $t \in [100, 150]$, et zero partout ailleurs. A droite : le tracé du potentiel d'action et de la variable de porte en fonction du temps suite à la même stimulation. $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_{gate} = 0.13$.

Pour décrire le parcours du potentiel membranaire au cours du temps, on distingue quatre phases numérotées de 1 à 4. Les phases 1, 2 et 3 appartiennent au potentiel d'action, tandis que la phase 4 termine la période réfractaire de la cellule.

- Phase 1 : Après excitation, I_{in} domine I_{out} , et le potentiel augmente rapidement jusqu'à atteindre la valeur de la nullcline $u \simeq u_+(1)$. Cette phase se déroule selon une échelle de temps de l'ordre de τ_{in} . La variation de v , durant cette période, est négligeable. C'est la phase de dépolarisation.
- Phase 2 : La porte se ferme progressivement ($u \geq u_{gate}$), le potentiel suit son parcours près de la nullcline $f(u, v) = 0$, ce qui se traduit par un équilibre entre le courant entrant et le courant sortant, donc $u(t) \simeq u_+(v(t))$. Cette phase se déroule selon une échelle de temps de l'ordre de τ_{close} . C'est la phase du plateau pendant laquelle la cellule cardiaque est excitée et se contracte.
- Phase 3 : Lorsque la variable de porte atteint la valeur v_{min} , la courbe solution quitte la nullcline $f(u, v) = 0$. Par conséquent, I_{out} domine I_{in} et le potentiel décroît vers le potentiel de repos $u = 0$. Cette phase se déroule selon une échelle de temps de l'ordre de τ_{out} . C'est la phase de repolarisation.
- Phase 4 : Le potentiel u s'approche de la valeur d'équilibre et la porte se réactive lentement ($u < u_{gate}$). Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{open} . C'est la fin de la période réfractaire que nous appellerons période de recouvrement.

2.1.2 Méthodes numériques utilisées

Le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer [7] est un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) non linéaires. Les méthodes numériques que nous avons utilisées pour résoudre ces EDO et calculer les différentes phases des durées du potentiel électrique comportent les étapes suivantes :

- Faire appel à la fonction *ode* de *Scilab* qui utilise la méthode d'Adams prédicteur-correcteur pour résoudre l'équation de Mitchell-Schaeffer, pour t allant de 0 à T . On note $(u_0, v_0)^T$ la condition initiale. On obtient une solution aux instants $t_j = j\beta$, $j = 0, 1, \dots, N$. Le pas de

discrétisation noté β est donné par $\beta = \frac{T}{N}$. Nous avons fixé $T = 1400ms$ et $\beta = 0.01ms$. La méthode d'Adams prédicteur-correcteur [31], est une combinaison de deux méthodes (formules d'Adams ouvertes et formules d'Adams fermées). Soit l'équation différentielle suivante :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = f(y, t), \\ y(0) = y_0. \end{cases} \quad (2.6)$$

Formules d'Adams ouvertes [31] :

Le développement en série de Taylor autour de t donne :

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \Delta t \frac{dy}{dt} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \frac{d^2y}{dt^2} + \frac{(\Delta t)^3}{6} \frac{d^3y}{dt^3} + \dots + \frac{(\Delta t)^n}{n!} \frac{d^ny}{dt^n}$$

Dans l'équation différentielle (2.6), on a :

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = y'(t) = f(y, t), \\ \frac{d^2y}{dt^2} = y''(t) = f'(y, t), \\ \vdots \\ \frac{d^ny}{dt^n} = y^{(n)}(t) = f^{(n)}(y, t), \end{cases} \quad (2.7)$$

c'est à dire :

$$y_{i+1} = y_i + \Delta t f_i + \frac{(\Delta t)^2}{2} f'_i + \frac{(\Delta t)^3}{6} f''_i + \dots + \frac{(\Delta t)^n}{n!} f_i^{(n-1)}. \quad (2.8)$$

Dans ces équations, $f^{(n)}$ dénote la n-ième dérivée totale de f par rapport à t . Dans l'équation (2.8), lorsqu'on garde les deux premiers termes (à l'ordre un) :

$$y_{i+1} = y_i + \Delta t f_i.$$

C'est la formule d'Adams ouverte d'ordre un. Lorsqu'on conserve les quatre premiers termes de l'équation (2.8) :

$$y_{i+1} = y_i + \Delta t f_i + \frac{(\Delta t)^2}{2} f'_i + \frac{(\Delta t)^3}{6} f''_i + 0(\Delta t)^4.$$

et qu'on exprime f'_i et f''_i par leurs formules obtenues à partir des différences finies à gauche, on trouve :

$$\begin{cases} f'_i = \frac{f_i - f_{i-1}}{\Delta t} + \frac{\Delta t}{2} f''_i + 0(\Delta t)^2, \\ f''_i = \frac{f_i - 2f_{i-1} + f_{i-2}}{(\Delta t)^2} + 0(\Delta t), \end{cases} \quad (2.9)$$

où $f_i = f(y_i, t_i)$, $i = 0, 1, \dots, N$.

Après regroupement des termes on obtient : $y_{i+1} = y_i + \frac{\Delta t}{12} (23f_i - 16f_{i-1} + 5f_{i-2}) + 0(\Delta t)^4$

C'est la formule d'Adams ouverte d'ordre 3.

La formule la plus utilisée (comme dans notre cas) est celle d'ordre 4 donnée par :

$$y_{i+1} = y_i + \frac{\Delta t}{24} (55f_i - 59f_{i-1} + 37f_{i-2} - 9f_{i-3}) + 0(\Delta t)^5. \quad (2.10)$$

Formules d'Adams fermées [31] :

Dans ces formules, on utilise le développement en série de Taylor vers l'arrière :

$$y(t) = y(t+\Delta t-\Delta t) = y(t+\Delta t) - \Delta t y'(t+\Delta t) + \frac{(\Delta t)^2}{2} y''(t+\Delta t) + \dots + (-1)^n \frac{(\Delta t)^n}{n!} y^{(n)}(t+\Delta t).$$

Dans ce développement en série de Taylor, on remarque :

$$\begin{cases} y' = f, \\ y'' = f', \\ \vdots \\ y^{(n)} = f^{(n)}. \end{cases} \quad (2.11)$$

D'où pour $t = t_i$, on a :

$$y_i = y_{i+1} - \Delta t f_{i+1} + \frac{(\Delta t)^2}{2} f'_{i+1} - \frac{(\Delta t)^3}{3!} f''_{i+1} + \frac{(\Delta t)^4}{4!} f'_{i+1} + \dots + (-1)^n \frac{(\Delta t)^n}{n!} f_{i+1}^{(n-1)}.$$

Ainsi, on obtient :

$$y_{i+1} = y_i + \Delta t f_{i+1} - \frac{(\Delta t)^2}{2} f'_{i+1} + \frac{(\Delta t)^3}{3!} f''_{i+1} - \frac{(\Delta t)^4}{4!} f'_{i+1} + \dots + (-1)^{n+1} \frac{(\Delta t)^n}{n!} f_{i+1}^{(n-1)}.$$

C'est la formule fermée d'Adams car pour obtenir l'inconnue y_{i+1} , il faut calculer $f_{i+1} = f(y_{i+1}, t_{i+1})$ qui dépend lui-même en générale de y_{i+1} . On utilise donc une méthode itérative. Pour cela, on injecte une première valeur estimée $y_{i+1}^{(0)}$ de y_{i+1} . On obtient alors une nouvelle valeur $y_{i+1}^{(1)}$:

$$y_{i+1}^{(1)} = y_i + \Delta t f(y_{i+1}^{(0)}, t_{i+1})$$

(pour l'ordre un par exemple) ensuite, on injecte $y_{i+1}^{(1)}$ pour calculer $y_{i+1}^{(2)}$. On arrête les calculs quand la convergence est réalisée. La formule fermée d'Adams d'ordre 4 est donnée par :

$$y_{i+1} = y_i + \frac{\Delta t}{24} (9f_{i+1} + 19f_i - 5f_{i-1} + f_{i-2}) + 0(\Delta t)^5 \quad (2.12)$$

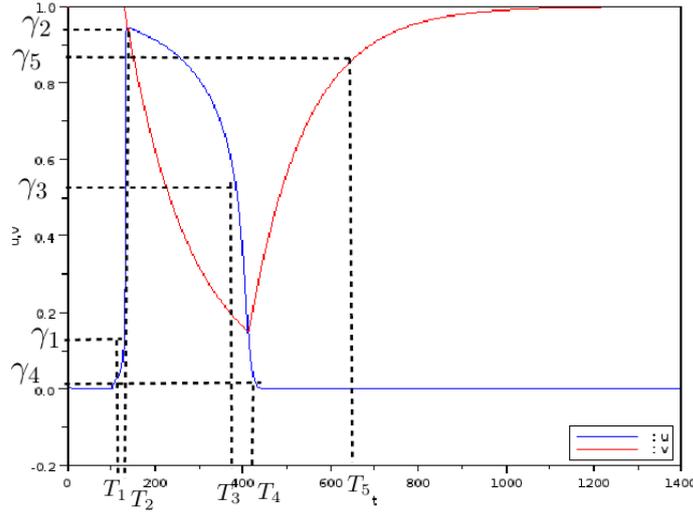
Dans la méthode d'Adams prédicteur-correcteur, il suffit de trouver une valeur estimée $y_{i+1}^{(0)}$ proche de la solution finale y_{i+1} . Le prédicteur $y_{i+1}^{(0)}$ est obtenu par une formule ouverte de même ordre. Cette valeur $y_{i+1}^{(0)}$ est introduite dans la méthode d'Adams à formule fermée. Ceci permet d'accélérer la convergence vers la solution.

- Nous avons défini une fonction dans *Scilab*, que nous avons appelé `findtimes` et qui utilise la méthode d'interpolation linéaire pour déterminer les durées de chaque phase du potentiel d'action, notée :

$$\Delta T_i = T_i - T_{i-1}, \quad i = 1, \dots, 5,$$

où les T_i représentent les temps correspondant aux seuils du potentiel. Les seuils γ_i , $i = 1, \dots, 4$, sont choisis de telle manière que $u(T_i) = \gamma_i$. Le seuil γ_5 est sur la variable de porte v , durant la phase de recouvrement, soit $v(T_5) = \gamma_5$. Et $T_2 = \arg \max_t u(t)$ est la valeur de temps où le potentiel trans-membrane atteint sa valeur maximale.

Pour déterminer les temps correspondant aux seuils du potentiel d'action, nous identifions des intervalles de temps notés $I = [t_{j-1}, t_j]$, contenant les temps T_i . On a alors des intervalles


 FIGURE 2.2 – Les seuils γ_i et les temps T_i du potentiel d'action

$[u(t_{j-1}), u(t_j)]$ contenant les seuils γ_i du potentiel d'action. En utilisant la méthode d'interpolation linéaire, on obtient :

$$\begin{cases} \gamma_i = \frac{u(t_{j-1}) - u(t_j)}{t_{j-1} - t_j} T_i + \frac{t_{j-1} u(t_j) - t_j u(t_{j-1})}{t_{j-1} - t_j}, \text{ avec } i = 1, 3, 4, \\ \gamma_5 = \frac{v(t_{j-1}) - v(t_j)}{t_{j-1} - t_j} T_5 + \frac{t_{j-1} v(t_j) - t_j v(t_{j-1})}{t_{j-1} - t_j}, \\ \gamma_2 = \max_t(u(t)). \end{cases} \quad (2.13)$$

En inversant les équations (2.13), on obtient, les temps correspondant aux seuils du potentiel membranaire :

$$\begin{cases} T_i = t_{j-1} + \frac{t_j - t_{j-1}}{u(t_j) - u(t_{j-1})} (\gamma_i - u(t_{j-1})), \text{ avec } i = 1, 2, 3, \\ T_5 = t_{j-1} + \frac{t_j - t_{j-1}}{v(t_j) - v(t_{j-1})} (\gamma_5 - v(t_{j-1})), \\ T_2 = \arg \max_t u(t). \end{cases} \quad (2.14)$$

2.2 Analyse de sensibilité des durées des phases

Pour étudier la sensibilité des durées des phases ($\Delta T_i = T_i - T_{i-1}$, $i = 1, 2, 3, 4, 5$), nous avons fait une étude quantitative sur les paramètres numériques et physiques, soit par rapport au pas du maillage noté β , aux seuils du potentiel noté γ_i , $i = 1, 2, 3, 4, 5$, et aux paramètres τ_{in} , τ_{out} , τ_{open} , τ_{close} , u_{gate} du modèle de Mitchell-Schaeffer standard[7], en les faisant varier séparément. Les durées des phases du potentiel ont été déterminées avec précision par la méthode d'interpolation linéaire.

2.2.1 Sensibilité des durées des phases suivant le pas du maillage

Nous voulons déterminer le pas β du maillage, pour avoir suffisamment de précision dans le calcul des temps T_i . Le tableau 2.1 donne les valeurs de durée de chaque phase du potentiel d'action en modifiant le paramètre β défini comme le pas du maillage lors de la résolution numérique du modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard[7], voir section (1.1) pour la définition de β .

TABLE 2.1 – Durées ΔT_i des phases du potentiel d'action en fonction des variations du pas β du maillage : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$, $\gamma_1 = 0.13$, $\gamma_2 = 0.95$, $\gamma_3 = 0.5$, $\gamma_4 = 0.05$, $\gamma_5 = 0.9$.

β	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
0.005	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
0.01	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
0.05	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
0.1	6.9	251.45497	34.312128	270.42654
0.5	6.9	251.45497	34.312128	270.42654

A partir de $\beta = 0.05$, tous les chiffres affichés sont significatifs. Dorénavant pour le reste des calculs, nous travaillerons avec $\beta = 0.01$, pour garantir une précision suffisante dans le calcul des temps T_i , $i = 1, 2, \dots, 5$.

2.2.2 Sensibilité des durées des phases suivant les seuils du potentiel

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport aux seuils γ_i pour déterminer l'influence des seuils sur la durée des phases. Comme le choix des seuils γ_i du potentiel d'action est fait de façon relativement arbitraire, il est intéressant de voir comment l'un ou l'autre choix des γ_i influence les valeurs des durées ΔT_i . Le tableau 2.2 donne les valeurs des durées de chaque phase du potentiel d'action en modifiant les seuils γ_i , $i = 1, 2, 3, 4, 5$. Nous avons fait varier les seuils du potentiel d'action par rapport à leurs valeurs de base, par exemple pour -10% on a : $\gamma_1 = 0.117$, $\gamma_3 = 0.45$, $\gamma_4 = 0.045$, $\gamma_5 = 0.81$. A partir de 0% jusqu'à $+40\%$ les calculs ont été faits pour $\gamma_5 = 0.9$, puisque cela n'a aucun sens de prendre $\gamma_5 \geq 1$.

TABLE 2.2 – Durées ΔT_i des phases en fonction des variations des seuils du potentiel d'action : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$, $\beta = 0.01$. Les valeurs de bases (0%) des seuils sont : $\gamma_1 = 0.13$, $\gamma_2 = 0.95$, $\gamma_3 = 0.5$, $\gamma_4 = 0.05$, $\gamma_5 = 0.9$

Seuils	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-40%	9.69	267.65168	21.78549	68.399187
-20%	7.77	260.82738	26.592239	134.95353
-10%	7.17	256.60138	29.968796	186.2125
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
$+10\%$	6.33	245.10995	39.975746	271.13798
$+20\%$	6.02	236.9876	47.438088	271.79799
$+40\%$	5.54	212.70577	70.523372	272.99453

Les variations des seuils du potentiel d'action entraînent pour les durées :

- ΔT_1 une variation maximale de $+44.7\%$ en dessous de la valeur de base (0%) et de -17.4% au dessus de la valeur de base. Comme la phase de dépolarisation est très courte, le choix du seuil induit un écart relatif important sur ΔT_1 . Toutefois l'écart absolu n'est au plus que de 3ms entre $\pm 40\%$ et la valeur de base (0%),

- ΔT_2 une variation maximale de +6.4% en dessous de la valeur de base (0%) et de -15.4% au dessus de la valeur de base. Le plateau est une phase longue, donc l'erreur relative est généralement plus faible,
- ΔT_3 une variation maximale de -36.5% en dessous de la valeur de base (0%) et de +105.5% au dessus de la valeur de base. La repolarisation étant une phase courte, l'erreur relative est grande. Néanmoins, en comparaison de la dépolarisation qui est aussi une phase courte, l'erreur est bien plus grande. Le choix du seuil γ_3 délimitant le plateau et la dépolarisation explique cette grande variation.
- ΔT_4 une variation maximale de -74.7% en dessous de la valeur de base (0%) et de +0.9% au dessus de la valeur de base. Rappelons que $\gamma_5 = 0.9$ de +10% à +40%, d'où la faible erreur relative au dessus de la valeur de base. Notons que le retour à l'équilibre prend un temps infini, donc ΔT_4 tend vers l'infini lorsque γ_5 tend vers 1^- . Ainsi ΔT_4 qui correspond à une phase longue est entachée d'une grande erreur.

2.2.3 Sensibilité des durées des phases suivant les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer

Dans cette section, nous allons étudier la sensibilité des durées des phases du potentiel d'action en fonction des paramètres du modèle un à la fois, en fixant les autres paramètres à leurs valeurs de base, et chercher à déterminer les durées des phases accessibles lorsqu'on fait varier les paramètres. Le pas β est fixé à 0.01 et $\gamma_1 = 0.13$, $\gamma_2 = 0.95$, $\gamma_3 = 0.5$, $\gamma_4 = 0.05$, $\gamma_5 = 0.9$, pour tous les calculs ci-dessous.

2.2.4 Sensibilité suivant τ_{in}

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport au paramètre τ_{in} , pour déterminer l'influence du paramètre τ_{in} sur la durée des phases du potentiel d'action. Le tableau 2.3 donne les valeurs des durées de chaque phase du potentiel d'action en modifiant le paramètre τ_{in} défini dans le modèle de Mitchell-Schaeffer[7]. Les variations de τ_{in} ont été faites par rapport à sa valeur de base $\tau_{in} = 0.3$, par exemple pour +10% sa valeur est $\tau_{in} = 0.33$.

TABLE 2.3 – Durées ΔT_i en fonction des variations de τ_{in} : $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$. La valeur de base de τ_{in} est 0.3.

τ_{in}	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-40%	3.85	330.9633	34.612815	278.98478
-20%	5.22	286.44516	34.41973	274.82382
-10%	5.95	268.04795	34.359173	272.65143
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
+10%	7.5	236.39056	34.274113	268.15208
+20%	8.35	222.489	34.243108	265.82879
+40%	10.87	196.84546	34.195314	261.0362

La variation de τ_{in} influence principalement la durée ΔT_1 de la phase 1 du potentiel d'action, car cette phase à lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{in} (voir section 2.2), dans une moindre mesure (en erreur relative) ΔT_2 de la phase 2 du potentiel d'action, très légèrement ΔT_3 de la phase 3 du potentiel d'action et ΔT_4 de la période de recouvrement. Les valeurs accessibles des durées pour ΔT_1 sont aisément comprises entre 2 et 12 ms.

2.2.5 Sensibilité suivant τ_{out}

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport au paramètre τ_{out} , pour déterminer l'influence du paramètre τ_{out} sur la durée des phases du potentiel d'action. Le tableau 2.4 donne les valeurs de durée de chaque phase du potentiel d'action en modifiant le paramètre τ_{out} défini dans le modèle de Mitchell-Schaeffer[7]. Les variations de τ_{out} ont été faites par rapport à sa valeur de base $\tau_{out} = 6$, par exemple pour -10% sa valeur est $\tau_{out} = 5.4$.

TABLE 2.4 – Durées ΔT_i des phases du potentiel d'action en fonction des variations de τ_{out} : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$. La valeur de base de τ_{out} est 6.

τ_{out}	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-10%	6.89	234.38275	31.742194	268.14956
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
$+10\%$	6.58	266.98836	36.837372	272.05284
$+20\%$	6.48	281.1824	39.330014	273.19953
$+40\%$	6.34	306.45239	44.258488	274.46392

Comme énoncé ci-dessus, la variation de τ_{out} influence la durée des phases 2, 3 du potentiel d'action. La phase 4 de la période réfractaire et la phase 1 sont très légèrement affectées. Les valeurs accessibles des durées sont comprises entre 30 et 50 ms pour la phase 3, et entre 200 et 300 ms pour la phase 2.

2.2.6 Sensibilité suivant τ_{open}

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport au paramètre τ_{open} , pour déterminer l'influence du paramètre τ_{open} sur la durée des phases du potentiel d'action. Le tableau 2.5 donne les valeurs des durées de chaque phase du potentiel membranaire en modifiant le paramètre τ_{open} défini dans le modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7]. Les variations de τ_{open} ont été faites par rapport à sa valeur de base $\tau_{open} = 130$, par exemple pour -10% sa valeur est $\tau_{open} = 117$.

TABLE 2.5 – Durées ΔT_i en fonction des variations de τ_{open} : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$. La valeur de base de τ_{open} est 130

τ_{open}	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-40%	6.71	251.48504	34.556803	158.89107
-20%	6.71	251.48504	34.401135	214.69213
-10%	6.71	251.48504	34.351213	242.56469
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
$+10\%$	6.71	251.48504	34.280253	298.28094
$+20\%$	6.71	251.48504	34.25413	326.12985
$+40\%$	6.71	251.48504	34.213605	381.81576

La variation de τ_{open} influence principalement la durée ΔT_4 de la phase 4, très peu la durée ΔT_3 de la phase 3 du potentiel d'action, pas du tout ΔT_1 et ΔT_2 des phases 1 et 2. Les valeurs accessible des durées ΔT_4 sont comprises entre 150 et 400 ms.

2.2.7 Sensibilité suivant τ_{close}

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport au paramètre τ_{close} , pour déterminer l'influence du paramètre τ_{close} sur la durée des phases du potentiel d'action. Le tableau 2.6 donne les valeurs de durée de chaque phase du potentiel membranaire en modifiant le paramètre τ_{close} défini dans le modèle

de Mitchell-Schaeffer standard [7]. Les variations τ_{close} ont été faites par rapport à sa valeur de base $\tau_{close} = 150$, par exemple pour -10% sa valeur est $\tau_{close} = 135$.

TABLE 2.6 – Durées ΔT_i des phases du potentiel membranaire en fonction des variations de τ_{close} : $\tau_{in} = 0.3, \tau_{out} = 6, \tau_{open} = 130, u_g = 0.13$. La valeur de base de τ_{close} est 150.

τ_{close}	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-40%	6.61	152.30799	29.750174	273.15116
-20%	6.66	202.00768	32.233072	271.55176
-10%	6.69	226.7639	33.31323	270.94533
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
$+10\%$	6.73	276.16835	35.242464	269.97665
$+20\%$	6.75	300.81931	36.114937	269.58156
$+40\%$	6.79	350.04062	37.715929	268.91794

La variation de τ_{close} influence principalement la durée ΔT_2 de la phase 2 du potentiel d'action et légèrement les autres phases 1,3,4. Les valeurs accessibles de ΔT_2 sont comprises entre 150 et 350 ms

2.2.8 Sensibilité des durées des phases suivant u_{gate}

Nous faisons une analyse de sensibilité par rapport au paramètre u_{gate} , pour déterminer l'influence du paramètre u_{gate} sur la durée des phases du potentiel d'action. Le tableau 2.7 donne les valeurs de durée de chaque phase du potentiel membranaire en modifiant le paramètre u_{gate} défini dans le modèle de Mitchell-Schaeffer standard[7]. Les variations de u_{gate} ont été faites par rapport à sa valeur de base $u_{gate} = 0.13$, par exemple pour -10% sa valeur est $u_{gate} = 0.117$.

TABLE 2.7 – Durées ΔT_i des phases du potentiel membranaire en fonction des variations de u_{gate} : $\tau_{in} = 0.3, \tau_{out} = 6, \tau_{close} = 130, \tau_{open} = 130$. La valeur de base de u_{gate} est 0.13.

u_{gate}	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
-40%	6.86	248.29014	33.989343	275.59025
-20%	6.76	250.35934	34.115027	272.84834
-10%	6.73	250.9987	34.204112	271.61089
0%	6.71	251.48504	34.311947	270.42669
$+10\%$	6.69	251.87882	34.440374	269.27702
$+20\%$	6.68	252.19572	34.591997	268.14634
$+40\%$	6.66	252.69217	34.979758	265.89015

La variation de u_{gate} influence très peu la durée des phases. Le paramètre u_{gate} contrôle l'excitabilité de la cellule et non la durée des phases. On n'inclura donc pas le paramètre u_{gate} parmi les paramètres τ servant à ajuster la durée des phases dans le problème d'identification de paramètres.

Recommandation

Suite à l'étude de sensibilité des durées phases, nous recommandons pour une bonne précision sur la durée des phases du modèle de Mitchell-Schaeffer standard de prendre le pas de d'interpolation β de la solution à 0.01. Le choix des seuils γ_i est plus arbitraire. Nous avons fixé pour la suite γ_1 à 0.13, γ_2 à 0.96, γ_3 à 0.5, γ_4 à 0.05 et γ_5 à 0.9. On a observé les choses suivantes :

- En ajustant τ_{open} , on contrôle la durée ΔT_4 presque exclusivement pour des valeurs de ΔT_4 entre 150 et 400 ms.

- En ajustant τ_{close} , on change principalement ΔT_2 pour des valeurs comprises entre 150 et 350 ms.
- En ajustant τ_{in} , on influe sur ΔT_1 mais aussi sur ΔT_2 pour des valeurs ΔT_1 entre 3 et 12 ms.
- En ajustant τ_{out} , on influe sur ΔT_2 et ΔT_3 pour des valeurs de ΔT_3 entre 30 et 50ms ;
- u_{gate} a peu d'influence sur les durées.

2.3 Problème d'optimisation pour identifier les paramètres

Dans cette section, nous allons présenter un problème d'optimisation servant à identifier les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7], puis résumer les méthodes numériques utilisées pour résoudre ce problème, notamment la méthode du gradient à pas constant qui malheureusement n'a pas abouti.

2.3.1 Problème d'optimisation

Pour identifier les paramètres dans le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard [7], nous introduisons un problème d'optimisation, faisant intervenir une fonction objective $J = J(\tau)$ qui dépend des carrés des différences des durées numériques et expérimentales des phases. La fonction objective $J = J(\tau)$ est définie comme suit :

$$J(\tau) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^4 (\Delta T_i - \Delta T_i^*)^2, \quad \text{avec } T_i = T_i(\tau) \quad \text{et } \tau = [\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}], \quad (2.15)$$

où $\Delta T_i = T_{i+1} - T_i$ et ΔT_i^* représentent les valeurs des durées numériques et expérimentales des phases, respectivement. On cherche τ^* minimisant $J = J(\tau)$ où u et v sont solutions de

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u, v, \tau) + I_{stim}(t), & \text{avec } u(0) = 0, \\ \frac{dv}{dt} = g(u, v, \tau), & \text{avec } v(0) = 1, \end{cases} \quad (2.16)$$

les T_i sont tels que

$$\begin{cases} u(T_i) = \gamma_i, & i = 1, 3, 4, \quad \gamma_i \text{ seuils donnés,} \\ u(T_2) = \max_t(u(t)), \\ v(T_5) = \gamma_5, & \gamma_5 \text{ donné,} \end{cases} \quad (2.17)$$

et $T_1 < T_2 < \dots < T_5$.

2.3.2 Calcul du gradient

L'idée ici est d'incrémenter un à un les paramètres pour calculer une approximation par la méthode des différences finies des dérivées partielles de $J(\tau)$. τ est tel que :

$$\tau = [\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4],$$

où $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$ représentent respectivement $\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}$ définis dans le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard [7]. Nous utilisons la base canonique dans \mathbb{R}^4 , soit

$$\begin{aligned} e_1 &= (1, 0, 0, 0), \\ e_2 &= (0, 1, 0, 0), \\ e_3 &= (0, 0, 1, 0), \\ e_4 &= (0, 0, 0, 1), \end{aligned}$$

pour déterminer le gradient de $J = J(\tau)$ suivant les paramètres. On a :

$$\nabla J(\tau) = \frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau} = \left(\frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_1}, \frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_2}, \frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_2}, \frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_3}, \frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_4} \right)^T,$$

où ces dérivées partielles sont calculées par une approximation par différences finies avant de pas $h = [h_1, h_2, h_3, h_4]$ données par :

$$\frac{\partial J(\tau)}{\partial \tau_i} \simeq \frac{J(\tau + he_i) - J(\tau)}{h_i} \quad \text{pour } i = 1, 2, 3, 4. \quad (2.18)$$

Le choix des pas $h = [h_1, h_2, h_3, h_4]$ est fait par essais numériques. Nous avons choisi

$$h = [0.0000005, 0.00001, 0.00001, 0.00001],$$

pour assurer la bonne précision sur le calcul du gradient.

2.3.3 Méthode du gradient à pas constant

On se place dans \mathbb{R}^4 , et on cherche à calculer numériquement un τ^* (qui n'est pas forcément unique) tel que :

$$J(\tau^*) = \min_{\tau \in \mathbb{R}^4} J(\tau).$$

Le principe est de construire un algorithme itératif de la forme

$$\tau_{k+1} = \tau_k - \alpha \nabla J(\tau_k),$$

où $-\nabla J(\tau)$ est la direction de plus forte décroissance de J . $\alpha \in \mathbb{R}$ est le pas de la méthode. On choisit un $\tau_0 \in \mathbb{R}^4$ (valeur initiale). Pour $k \in \mathbb{N}$, l'itérée τ_{k+1} est calculée à partir de τ_k par :

$$\begin{cases} \tau_0 & \text{donné dans } \mathbb{R}^4, \\ \tau_{k+1} & = \tau_k - \alpha \nabla J(\tau_k), \\ \alpha \in \mathbb{R} & \text{fixé.} \end{cases} \quad (2.19)$$

Nous n'avons pas pu développer une règle pour le choix du pas h du calcul de gradient en fonction de la valeur de α , et en faisant varier le pas α de la méthode de 10^{-1} à 10^{-9} la méthode du gradient ne convergeait pas.

Nous nous attardons un moment à la différentiabilité de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer pour comprendre les difficultés de convergence de la méthode du gradient.

2.4 Modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé

Nous introduisons une forme régularisée du modèle de Mitchell-Schaeffer pour étudier la différentiable de la solution. Le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé [16] est un modèle ionique simple, comme le modèle de Mitchell Schaeffer standard [7], composé de deux équations différentielles ordinaires, décrivant la dynamique du potentiel d'action u et de la variable de porte v :

$$\frac{du}{dt} = f(u, v) + I_{stim}, \quad \text{avec } f(u, v) = \frac{1}{\tau_{in}} v (u + a)^2 (u - 1) + \frac{1}{\tau_{out}} u, \quad (2.20)$$

$$\frac{dv}{dt} = g(u, v), \quad \text{avec } g(u, v) = \frac{1}{\tau_u} [(1 - s(u; k, u_{gate})) (1 - v) - s(u; k, u_{gate}) v], \quad (2.21)$$

$$\text{où } \tau_u = \tau_{open} + (\tau_{close} - \tau_{open})s(u; k, u_{gate}), \quad (2.22)$$

$$\text{et } s(u; k, u_{gate}) = \frac{1}{2}[1 + \tanh(k(u - u_{gate}))]. \quad (2.23)$$

Le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé [16] présente les mêmes caractéristiques que le modèle Mitchell-Schaeffer standard [7]. La différence entre ces deux modèles est introduite par la présence du paramètre k , qui contrôle la pente de la fonction régulière $s = s(u; k, u_{gate})$ vue comme une fonction de la variable u et correspondant à une fonction de Heaviside régularisée centrée en $u = u_{gate}$.

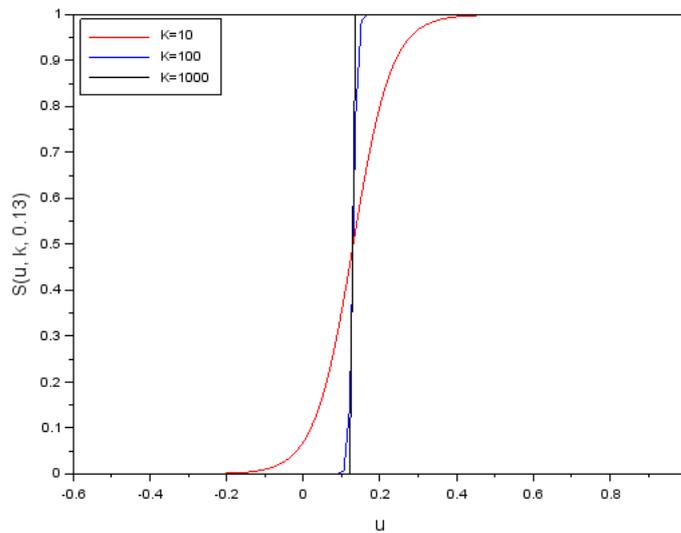


FIGURE 2.3 – Graphe de la fonction régulière $s = s(u; k, u_{gate})$ en fonction de u vue comme une fonction de Heaviside régularisée, pour trois valeurs du paramètre k .

En faisant varier le paramètre k défini dans la fonction régulière $s = s(u; k, u_{gate})$ nous constatons que plus le paramètre k est grand, plus la fonction $s = s(u; k, u_{gate})$ se rapproche de la fonction de Heaviside centrée en $u = u_{gate}$.

2.4.1 Choix du paramètre k défini dans le modèle Mitchell-Schaeffer régularisé

L'idée ici, est de faire une analyse de sensibilité par rapport au paramètre k , pour déterminer l'influence du paramètre k sur la durée des phases du potentiel d'action et chercher à trouver les valeurs du paramètre k qui donneront les durées obtenues avec le modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7]. Le tableau 2.8 donne les valeurs des durées de chaque phase du potentiel d'action en modifiant le paramètre k défini dans le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé [16].

TABLE 2.8 – Durées ΔT_i en fonction des variations du paramètre k : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$, $\gamma_1 = 0.13$, $\gamma_2 = 0.95$, $\gamma_3 = 0.5$, $\gamma_4 = 0.05$, $\gamma_5 = 0.9$, $\beta = 0.01$, $a = 0$.

k	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4
20	6.79	249.8908	34.381561	277.94804
50	6.71	251.32868	34.313677	270.6322
100	6.71	251.43962	34.309012	270.50866
500	6.71	251.47955	34.310777	270.44015
1000	6.71	251.48238	34.311353	270.43323
2500	6.71	251.48402	34.311704	270.42921
∞	6.71	251.48504	34.311947	270.42669

La variation du paramètre k influence dans une certaine mesure toutes les durées de l'onde cardiaque. Pour des valeurs de k supérieures à 50, les durées $\Delta T_1, \Delta T_2, \Delta T_3, \Delta T_4$ se rapprochent des valeurs des durées obtenues avec le modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Donc pour des k supérieurs à 50 les solutions des modèles de Mitchell-Schaeffer standard et régularisé sont très proches.

2.4.2 Calcul analytique de sensibilité

Dans cette section nous chercherons à calculer analytiquement les dérivées directionnelles

$$(\delta u, \delta v) = (\delta u(t), \delta v(t)), \quad t \in [0, T],$$

de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé par rapport dans la direction de l'incrément $\delta\tau$ des paramètres

$$\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \quad \text{et} \quad \tau_{close}.$$

Les fonctions u_τ, v_τ étant définies pour tout $t \in [0, T]$, on cherche à dériver la fonction

$$\tau \longmapsto (u_\tau, v_\tau) \in C^1([0, T], \mathbb{R}^2).$$

Le couple $(u_\tau(t), v_\tau(t))$ est solution de :

$$\begin{cases} \frac{du_\tau(t)}{dt} = f(u_\tau, v_\tau; \tau), \\ \frac{dv_\tau(t)}{dt} = g(u_\tau, v_\tau; \tau), \end{cases} \quad (2.24)$$

avec

$$\begin{cases} u_\tau(0) = 0, \\ v_\tau(0) = 1. \end{cases}$$

En choisissant $\varepsilon > 0$, on a $\delta u = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{u_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - u_\tau}{\varepsilon}$ et $\delta v = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{v_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - v_\tau}{\varepsilon}$, pour $(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau}, v_{\tau+\varepsilon\delta\tau})$ solution du système (2.24) avec τ remplacé par $\tau + \varepsilon\delta\tau$.

En soustrayant les équations (2.24) pour (u_τ, v_τ) et $(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau}, v_{\tau+\varepsilon\delta\tau})$, on obtient :

$$\begin{cases} \frac{d(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - u_\tau)}{dt} = f(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau}, v_{\tau+\varepsilon\delta\tau}; \tau + \varepsilon\delta\tau) - f(u_\tau, v_\tau; \tau), \\ \frac{d(v_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - v_\tau)}{dt} = g(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau}, v_{\tau+\varepsilon\delta\tau}; \tau + \varepsilon\delta\tau) - g(u_\tau, v_\tau; \tau). \end{cases} \quad (2.25)$$

En appliquant le développement de Taylor à l'ordre 1 aux fonctions f et g définies dans (2.25), on obtient

$$\begin{cases} \frac{d(u_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - u_\tau)}{dt} = \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} (u_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - u_\tau) + \frac{\partial f(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} (v_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - v_\tau) + \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau} (\varepsilon\delta\tau) + O(\varepsilon^2) \\ \frac{d(v_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - v_\tau)}{dt} = \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} (u_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - u_\tau) + \frac{\partial g(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} (v_{\tau+\varepsilon\delta\tau} - v_\tau) + \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau} (\varepsilon\delta\tau) + O(\varepsilon^2) \end{cases} \quad (2.26)$$

En divisant (2.26) par ε , en supposant $u_\tau(t)$ et $v_\tau(t)$ dérivables comme fonction de τ , tout en faisant tendre ε vers zero, on a

$$\begin{cases} \frac{d\delta u}{dt} = \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} \delta u + \frac{\partial f(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} \delta v + \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau} \delta \tau \\ \frac{d\delta v}{dt} = \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} \delta u + \frac{\partial g(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} \delta v + \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau} \delta \tau \end{cases} \quad (2.27)$$

En détaillant les composantes du vecteur $\delta\tau$, on a le système suivant :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} & \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial v} \\ \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} & \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial v} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f(v_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial \tau_{in}} \delta \tau_{in} + \frac{\partial f(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial \tau_{out}} \delta \tau_{out} \\ \frac{\partial g(v_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial \tau_{open}} \delta \tau_{open} + \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial \tau_{close}} \delta \tau_{close} \end{bmatrix}, \quad (2.28)$$

$$\begin{bmatrix} \delta u(0) \\ \delta v(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (2.29)$$

où

$$\frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} = \frac{1}{\tau_{in}} (u_\tau + a)(3u_\tau + a - 2)v_\tau + \frac{1}{\tau_{out}},$$

$$\frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} = \frac{1}{\tau_{in}} (u_\tau + a)^2 (u_\tau - 1),$$

$$\frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau_{in}} = -\frac{1}{\tau_{in}^2} (u_\tau - 1)(u_\tau + a)^2 v_\tau,$$

$$\frac{\partial f(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau_{out}} = -\frac{1}{\tau_{out}^2} u_\tau,$$

$$\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial u} = \frac{k}{2\tau_u^2 \cosh^2(k(u_\tau - u_g))} [-\tau_u + (\tau_{close} - \tau_{open})((1 - s(u; k, u_g))(1 - v_\tau) - s(u_\tau; k, u_g))],$$

$$\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial v} = -\frac{1}{\tau_u},$$

$$\frac{\partial g(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau_{open}} = \frac{s(u_\tau; k, u_g) - 1}{\tau_u^2} [(1 - v_\tau)(1 - s(u_\tau; k, u_g)) + s(u_\tau; k, u_g)v_\tau],$$

$$\frac{\partial g(v_\tau, v_\tau; \tau)}{\partial \tau_{close}} = \frac{s(u_\tau; k, u_g)}{\tau_u^2} [(1 - v_\tau)(1 - s(u_\tau; k, u_g)) - s(u_\tau; k, u_g)v_\tau],$$

$$s(u_\tau; k, u_g) = \frac{1}{2} [1 + \tanh(k(u_\tau - u_g))],$$

$$\tau_u = \tau_{open} + (\tau_{close} - \tau_{open})s(u_\tau; k, u_g).$$

On montre que le système d'équations différentielles (2.27) est linéaire, en posant :

$$w = (u, v)^T, \quad Y = (\delta u, \delta v)^T, \quad F(w, \tau) = (f(w, \tau), g(w, \tau))^T \quad \text{et} \quad \tau = [\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4]^T.$$

$$\begin{cases} \dot{w} = F(w, \tau) \\ \dot{Y} = \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau \end{cases} \quad (2.30)$$

Soit Y_1 et Y_2 , les solutions de (2.30) pour deux variations des paramètres $\delta \tau_1$ et $\delta \tau_2$, respectivement.

$$\begin{cases} \dot{Y}_1 = \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y_1 + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau_1 \\ \dot{Y}_2 = \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y_2 + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau_2 \end{cases}$$

On montre la linéarité en vérifiant que :

$$Y = c_1 Y_1 + c_2 Y_2,$$

est solution du système (2.30) pour :

$$\delta \tau = c_1 \delta \tau_1 + c_2 \delta \tau_2.$$

En effet,

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &= c_1 \frac{dY_1}{dt} + c_2 \frac{dY_2}{dt} \\ &= c_1 \left[\frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y_1 + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau_1 \right] + c_2 \left[\frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y_2 + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau_2 \right] \\ &= \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} (c_1 Y_1 + c_2 Y_2) + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} (c_1 \delta \tau_1 + c_2 \delta \tau_2) \\ &= \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial w} Y + \frac{\partial F(w, \tau)}{\partial \tau} \delta \tau \end{aligned}$$

Pour étudier l'influence de la régularité du modèle sur sa solution, nous avons fait une analyse du comportement asymptotique des dérivées $\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u}$ et $\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial v}$ en faisant tendre k vers l'infini. Étant donné que

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} s(u; k, u_{gate}) = \begin{cases} 1 & \text{si } u > u_{gate}, \\ \frac{1}{2} & \text{si } u = u_{gate}, \\ 0 & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases}, \quad \lim_{k \rightarrow +\infty} \tau_u = \begin{cases} \tau_{close} & \text{si } u > u_{gate}, \\ \frac{\tau_{open} + \tau_{close}}{2} & \text{si } u = u_{gate}, \\ \tau_{open} & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases}$$

on calcule pour $u \neq u_{gate}$:

$$\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} = O\left(\frac{k}{e^{2k}}\right) \implies \lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} = 0$$

et

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial v} = \begin{cases} -\frac{1}{\tau_{close}} & \text{si } u > u_{gate}, \\ -\frac{1}{\tau_{open}} & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases}$$

Pour $u = u_{gate}$,

$$\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} = \frac{2k}{(\tau_{open} + \tau_{close})^2} [(v_\tau - 2)\tau_{open} - v_\tau\tau_{close} - 1],$$

donc

$$\frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial u} = O(k) \quad \text{pour } k \rightarrow +\infty,$$

et

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{\partial g(u_\tau, v_\tau, \tau)}{\partial v} = -\frac{2}{\tau_{open} + \tau_{close}}.$$

Puisque $\frac{\partial g}{\partial u}$ n'est pas définie en $u = u_{gate}$ pour $k \rightarrow +\infty$, il n'est pas possible de démontrer la différentiabilité de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard par rapport à τ en dérivant en chaine les équations différentielles. Il est vraisemblable que (u_τ, v_τ) ne soit pas différentiable par rapport à τ pour Mitchell-Schaeffer standard. Nous n'avons pas même réussi à montrer la continuité de (u_τ, v_τ) par rapport à τ pour Mitchell-Schaeffer standard.

Toutefois, l'utilisation du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé devrait en principe permettre de calculer $(\delta u, \delta v)$ et d'utiliser une méthode du gradient. Il faut alors calculer les dérivées des fonctions f et g qui dépendent de la solution numérique du modèle de Mitchell-Schaeffer. Pour ce faire nous avons calculé numériquement cette solution liée à ces dérivées en des points $t_i = i\beta$, $i = 0, 1, \dots, N$, $\beta = \frac{T}{N}$. Nous avons utilisé une interpolation à l'aide de spline cubique [17, 18] pour étendre à tout $t \in [0, T]$ la solution numérique depuis les valeurs connues aux instants t_i , avant de substituer cette solution (u_τ, v_τ) dans (2.28).

Nous avons essayés quelques méthodes pour résoudre les équations (2.28)-(2.29), notamment :

- La fonction *ode* de *Scilab* qui utilise la méthode d'Adams prédicteur-correcteur à pas adaptatif n'a pas permis de résoudre (2.28)-(2.29) ;
- La méthode d'Euler implicite en raison de sa stabilité a été la seule qui nous a permis de calculer des solutions $(\delta u, \delta v)$ de (2.28)-(2.29) et encore pour un choix limité des paramètres, soit pour k assez petit ($k = 20$ plutôt que $k = 1000$) et $\delta\tau$ très petit.

La Figure 2.4 illustre la sensibilité des variables u et de v par rapport au paramètre τ_{out} . Le manque de précision sur $(\delta u, \delta v)$ est observable sur le graphe.

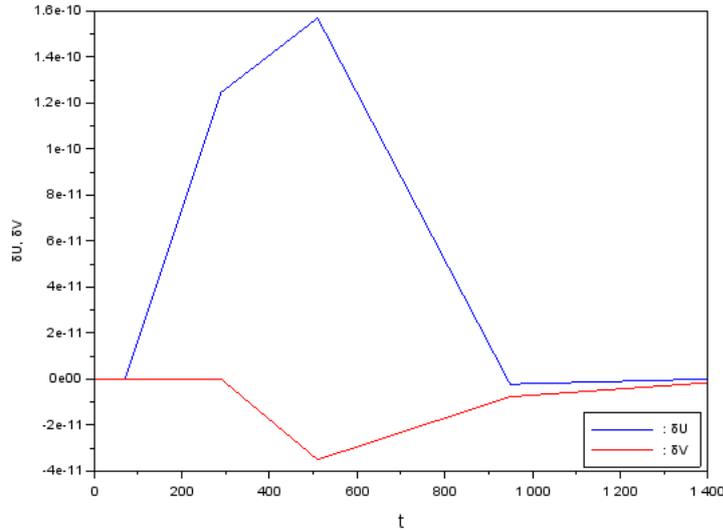


FIGURE 2.4 – Graphe des sensibilités δu , δv en fonction du temps t du modèle de Mitchell-Schaeffer pour $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_{gate} = 0.13$, $k = 20$, $a = 0$, $\delta\tau = [0, 0.00000000325, 0, 0]$

Suite à la raideur de la fonction $s = s(u; k, u_g)$ et du manque de méthode stables et précises pour le calcul des sensibilités (δu , δv), nous n'avons pas espoir de calculer les dérivées du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé et pas davantage du modèle standard en résolvant (2.28)-(2.29), ni même par différentiation numérique comme illustrée ci-haut pour calculer ∇J . Cela nous a amené à utiliser une méthode d'optimisation non-différentiable, la méthode de Nelder-Mead, pour résoudre le problème (2.15)-(2.17).

2.5 La méthode de Nelder-Mead

On veut résoudre le problème de minimisation (2.15)-(2.17), soit minimiser la fonction $J = J(\tau)$ et identifier les paramètres τ du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Nous avons utilisés la fonction `fminsearch` définie dans *Scilab*, qui recherche le minimum de la fonction sans calculer le gradient de la fonction objective. Elle est basée sur l'actualisation d'un simplexe, qui est un ensemble de $N + 1$ sommets non coplanaires dans \mathbb{R}^N , où chaque sommet est associé à un point et une valeur de la fonction J . Cet algorithme est l'algorithme de Nelder-Mead [14].

L'algorithme de Nelder-Mead [14, 44] s'énonce comme suit pour $N = 2$:

1. On choisit 3 valeurs de S , notée S_1, S_2, S_3 (solutions initiales),

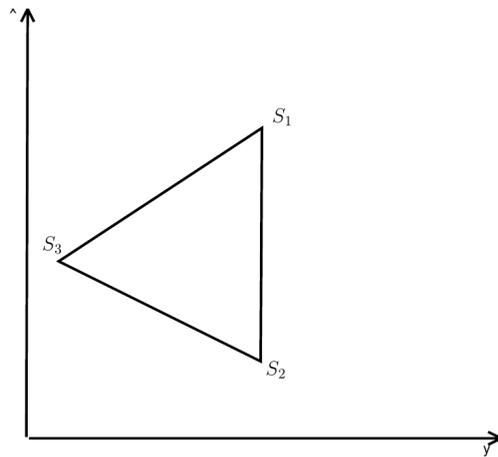


FIGURE 2.5 – Simplexe.

2. On calcule des valeurs de la fonction J en ces points,
3. On réindexe les points de façon à avoir : $J(S_1) \leq J(S_2) \leq J(S_3)$
4. On calcule le centre de gravité de tous les points sauf du dernier (celui où la fonction J est la plus grande) :

$$S_0 = \frac{S_1 + S_2}{2}$$

5. Calcul de $S_r = S_0 + (S_0 - S_3)$ (réflexion de S_3 par rapport à S_0),

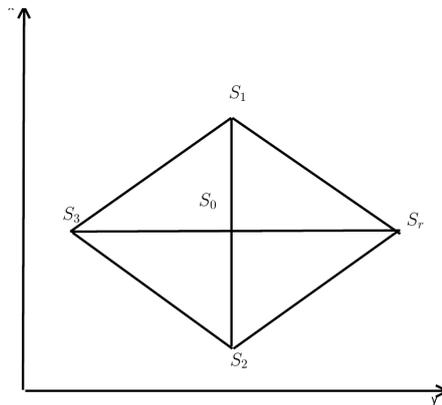


FIGURE 2.6 – Réflexion et centre de gravité.

6. Si $J(S_r) < J(S_1)$, calcul de $S_e = S_0 + 2(S_0 - S_3)$ (étirement du simplexe). Si $J(S_e) < J(S_r)$, remplacement de S_3 par S_e , sinon remplacement de S_3 par S_r . Retour à l'étape 2.

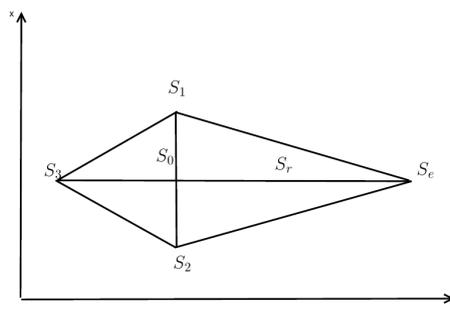


FIGURE 2.7 – Étirement du simplexe

7. Si $J(S_3) < J(S_r)$, calcul de $S_c = S_3 + \frac{1}{2}(S_0 - S_3)$ (contraction du simplexe).
 Si $J(S_c) < J(S_3)$, remplacement de S_3 par S_c et retour à l'étape 2.

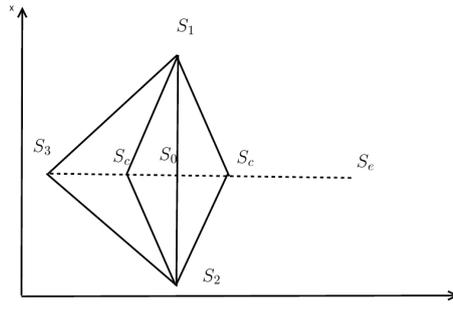


FIGURE 2.8 – Contraction du simplexe

8. Similitude de rapport $\frac{1}{2}$ et de centre S_1 : remplacement de $S_i, i = 1, 2, 3$, par $S_0 + \frac{1}{2}(S_i - S_1)$. Retour à l'étape 2.

La justification de chaque étape de l'algorithme se fait comme suit : on considère l'espace \mathbb{R}^N contenant le domaine de la fonction J . On définit un simplexe qui n'est pas dégénéré (non coplanaire) dans \mathbb{R}^N ; on évalue la fonction J au sommet du simplexe pour déterminer le point où la fonction est minimale. Une fois le point trouvé, on modifie le simplexe par réflexion par rapport au centre de gravité des autres points restants. Si à partir de ce point la fonction est inférieure aux valeurs prises sur les autres points, le simplexe est alors étiré dans cette direction. Sinon, il est supposé que l'allure locale de la fonction est une vallée tout autour du simplexe, et le simplexe est réduit par une similitude centrée sur le point où la fonction est minimale. La répétition successive de ces opérations fait converger le simplexe vers un minimum local dans la plupart des cas [44].

2.5.1 Tests de validation numérique

Pour valider notre approche, on veut essayer de retrouver à l'aide de l'algorithme de Nelder-Mead, la valeur des paramètres $\tau^* = [0.3, 6, 130, 150]$ du modèle de Mitchell-Schaeffer standard qui est telle que $J(\tau^*) = 0$ pour $\Delta T^* = [6.71, 251.48504, 34.311947, 270.42669]$, correspondant aux durées des phases obtenues par résolution numérique du modèle pour ces valeurs des paramètres τ^* . Nous avons étudié le comportement de la méthode en fonction de la tolérance (Tol) pour une solution initiale τ_0 à côté de τ^* . Le critère de convergence demande que

$$||\tau_{k+1} - \tau_k|| < \text{Tol}$$

pour deux itérés successifs τ_k et τ_{k+1} , $k \leq k_{max}$. On affiche le paramètre τ_{final} obtenu lorsque le critère de convergence est atteint. Dans les tableaux 2.9 et 2.10, NIter et NEval représentent les nombres d'itérations et d'évaluations de la fonction jusqu'à l'arrêt de la méthode, respectivement.

 TABLE 2.9 – Statistique de l'algorithme de Nelder-Mead pour $\tau_0 = [0.27, 5.8, 127, 140]$.

Tol	NIter	NEval	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
10^{-4}	203	352	[0.3002057, 5.9988204, 130.01025, 150.08348]	1.239D - 09
10^{-5}	209	375	[0.3002056, 5.9988204, 130.01024, 150.08345]	7.333D - 10
10^{-6}	225	409	[0.3002056, 5.9988201, 130.01024, 150.08346]	5.382D - 10
10^{-7}	236	440	[0.3002056, 5.9988201, 130.01024, 150.08346]	5.382D - 10
10^{-8}	242	458	[0.3002056, 5.9988201, 130.01024, 150.08346]	4.100D - 10
10^{-9}	259	497	[0.3002056, 5.9988201, 130.01024, 150.08346]	4.100D - 10

Pour le cas test du tableau 2.9, on a atteint le minimum global de J à 10^{-10} près. A partir d'une tolérance $Tol = 10^{-5}$, nous avons une précision de l'ordre de 10^{-5} près sur les durées de phase du potentiel d'action. En comparant les valeurs de paramètres τ^* avec les valeurs du τ_{final} , nous constatons que la précision sur la valeur τ_{final} est de l'ordre de 10^{-2} près. A partir d'une tolérance de 10^{-6} , tous les chiffres affichés sur τ ne changent plus, donc il n'est pas nécessaire de choisir une tolérance plus petite car une précision de 10^{-5} sur les ΔT_i et 10^{-2} sur les τ est largement suffisante.

TABLE 2.10 – Statistique de l'algorithme de Nelder-Mead pour $\tau_0 = [0.37, 7, 140, 160]$.

Tol	NIter	NEval	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
10^{-4}	100	330	[0.3413489, 5.7070684, 132.41472, 169.48115]	0.7975329
10^{-5}	107	244	[0.3413489, 5.7070684, 132.41472, 169.48115]	0.7975329
10^{-6}	122	285	[0.3413488, 5.7070679, 132.41472, 169.48115]	0.7975322
10^{-7}	258	805	[0.3413488, 5.7070679, 132.41472, 169.48115]	0.7975322
10^{-8}	258	805	[0.3413488, 5.7070679, 132.41472, 169.48115]	0.7975322
10^{-9}	258	805	[0.3413488, 5.7070679, 132.41472, 169.48115]	0.7975322

Pour le cas test du tableau 2.10, on n'a pas atteint la solution optimale notamment pour $\tau_{close} = 169.48$ qui est très loin de $\tau_{close}^* = 150$. Soit l'algorithme de Nelder-Mead refuse de converger, soit un minimum local a été atteint.

L'algorithme de Nelder-Mead requiert une valeur initiale τ_0 suffisamment proche de τ^* et une tolérance de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-6} près pour garantir la convergence vers un minimum global. Le fait que $J(\tau_{final}) = 0$ nous permet de vérifier qu'on a bien identifié les paramètres pour ce cas test où on sait que $\Delta T_i = \Delta T_i^*$, $i = 1, 2, 3, 4$, peut être satisfait.

2.6 Applications

L'objectif ici est de retrouver les valeurs des paramètres τ^* pour ajuster les durées ΔT_i prédite par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard avec les durées expérimentales ΔT_i^* de trois potentiels d'action données dans le tableau 2.11 [19, 20].

TABLE 2.11 – Durées expérimentales pour trois tissus cardiaques (en ms)

Tissus cardiaques	ΔT_1^*	ΔT_2^*	ΔT_3^*	ΔT_4^*
Ventricules	8	250	30	260
Fibres de Purkinje	8	380	65	320
Oreillettes	4 – 5	100	20	250

On cherche à déterminer les valeurs des paramètres τ_{final} et de $J(\tau_{final})$ correspondant aux durées des potentiels d'action de chaque tissu cardiaque données dans le tableau 2.11, et afficher les durées numériques correspondants à chaque tissu.

Le tableau 2.12 donne les valeurs du paramètre τ_{final} pour lequel le minimum de la fonction $J = J(\tau)$ est atteint et les durées numériques dans les trois tissus cardiaques définis dans le tableau 2.11. On a utilisé une tolérance de 10^{-8} pour tester la convergence.

TABLE 2.12 – Résultats du problème d'identification pour les trois tissus cardiaques. A : ventricule ; B : fibre de Purkinje ; C : oreillettes.

Tissus	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
A	6.41	249.96	30.28	260.00	[0.2759241, 4.917035, 126.35127, 161.48254]	0.1812972
B	8.14	379.98	64.97	320.00	[0.3967816, 13.300904, 152.24432, 168.73325]	0.0101284
C	3.9	100.00	19.99	250.00	[0.1803653, 4.2329587, 116.66844, 53.433815]	0.0756264

Les paramètres τ_{final} du tableau 2.12, on été obtenus pour $\tau_0 = [0.3, 6, 130, 140]$, après 300 itérations et 804 évaluations de la fonction J , $\tau_0 = [0.35, 9, 155, 210]$ après 245 itérations et 525 évaluations et $\tau_0 = [0.15, 5, 75, 120]$ après 291 itérations et 565 évaluations, pour les ventricule, fibre de Purkinje et oreillettes, respectivement. La fonction J n'est pas nulle pour τ_{final} , mais sa petite valeur et la comparaison des ΔT_i et ΔT_i^* indiquent que la méthode fonctionne bien.

Dans le tableau 2.13, nous essayons de voir quelle est l'influence des seuils $\gamma_i, i = 1, 2, 3, 4, 5$, du potentiel cardiaque sur le problème d'identification des paramètres dans chaque tissu cardiaque. Pour ce faire nous avons cherché à obtenir les valeurs des durées $\Delta T_i, i = 1, 2, 3, 4, 5$, numériques, et du paramètre τ_{final} , en faisant varier les seuils $\gamma_i, i = 1, 2, 3, 4, 5$, de +5% (résultat du tableau 2.13) par rapport aux valeurs initiales des seuils choisi dans la section 2.2.2.

 TABLE 2.13 – Résultats du problème d'identification par rapport à la variation des seuils du potentiel à +5%, pour les trois tissus cardiaques. A : ventricule (pour $\tau_0 = [0.25, 5.4, 120, 140]$) ; B : fibre de Purkinje(pour $\tau_0 = [0.25, 5.4, 120, 140]$) ; C : oreillettes(pour $\tau_0 = [0.18, 4.7, 75, 100]$).

Tissus	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
A	5.39	243.06	33.65	323.26	[0.2357512, 4.4440022, 97.837945, 157.48561]	3.8454502
B	9.09	380.01	64.72	319.96	[0.4453961, 11.680973, 120.20325, 194.36294]	0.6310949
C	4.09	99.86	20.25	249	[0.1891699, 3.7970641, 92.303939, 59.790295]	0.4650768

En comparant les résultats du tableau 2.13 à ceux du tableau 2.12, on constate que les valeurs des durées $\Delta T_i, i = 1, 2, 3, 4$, sont très proches l'une de l'autre. Par exemple, l'erreur relative sur les durées ΔT_1 de la phase 1 est de l'ordre de 10% entre les deux tableaux, car cette phase est très courte. L'erreur relative sur les durée ΔT_2 de la phase 2 est de l'ordre de 3% entre les deux tableaux. Par ailleurs, l'erreur relative sur les durées ΔT_3 de la phase 3 est au plus de 12% entre les deux tableaux, encore une fois par ce que la phase 3 est relativement courte. L'erreur relative sur les durées ΔT_4 , est de l'ordre de 24% (environ 60ms) dans les fibres de Purkinje mais seulement de l'ordre de 1% pour les ventricules et les oreillettes. En comparant les valeurs des τ_{final} dans les deux tableaux, on observe une variation d'au plus 15% sur τ_{in}, τ_{out} et τ_{close} contre 20 – 25% sur τ_{open} . Il faut donc être prudent dans le choix des seuils car ceux-ci peuvent faire varier les valeurs des τ de 20 – 25% dans le pire des cas.

La figure 2.9 illustre la solution (u, v) en fonction du temps t pour les trois tissus cardiaques. En accord avec les données du tableau 2.12, la durée du potentiel d'action est très longue dans les fibres de Purkinje, moyenne dans les ventricules et très courte dans les oreillettes. La méthodologie d'identification de paramètres développée permet de montrer que le modèle de Mitchell-Schaeffer standard peut reproduire une variété de potentiel d'action cardiaque, au moins en ce qui a trait aux durées des phases.

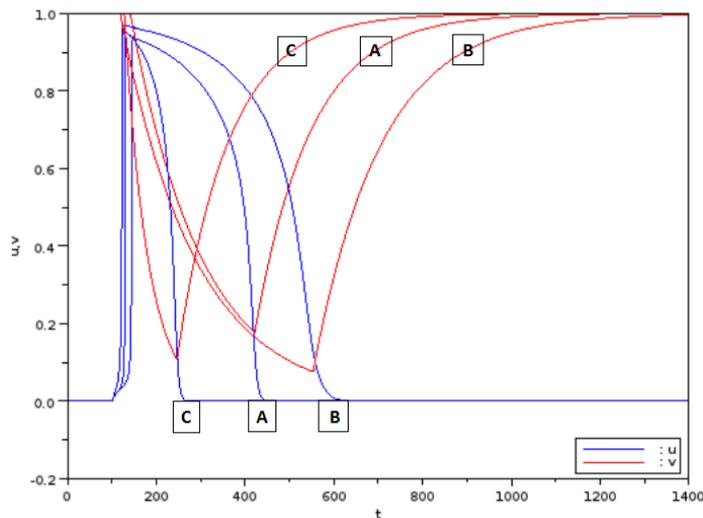


FIGURE 2.9 – Solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7] dans les ventricule (A), fibre de Purkinje (B) et oreillettes (C).

2.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons tenté d'identifier les paramètres $\tau = [\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}]$ du modèle de Mitchell-Schaeffer standard, par une méthode d'optimisation différentiable, notamment la méthode du gradient à pas constant. En général, nous n'avons pas pu faire converger cette méthode en raison du manque de régularité de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard, ce qui a conduit à la difficulté d'un choix précis du pas α de la méthode du gradient. Nous avons par ailleurs exploré la non différentiabilité des solutions du modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé dans le but de comprendre cette non convergence de la méthode du gradient à pas constant. On a ensuite utilisé la méthode de Nelder-Mead qui est une méthode d'optimisation non différentiable et permet d'éviter le calcul du gradient de la fonction de coût. Cette méthode nous a permis d'identifier les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer standard dans trois régions du cœur. Nous avons pu contrôler les durées de chaque phase du potentiel d'action en ajustant les paramètres du modèle, notamment pour un potentiel d'action court (oreillettes), de la durée moyenne (ventricules) et long (fibre de Purkinje). Ceci démontre bien la versatilité de la méthode proposée.

Chapitre 3

Problème d'identification des paramètres en 1D

Dans ce chapitre nous présenterons d'abord le modèle de Mitchell-Schaeffer avec le terme de conduction spatiale, les méthodes numériques utilisées pour sa résolution et pour le calcul de la vitesse de l'onde. Nous étudierons ensuite la sensibilité de la vitesse de conduction et des durées de phases du potentiel cardiaque par rapport à la conductance σ . Puis nous poserons le problème d'identification de la conductance du modèle monodomaine de Mitchell - Schaeffer. Après un test de validation de la méthode numérique proposée pour identifier la conductance du modèle, nous ferons des applications de la méthode dans différents tissus cardiaque, notamment dans les ventricules, les fibres de Purkinje et les oreillettes.

3.1 Modèle monodomaine avec cinétique ionique de Mitchell-Schaeffer

Le modèle monodomaine avec cinétique ionique de Mitchell-Schaeffer [5, 15], combine le modèle de Mitchell-Schaeffer [7] avec un terme de conduction de la forme $\sigma \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$, où σ représente la conductance du tissu cardiaque. Les variables u et v décrivent la dynamique du potentiel transmembrane et de la variable de porte d'une cellule cardiaque, respectivement :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v), \quad \text{avec} \quad f(u, v) = \frac{1}{\tau_{in}} v u^2 (1 - u) - \frac{1}{\tau_{out}} u, \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v), \quad \text{avec} \quad g(u, v) = \begin{cases} \frac{1 - v}{\tau_{open}}, & \text{si } u < u_{gate}, \\ \frac{-v}{\tau_{close}}, & \text{si } u \geq u_{gate}. \end{cases} \quad (3.2)$$

où $u = u(x, t)$, $v = v(x, t)$, $x \in [0, L]$, $t > 0$ et $\sigma = \text{constante}$.

La figure 3.1 illustre la solution du modèle monodomaine avec cinétique ionique de Mitchell-Schaeffer. Cette solution a été obtenue numériquement avec la méthode présentée dans la prochaine section. L'onde est initiée à partir de la solution initiale,

$$v(x, 0) = v_0(x) = 0.99, \quad x \in [0, L], \quad (3.3)$$

$$u(x, 0) = u_0(x) = \begin{cases} 1, & \text{si } x < 0.5, \\ 0, & \text{si } x \geq 0.5, \end{cases} \quad (3.4)$$

et des conditions de Dirichlet homogènes :

$$u(0, t) = 0, \quad (3.5)$$

$$u(1, t) = 0. \quad (3.6)$$

Sur la figure 3.1, cette onde voyage de la gauche vers la droite pour éventuellement quitter le domaine en $x = L$. Lorsque considéré sur toute la droite réelle, le système (3.1)-(3.2) admet une onde progressive ou régressive, soit une solution de la forme :

$$u(x, t) = \phi(x - ct)$$

pour une certaine vitesse c et une fonction $\phi = \phi(\xi)$ qui détermine le profil de l'onde en fonction de la variable $\xi \in \mathbb{R}$ [5]. Cette onde est progressive si $c > 0$ et régressive dans le cas contraire ($c < 0$). On considère deux points $x_1, x_2 \in]0, L[$. Le temps de passage t_i au point x_i est déterminé en résolvant :

$$u(x_i, t_i) = \phi(x_i - ct_i) = \alpha, \quad i = 1, 2,$$

pour un $\alpha \in]0, 1[$ donné. Dans notre cas, on choisira $\alpha = 0.5$ et cherchera le plus petit $t_i > 0$ tel que cette équation est satisfaite, ce qui correspond à chercher le temps de dépolarisation du tissu cardiaque.

Sachant que la fonction $\phi(\bar{\xi}) = \alpha$, pour un certain $\bar{\xi} \in \mathbb{R}$, cela revient à résoudre les deux équations suivantes

$$x_1 - ct_1 = \bar{\xi} = x_2 - ct_2.$$

La vitesse de l'onde est donnée par

$$c = \frac{x_2 - x_1}{t_2 - t_1}. \quad (3.7)$$

3.1.1 Méthodes numériques utilisées

Les méthodes numériques que nous avons utilisées pour résoudre le modèle monodomaine avec cinétique ionique de Mitchell-Schaeffer et calculer la vitesse de l'onde cardiaque comportent les étapes suivantes :

1) Nous avons utilisé un schéma de différences finies centrées en espace et une méthode de différenciation rétrograde semi-implicite en temps (SBDF2)[22] pour résoudre l'équation aux dérivées partielles (3.1). En notant Δt le pas de discrétisation en temps et Δx le pas de discrétisation en espace, on a :

$$\frac{\frac{3}{2}u_j^{n+1} - 2u_j^n + \frac{1}{2}u_j^{n-1}}{\Delta t} - \sigma \frac{u_{j+1}^{n+1} - 2u_j^{n+1} + u_{j-1}^{n+1}}{\Delta x^2} = 2f(u_j^n, v_j^n) - f(u_j^{n-1}, v_j^n), \quad j = 0, 1, \dots, J, \quad (3.8)$$

Ce qui donne

$$u^{n+1} = [M(\lambda)]^{-1} \left(2u^n - \frac{1}{2}u^{n-1} + 2 \Delta t f(u^n, v^n) - \Delta t f(u^{n-1}, v^{n-1}) \right), \quad n = 0, 1, \dots, N, \quad (3.9)$$

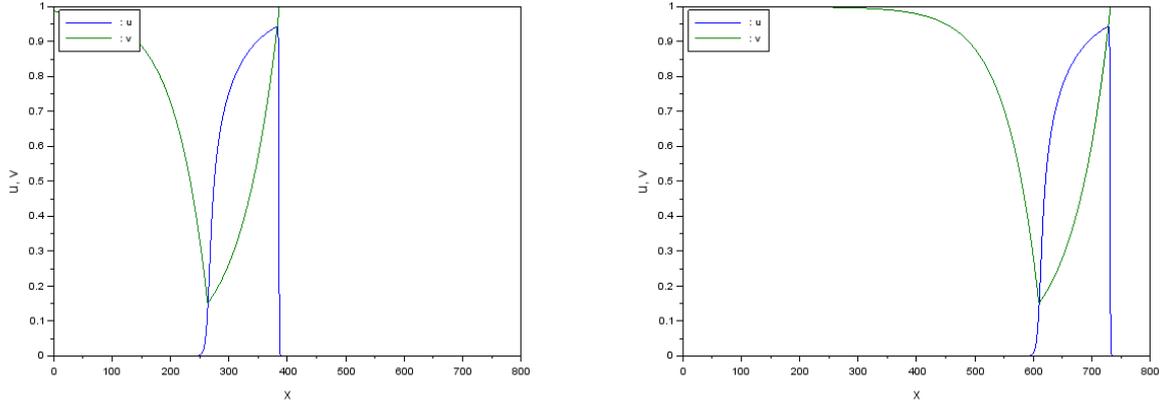


FIGURE 3.1 – Graphe de la solution (u, v) en fonction de x du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer. A gauche : pour 400 pas de temps. A droite : pour 800 pas de temps. Avec $L = 800$, $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_{gate} = 0.13$, $\sigma = 0.2$, $\Delta t = 0.2$, $N = 1000$.

où u_j^n est une approximation de $u(x_j, t_n)$, avec $x_j = j\Delta x$, $t_n = n\Delta t$, et

$$M(\lambda) = \frac{3}{2}I + \lambda A, \quad u^n = \begin{pmatrix} u_1^n \\ u_2^n \\ \vdots \\ u_{j-1}^n \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 2 & -1 & \cdots & 0 & 0 \\ -1 & 2 & \ddots & 0 & 0 \\ 0 & -1 & \ddots & -1 & 0 \\ \vdots & \cdots & \ddots & 2 & -1 \\ 0 & 0 & \cdots & -1 & 2 \end{pmatrix},$$

$$\lambda = \sigma \frac{\Delta t}{\Delta x^2}, \quad \Delta x = \frac{L}{J}, \quad \Delta t = \frac{T}{N}.$$

I est une matrice identité de taille $J - 1$, J et N sont les nombres de pas en espace et en temps, respectivement.

On discrétise aussi l'EDO (3.2) par le schéma SBDF2 :

$$\frac{\frac{3}{2}v_j^{n+1} - 2v_j^n + \frac{1}{2}v_j^{n-1}}{\Delta t} = 2g(u_j^n, v_j^n) - g(u_j^{n-1}, v_j^{n-1}), \quad n \geq 1, \quad (3.10)$$

ce qui donne

$$v_j^{n+1} = \frac{4}{3}v_j^n - \frac{1}{3}v_j^{n-1} + \frac{4}{3} \Delta t g(u_j^n, v_j^n) - \frac{2}{3} \Delta t g(u_j^{n-1}, v_j^{n-1}). \quad (3.11)$$

Pour le premier pas de temps, on résout par la méthode d'Euler semi-implicite :

$$u^1 = [I_N + A]^{-1} (u^0 + \Delta t f(u^0, v^0)), \quad (3.12)$$

$$v^1 = v^0 + \Delta t g(u^0, v^0). \quad (3.13)$$

2) On choisit deux points du maillage $x_1 < x_2$ et on détermine le premier temps (dépolariation) t_i tel que

$$u(x_i, t_i) = 0.5, \quad i = 1, 2.$$

Nous avons utilisé la méthode d'interpolation linéaire pour déterminer les temps de passage t_1 et t_2 de l'onde en chacun des points x_1 et x_2 , respectivement. Nous identifions des intervalles de temps notés $I = [n\Delta t, (n+1)\Delta t[$ contenant les temps t_i , $i = 1, 2$, avec n le pas où le potentiel passe au dessus du seuil 0.5, puis on trouve t_1 et t_2 solution de :

$$0.5 = \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{n\Delta t - (n+1)\Delta t}(t_i - n\Delta t) + u_i^n, \quad i = 1, 2. \quad (3.14)$$

En inversant l'équation (3.14), on obtient les temps t_1 et t_2 de passage aux points x_1 et x_2 :

$$t_i = \Delta t \frac{0.5 - u_i^n}{u_i^{n+1} - u_i^n} + n\Delta t, \quad i = 1, 2. \quad (3.15)$$

Ce qui nous a permis d'obtenir la célérité de l'onde comme suit :

$$c = \frac{x_2 - x_1}{t_2 - t_1}. \quad (3.16)$$

Ces méthodes ont été mises en œuvre dans *Scilab*.

3.2 Sensibilité des durées des phases et de la vitesse de l'onde par rapport à la conductance

Nous voulons faire une analyse de sensibilité par rapport à la conductance, notée σ , pour déterminer l'influence de la conductance sur la vitesse de l'onde et sur les durées des phases du potentiel d'action. Le tableau 3.1 donne les valeurs des durées de chaque phase du potentiel d'action, de la vitesse de conduction de l'onde cardiaque et du rapport de la vitesse de l'onde par rapport à la racine carrée de la conductance, en faisant varier la conductance.

TABLE 3.1 – Durées ΔT_i , $i = 1, 2, 3, 4$, des phases et de la vitesse de conduction en fonction des variations de la conductance σ du potentiel d'action : $\tau_{in} = 0.3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{open} = 130$, $\tau_{close} = 150$, $u_g = 0.13$, $\Delta t = 0.2$, $L = 800$, $N = 1000$.

σ	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4	c	$\frac{c}{\sqrt{\sigma}}$
0.1	9.4	248.60657	34.997362	269.66012	0.2072344	0.6553328
0.2	8.8	249.11538	34.952067	269.58444	0.2627768	0.5875868
0.3	8.4	249.42894	34.926114	269.71161	0.2962586	0.5408918
0.4	8.4	249.38074	34.934811	269.76284	0.3199493	0.5058843
0.5	8.2	249.42474	34.915148	269.71731	0.3380742	0.4781091
0.6	8.4	249.28245	34.931829	269.65093	0.3526744	0.4553007
0.7	8.2	249.35424	34.908694	269.57828	0.3647957	0.4360142
0.8	8.4	249.24332	34.910191	269.72433	0.3751353	0.4194140
0.9	8.2	249.33707	34.915088	269.60013	0.3841128	0.4048904

La variation de la conductance influence légèrement la durée de la phase 1 du potentiel d'action, principalement la célérité de l'onde cardiaque, très peu sur les durées des phases 2, 3, et 4. En faisant varier la conductance, on constate que la vitesse est quasi proportionnelle à la racine carrée de la conductance, ce qui est en adéquation avec [21], où une formule asymptotique pour la vitesse de l'onde indique que $c \propto \sqrt{\sigma}$.

3.3 Problème d'identification des paramètres pour le modèle monodomaine

Pour déterminer les paramètres $\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}, \sigma$ du modèle monodomaine avec dynamique de Mitchell-Schaeffer (3.1)-(3.2), nous avons défini un problème d'optimisation faisant intervenir une fonction objective $J = J(\tau, \sigma)$ qui dépend des carrées des différences des durées des phases et célérités numériques et expérimentales de l'onde cardiaque. La fonction objective $J = J(\tau, \sigma)$ est définie comme suit :

$$J(\tau, \sigma) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^4 \omega_i (\Delta T_i - \Delta T_i^*)^2 + \frac{1}{2} \omega_5 (c - c^*)^2, \quad (3.17)$$

où

$$\begin{aligned} \tau &= [\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}], \\ T_i &= T_i(\tau, \sigma), \quad \Delta T_i = T_{i+1} - T_i, \\ c &= c(\tau, \sigma), \quad c = \frac{x_2 - x_1}{t_2 - t_1}. \end{aligned}$$

et $\omega_i \geq 0, i = 1, 2, 3, 4, 5$ sont des constantes de poids permettant de varier l'importance relative de chaque variable à ajuster : plus ω_i est grand, mieux sera ajustée la variable (durée, célérité) associée à ce poids. $(\Delta T_i, c)$ et $(\Delta T_i^*, c^*)$ représentent les valeurs des durées, célérités numériques et expérimentales des phases de l'onde cardiaque, respectivement.

Un choix naturel pour adimensionner chaque carré dans la fonction J , consiste à prendre

$$\omega_i = \left(\frac{1}{\Delta T_i^*} \right)^2, \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad \omega_5 = \left(\frac{1}{c^*} \right)^2. \quad (3.18)$$

On cherche (τ^*, σ^*) minimisant $J = J(\tau, \sigma)$, où $u = u(x, t)$ et $v = v(x, t)$ sont solutions de

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, v), \\ \frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v), \end{cases} \quad (3.19)$$

avec les mêmes conditions aux limites et initiales que dans la section 3.1. Les temps $T_i = T_i(\tau, \sigma)$ sont tels que

$$\begin{cases} u(x, T_i) = \gamma_i, \quad i = 1, 3, 4, \quad \gamma_i \text{ seuils donnés,} \\ u(x, T_2) = \max_t(u(x, t)), \\ v(x, T_5) = \gamma_5, \quad \gamma_5 \text{ donné,} \end{cases} \quad (3.20)$$

et $T_1 < T_2 < \dots < T_5$, pour un certain $x \in]0, L[$ donné. La célérité $c = c(\tau, \sigma)$ est définie comme ci-dessus.

Suite à l'analyse de sensibilité définie dans la section 3.2, nous avons cherché à vérifier graphiquement à l'aide de la fonction objective $J = J(\tau, \sigma)$, l'influence de la conductance σ sur la vitesse et les durées de chaque phase du potentiel d'action, en décomposant la fonction $J = J(\tau, \sigma)$ en chacune de ses composantes $J_i, i = 1, 2, 3, 4, 5$,

où

$$J_i = \frac{1}{2} \omega_i (\Delta T_i - \Delta T_i^*)^2, \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad (3.21)$$

$$J_5 = \frac{1}{2}\omega_5(\hat{c} - c^*)^2. \quad (3.22)$$

La Figure 3.2 représente le graphe des $J_i, i = 1, 2, 3, 4, 5$, pour différents nombres de pas N dans la méthode de différences finies. Nous avons utilisé les ΔT_i^* et c^* obtenu en résolvant le modèle monodomaine (3.1)-(3.1), pour $\tau_{in} = 0.3ms, \tau_{out} = 6ms, \tau_{open} = 130ms, \tau_{close} = 150ms, u_{gate} = 0.13, \sigma = 0.2, N = 1000$, puis utilisé les poids en (3.18) pour tracer le graphe des J_i pour $\sigma \in [0.1, 0.3]$. En faisant varier la conductance, nous remarquons que les approximations numériques des fonctions, $J_i, i = 1, 2, 3, 4$, ne sont pas précises. Il semble que ce soit un artéfact numérique lié à la difficulté de calculer les ΔT_i . Par exemple, nous avons cherché à vérifier l'influence qu'a le nombre N sur la représentation des fonctions J_i . Pour $N = 500, 700, 1000, 2000$, nous avons remarqué que les graphes $J_i, i = 1, 2, 3, 4$, oscillent de façon presque désordonnées. De plus les fonctions J_i ne passent pas par $(\sigma, J(\sigma)) = (0.2, 0)$, excepté lorsque $N = 1000$ pour résoudre le modèle de Mitchell-Schaeffer standard et calculer les ΔT_i et c , précisément le même nombre de pas que ce qui a été utilisé pour calculer les ΔT_i^* et c^* . La fonction J_5 est plus précise, une indication que la vitesse c est une fonction plus régulière de la conductance σ .

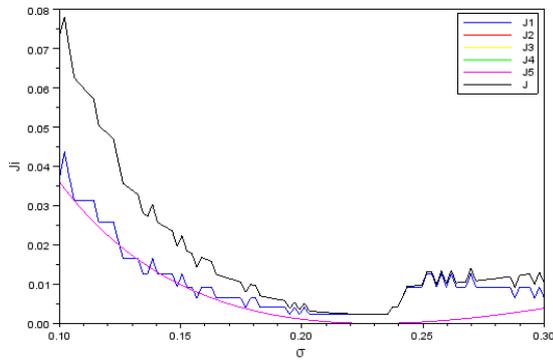
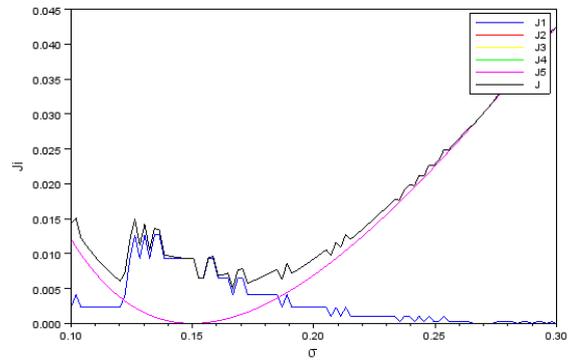
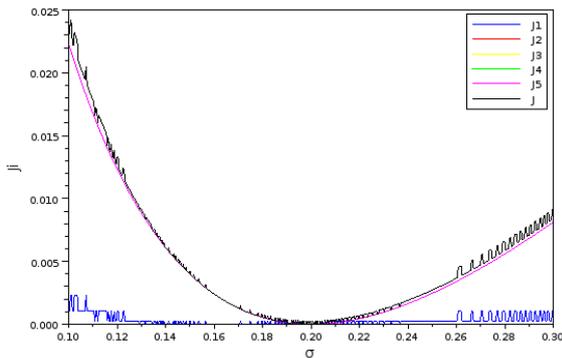
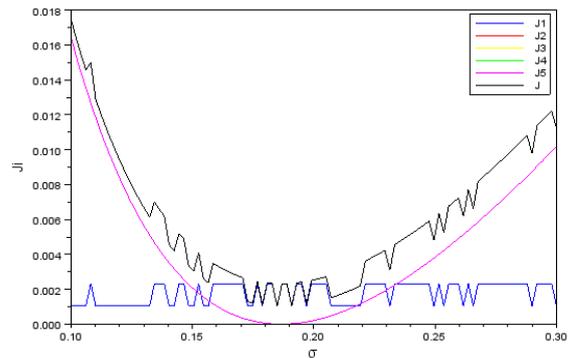

 (a) Pour $N = 500$.

 (b) Pour $N = 700$.

 (c) Pour $N = 1000$.

 (d) Pour $N = 2000$.

FIGURE 3.2 – Graphes des fonctions $J_i, \Delta T_i^* = [8.8, 249.11538, 34.952067, 269.58444]$, $c^* = 0.2627768, L = 800, \Delta t = 0.2$.

En voulant résoudre le problème (3.17)-(3.20) par la méthode d'optimisation non différentiable utilisée dans le chapitre 2 (algorithme de Nelder-Mead), nous avons bûté sur la difficulté de résolution du problème d'optimisation permettant d'identifier simultanément tous les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer et la conductance dans le terme de conduction spatiale. La relative instabilité du calcul numérique des ΔT_i et donc des fonctions $J_i, i = 1, 2, 3, 4$, pourrait être une cause de la difficulté d'identifier τ et σ simultanément. Nous avons tenté d'étudier théoriquement la continuité de

cette fonction de minimisation, mais ce problème s'avère assez difficile. Considérant ces difficultés, nous avons décidé de découper l'identification des paramètres dans le modèle de Mitchell-Schaeffer en deux étapes, soit une identification des paramètres τ du modèle sans conduction spatiale (avec la méthode du chapitre 2) puis d'identifier à part la conductance σ pour retrouver la vitesse de l'onde. En définissant un problème d'optimisation de type moindres carrés dépendant des vitesses numérique et expérimentale de l'onde cardiaque, nous avons utilisé la méthode du nombre d'or (méthode présentée dans la section 3.5.1) pour résoudre ce problème d'optimisation et identifier la conductance.

3.4 Problème d'identification de la conductance dans le modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer

Pour identifier la conductance dans le modèle (3.1),(3.2), nous avons défini un problème de minimisation, faisant intervenir une fonction objective $\psi = \psi(\sigma)$ qui dépend du carré de la différence des célérités numérique et expérimentale de l'onde cardiaque. La fonction objective $\psi = \psi(\sigma)$ est définie comme suit :

$$\psi(\sigma) = \frac{1}{2}(\hat{c} - c^*)^2, \quad \text{avec} \quad \hat{c} = \hat{c}(\sigma) \quad , \quad (3.23)$$

On cherche σ^* minimisant $\psi = \psi(\sigma)$ où u et v sont solutions de (3.19) avec les conditions aux limites (3.5)-(3.6). L'onde est initiée à partir de la condition initiale (3.4). L'idée est d'abord d'utiliser l'identification des paramètres τ pour le modèle de Mitchell-Schaeffer standard, et ensuite de minimiser (3.23) pour identifier seulement la conductance dans le modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer.

3.4.1 Différentiabilité de (u, v) du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer par rapport à σ

On veut minimiser la fonction $\psi = \psi(\sigma)$. Pour cela nous voulons vérifier si la fonction ψ est différentiable par rapport à la conductance σ . Cependant cette fonction admet une dépendance complexe par rapport à σ , c'est-à-dire $\sigma \mapsto (u_\sigma, v_\sigma) \mapsto c(u_\sigma, v_\sigma) \mapsto \psi(c)$. La dérivation en chaîne demande que chacune des fonctions reliant σ à ψ soit différentiable, notamment (u_σ, v_σ) par rapport à σ . Supposons un moment que les fonctions f et g sont continûment dérivables par rapport à (u, v) . Nous voulons vérifier si les solutions des équations (3.1)-(3.2) sont différentiables par rapport à la conductance σ . Pour ce faire notons $\delta u = \delta u(x, t)$, $\delta v = \delta v(x, t)$ les dérivées directionnelles de la solution du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer et $\delta\sigma$ l'incrément en conductance.

Soit u_σ et v_σ , les solutions de

$$\frac{\partial u_\sigma}{\partial t} - \sigma \frac{\partial^2 u_\sigma}{\partial x^2} = f(u_\sigma, v_\sigma), \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial v_\sigma}{\partial t} = g(u_\sigma, v_\sigma), \quad (3.25)$$

On considère $u + \delta u$ et $v + \delta v$ solutions de :

$$\frac{\partial(u_\sigma + \delta u)}{\partial t} - (\sigma + \delta\sigma) \frac{\partial^2(u_\sigma + \delta u)}{\partial x^2} = f(u_\sigma + \delta u, v_\sigma + \delta v) \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial(v_\sigma + \delta v)}{\partial t} = g(u_\sigma + \delta u, v_\sigma + \delta v) \quad (3.27)$$

En effectuant un développement de Taylor de f et g autour de (u_σ, v_σ) , en combinant les équations (3.24) avec (3.26) et (3.25) avec (3.27) deux à deux, on obtient :

$$\frac{\partial \delta u}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 \delta u}{\partial x^2} + \delta \sigma \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \delta \sigma \frac{\partial^2 \delta u}{\partial x^2} + \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} \delta u + \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \delta v + O(\delta u^2, \delta u \delta v, \delta v^2) \quad (3.28)$$

$$\frac{\partial \delta v}{\partial t} = \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} \delta u + \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \delta v + O(\delta u^2, \delta u \delta v, \delta v^2) \quad (3.29)$$

En supposant que $\delta u = O(\varepsilon)$, $\delta v = O(\varepsilon)$ et $\delta \sigma = O(\varepsilon)$, les équations (3.28) et (3.29) donnent à l'ordre ε :

$$\frac{\partial \delta u}{\partial t} - \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} \delta u - \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \delta v - \sigma \frac{\partial^2 \delta u}{\partial x^2} = \delta \sigma \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad (3.30)$$

$$\frac{\partial \delta u}{\partial t} - \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} \delta u - \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \delta v = 0 \quad (3.31)$$

qui est équivalent au système :

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \delta u \\ \delta v \end{pmatrix} - \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} & \frac{\partial f(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \\ \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u} & \frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial v} \end{pmatrix}}_{\text{Terme de réaction linéaire}} \begin{pmatrix} \delta u \\ \delta v \end{pmatrix} - \underbrace{\frac{\partial^2}{\partial x^2} \begin{bmatrix} \sigma & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} \delta u \\ \delta v \end{pmatrix}}_{\text{Terme de conduction}} = \underbrace{\delta \sigma \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \\ 0 \end{pmatrix}}_{\text{Terme source}} \quad (3.32)$$

On utilise les conditions initiales suivantes, n'étant pas intéressé à étudier la variation de la solution (u, v) par rapport aux conditions initiales :

$$\begin{cases} \delta u(x, 0) = \delta u_0 \equiv 0, \\ \delta v(x, 0) = \delta v_0 \equiv 0. \end{cases} \quad (3.33)$$

L'équation (3.31) n'est valide que pour le modèle de Mitchell-Schaeffer régularisé car il faut que $\frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u}$ soit bien définie. En supposant que les fonctions f et g sont continûment dérivables par rapport à (u, v) , l'équation (3.32) prouve que la solution $(u, v) = (u(x, t), v(x, t))$, $x \in]0, L[$, $t \in [0, T]$ est différentiable par rapport à σ . Par contre cet argument n'est pas possible pour le modèle de Mitchell-Schaeffer standard car $\frac{\partial g(u_\sigma, v_\sigma)}{\partial u}$ n'est pas définie. Il se pourrait donc que la dépendance de la solution (u_σ, v_σ) en σ ne soit pas régulière, c'est-à-dire (u_σ, v_σ) non différentiable par rapport à σ .

3.5 Méthode d'optimisation numérique utilisée

Nous présentons maintenant la méthode numérique utilisée pour minimiser la fonction $\psi = \psi(\sigma)$. Puisque cette fonction est une fonction composée $\sigma \mapsto (u_\sigma, v_\sigma) \mapsto c \mapsto \psi$, avec une dépendance complexe et non différentiable par rapport à σ , nous voulons éviter de calculer les dérivées de ψ par rapport à σ . Nous avons donc utilisé une méthode d'optimisation non différentiable, notamment la méthode du nombre d'or (Golden section method)[23],[24] pour identifier le paramètre σ du modèle monodomaine.

3.5.1 Méthode du nombre d'or

La méthode du nombre d'or permet de trouver le minimum de la fonction $\psi = \psi(\sigma)$, en partant d'un intervalle $[a, b]$ où la fonction $\psi = \psi(\sigma)$ est définie. On suppose que $\psi(\sigma)$ est continue sur $[a, b]$. On considère les points σ_1 et σ_2 appartenant à $[a, b]$ qui sont tels que

$$\sigma_1 = (1 - \rho)b + \rho a,$$

$$\sigma_2 = (1 - \rho)a + \rho b,$$

où $\rho = \frac{1 + \sqrt{5}}{2}$ est le nombre d'or. On évalue $\psi(\sigma_1)$ et $\psi(\sigma_2)$ puis on procède comme suit :

Si $\psi(\sigma_1) \leq \psi(\sigma_2)$ alors la solution est coincée dans l'intervalle $[a, \sigma_2]$ et on pose $b = \sigma_2$.

Sinon, c'est-à-dire $\psi(\sigma_1) > \psi(\sigma_2)$ alors la solution est coincée dans l'intervalle $[\sigma_1, b]$ et on pose $a = \sigma_1$.

Puis on répète cette boucle avec le nouvel intervalle $[a, b]$ tant que $|b - a| > \delta$ et que le nombre maximal d'itération k_{max} n'est pas atteint. A la sortie de la boucle, le minimiseur $\sigma^* \in [a, b]$ avec une précision de δ unités.

3.5.2 Tests de validation numérique

Pour valider notre approche, on veut essayer de retrouver à l'aide de la méthode du nombre d'or, la valeur du paramètres $\sigma^* = 0.2$ du modèle monodomaine qui est telle que $\psi(\sigma^*) = 0$. Pour des valeurs $\Delta T^* = [8.8, 249.11538, 34.952067, 269.58444]$, et $c^* = 0.2627768$ correspondant aux durées des phases et la célérité obtenues par résolution numérique du modèle pour les valeurs des paramètres $\sigma = 0.2$ et $\tau = \tau_{final} = [0.3967816, 13.300904, 152.24432, 168.73325]$, tels qu'obtenus dans le tableau 2.12 du chapitre 2. Le tableau 3.2 affiche le paramètre σ_{final} obtenu lorsque le critère de convergence est atteint pour une tolérance de l'ordre de $\delta = 10^{-5}$ près avec différents intervalles $[a, b]$ pour initialiser la méthode.

TABLE 3.2 – Statistique de l'algorithme du nombre d'or

$[a, b]$	k	σ_1	σ_2	$\psi(\sigma_1)$	$\psi(\sigma_2)$	σ_{final}
[0.1, 0.3]	21	0.1999990	0.2000010	8.796D-14	1.178D-14	0.2000010
[0.1, 0.4]	21	0.2000019	0.2000037	7.485D-14	9.633D-13	0.2000019
[0.1, 0.5]	23	0.1999990	0.2000005	8.796D-17	3.511D-14	0.1999990
[0.1, 0.6]	23	0.2000012	0.2000030	3.355D-16	5.058D-13	0.2000012
[0.1, 0.7]	23	0.1999990	0.2000012	8.796D-14	8.902D-18	0.2000012

Chaque ligne du tableau 3.2 se lit comme suit, par exemple pour la première ligne : en partant de l'intervalle $[a, b] = [0.1, 0.3]$ contenant le minimiseur $\sigma^* = 0.2$, on a effectué 21 itérations jusqu'à convergence $|b - a| < 10^{-5}$, ce qui donne $\sigma_1 = 0.1999990$ et $\sigma_2 = 0.2000010$. On évalue la fonction $\psi = \psi(\sigma)$ aux points σ_1 et σ_2 obtenus et on choisit l'un des σ_1, σ_2 , noté σ_{final} , pour lequel la fonction ψ est la plus petite. Dans ce cas-ci, on a $\psi(\sigma_1) > \psi(\sigma_2)$ alors $\sigma_{final} = 0.2000010$.

Pour le cas test du tableau 3.2, on a pu atteindre la solution optimale avec une précision de l'ordre de 10^{-5} près pour tout intervalle $[a, b]$ contenant $\sigma^* = 0.2$. L'algorithme du Nombre d'or requiert un bon choix de l'intervalle $[a, b]$ contenant σ^* pour garantir la convergence vers un minimum global. Le fait que $J(\sigma_{final}) = 0$ au plus à 10^{-13} près confirme que cette méthode numérique permet d'identifier la conductance du modèle monodomaine correctement en choisissant bien $[a, b]$.

3.6 Applications

L'objectif ici est de chercher à déterminer la conductance σ , notée σ_{final} , dans trois différentes régions du tissu cardiaque à partir de notre approche (méthode du nombre d'or). Le tableau 3.3 donne les valeurs expérimentales des durées des quatre phases ΔT_i^* , $i = 1, 2, 3, 4$, et des célérités c^* du potentiel d'action dans trois différents tissus cardiaques. Les célérités expérimentales c^* sont données par intervalles car il n'est pas aisé de déterminer avec exactitude les valeurs de c^* dans chaque région du cœur.

TABLE 3.3 – Durées (ms) et célérités (m/s) expérimentales pour trois tissus cardiaques

Tissus cardiaques	ΔT_1^*	ΔT_2^*	ΔT_3^*	ΔT_4^*	c^* (m/s)
Ventricules	8	250	30	260	[0.3, 0.5]
Fibres de Purkinje	8	380	65	320	[0.02, 0.4]
Oreillettes	4 – 5	100	20	250	[0.3, 0.5]

La méthodologie que nous avons utilisée pour déterminer les résultats du tableau 3.4 est la suivante : dans le tableau 3.3 les célérités expérimentales c^* dans les trois tissus cardiaques sont données par intervalles ; nous avons cherché à déterminer les σ_{final} correspondant aux deux extrémités de l'intervalle pour la célérité dans chaque tissu cardiaque, tout en utilisant les $\tau = \tau_{final}$ du tableau 2.12 pour chaque tissu.

TABLE 3.4 – Résultats du problème d'identification pour les trois tissus cardiaques. A : ventricule ; B : fibre de Purkinje ; C : oreillettes

Tissus	$[a, b]$	σ_{final}	$\psi(\sigma_{final})$
A	[0.1, 0.5], [0.1, 7]	[0.3033864, 5.0802]	[2.072D – 11, 7.127D – 12],
B	[0.001, 1], [0.1, 5]	[0.0028886, 0.6422190]	[7.337D – 14, 3.139D – 12]
C	[0.01, 4]	[0.0980441, 0.4176695]	[7.248D – 13, 2.867D – 12]

Chaque ligne du tableau 3.4 se lit comme suit, par exemple pour la première ligne : pour $c^* = 0.3$, nous avons choisi $[a, b] = [0.1, 0.5]$ pour initialiser la méthode du nombre d'or, nous avons obtenu $\sigma_{final} = 0.3033864$ et $\psi(\sigma_{final}) = 2.072D - 11$. Pour $c^* = 0.5$ nous avons choisi $[a, b] = [0.1, 0.7]$ pour initialiser la méthode, nous avons obtenu $\sigma_{final} = 5.0802$ et $\psi(\sigma_{final}) = 7.127D - 12$, soit pour $c^* \in [0.3, 0.5]$ on obtient $\sigma_{final} \in [0.3033864, 5.0802]$ et $\psi(\sigma_{final}) \in [2.072D - 11, 7.127D - 12]$.

Le fait que $\psi(\sigma_{final}) = 0$ au plus à 10^{-11} près dans le tableau 3.4 nous permet d'affirmer que nous avons bien identifié les σ_{final} dans les trois tissus cardiaque par cette méthode numérique. On constate aussi que les intervalles que peut prendre la conductance dans les fibres de Purkinje sont très large en ordre de grandeur par rapport aux intervalles de conductance dans les ventricules et les oreillettes.

On veut maintenant chercher à comprendre l'impact d'avoir découpé l'identification des paramètres, d'abord suivant les paramètres $\tau = [\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close}]$ par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard (en 0D) puis suivant la conductance σ par le modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer (en 1D). Pour ce faire, nous utilisons les σ_{final} obtenus dans le tableau 3.4 en 1D et les paramètres τ obtenus dans le tableau 2.12 (en 0D), puis nous calculons les valeurs des durées ΔT_i , $i = 1, 2, 3, 4$, et les intervalles contenant les célérités c numériques, respectivement pour chaque tissu cardiaque. Le tableau 3.5 affiche les valeurs des ΔT_i , $i = 1, 2, 3, 4$, et les intervalles contenant c pour les σ_{final} correspondant aux extrémités des intervalles de conductance identifié dans le tableau 3.4 pour les trois tissus cardiaques.

TABLE 3.5 – Résultats du problème d'identification pour les trois tissus cardiaques. A : ventricule ; B : fibre de Purkinje ; C : oreillettes.

Tissus	ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3	ΔT_4	c
A	8 - 7.6	247.96 - 247.54	30.70 - 30.71	259.13 - 259.37	[0.3000038, 0.5000031]
B	8.8 - 10.8	378.89 - 377.01	67.46 - 66.33	317.81 - 318.84	[0.0199994, 0.4000025]
C	5.4 - 5	98.45 - 98.70	20.59 - 20.52	249.43 - 249.43	[0.2999988, 0.4999976]

Chaque ligne du tableau 3.5 se lit comme suit, par exemple pour la première ligne : pour $\sigma_{final} = 0.3033864$, nous avons obtenu $\Delta T_1 = 8$, $\Delta T_2 = 247.96$, $\Delta T_3 = 30.70$, $\Delta T_4 = 259.13$, $c = 0.3000038$. Pour $\sigma_{final} = 5.0802$, nous avons obtenu $\Delta T_1 = 7.6$, $\Delta T_2 = 247.54$, $\Delta T_3 = 30.71$, $\Delta T_4 = 259.37$, $c = 0.3000038$.

On constate que les valeurs des durées numériques et expérimentales données dans les tableaux 3.3 et 3.5, respectivement, sont très proches. Par exemple, l'erreur relative sur la durée des phases ΔT_i , $i = 2, 3, 4$, est de l'ordre de 8% tandis que la durée ΔT_1 admet une erreur relative de l'ordre de 35% pour les fibres de Purkinje. La phase 1 est très courte, ce qui peut expliquer la plus grande erreur relative sur la durée de la phase 1 que pour les autres phases. Les valeurs des vitesses numériques et expérimentales dans les tableaux 3.3 et 3.5, sont très proches l'une de l'autre, mais cela est naturel car la conductance est identifiée en deuxième après les paramètres τ . Le fait que les durées ΔT_i , $i = 1, 2, 3, 4$, changent très peu entre leur valeur après l'identification 0D et celle de σ en 1D, et que ces durées soient très proches des valeurs expérimentales ΔT_i^* , démontrent bien la validité d'avoir découpé le problème de l'identification, d'abord suivant les τ en 0D puis suivant la conductance σ en 1D.

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons tenté d'identifier simultanément les paramètres τ et la conductance σ du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer, par une méthode d'optimisation non différentiable, la méthode de Nelder-Mead. Malgré l'utilisation de cette méthode d'optimisation non différentiable, nous avons bûté un moment sur la difficulté de résolution du problème d'optimisation permettant d'identifier simultanément tous les paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer et la conductance dans le terme de conduction spatiale. Ceci nous a motivé à étudier la sensibilité et la régularité des durées de phase du potentiel d'action et de la vitesse de conduction par rapport à la conductance. Cette analyse basée sur des calculs numériques nous a permis de constater la régularité de la fonction de coût par rapport à la conductance, mais une dépendance plus sensible des termes de la fonction de minimisation permettant d'ajuster les durées de phase du potentiel d'action. Nous avons donc décidé de découper l'identification des paramètres dans le modèle de Mitchell-Schaeffer en deux étapes, soit une identification des paramètres τ du modèle sans conduction spatiale (avec la méthode du chapitre 2) puis d'identifier à part la conductance pour retrouver la vitesse de l'onde. Nous avons utilisé la méthode du nombre d'or pour résoudre ce problème d'optimisation unidimensionnel et identifier la conductance. Nous avons fait des tests de validation de la méthode numérique proposée. Puis nous nous sommes attardés à des applications de la méthode pour l'identification des paramètres dans trois différentes régions du cœur, notamment dans le ventricule, les fibres de Purkinje et les oreillettes. Ces tests numériques démontrent bien la versatilité de la méthode proposée.

Chapitre 4

Problème d'identification des paramètres pour retrouver la forme de l'onde du potentiel cardiaque

Dans ce chapitre, nous présenterons tout d'abord, le problème d'optimisation des paramètres pour retrouver la forme de l'onde cardiaque avec le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard ensuite la méthode numérique utilisée pour résoudre le problème. Puis nous ferons un test pour valider cette approche numérique. Ensuite nous présenterons quelques modèles ioniques. Nous chercherons aussi à comparer quelques modèles avec cette approche numérique. Et enfin nous ferons une application avec des données réelles réalisées sur des porcs.

4.1 Problème d'optimisation pour retrouver la forme de l'onde cardiaque

On présente maintenant une méthode d'identification de paramètres qui tente d'ajuster le potentiel transmembrane $u = u(t)$ prédit par un modèle ionique (tel le modèle de Mitchell-Schaeffer) au potentiel $\tilde{u} = \tilde{u}(t)$ mesuré expérimentalement ou calculé à l'aide d'un autre modèle ionique. On minimise la fonction

$$J(\tau) = \frac{1}{2} \int_0^T |u(s, \tau) - \tilde{u}(s)|^2 ds, \quad (4.1)$$

où (u, v) est solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u, v, \tau), & \text{avec } u(0, \tau) = u_0, \\ \frac{dv}{dt} = g(u, v, \tau), & \text{avec } v(0, \tau) = v_0. \end{cases} \quad (4.2)$$

La fonction J n'est autre que le carré de la norme $L^2(0, T)$, soit $\|u - \tilde{u}\|_{L^2(0, T)}^2$. Minimiser J revient donc à chercher la solution de (4.2) la plus proche de \tilde{u} au sens de la norme $L^2(0, T)$.

4.1.1 Méthode numérique utilisée pour retrouver la forme de l'onde

Nous avons utilisé la méthode de Nelder-Mead (comme dans la section 2.5) pour minimiser la fonction $J = J(\tau)$ du problème (4.1)-(4.2), tout en utilisant la méthode du trapèze [32] pour approximer l'intégrale (4.1) :

$$J(\tau) \simeq \frac{\Delta t}{2} \left[(u_0 - \tilde{u}_0)^2 + 2 \sum_{i=1}^{N-1} (u_i - \tilde{u}_i)^2 + (u_N - \tilde{u}_N)^2 \right], \quad (4.3)$$

avec $t_i = i\Delta t, i = 0, \dots, N$ et $\Delta t = \frac{T}{N}$. Le potentiel $\tilde{u} = \tilde{u}(s)$ est en général connu pour des valeurs discrètes $\tilde{u}_i, i = 0, \dots, N$. Il est donc naturel d'approximer (4.1) par une formule de quadrature. Les valeurs $u_i, i = 0, \dots, N$, ne sont autre que les approximations du potentiel $u(t_i)$ obtenue par la méthode de résolution du système d'équations différentielles ordinaires (4.2).

4.1.2 Test de validation de la méthode d'optimisation

Nous voulons valider notre approche numérique. Pour ce faire, nous génèrerons un potentiel \tilde{u} (appelé ici le potentiel "expérimental") avec le modèle de Mitchell-Schaeffer standard pour les paramètres $\tau^* = [0.3, 6, 130, 150]$. Puis nous chercherons à vérifier si le potentiel numérique u obtenu en minimisant la fonction $J = J(\tau)$ du problème (4.1)-(4.2) recouvre totalement la forme de \tilde{u} , c'est-à-dire $u = \tilde{u}$. En partant des paramètres τ_0 proches du paramètre τ^* comme condition initiale, la méthode de Nelder-Mead doit produire un τ_{final} égal à τ^* lorsqu'elle converge. Nous avons fixé la tolérance de la méthode à 10^{-4} près. Une valeur de $J(\tau_{final})$ près de zero garantit que l'ajustement de u sur \tilde{u} est bon au sens des moindres carrés. Le tableau 4.1 donne les résultats correspondant aux cas tests de validation de la méthode.

TABLE 4.1 – Résultats du test de validation de la méthode d'optimisation.

τ_0	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
[0.27, 5.8, 127, 140]	[0.2998765, 5.9979534, 118.43252, 149.9954]	0.0000003
[0.2, 5.5, 125, 140]	[0.3, 6, 129.98955, 150.00001]	4.180D - 13
[0.39, 8, 140, 170]	[0.3000001, 6.0000023, 130.00916, 150.00001]	4.620D - 13
[0.29, 7, 120, 140]	[0.3000103, 6.00017, 130.98011, 150.00037]	1.498D - 09

Chaque ligne du tableau 4.1 se lit comme suit, par exemple pour la première ligne : en partant de $\tau_0 = [0.27, 5.8, 127, 140]$ comme condition initiale, après 261 évaluations de la fonction J et 136 itérations de la méthode de Nelder-Mead jusqu'à convergence $\|\tau_{k+1} - \tau_k\| < 10^{-4}$ ou $k > k_{max}$, nous avons obtenu $\tau_{final} = [0.2998765, 5.9979534, 118.43252, 149.9954]$ pour lequel $J(\tau_{final}) = 0.0000003$.

Nous remarquons dans le tableau 4.1 que pour des valeurs initiales τ_0 assez près des valeurs du paramètre $\tau^* = [0.3, 6, 130, 150]$, nous arrivons à calculer des τ_{final} avec une erreur relative $\frac{|\tau_{final} - \tau^*|}{|\tau^*|}$ de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-6} près, sauf pour le premier cas test où $\tau_{final} = [0.2998765, 5.9979534, 118.43252, 149.9954]$. Les potentiels u et \tilde{u} coïncident, c'est-à-dire nous arrivons à faire recouvrir les deux graphes pour ces deux variables, comme on peut le constater sur la Figure 4.1 (graphes de gauche et de droite). Les variables de portes v et \tilde{v} numérique et expérimentale, respectivement, ne semblent pas coïncider pour tout τ_0 . Cela n'est pas surprenant car la fonction J contient un terme de moindres carrés sur u et non sur v . Le fait que $J(\tau_{final}) = 0$ au plus à 10^{-6} près nous permet de vérifier qu'on a bien identifié les paramètres puisque cela correspond à un écart d'au plus 10^{-3} entre u et \tilde{u} en norme $L^2(0, T)$, toutefois sans contrôle sur l'ajustement de v .

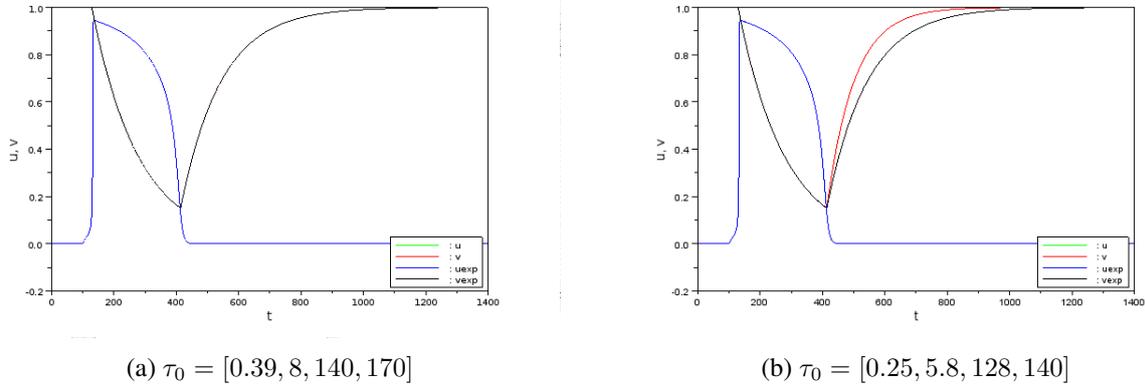


FIGURE 4.1 – Graphes de (u, v) et (\tilde{u}, \tilde{v}) à convergence de la méthode de Nelder-Mead

4.2 Variante du problème d'ajustement de la forme de l'onde.

Suite à la difficulté de contrôler la variable de porte v , nous avons cherché à ajouter à la fonction de minimisation $J(\tau)$ dans (4.1) un terme de type moindres carrés dépendant des variables de porte numérique et expérimentale de l'onde cardiaque. Cet ajout d'un terme pour ajuster n'a de sens que par ce qu'on ajuste la solution (u, v) de Mitchell-Schaeffer standard sur une autre solution de (\tilde{u}, \tilde{v}) de Mitchell-Schaeffer standard. Autrement, la variable de porte $\tilde{v} = \tilde{v}(t)$ est une variable qui représente l'activité lente d'une multitude d'ions et ne peut être mesurée expérimentalement. Par ailleurs, la variable de porte \tilde{v} d'un autre modèle à deux variables, comme le modèle de Aliev-Panfilov (voir ci-dessous), aura une toute autre allure et ne pourra être ajusté avec le v du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. La fonction de minimisation devient :

$$J(\tau) = \frac{1}{2} \int_0^T |u(s, \tau) - \tilde{u}(s)|^2 ds + \frac{1}{2} \int_0^T |v(s, \tau) - \tilde{v}(s)|^2 ds \quad (4.4)$$

où (u, v) est solution du modèle de Mitchell-Schaeffer standard :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u, v, \tau), & \text{avec } u(0, \tau) = u_0, \\ \frac{dv}{dt} = g(u, v, \tau), & \text{avec } v(0, \tau) = v_0, \end{cases} \quad (4.5)$$

Minimiser J revient à chercher la solution de (4.5) la plus proche de \tilde{u} et \tilde{v} au sens de la norme $L^2(0, T)$.

On discrétise la fonction J par la méthode du trapèze :

$$J(\tau) \simeq \frac{\Delta t}{2} \left[(u_0 - \tilde{u}_0)^2 + 2 \sum_{i=1}^{N-1} (u_i - \tilde{u}_i)^2 + (u_N - \tilde{u}_N)^2 \right] + \frac{\Delta t}{2} \left[(v_0 - \tilde{v}_0)^2 + 2 \sum_{i=1}^{N-1} (v_i - \tilde{v}_i)^2 + (v_N - \tilde{v}_N)^2 \right], \quad (4.6)$$

avec $t_i = i\Delta t, i = 0, \dots, N$ et $\Delta t = \frac{T}{N}$. Le potentiel $\tilde{u} = \tilde{u}(s)$ est en général connu pour des valeurs discrètes $\tilde{u}_i, i = 0, \dots, N$. Il est donc naturel d'approximer (4.4) par une formule de quadrature. Les valeurs u_i et $v_i, i = 0, \dots, N$, ne sont autre que les approximations de la solution de $u(t_i)$ et $v(t_i)$

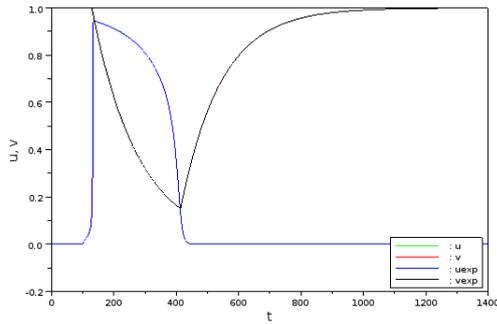
obtenue par la méthode de résolution du système d'EDO (4.5).

En reprenant les calculs du Tableau 4.1, avec la nouvelle fonction de minimisation (4.4), nous obtenons le résultat du Tableau 4.2.

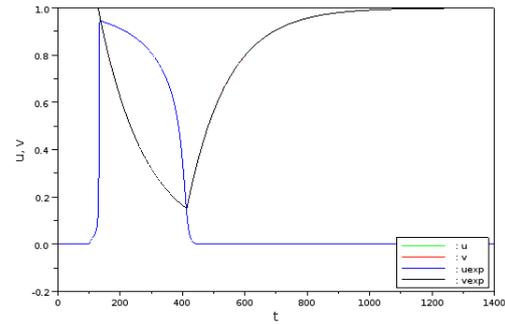
TABLE 4.2 – Résultats du test de validation de la méthode numérique.

τ_0	τ_{final}	$J(\tau_{final})$
[0.27, 5.8, 127, 140]	[0.29999999, 5.9999981, 129.29997, 150]	4.980D-12
[0.2, 5.5, 125, 140]	[0.30000003, 6.0000051, 130.00001, 149.99997]	4.774D-12
[0.39, 8, 140, 170]	[0.39999990, 5.9999839, 130.00003, 149.99998]	8.093D - 12
[0.29, 7, 120, 140]	[0.30000001, 6.0000016, 129.99995, 150]	6.853D - 12

En comparant les tableaux 4.1 et 4.2 on constate que, pour des valeurs du paramètre τ_0 suffisamment près des valeurs du paramètre $\tau^* = [0.3, 6, 130, 150]$, nous arrivons à faire coïncider u et \tilde{u} , v et \tilde{v} deux à deux, et $\tau_{final} \approx \tau^*$ pour tous les cas tests du tableau 4.2. Les graphes (de gauche et de droite) de la Figure 4.2 donne les mêmes résultats pour des valeurs du paramètres τ_0 différentes, avec les graphes des fonctions u et \tilde{u} ainsi que v et \tilde{v} qui coïncident parfaitement.



(a) $\tau_0 = [0.39, 8, 140, 170]$



(b) $\tau_0 = [0.25, 5.8, 128, 140]$

FIGURE 4.2 – Graphes des solutions (u, v) et (\tilde{u}, \tilde{v})

4.3 Divers modèles ioniques

Dans cette section nous allons présenter quelques modèles ioniques et dans la section suivante nous chercherons à comparer ces modèles ioniques.

4.3.1 Modèle de Aliev-Panfilov

Le modèle de Aliev-Panfilov [25] est un modèle ionique, composé de deux équations différentielles ordinaires qui décrivent la dynamique du potentiel trans-membrane u et d'une variable de porte v ,

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = ku(u - a)(1 - u) - uv + I_{stim}, \\ \frac{dv}{dt} = -\varepsilon(u, v)(v + ku(u - a - 1)) \end{cases} \quad (4.7)$$

où

$$\varepsilon(u, v) = \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{u + \mu_2}, \quad \tau_{AP} = [k, a, \varepsilon_0, \mu_1, \mu_2], \quad I_{stim} = I_{stim}(t) \quad \text{est un courant de stimulation externe.}$$

Les valeurs suivantes des paramètres sont données dans [25] :

$$k = 8, a = 0.15, \varepsilon_0 = 0.002, \mu_1 = 0.2 \quad \text{et} \quad \mu_2 = 0.3.$$

La fonction $\varepsilon(u, v)$ est utilisée pour ajuster la courbe de restitution du modèle de Aliev-Panfilov [25] aux résultats expérimentaux, à travers les paramètres μ_1 et μ_2 . Le modèle de Aliev-Panfilov contient deux variables dépendant du temps et cinq paramètres comme le modèle de Mitchell-Schaeffer standard [7].

Nous avons utilisé la fonction *ode* de *Scilab* pour calculer numériquement la solution du modèle de Aliev-Panfilov présentée sur la Figure 4.3 avec un courant de stimulation $I_{stim}(t) = 0.06$ pour $t \in [100, 120]$, 0 partout ailleurs, et la condition initiale $(u_0, v_0)^t \equiv (0, 0)^t$. Nous avons fixé $T = 1200$ ms et calculé la solution (u_i, v_i) pour $i = 1, 2, \dots, N$.

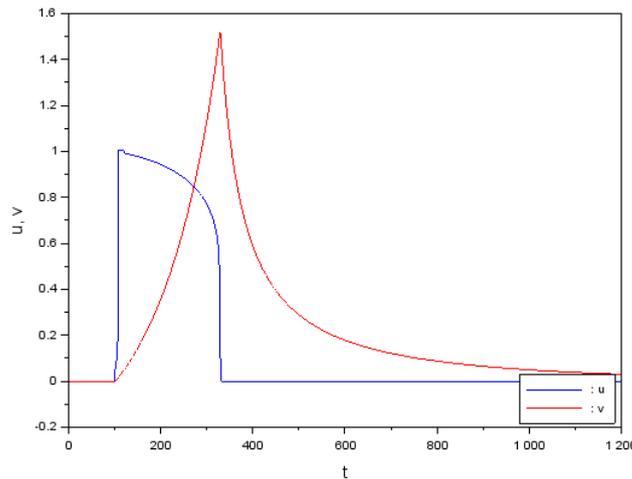


FIGURE 4.3 – Représentation du potentiel trans-membrane u et de la variable de recouvrement v en fonction du temps du modèle de Aliev-Panfilov, $\tau^{AP} = [8, 0.15, 0.002, 0.2, 0.3]$.

Le potentiel u obtenu pour le modèle de Aliev-Panfilov présente un léger pic suivi d'une courte phase de repolarisation au début de la deuxième phase (c'est-à-dire le "plateau"). Le modèle de Mitchell-Schaeffer standard ne possède pas ce pic. Par ailleurs, la représentation de la variable de porte v du modèle de Aliev-Panfilov admet une forme renversée par rapport à celle de Mitchell-Schaeffer standard, dû au fait que l'état d'équilibre est $(u, v) = (0, 0)$ pour le modèle de Aliev-Panfilov comparé à $(u, v) = (0, 1)$ pour Mitchell-Schaeffer standard. La variable v n'est pas comprise entre 0 et 1 pour le modèle de Aliev-Panfilov.

4.3.2 Modèle de Mitchell-Schaeffer modifié

Le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié [26, 33] est un modèle ionique, composé de trois équations différentielles ordinaires qui décrivent la dynamique du potentiel trans-membrane $u(t)$, de la variable de porte $v(t)$ et de la concentration $c(t)$. Ce modèle de Mitchell-Schaeffer modifié [26][33] est composé de dix paramètres (voir le tableau 4.3) :

- l'équation pour le potentiel trans-membrane u se présente comme la somme de trois courants : le courant entrant $I_{in} = I_{in}(u, v, c)$, le courant sortant $I_{out} = I_{out}(u)$ et le courant de stimulation externe $I_{stim} = I_{stim}(t)$. Cette équation s'écrit

$$\frac{du}{dt} = I_{in}(u, v, c) + I_{out}(u) + I_{stim}(t) \quad (4.8)$$

où le courant I_{out} est un courant linéaire et est défini par $I_{out}(u) = -\frac{u}{\tau_{out}}$, le courant I_{in} est un courant non linéaire qui est la somme de deux concentrations (indépendante et dépendante)

$$I_{in}(u, v, c) = \frac{uv}{\tau_{in}} \{ \phi_{ci}(u) + \beta e^{-c} \phi_{cd}(u) \} \quad \text{avec } \beta > 0 \text{ constante.} \quad (4.9)$$

L'équation (4.9) se justifie du fait que l'accumulation de charges dans la cellule affaiblit le courant vers l'intérieur, réduisant ainsi la variation du potentiel d'action u . Le comportement du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié[26] n'est pas sensible à la forme des fonctions $\phi_{ci}(u)$ et $\phi_{cd}(u)$ qui peuvent être prises linéaires par morceaux, soit :

$$\phi_{ci}(u) = \begin{cases} \frac{u}{u_{gate}} & \text{si } u \leq u_{gate}, \\ 1 & \text{si } u_{gate} < u \leq 1 - u_{gate}, \\ \frac{(1-u)}{u_{gate}} & \text{si } 1 - u_{gate} < u, \end{cases}$$

et

$$\phi_{cd}(u) = \begin{cases} 0 & \text{si } u \leq u_{gate}, \\ 1 - \frac{|1-2u|}{1-2u_{gate}} & \text{si } u_{gate} < u \leq 1 - u_{gate}, \\ 0 & \text{si } 1 - u_{gate} < u. \end{cases}$$

- L'équation pour la variable de porte v est définie comme suit :

$$\frac{dv}{dt} = \begin{cases} \frac{(1-v)}{\tau_{open}} & \text{si } u \leq u_{gate}, \\ \frac{-v}{\tau_{close}(u)} & \text{si } u > u_{gate}, \end{cases} \quad (4.10)$$

avec

$$\frac{1}{\tau_{close}(u)} = \begin{cases} \frac{1}{\tau_{fclose}} - \left(\frac{1}{\tau_{fclose}} - \frac{1}{\tau_{sclose}} \right) \left(\frac{1-u}{1-u_{sldn}} \right) & \text{si } u > u_{sldn}, \\ \frac{1}{\tau_{sclose}} & \text{si } u \leq u_{sldn}, \end{cases} \quad (4.11)$$

où τ_{fclose} , τ_{sclose} et u_{sldn} sont des temps de fermeture rapide (en anglais "fast close"), de fermeture lente (en anglais "slow close") et le potentiel de ralentissement (en anglais "slow down"), respectivement.

- L'équation de la concentration est caractérisée par un courant, noté $I(t)$, qui conduit à l'accumulation de charge dans la cellule et d'un courant linéaire qui atténue la charge de la cellule selon une constante de temps τ_{pump} . Cette équation s'écrit :

$$\frac{dc}{dt} = -I(t) - \frac{c}{\tau_{pump}} \quad (4.12)$$

avec

$$I(t) = \begin{cases} \frac{\varepsilon}{1 - u_{gate}} (I_{in} + I_{out}) & \text{si } u > u_{gate} \text{ et } \frac{du}{dt} > 0, \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.13)$$

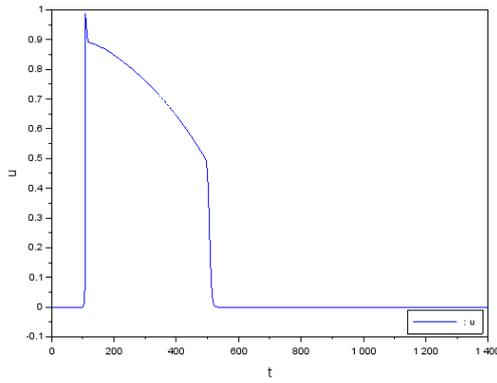
où les courants I_{in} et I_{out} sont définis en (4.8) et (4.9).

TABLE 4.3 – Paramètres du modèle ionique de Mitchell-Schaeffer modifié[26].

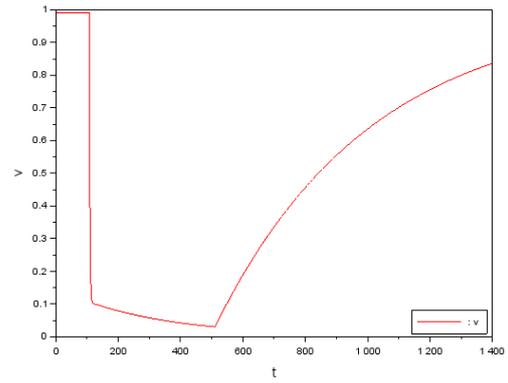
Paramètres	Valeurs	Unités
τ_{in}	0.28	ms
τ_{out}	3.2	ms
β	7.3	
u_{gate}	0.13	
u_{sldn}	0.89	
τ_{open}	500	ms
τ_{fclose}	22	ms
τ_{sclose}	320	ms
τ_{pump}	30000	ms
ε	0.033	

La solution (voir Figure 4.4) du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié [26, 33] a été obtenue numériquement à l'aide de la fonction *ode* de *Scilab* avec un courant de stimulation $I_{stim} = 0.004$ pour $t \in [100, 150]$, et 0 partout ailleurs, en partant de la condition initiale $(u_0, v_0, c_0)^t \equiv (0, 0.99, 1.5)^t$. Nous avons fixé $T = 1400$ ms, et utilisé les paramètres définis dans le Tableau 4.3 [26].

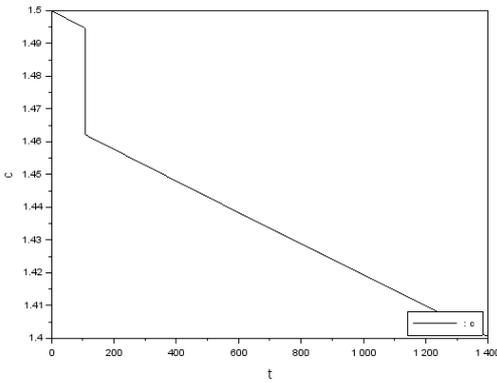
Par rapport au modèle de Mitchell-Schaeffer standard, on notera les changements au niveau du potentiel trans-membrane u , soit un pic suivi de repolarisation hâtive au début de la période du plateau (observé pour certaines cellules cardiaques telles les fibres de Purkinje) ainsi que le retour à l'équilibre beaucoup plus abrupt à la fin du plateau. La variable de porte v a un comportement assez différent avec le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié comparé à Mitchell-Schaeffer standard, bien que la valeur d'équilibre pour celle-ci soit toujours égale à 1.



(a) Potentiel trans-membrane, u



(b) Variable de porte v



(c) Concentration c

FIGURE 4.4 – Représentation du potentiel trans-membrane (a), de la variable de porte (b) et de la concentration (c) en fonction du temps du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié, avec $\tau^{MSm} = [\tau_{in}, \tau_{out}, \beta, u_{gate}, u_{sldn}, \tau_{open}, \tau_{fclose}, \tau_{sclose}, \tau_{pump}, \varepsilon]$ donné dans le Tableau 4.3.

4.3.3 Modèle de Fenton-Karma

Le modèle de Fenton-Karma [3, 28] est un modèle ionique, composé de onze paramètres (voir tableau 4.4) et de trois équations différentielles ordinaires qui décrivent la dynamique du potentiel trans-membrane u et de deux variables de porte v et w pour les fermetures rapide et lente des canaux ioniques, respectivement. Plus précisément,

- l'équation définissant le potentiel trans-membrane u , est donnée par :

$$\frac{du}{dt} = -(I_{fast} + I_{slow} + I_{ung} + I_{stim}) \quad (4.14)$$

tel que

1. I_{fast} est un courant rapide vers l'intérieur de la cellule, défini par

$$I_{fast} = -v \frac{Q(u)}{\tau_{fast}}$$

où τ_{fast} est le temps de dépolarisation rapide et $Q(u)$ est une fonction linéaire par morceaux dépendant du potentiel trans-membrane u ,

$$Q(u) = \begin{cases} (1 - u_{gate})(1 - u) & \text{si } u \geq u_{gate}, \\ 0 & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases} \quad (4.15)$$

2. I_{slow} est un courant lent vers l'intérieur de la cellule, défini par

$$I_{slow} = -w \frac{s(u)}{\tau_{slow}},$$

où τ_{slow} est le temps caractéristique lié à la phase du plateau et $s(u)$ est une fonction régulière

$$s(u) = \frac{1}{2} \{1 + \tanh(k(u - u_{sig}))\} \quad (4.16)$$

3. I_{ung} est un courant sans porte ("ungated" en anglais) favorisant le passage des ions dans la cellule, donné par

$$I_{ung} = \frac{P(u)}{\tau_{ung}},$$

où τ_{ung} est le temps de passage des ions dans la cellule et $P(u)$ est une fonction linéaire par morceaux dépendant du potentiel trans-membrane u et du potentiel critique de sortie u_{out}

$$P(u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u \geq u_{out}, \\ \frac{u}{u_{out}} & \text{si } u < u_{out}, \end{cases} \quad (4.17)$$

- L'équation définissant la variable de porte v pour la fermeture rapide est donnée par

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(v_{\infty}(u) - v)}{\tau_v(u)} \quad (4.18)$$

où

$$\begin{cases} v_{\infty}(u) = 0 & \text{et } \tau_v(u) = \tau_{vclose} & \text{si } u \geq u_{gate}, \\ v_{\infty}(u) = 1 & \text{et } \tau_v(u) = \tau_{vopen} & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases} \quad (4.19)$$

- L'équation définissant la variable de porte w pour la fermeture lente est définie par

$$\frac{dw}{dt} = \frac{(w_{\infty}(u) - w)}{\tau_w(u)} \quad (4.20)$$

où

$$\begin{cases} w_{\infty}(u) = 0 & \text{et } \tau_w(u) = \tau_{wclose} & \text{si } u \geq u_{gate}, \\ w_{\infty}(u) = 1 & \text{et } \tau_w(u) = \tau_{wopen} & \text{si } u < u_{gate}, \end{cases} \quad (4.21)$$

TABLE 4.4 – Paramètres du modèle ionique de Fenton-Karma[3, 28].

Paramètres	Valeurs	Unités
τ_{fast}	0.25	ms
τ_{slow}	127	ms
τ_{ung}	130	ms
u_{out}	0.1	
τ_{vclose}	10	ms
τ_{vopen}	18	ms
τ_{wclose}	1000	ms
τ_{wopen}	80	
u_{gate}	0.13	
u_{sig}	0.85	
k	10	

La solution (voir la Figure 4.5) du modèle de Fenton-Karma [3, 28] a été obtenue numériquement à l'aide de la fonction *ode* de *Scilab* avec un courant de stimulation $I_{stim}(t) = 0.08$ pour $t \in [100, 102]$, et zéro partout ailleurs, en partant de la condition initiale $(u_0, v_0, w_0)^t = (0.001, 0.99, 0.99)^t$. Nous avons fixé $T = 1200$ ms, et utilisé les paramètres définis dans le Tableau 4.4.

Le potentiel trans-membrane u obtenu avec le modèle de Fenton-Karma ressemble à celui que donne le modèle de Mitchell-Schaeffer avec pour principale différence le fait que u s'approche d'avantage de 1 au début du plateau comparé au potentiel u de Mitchell-Schaeffer. La variable de porte w a un comportement semblable à la variable de porte v du modèle de Mitchell-Schaeffer, à la différence que w décroît de façon linéaire alors que le v de Mitchell-Schaeffer décroît de façon exponentielle. Noter aussi que l'amplitude de la variation de w est moindre que celle de la variable de porte v de Mitchell-Schaeffer. La variable de porte v de Fenton-Karma n'a aucun équivalent dans le modèle de de Mitchell-Schaeffer. Cette variable représente une dynamique rapide des canaux ioniques, soit une brusque variation exponentielle durant les phases de dépolarisation et repolarisation, puis une valeur constante durant toute la phase 2 du potentiel d'action.

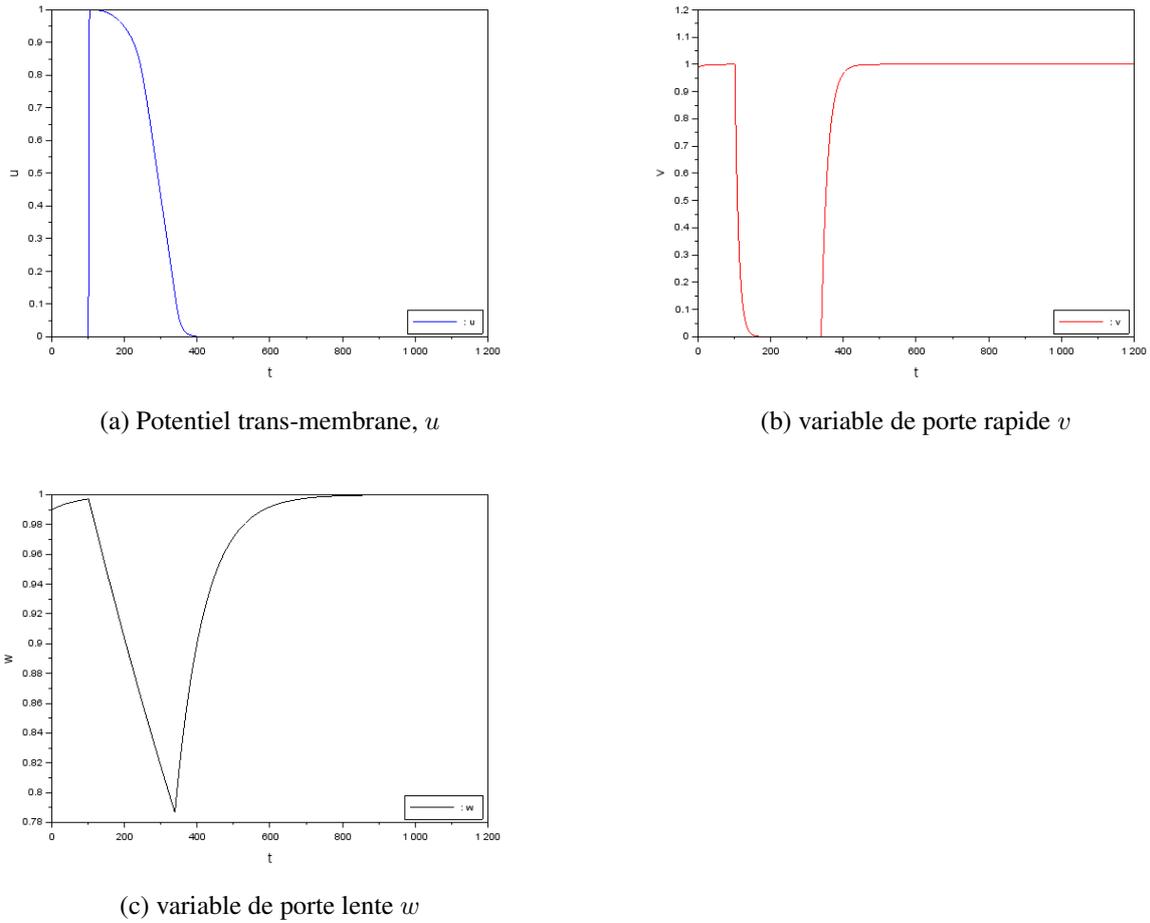


FIGURE 4.5 – Représentation du potentiel trans-membrane (a), de la variable de porte rapide (b) et de la variable de porte lente (c) en fonction du temps pour le modèle de Fenton-Karma, $\tau^{FK} = [\tau_{fast}, \tau_{slow}, \tau_{ung}, u_{out}, \tau_{vclose}, \tau_{vopen}, \tau_{wclose}, \tau_{wopen}, u_{sig}, k]$ selon le Tableau 4.4.

4.4 Comparaison des modèles ioniques

Dans cette section nous chercherons à développer une technique d'ajustement des paramètres pour arriver à comparer les différents modèles ioniques présentés dans la section 4.3. Pour ce faire nous allons considérer le problème d'optimisation défini dans la section 4.1, soit la fonction de type moindres carrés sur le potentiel seulement :

$$J(\tau) = \frac{1}{2} \int_0^T |u(s, \tau) - \tilde{u}(s)|^2 ds. \quad (4.22)$$

La fonction J est approchée numériquement par la méthode du trapèze

$$J(\tau) \simeq \frac{\Delta t}{2} \left[(u_0 - \tilde{u}_0)^2 + 2 \sum_{i=1}^{N-1} (u_i - \tilde{u}_i)^2 + (u_N - \tilde{u}_N)^2 \right], \quad (4.23)$$

où u et \tilde{u} sont les potentiels trans-membranes obtenus par deux différents modèles ioniques de la section 4.3. Par exemple, si l'on veut ajuster le modèle de Mitchell-Schaeffer sur le modèle de Aliev-Panfilov, on prendra \tilde{u} comme le potentiel trans-membrane prédit par Aliev-Panfilov (pour des valeurs données des paramètres τ^{AP} de ce modèle) puis u comme celui prédit par Mitchell-Schaeffer. Le paramètre à identifier sera alors le $\tau = \tau^{MS}$ du modèle de Mitchell-Schaeffer. La fonction J ne prend en compte que le potentiel u car il n'y a pas de raison de pouvoir ajuster les variables de porte, celles-ci n'étant pas définie de la même manière d'un modèle à un autre. Nous discuterons tout de même le

comportement des variables de porte car il sera intéressant de comprendre comment la cellule revient à l'équilibre. En effet, les variables de porte influencent la durée de la période de recouvrement à la fin du potentiel d'action.

4.4.1 Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer standard et de Aliev-Panfilov

L'idée ici est de partir avec la solution obtenue (voir figure 4.6) par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard[7], puis chercher à identifier les paramètres du modèle de Aliev-Panfilov[25] en minimisant la fonction (4.23) afin d'ajuster le potentiel prédit par Aliev-Panfilov[25] à celui prédit par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard pour les valeurs de $\tau^{MS} = [0.3, 6, 130, 150]$. En partant de $\tau_0^{AP} = [9, 0.11, 0.002, 0.02, 0.4]$ comme condition initiale de l'algorithme de Nelder-Mead, nous avons obtenu

$$\tau_{final}^{AP} = [0.82578226, 0.0508103, 0.0102062, 0.1319747, 0.9004079],$$

pour lequel

$$J(\tau_{final}^{AP}) = 0.1298053.$$

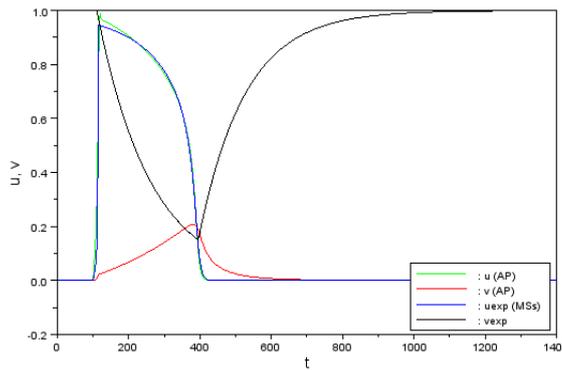


FIGURE 4.6 – Graphe illustrant l'ajustement du modèle de Aliev-Panfilov sur celui de Mitchell-Schaeffer standard.

Nous constatons que puisque la valeur de fonction moindres carrés $J(\tau_{final}^{AP})$ est relativement petite, l'ajustement du potentiel u de Aliev-Panfilov[25] sur le potentiel \tilde{u} de Mitchell-Schaeffer standard[7] est bon. Ceci est confirmé par la quasi-superposition des graphes des potentiels u pour les deux modèles, tel qu'illustré sur la figure 4.6. Bien entendu, l'ajustement ne peut pas être aussi bon que pour le test de validation où on ajustait le modèle de Mitchell-Schaeffer standard sur une solution \tilde{u} du modèle de Mitchell-Schaeffer standard, et pour lequel $J < 10^{-5}$. Le fait que les solutions u et \tilde{u} de Aliev-Panfilov et Mitchell-Schaeffer, respectivement, sont bien ajustées l'une sur l'autre, cela nous permet d'affirmer que nous avons bien identifié les paramètres. Il semble donc que la dynamique du potentiel trans-membrane décrite par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard peut être reproduite avec le modèle de Aliev-Panfilov. On notera toutefois que le retour à l'équilibre des variables de recouvrement v prédit par les modèles de Mitchell-Schaeffer et Aliev-Panfilov ne se fait pas à la même vitesse. En effet, le modèle de Aliev-Panfilov prédit une phase 4 (de la fin de la repolarisation au retour de v à l'équilibre) entre $T_4 = 400 \text{ ms}$ et $T_5 = 700 \text{ ms}$ (une durée $\Delta T_4 = 300 \text{ ms}$) tandis que Mitchell-Schaeffer prédit une telle phase entre $T_4 = 400 \text{ ms}$ et $T_5 = 1200 \text{ ms}$ (une durée $\Delta T_4 = 800 \text{ ms}$).

4.4.2 Ajustement du modèle de Aliev-Panfilov dans trois tissus cardiaques

On veut voir s'il est possible d'ajuster le modèle de Aliev-Panfilov pour recouvrer l'allure du potentiel d'action dans trois tissus cardiaques, soit le ventricule, l'oreillette et les fibres de Purkinje. L'idée ici est de partir avec les solutions obtenues dans ces trois différentes régions cardiaques à l'aide du modèle de Mitchell-Schaeffer standard puis d'ajuster le potentiel trans-membrane prédit par le modèle de Aliev-Panfilov à celui de Mitchell-Schaeffer (voir figure 4.7). Pour cela, on identifie les paramètres du modèle de Aliev-Panfilov[25] en minimisant la fonction $J = J(\tau)$ donnée en (4.23). En partant des conditions initiales τ_0^{AP} , nous avons obtenu les résultats du tableau 4.5 pour les trois tissus cardiaques.

TABLE 4.5 – Résultats du problème d'identification pour les trois tissus cardiaques. A : ventricule ; B : fibre de Purkinje ; C : oreillettes

Tissus	τ_0^{AP}	τ_{final}^{AP}	$J(\tau_{final}^{AP})$
A	[9, 0.1, 0.002, 0.02, 0.4]	[0.9633413, 0.0932280, 0.0078559, 0.019058, 1.5755477]	0.1493271
B	[8, 0.1, 0.002, 0.03, 0.4]	[0.8677110, 0.0375976, 0.0080940, 0.1549662, 1.0769253]	0.2884513
C	[6, 0.7, 0.009, 0.03, 0.3]	[2.0364918, 0.0744077, 0.0198289, 0.0364243, 0.4670758]	0.1082831

Chaque ligne du tableau 4.5 se lit comme suit, par exemple pour la première ligne : en partant de $\tau_0^{AP} = [9, 0.1, 0.002, 0.02, 0.4]$ pour initialiser l'algorithme de Nelder-Mead dans la minimisation de la fonction (4.23), on a effectué 627 itérations jusqu'à convergence $|\tau_{k+1} - \tau_k| < 10^{-4}$, nous avons obtenu $\tau_{final}^{AP} = [0.9633413, 0.0932280, 0.0078559, 0.019058, 1.5755477]$ et $J(\tau_{final}^{AP}) = 0.1493271$.

Comme illustré sur la figure 4.7, on constate que le potentiel u du modèle de Aliev-Panfilov s'ajuste assez bien au potentiel \tilde{u} obtenu du modèle de Mitchell-Schaeffer dans les trois tissus cardiaques. Ceci nous permet d'affirmer que nous avons bien identifié les paramètres du modèle de Aliev-Panfilov et que celui-ci peut être utilisé dans ces trois régions du cœur pour prédire le potentiel trans-membrane. Encore une fois, l'ajustement des variables de porte v n'est pas aussi bon. En effet, la phase 4 prédite par les modèles de Aliev-Panfilov et Mitchell-Schaeffer dure respectivement, $\Delta T_4 = 400 \text{ ms}$ et $\Delta T_4 = 700 \text{ ms}$ dans le ventricule, $\Delta T_4 = 200 \text{ ms}$ et $\Delta T_4 = 800 \text{ ms}$ dans les fibres de Purkinje, $\Delta T_4 = 150 \text{ ms}$ et $\Delta T_4 = 550 \text{ ms}$ dans les oreillettes. La phase de recouvrement prédite par Aliev-Panfilov avec cette méthode d'ajustement des paramètres est donc de 2 à 4 fois trop courte. La durée de la phase 4 prédite par Mitchell-Schaeffer avait été ajustée aux valeurs expérimentales dans le Chapitre 2, cette valeur est donc considérée plus fiable que pour Aliev-Panfilov.

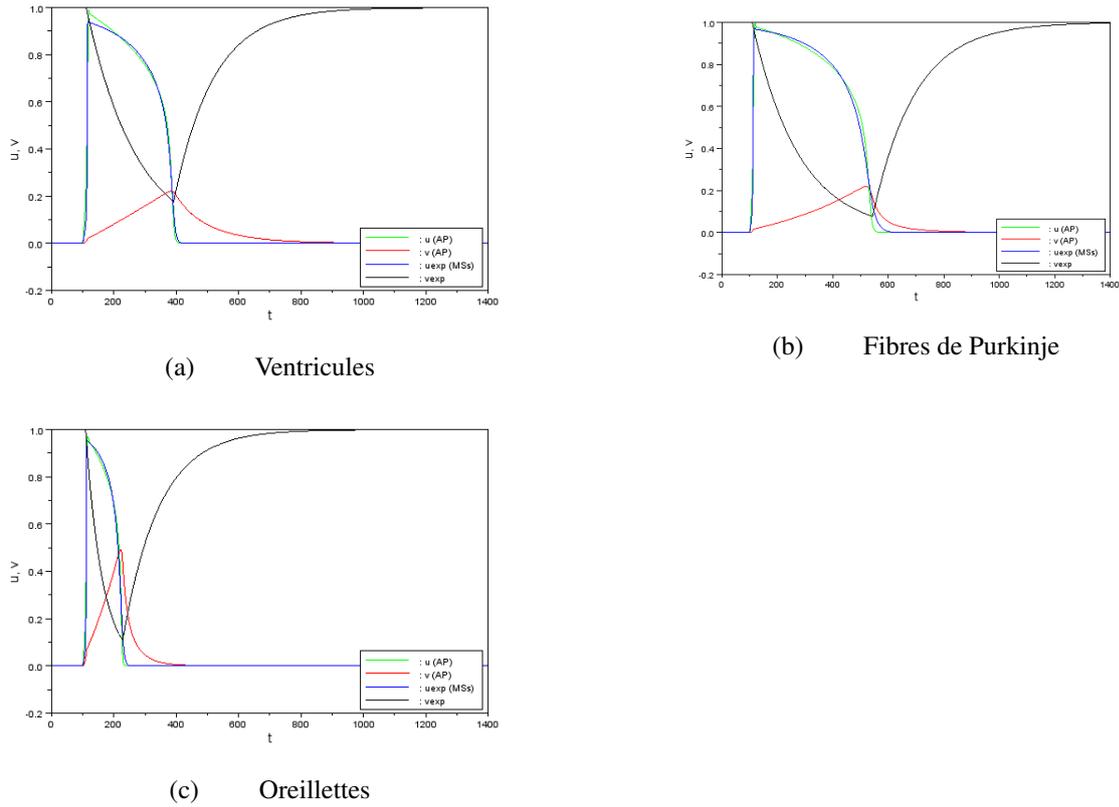


FIGURE 4.7 – Solutions du modèle de Aliev-Panfilov ajustées sur celles du modèle de Mitchell-Schaeffer dans trois tissus cardiaques.

4.4.3 Comparaison des modèles ioniques de Fenton-Karma et de Mitchell-Schaeffer standard

On veut ajuster le potentiel u du modèle de Fenton-Karma sur le potentiel \tilde{u} obtenu à l'aide du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Comme le modèle Mitchell-Schaeffer standard découle de celui de Fenton-Karma, nous chercherons aussi à vérifier l'ajustement de w du modèle de Fenton-Karma sur \tilde{v} de Mitchell-Schaeffer puisque w et v de Fenton-Karma et Mitchell-Schaeffer, respectivement, admettent un comportement semblable. Pour ajuster le potentiel u de Fenton-Karma au potentiel \tilde{u} de Mitchell-Schaeffer, nous avons minimisé la fonction $J = J(\tau)$ donnée en (4.23) en posant $\tau_0^{FK} = [0.2, 120, 125, 8, 10, 9000, 80]$ pour initialiser l'algorithme de Nelder-Mead. Puis nous avons obtenu

$$\tau_{final}^{FK} = [0.3371032, 106.40989, 132.45111, 2.67672, 9.6557978, 1034.8688, 46.82292],$$

pour lequel

$$J(\tau_{final}^{FK}) = 3.2422036.$$

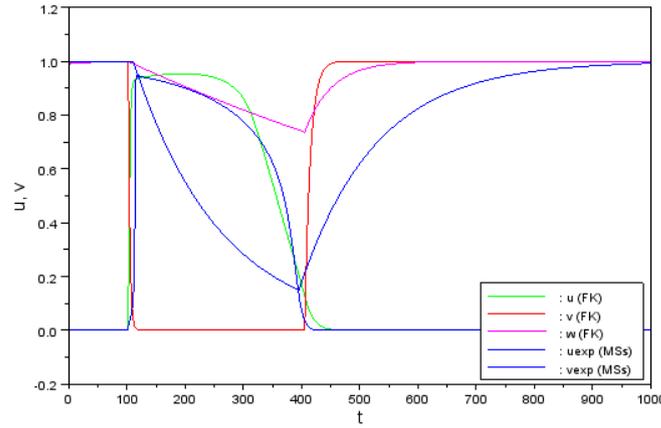


FIGURE 4.8 – Graphe illustrant l’ajustement du modèle de Fenton-Karma sur celui de Mitchell-Schaeffer.

La figure 4.8 illustre que l’ajustement des potentiels u et \tilde{u} de Fenton-Karma et de Mitchell-Schaeffer, respectivement, est bon pour l’aspect global du potentiel d’action. Notamment les durées de phases de dépolarisation, repolarisation et dans une moindre mesure du plateau sont très proches pour les deux potentiels u et \tilde{u} . Toutefois le potentiel du modèle de Fenton-Karma est plus plat en début de la phase 2 (le plateau) et descend plus rapidement en début de phase 3 (la repolarisation) comparé au modèle de Mitchell-Schaeffer. On notera toutefois que le retour à l’équilibre des variables de recouvrement w et \tilde{v} prédit par les modèles de Fenton-Karma et Mitchell-Schaeffer, respectivement, se fait presque à la même vitesse.

4.4.4 Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer standard et de Beeler-Reteur

Dans cette section nous voulons ajuster le potentiel u du modèle de Mitchell-Schaeffer standard sur le potentiel \tilde{u} obtenu à l’aide du modèle de Beeler-Reuter [12]. La solution \tilde{u} du modèle de Beeler-Reuter [12] a été générée selon les méthodes numériques décrites dans [34]. La particularité qu’a le modèle de Beeler-Reuter par rapport aux autres modèles définis dans la section 4.3 est que son potentiel présente un léger pic entre la fin de la première phase (la phase de ”dépolarisation”) et le début de la deuxième phase (la phase du ”plateau”). Immédiatement après la dépolarisation, il y a une chute rapide du potentiel, qui se relève ensuite légèrement avant de compléter la phase du plateau. Pour ajuster le potentiel u de Mitchell-Schaeffer au potentiel \tilde{u} de Beeler-Reuter, nous avons minimisé la fonction $J = J(\tau)$ donnée en (4.23) en posant $\tau_0^{MS} = [0.27, 5.8, 128, 129]$ pour initialiser l’algorithme de Nelder-Mead. Puis nous avons obtenu,

$$\tau_{final}^{MS} = [0.0373243, 7.7090625, 249.64664, 57.812497],$$

pour lequel

$$J(\tau_{final}^{MS}) = 3.4381449.$$

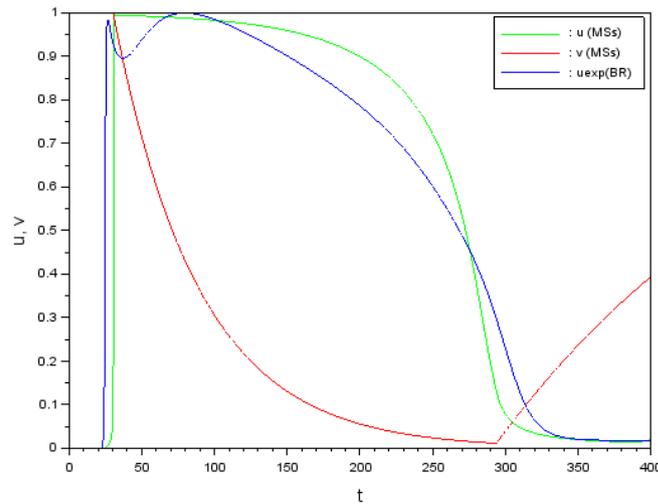


FIGURE 4.9 – Graphe illustrant l’ajustement du modèle de Mitchell-Schaeffer sur celui de Beeler-Reteur.

La figure 4.9 illustre que l’ajustement des potentiels u et \tilde{u} de Mitchell-Schaeffer et de Beeler-Reuter, respectivement, est bon pour l’aspect global du potentiel d’action. Notamment les durées de phases de dépolarisation, repolarisation et le plateau sont très proches pour les deux potentiels u et \tilde{u} . Toutefois le potentiel \tilde{u} du modèle de Beeler-Reuter a une forme plus complexe que celle du potentiel u de Mitchell-Schaeffer standard durant la phase 2. Il n’est pas possible de capter ces détails dans la variation de u avec le modèle de Mitchell-Schaeffer standard pour lequel la forme du potentiel d’action reste assez simple. On notera aussi la descente plus rapide du potentiel u de Mitchell-Schaeffer durant la phase de repolarisation comparé à Beeler-Reuter.

4.4.5 Comparaison des modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer modifié et de Beeler-Reteur

Dans cette section nous voulons ajuster le potentiel u du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié sur le potentiel \tilde{u} obtenu à l’aide du modèle de Beeler-Reuter [12]. La solution \tilde{u} du modèle de Beeler-Reuter [12] a été générée selon les méthodes numériques décrites dans [34]. La particularité qu’a cette comparaison par rapport à celle effectuée dans la section 4.4.4 est dû au fait que le potentiel u de Mitchell-Schaeffer modifié présente aussi un léger pic entre la fin de la première phase (la phase de ”dépolarisation”) et le début de la deuxième phase (la phase du ”plateau”) comme celui de Beeler-Reuter. Malgré que les potentiels pour Mitchell-Schaeffer modifié et Beeler-Reuter présentent des différences dans la forme de ce pic en début de phase 2, nous chercherons quand même à ajuster ces deux potentiels. Pour ajuster le potentiel u de Mitchell-Schaeffer au potentiel \tilde{u} de Beeler-Reuter, nous avons minimisé la fonction $J = J(\tau)$ donnée en (4.23) en posant $\tau_0^{MSm} = [0.25, 6.3, 2.2, 20, 218, 300, 0.033, 20000]$ pour initialiser l’algorithme de Nelder-Mead. Puis nous avons obtenu,

$$\tau^{MSm} = [0.0822240, 2.0417859, 4.7774742, 18.648936, 222.70821, 638.26143, 0.0211528, 40584.463]$$

pour lequel

$$J(\tau_{final}^{MSm}) = 0.2455316$$

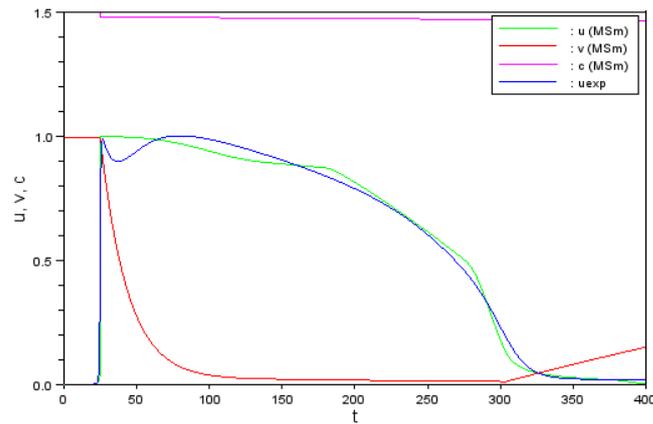


FIGURE 4.10 – Graphe illustrant l'ajustement du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié sur celui de Beeler-Reuter.

La figure 4.10 illustre que l'ajustement des potentiels u et \tilde{u} de Mitchell-Schaeffer modifié et de Beeler-Reuter, respectivement, est très bon pour l'aspect global du potentiel d'action. Notamment les durées de phases de dépolarisation, répolarisation et le plateau sont très proches pour les deux potentiels u et \tilde{u} . Le potentiel u de Mitchell-Schaeffer modifié ajuste mieux le potentiel \tilde{u} de Beeler-Reute comparé a celui de Mitchell-Schaeffer standard, ce qui est confirmé par $J(\tau_{final}^{MSm}) < J(\tau_{final}^{MS})$ par au moins un ordre de grandeur.

4.5 Recouvrir la forme de l'onde obtenue expérimentalement par effet fluorescence sur des porcs

Nous présentons des potentiels d'action mesurés au laboratoire de Biophysique Médicale de l'Université de Toronto, Canada [35]. Ces mesures ont été réalisées sur des porcs en utilisant la technique de l'imagerie optique par effet fluorescence [36, 37]. La figure 4.11 illustre les potentiels mesurés et normalisés (entre 0 et 1) au cours du temps t (en ms). La figure 4.11a montre plusieurs potentiels d'action pour un cœur battant à 70 battements par minute. Nous avons ciblé un des potentiels d'action de la figure 4.11a pour définir le potentiel \tilde{u} servant à ajuster les paramètres (voir figure 4.11b). Puis nous avons isolé cette portion du graphe, ce qui constitue notre potentiel expérimental \tilde{u} afin d'ajuster les potentiels u des modèles de Mitchell-Schaeffer et Aliev-Panfilov à l'aide de *Scilab*.

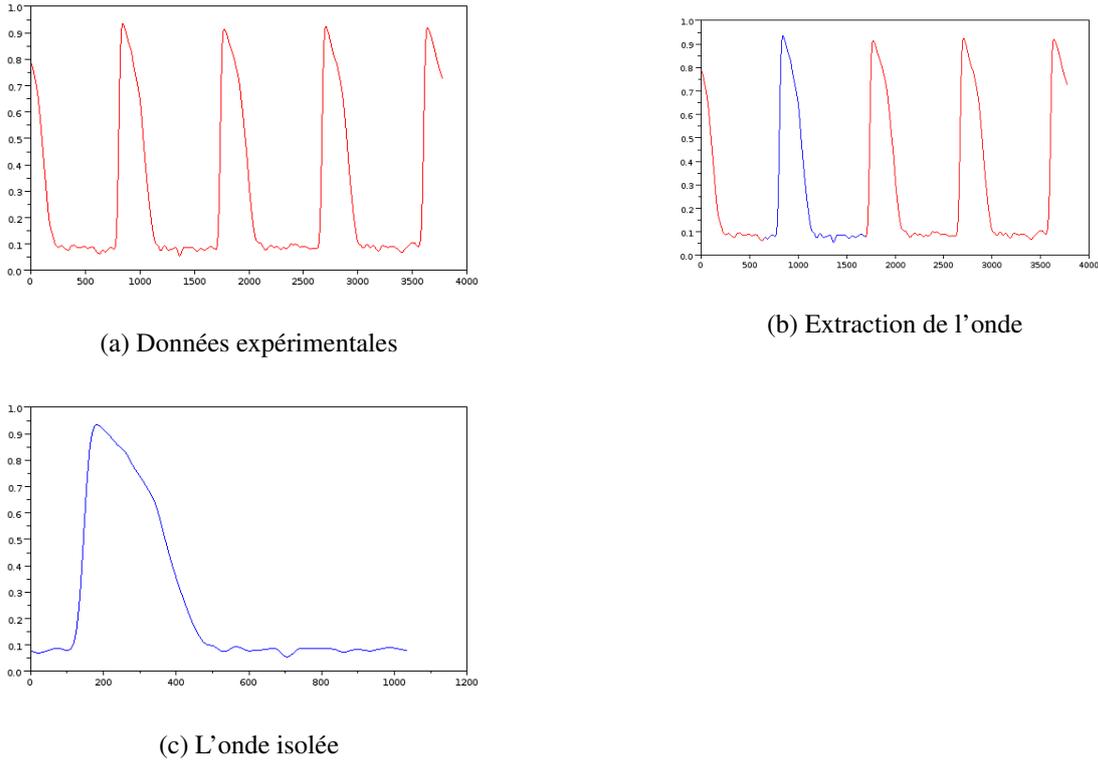


FIGURE 4.11 – Potentiel trans-membrane \tilde{u} (normalisé) mesuré par fluorescence en fonction du temps t (en ms).

Nous avons ajusté les potentiels u des modèles de Mitchell-Schaeffer standard et de Aliev-Panfilov sur le potentiel \tilde{u} obtenu à l'aide des données expérimentales de la figure 4.11c en utilisant la fonction $J = J(\tau)$ donnée en (4.23). En partant des conditions $\tau_0^{MS} = [0.38, 8, 135, 160]$ et $\tau_0^{AP} = [8.5, 0.15, 0.001, 0.02, 0.4]$ pour initialiser l'algorithme de Nelder-Mead pour les modèles ioniques de Mitchell-Schaeffer standard et Aliev-Panfilov, respectivement, nous avons obtenu

$$\tau_{final}^{MS} = [2.0295711, 37.794847, 607.74009, 120.62614],$$

$$J(\tau_{final}^{MS}) = 0.2773095,$$

$$\tau_{final}^{AP} = [8.5085251, 0.0938535, 0.0010674, 0.0205510, 0.4799080],$$

$$J(\tau_{final}^{AP}) = 8.8515504.$$

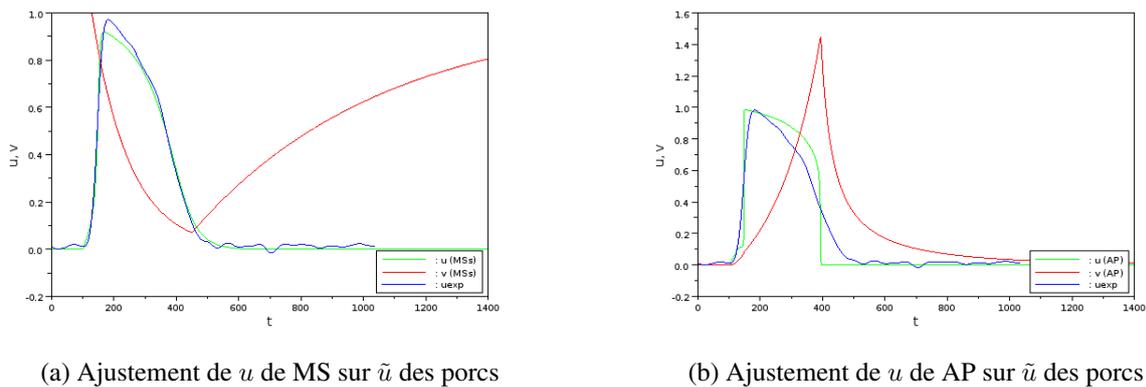


FIGURE 4.12 – Ajustements des potentiels u de Mitchell-Schaeffer et Aliev-Panfilov sur un potentiel \tilde{u} mesuré expérimentalement.

Comme illustré sur la figure 4.12, on constate que le potentiel u du modèle de Mitchell-Schaeffer standard s'ajuste mieux sur le potentiel \tilde{u} obtenu par fluorescence que celui de Aliev-Panfilov. Ceci est confirmé par le fait que $J(\tau_{final}^{AP}) > J(\tau_{final}^{MS})$, c'est-à-dire que l'erreur d'ajustement $\|u - \tilde{u}\|_{L^2(0,T)}$ est plus grande pour le modèle de Aliev-Panfilov que Mitchell-Schaeffer standard. Encore une fois les variables de porte v ne se comportent pas de la même manière pour les deux modèles. Le modèle de Aliev-Panfilov prédit une phase 4 (de la fin de la dépolarisation au retour de v à l'équilibre) entre $T_4 = 550 \text{ ms}$ et $T_5 = 1200 \text{ ms}$, soit une durée $\Delta T_4 = 650 \text{ ms}$. Par ailleurs, la phase 4 prédite par Mitchell-Schaeffer standard est supérieure à 700 ms . La valeur expérimentale de la durée de la phase 4 n'est pas connue.

4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré la possibilité de varier les fonctions de coût et l'influence que cela a sur la qualité des paramètres identifiés. Au lieu de définir une fonction de coût qui dépend de valeurs dérivées de la solution du modèle (durées des phases et vitesse de l'onde), nous avons défini une nouvelle fonction de coût qui dépend directement de la solution du modèle de Mitchell-Schaeffer. Ce nouveau problème d'identification des paramètres nous a permis de retrouver directement la forme de l'onde cardiaque avec le modèle ionique de Mitchell-Schaeffer standard en utilisant comme fonction de coût le carré de la différence des potentiels numérique et expérimental de l'onde cardiaque. Ensuite nous avons utilisé la méthode de trapèze pour approximer ce problème d'identification et fait des tests de validation de la méthode numérique proposée.

Un des avantages incontestables de cette nouvelle approche est la flexibilité dans le choix du modèle ionique. Pour démontrer la flexibilité de l'approche, nous avons relevé dans la littérature plusieurs modèles ioniques usuels en ordre croissant de complexité, soit le modèle de Aliev-Panfilov, le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié et le modèle de Fenton-Karma, dans le but de produire le potentiel d'action de chacun de ces modèles ioniques. Nous savons maintenant résoudre numériquement chacun de ces modèles ioniques pour produire un potentiel d'action, en soi une avancée importante pour notre travail car il est loin d'être aisé de produire des solutions numériques significatives avec ces modèles.

L'originalité de notre approche par rapport à tout ce qui est publié dans la littérature scientifique consiste à comparer des modèles ioniques via un problème d'identification de paramètres au lieu seulement de tracer des graphes pour des valeurs données des paramètres. Nous avons montré qu'il est possible d'ajuster les paramètres du modèle de Aliev-Panfilov pour retrouver quasi-parfaitement la forme de l'onde prédite par le modèle de Mitchell-Schaeffer standard, et ce dans trois régions différentes du cœur, les ventricules, les fibres de Purkinje et les oreillettes. En soit, nous pensons être les premiers à utiliser de façon optimale l'espace des paramètres pour montrer que des modèles ioniques différents peuvent produire le même type de potentiel d'action.

En utilisant cette approche, nous avons aussi comparé les modèles de Fenton-Karma à celui de Mitchell-Schaeffer standard. Ces deux modèles donnent des potentiels trans-membrane ayant une allure différente lorsqu'ils sont tracés en fonction du temps, mais nous avons pu ajuster leur forme globale et notamment les durées de phases. Puis, nous avons comparé le modèle Mitchell-Schaeffer standard à celui de Beeler-Reuter. Le potentiel généré par Beeler-Reuter admet une forme nettement plus complexe que celui de Mitchell-Schaeffer standard, mais nous avons pu ajuster leur forme globale. Nous avons aussi comparé le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié à celui de Beeler-Reuter qui s'est avéré meilleur que le modèle de Mitchell-Schaeffer standard pour approcher la forme complexe du potentiel obtenue par le modèle de Beeler-Reuter. Toutes ces comparaisons ont été faites en ajustant les paramètres de chacun de ces modèles.

Enfin, nous avons réalisé des simulations numériques pour ajuster les paramètres des modèles de Mitchell-Schaeffer standard et Aliev-Panfilov pour retrouver la forme du potentiel d'action obtenu par fluorescence sur des porcs au laboratoire de Biophysique Médicale de l'Université de Toronto,

Canada. Une fois de plus, la validité de cette approche témoigne que le potentiel généré par Mitchell-Schaeffer standard ajuste mieux le potentiel obtenu par fluorescence que celui de Aliev-Panfilov. Tous nos cas tests illustrent la versatilité et l'efficacité de nos méthodes d'identification de paramètres, au moins pour les modèles ioniques à deux ou trois variables.

Conclusion générale et perspectives

Dans cette thèse nous avons présenté quelques méthodes d'identification servant à ajuster de façon optimale les paramètres de modèles ioniques en électrophysiologie cardiaque en utilisant la théorie du contrôle optimal et l'optimisation non différentiable. Nos contributions dans cette thèse comportent à la fois un intérêt théorique et pratique pour la communauté scientifique. En effet, nous avons fait une étude approfondie des sensibilités des durées numériques de l'onde cardiaque suivant chaque paramètre du modèle de Mitchell-Schaeffer standard. Par rapport aux études de sensibilité présentées dans la littérature, nous pensons être les premiers à étudier de façon plus détaillée la sensibilité des paramètres du modèle de Mitchell-Schaeffer standard.

Nous avons proposé un problème d'optimisation de type moindres carrés dépendant des durées numérique et expérimentale de l'onde cardiaque pour identifier les paramètres des modèles ioniques en électrophysiologie cardiaque. En soi, nous pensons être les premiers à définir un problème d'identification de types moindres carrés dépendant des durées numérique et expérimentale pour identifier les paramètres de modèle ioniques.

Nous avons aussi étudié la sensibilité des durées de phase du potentiel d'action et de la vitesse de conduction par rapport à la conductance σ du modèle de Mitchell-Schaeffer avec un terme de conduction spatiale. Bien qu'une étude de sensibilité des durées de phase du potentiel d'action par rapport à la conductance σ ait été faite dans [9], nous pensons être les premiers à avoir étudiée de façon rigoureuse en utilisant la fonction de coût, l'influence qu'a la conductance σ sur la vitesse et les durées de chaque phase du potentiel d'action, en décomposant la fonction de coût en chacune de ses composantes.

Puis, nous avons défini un problème d'optimisation permettant de retrouver directement la forme de l'onde cardiaque de quelques modèles ioniques. Cela nous a permis de comparer quelques-uns de ces modèles ioniques via un problème d'identification de paramètres au lieu de les comparer directement en traçant les graphes pour des valeurs données des paramètres. Par rapport aux méthodes empiriques utilisées pour ajuster un ou deux paramètres à la fois rencontrées en électrophysiologie, nous pensons aussi être les premiers à définir un problème d'identification fiable et capable d'identifier simultanément de quatre à onze paramètres d'un modèle ionique.

Enfin nous avons ajusté les paramètres des modèles de Mitchell-Schaeffer et Aliev-Panfilov pour retrouver la forme du potentiel d'action obtenu expérimentalement par fluorescence. Le modèle de Aliev-Panfilov avait été ajusté manuellement à ces données expérimentales. Notre approche a permis de montrer que le modèle de Mitchell-Schaeffer s'ajuste mieux aux données que celui de Aliev-Panfilov.

Perspectives

Après avoir développé des méthodes d'identification de paramètres pour les modèles ioniques non différentiables, nous avons observé que ces méthodes sont très exigeantes quant au nombre d'évaluations de la fonction de coût pour aboutir à la convergence. En effet, dans le cas des résultats du tableau 2.12, nous avons atteint la convergence de la méthode de Nelder-Mead après 300 itérations et 804 évaluations de la fonction de coût. Ainsi, nous avons en perspective de développer des mé-

thodes numériques plus performantes minimisant le nombre d'évaluation de la fonction de coût afin d'obtenir la convergence de ces méthodes. En outre, nous envisageons de faire la même étude avec cette fois-ci des modèles ioniques différentiables, dans l'espoir d'accélérer la convergence pour des modèles plus réguliers.

En vue de mieux comprendre la durée de la phase de recouvrement, il serait intéressant d'ajouter un terme de type moindres carrés dépendant des durées numérique et expérimentale de la phase 4 (dans la fonction de coût permettant d'ajuster la forme de l'onde) afin d'ajuster les variables de porte v des modèles ioniques. Enfin, nous avons en vue de définir un autre problème d'identification afin d'ajuster les courbes de restitution de certains modèles ioniques. Nous entrevoyons aussi l'application ultérieure de ce genre de méthodes d'identification de paramètres à tous sortes de problèmes (par exemple, en mécanique des fluides pour l'industrie pétrolières).

Bibliographie

- [1] Robin L. Raffard, Keith Amonlirdviman, Jeffrey D. Axelrod, and Claire J. Tomlin. *An adjoint-based parameter identification algorithm applied to planar cell polarity signaling*. IEEE Transactions on Automatic Control, 53 :109-121, 2008.
- [2] E. G. Tolkacheva, D. G. Schaeffer, D. J. Gauthier and C. C. Mitchell. *Analysis of the Fenton-Karma model through an approximation by a one-dimensional map*. Chaos, 12(4) :1034-1042, 2002.
- [3] F. Fenton and A. Karma. *Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation : Filament instability and fibrillation*. Chaos, 8 :20-47, 1998.
- [4] R.D. Simitev and V.N. Biktashev. *Asymptotics of Conduction Velocity Restitution in Models of Electrical Excitation in the Heart*. Bulletin of Mathematical Biology, 73(1) :72-115, 2010
- [5] J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical physiology*. Springer 2005, pages 176-271 .
- [6] Iauw-Bhieng Tjoa and Lorenz T. Biegler. *Simultaneous Solution and Optimization Strategies for Parameter Estimation of Differential-Algebraic Equation Systems*. Ind. Eng. Chem. Res. 30(2) :376-385, 1991.
- [7] Colleen C. Mitchell and David G. Schaeffer. *A two-current model for the dynamics of cardiac membrane*. Bulletin of Mathematical Biology, 65(5) :767-793, 2003.
- [8] J.S. Nagumo, S. Arimoto and S. Yoshizawa. *An active pulse transmission line simulating nerve axon*. Proceedings of the IRE, 50(10) :2061-2071, 1962.
- [9] Myriam Rioux. *Numerical computations of action potentials for the heart-torso coupling problem*, Ph.D thesis, University of Ottawa, Canada, 2011.
- [10] K H W J Ten Tusscher and A V Panfilov. *Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions*. Phys. Med. Biol. 51(23) :6141-6156, 2006.
- [11] Olivier Bernus, Henri Verschelde and Alexander V Panfilov. *Modified ionic models of cardiac tissue for efficient large scale computations*. Phys. Med. Biol. 47(11) :1947-1959, 2002.
- [12] G. W. Beeler and H. Reuter. *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres*. Journal of Physiology, 268(1) :177-210, 1977.
- [13] Lennart Edsberg and Per-Ake Wedin. *Numerical tools for parameter estimation in ODE-systems*. Optimization Methods and Software, 6(3) :193-217, 2012.
- [14] Edwin K.P Chong and Stanislaw H. Zak. *An introduction to optimization*. 3rd edition, Advisory editors, 2008.
- [15] Nicholas Ayache, Hervé Delingette et Maxime Sermesant. *Le coeur numérique personnalisé*. Institut National de Recherche en Informatique et Mathématiques Appliquées (INRIA), 2004.
- [16] Karima Djabella and Mayer Landau and Michel Sorine. *A two-variable model of cardiac action potential with controlled pacemaker activity and ionic current interpretation*. 46th IEEE Conference on Decision and Control. pages 5186-5191, 2007.
- [17] Gilbert Demengel. *Modèles de Bézier, des B-Splines et des Nurbs*. Ellipses Marketing, 2004

-
- [18] Marc Atteia et Jean Gaches. *Approximation Hilbertienne. Splines - Ondelettes - Fractales*. Presses Universitaires de Grenoble. 1999
- [19] R. Killmann, P. Wach and F. Dienstl. *Dienstl, Three-dimensional computer model of the entire human heart for simulation of reentry and tachycardia : gap phenomenon and Wolff-Parkinson-White syndrome*. Basic Res. Cardiol. 86 (1991) 485-501.
- [20] M. L. Koller, M. L. Riccio, and R. F. Gilmour. *Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 275(44) :H1635-H1642, 1998.
- [21] M. Rioux and Y. Bourgault. *A predictive method allowing the use of a single ionic model in numerical cardiac electrophysiology*. ESAIM : Mathematical Modelling and Numerical Analysis. (M2AN) 47 : 987-1016, 2013 .
- [22] Marc Ethier and Y. Bourgault. *Semi-implicit time-discretization schemes for the bidomain model*. SIAM J. Numer. Anal. 46 : 2443-2468, 2008.
- [23] C. Rolz and J. Mata-Alvarez. *Use of the golden section search method to estimate the parameters of monod model employing spread-sheets* . World Journal of Microbiology and Biotechnology. 8 : 439-445, 1992.
- [24] Jorge Nocedal and Stephen J. Wright. *Numerical Optimization*. Springer. 1999.
- [25] R. R. Aliev and A. V. Panfilov. *A simple two-variable model of cardiac excitation*. Chaos. 7(3) :293-301, 1996.
- [26] David G. Schaeffer, Jhon W. Cain, Daniel J. Gauthier, Soma S. Kalb, Robert A. Oliver, Elena G. Tolkacheva, Wenjun Ying and Wanda Krassowska. *An ionically based mapping model with memory for Cardiac restitution*. Bulletin of mathematical biology, 69 :459-482, 2007.
- [27] Alain Karma. *Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue*. Physical Review Letters, 7(71) :1103-1103, 1993.
- [28] E.G. Tolkacheva, D.G. SChaeffer, D.J. Gauthier and C. C. Mitchell. *Analysis of the Fenton-Karma model through an approximation by a one-dimensional map*. Chaos. 4(12) :1034-1042, 2002.
- [29] P. N. Jordan and D. J. Christini. *Therapies for ventricular cardiac arrhythmias*. Critical Reviews in biomedical engineering, 33(6) :557-604, 2005.
- [30] Laurent Dumas and Linda El Alaoui. *How genetic algorithms can improve a pacemaker efficiency, GECCO'07*. London, England, United Kingdom. July 7-11, 2007.
- [31] Jhon H. Mathews and Kurtis K.Fink. *Numerical methods using matlab*. 4th edition ISBN :0-13-065248-2, 2004.
- [32] JD Faires and R Burden. *Numerical methods*. Second edition. Pacific Grove, CA, 1998.
- [33] David G. Schaeffer, Wenjun Ying and Xiaopen Zhao. *Asymptotic approximation of an ionic model for cardiac restitution*. Kluwer Academic Publishers 20 :23, 2006.
- [34] Thomas Roy. *Time-stepping methods in cardiac electrophysiology*. M.Sc thesis, University of Ottawa, Canada, 2015.
- [35] Mihaela Pop. *3D Magnetic resonance image-based cardiac computer models of electrophysiology*. Ph.D thesis, University of Toronto, Canada, 2010.
- [36] Igor R. Efimov, Vladimir P.Nikolski, Guy Salama. *Optical imaging of the heart*. Circulation research 95 :21-33, 2004.
- [37] Efimov I R, Huang T D, Rendt J M, Salama G. *Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact heart*. Circulation research 90 :1469-1480, 1994.

- [38] Diogène Vianney Pongui Ngoma, Yves Bourgault and Hilaire Nkounkou. *Parameter identification for a non-differentiable ionic model used in cardiac electrophysiology*. Applied Mathematical Sciences. 150(9) :7483-7507, 2015.
- [39] Hongyu Miao, Xiaohua Xia, Alan S. Perelson and Hulin Wu. *On identifiability of nonlinear ode models and applications in viral dynamics*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 53(1) :3-39, 2011.
- [40] Physiome Ontologies and Tools. <http://www.cellml.org/examples/repository/index.html>.
- [41] C. Pierre. *Modélisation et simulation de l'activité électrique du cœur dans le thorax, analyse numérique et méthodes de volumes finis*. PhD thesis, University of Nantes, 2005.
- [42] M. Peifer and J. Timmer. *Parameter estimation in ordinary differential equations for biochemical processes using the method of multiple shooting*. IET Syst. Biol. 1(2) : 78-88, March 2007.
- [43] J. O. Ramsay, G. Hooker, D. Campbell and J. Cao. *Parameter estimation for differential equations : A generalized smoothing approach*. J. R. Statist. Soc. B. 69(5) : 741-796, 2007.
- [44] J. A. Nelder and R. Mead. *A simplex method for function minimization*. Computer Journal. 7 : 308-313, 1965.



Résumé : Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la modélisation en Biomathématiques et dans celui de l'Analyse numérique et du Calcul scientifique. Plusieurs modèles ioniques sont disponibles pour décrire l'évolution du potentiel électrique au travers des membranes des cellules cardiaques. Ces modèles sont généralement représentés par des équations différentielles ordinaires composées de plusieurs variables et paramètres. Nous avons développé des méthodes numériques pour ajuster de façon optimale les paramètres de quelques-uns de ces modèles ioniques, en utilisant le contrôle optimal et des méthodes d'optimisation non différentiables. Dans cette thèse nous avons défini des problèmes de contrôle optimal pour déterminer les principales caractéristiques du potentiel d'action (AP). Nous avons montré qu'il est possible d'ajuster les paramètres des modèles ioniques pour retrouver les durées de phases du potentiel d'action ou le potentiel trans-membrane dans différents tissus cardiaques. Nous avons ajusté la conductance du modèle monodomaine de Mitchell-Schaeffer pour retrouver la vitesse de l'onde du potentiel d'action. Ces méthodes d'optimisation nous ont permis de comparer quelques modèles ioniques et aussi de retrouver la forme du potentiel d'action obtenu expérimentalement par fluorescence, tout en ajustant les paramètres de ces modèles ioniques. La méthodologie développée s'applique sous des hypothèses de régularité très faibles sur les fonctions apparaissant dans les modèles différentiels. Toutes ces méthodes de calcul ont été mises en œuvre dans *Scilab*.

Mots clés : *Électrophysiologie cardiaque, modèle ionique et identification de paramètres.*

Abstract : This thesis proposes innovative ideas in the fields of Biomathematics, Numerical Analysis and Scientific Calculation. Several ionic models are available to describe the evolution of the electrical potential across cardiac cell membranes. These models usually read as a systems of coupled highly nonlinear first order ordinary differential equations (ODE) with many adjustable parameters. We developed numerical methods to optimally adjust the parameters in such ionic models, using optimal control and non-differentiable optimization methods. In this thesis we will illustrate how to define optimal control problems to capture the main features of the cardiac action potential (AP). It is possible to adjust parameters in ionic models to recover the duration of the various phases of the AP or the trans-membrane potential at a given cell recorded over time. The conductance in the monodomain of Mitchell-Schaeffer model can also be adjusted to recover the conduction speed of an AP wave. This method can be used to compare ionic models and calibrate these models with experimental data. The developed methodology applies on weak regularity assumptions on the functions appearing in the differential models. All these computational methods have been implemented in *Scilab*.

Keywords : *Cardiac electrophysiology, ionic model and identification of parameters*