

Manuscript Number:

Title: ONE-DIMENSIONAL TIME-DEPENDENT MODEL OF THE CRADIAC PACEMAKER ACTIVITY INDUCED BY THE MECHANO-ELECTRIC FEEDBACK IN A THERMO-ELECTRO-MECHANICAL BACKGROUND

Article Type: Numéro HTA

Keywords: biomechanics, electrophysiology, mechano-electric feedback, excitation-contraction coupling, thermoelectric coupling, cardiac arrhythmias, numerical simulation, autonomous electrical activity

Corresponding Author: Mr Arnaud Collet,

Corresponding Author's Institution: University of Liège

First Author: Arnaud Collet

Order of Authors: Arnaud Collet; Thomas Desaive; Pierre C. Dauby

Abstract:

Aim of the study: In a healthy heart, the mechano-electric feedback (MEF) process acts as an intrinsic regulatory mechanism of the myocardium which allows the normal cardiac contraction by damping mechanical perturbations in order to generate a new healthy electromechanical situation. However, under certain conditions, the MEF can be a generator of dramatic arrhythmias by inducing local electrical depolarizations as a result of abnormal cardiac tissue deformations, via stretch-activated channels (SACs). Then, these perturbations can propagate in the whole heart and lead to global cardiac dysfunctions. In the present study, we qualitatively investigate the influence of temperature on autonomous electrical activity generated by the MEF.

Method: We introduce a one-dimensional time-dependent model containing all the key ingredients that allow accounting for the excitation-contraction coupling, the MEF and the thermoelectric coupling.

Results: Our simulations show that an autonomous electrical activity can be induced by cardiac deformations, but only inside a certain temperature interval. In addition, in some cases, the autonomous electrical activity takes place in a periodic way like a pacemaker. We also highlight that some properties of action potentials, generated by the mechano-electric feedback, are significantly influenced by temperature. Moreover, in the situation where a pacemaker activity occurs, we also show that the period is heavily temperature-dependent.

Conclusions: Our qualitative model shows that the temperature is a significant factor with regards to the electromechanical behavior of the heart and more specifically, with regards to the autonomous electrical activity induced by the cardiac tissue deformations.

**[FR] MODÈLE UNIDIMENSIONNEL INSTATIONNAIRE
DE L'ACTIVITÉ PACEMAKER CARDIAQUE
INDUITE PAR LE FEEDBACK MÉCANO-ÉLECTRIQUE
DANS UN ENVIRONNEMENT THERMO-ÉLECTRO-MÉCANIQUE**

**[EN] ONE-DIMENSIONAL TIME-DEPENDENT MODEL
OF THE CRADIAC PACEMAKER ACTIVITY
INDUCED BY THE MECHANO-ELECTRIC FEEDBACK
IN A THERMO-ELECTRO-MECHANICAL BACKGROUND**

A. Collet^{1*} (A.Collet@ulg.ac.be), T. Desaive¹ (tdesaive@ulg.ac.be), P. C. Dauby¹
(pc.dauby@ulg.ac.be)

¹Cardiovascular Research Center, Université de Liège, Allée du 6 août, 17 (B5a), 4000
Liège, Belgique

*Doctorant boursier FRIA, téléphone : +32 4 3663356

RÉSUMÉ

But de l'étude : Dans un cœur sain, le mécanisme de feedback mécano-électrique (FME) agit comme un régulateur intrinsèque du myocarde, en atténuant les perturbations mécaniques, permettant une contraction cardiaque normale et une situation électromécanique saine. Cependant, dans certaines circonstances, le FME peut être un générateur d'arythmies cardiaques importantes en induisant localement des dépolarisations électriques dues à des déformations anormales du tissu myocardique, *via* des canaux mécano-sensibles activés par l'étirement des fibres musculaires cardiaques. Ces perturbations peuvent ensuite se propager à l'ensemble du cœur et mener à un dysfonctionnement global du myocarde. Dans cette étude, nous examinons qualitativement l'influence de la température sur l'activité électrique autonome induite par le FME.

Méthode : Nous présentons un modèle unidimensionnel instationnaire contenant tous les éléments majeurs permettant de prendre en compte le couplage excitation-contraction, le FME et le couplage thermoélectrique.

Résultats : Nos simulations numériques montrent qu'une activité électrique autonome peut être induite par les déformations mécaniques cardiaques mais seulement pour un intervalle donné de température. Par ailleurs, dans certains cas, l'activité électrique autonome est périodique tel un pacemaker. De plus, nous montrons que certaines propriétés des potentiels d'action, générés par le FME, sont significativement influencées par la température. En outre, lorsque l'activité électrique prend la forme d'un pacemaker, nous mettons en évidence que la période est fortement dépendante de la température.

Conclusions : Notre modèle qualitatif montre que la température est un facteur influençant fortement le comportement électromécanique du cœur et plus particulièrement, l'activité électrique autonome induite par les déformations du tissu myocardique.

ABSTRACT

Aim of the study: In a healthy heart, the mechano-electric feedback (MEF) process acts as an intrinsic regulatory mechanism of the myocardium which allows the normal cardiac contraction by damping mechanical perturbations in order to generate a new healthy electromechanical situation. However, under certain conditions, the MEF can be a generator of dramatic arrhythmias by inducing local electrical depolarizations as a result of abnormal cardiac tissue deformations, *via* stretch-activated channels (SACs). Then, these perturbations can propagate in the whole heart and lead to global cardiac dysfunctions. In the present study,

we qualitatively investigate the influence of temperature on autonomous electrical activity generated by the MEF.

Method: We introduce a one-dimensional time-dependent model containing all the key ingredients that allow accounting for the excitation-contraction coupling, the MEF and the thermoelectric coupling.

Results: Our simulations show that an autonomous electrical activity can be induced by cardiac deformations, but only inside a certain temperature interval. In addition, in some cases, the autonomous electrical activity takes place in a periodic way like a pacemaker. We also highlight that some properties of action potentials, generated by the mechano-electric feedback, are significantly influenced by temperature. Moreover, in the situation where a pacemaker activity occurs, we also show that the period is heavily temperature-dependent.

Conclusions: Our qualitative model shows that the temperature is a significant factor with regards to the electromechanical behavior of the heart and more specifically, with regards to the autonomous electrical activity induced by the cardiac tissue deformations.

MOTS CLÉS : biomécanique, électrophysiologie, feedback mécano-électrique, couplage excitation-contraction, couplage thermoélectrique, arythmies cardiaques, simulation numérique, activité électrique autonome

KEYWORDS: biomechanics, electrophysiology, mechano-electric feedback, excitation-contraction coupling, thermoelectric coupling, cardiac arrhythmias, numerical simulation, autonomous electrical activity

INTRODUCTION

Les battements cardiaques sont dus à la contraction des cellules musculaires cardiaques ou *cardiomyocytes*.

Dans un cœur sain, cette contraction est initiée par une onde de dépolarisation qui prend naissance au niveau du *nœud sino-auriculaire* (nœud SA), localisé dans la partie supérieure de l'oreillette droite. Les cellules du nœud SA sont caractérisées par le fait qu'elles génèrent des potentiels d'action (PA) de manière spontanée et périodique. En d'autres termes, elles constituent le *pacemaker* naturel du cœur. Ces PA se propagent alors au travers des différentes régions du tissu musculaire cardiaque, de façon ordonnée, notamment grâce au

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

système de conduction cardiaque, donnant lieu à un travail de pompage optimal. Le mécanisme de contraction du cardiomyocyte en réaction à la dépolarisation de sa membrane est connu sous le nom de *couplage excitation-contraction*. Les déformations du tissu musculaire cardiaque influent également sur l'activité électrique du cœur. Ce phénomène, connu sous le nom de *feedback mécano-électrique*, est principalement dû à l'existence de *canaux mécano-sensibles* au sein des membranes cellulaires. Dans le cadre de la présente étude, nous considérons uniquement l'origine majeure de ce feedback, à savoir les canaux activés par l'étirement des cardiomyocytes. Dans un cœur sain, ce mécanisme de feedback joue un rôle de régulateur afin de conserver à tout moment une *situation électromécanique* saine. Cependant, dans certaines conditions particulières, le feedback mécano-électrique peut induire des troubles importants du rythme cardiaque. En effet, lorsqu'une déformation importante se produit au sein du tissu, pour quelque raison que ce soit, l'activité électrique locale est altérée et par propagation, la contraction d'une zone plus ou moins étendue peut être affectée par cette modification locale. Par exemple, le feedback mécano-électrique peut induire le phénomène de *fibrillation auriculaire* [1-4] qui est l'un des troubles du rythme cardiaque les plus répandus. Au cours de la fibrillation auriculaire, de nombreuses zones sont activées électriquement en même temps donnant lieu ainsi à une contraction désynchronisée et très rapide de l'oreillette, qui peut aller jusqu'à 400 ou 600 battements par minute chez l'humain [5]. Ce n'est donc plus le nœud SA qui contrôle l'activité électrique au sein de l'oreillette. Dans notre travail, nous examinons qualitativement le rôle de la température sur le fonctionnement électromécanique du cœur. Plus précisément, nous étudions son influence sur l'activité pacemaker engendrée par le feedback mécano-électrique. En effet, plusieurs études ont montré précédemment que dans certaines configurations, le feedback mécano-électrique pouvait engendrer une activité similaire à celle d'un pacemaker au sein du tissu musculaire cardiaque [6, 7]. L'intérêt clinique de notre travail est lié au fait que lorsqu'on réalise une *hypothermie thérapeutique* sur un patient qui vient d'être réanimé suite à une crise cardiaque, la température du cœur suit celle du corps qui est significativement diminuée (typiquement 32-34°C) pendant une période considérable (typiquement 24 heures) [8]. Le but principal de cette procédure est neuroprotecteur.

Dans cette étude, nous avons adopté une configuration géométrique très simple, à savoir une fibre musculaire cardiaque unidimensionnelle, fixée mécaniquement à ses deux extrémités.

1 D'un point de vue physique, trois couplages sont pris en considération dans notre modèle : le couplage
2 excitation-contraction, le feedback mécano-électrique et le *couplage thermoélectrique*. Ce dernier désigne
3 simplement l'influence de la température sur l'activité électrique cardiaque.
4

5
6 Le présent article est organisé de la façon suivante. Premièrement, nous introduisons les équations du modèle
7 ainsi que les différentes hypothèses de travail. Deuxièmement, nous présentons brièvement les
8 caractéristiques de modèle numérique. Troisièmement, nous exposons les résultats les plus significatifs et nous
9 terminons en tirant quelques conclusions.
10

11 **MÉTHODE**

12 Notre modèle n'a pas la prétention de décrire une situation thermo-électro-mécanique strictement réaliste du
13 tissu musculaire cardiaque. Il doit plutôt être vu comme un outil numérique permettant d'examiner, d'un point
14 de vue qualitatif, dans quelle mesure une variation de température influe sur le comportement
15 électromécanique du cœur.
16

17 **Les équations du modèle**

18 **Modélisation de l'activité électrique**

19 L'activité électrique au niveau de la cellule est due aux courants ioniques et capacitifs au travers de la
20 membrane cellulaire. Le flux d'ions au travers de la membrane peut être décrit par deux types de modèles :
21 qualitatif ou quantitatif. Les modèles qualitatifs du type *FitzHugh* (FH) [9], utilisant une approche
22 phénoménologique, visent à décrire qualitativement les caractéristiques du potentiel de membrane telles que
23 la durée ou l'amplitude du potentiel d'action ainsi que le caractère réfractaire du cardiomyocyte. Par
24 opposition, les modèles quantitatifs, du type Luo-Rudy [10], sont construits à partir d'observations
25 expérimentales directes et consistent en un grand nombre d'équations, du type de celles introduites par
26 Hodgkin et Huxley [11]. Ils ont pour optique de décrire de manière quantitative précise le comportement
27 individuel de chaque courant ionique au travers de la membrane. Les modèles de ce type décrivent bien
28 évidemment avec davantage de précision l'évolution temporelle du potentiel de membrane d'un
29 cardiomyocyte mais nécessitent un temps de calcul beaucoup plus important que les modèles qualitatifs.
30

31 Le courant transmembranaire total par unité de surface, I_m , peut être scindé en deux contributions : un
32 courant capacitif, dû à la structure de la membrane cellulaire et un courant ionique, dû aux flux d'ions à travers
33 la membrane. Mathématiquement, I_m s'écrit de la façon suivante [11, 12] :
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \quad (1.1)$$

où C_m est la capacité par unité de surface de la membrane cellulaire et I_{ion} est le courant ionique total par unité de surface, qui peut être décrit par un modèle qualitatif ou quantitatif. Lorsqu'aucun autre courant n'est appliqué sur une cellule unique, alors, la conservation du courant électrique total implique que $I_m = 0$.

Étant donné l'objet de la présente étude, il n'est pas nécessaire d'utiliser un modèle quantitatif, très coûteux d'un point de vue du temps de calcul, pour décrire les courants ioniques. Par conséquent, nous avons adopté un modèle qualitatif de type FH pour décrire le comportement du potentiel de membrane résultant de la dynamique de l'ensemble des courants ioniques qui traversent la membrane. Ce modèle consiste en deux équations différentielles ordinaires et permet de reproduire, qualitativement, les propriétés principales du PA. De plus, une caractéristique intéressante de ce type de modèle est qu'il peut être étudié théoriquement.

Mathématiquement, le modèle que nous allons utiliser pour décrire les courants ioniques se présente sous la forme suivante :

$$\tau_m \frac{du}{dt} = ku(a - u)(u - 1) - v \quad (1.2)$$

$$\tau_m \frac{dv}{dt} = \varepsilon(u)(bu - \gamma v - \delta) \quad (1.3)$$

où u et v sont les deux variables dépendantes du modèle, a est un paramètre positif contrôlant le seuil d'excitabilité relatif à l'excitation cellulaire tandis que k , b , γ et δ sont des paramètres positifs qui modulent la dynamique du système. Quant aux paramètres ε et τ_m , ils représentent, respectivement, le rapport entre les échelles de temps caractéristiques τ_u et τ_v des variables u et v et la constante de temps qui est classiquement introduite dans l'équation du câble [12]. D'autre part, on peut observer dans l'équation (1.3) que ε est une fonction de u , définie telle que $\varepsilon(u) = 0.025$ si $u > a$ et $\varepsilon(u) = 0.75$ si $u \leq a$. Cette dépendance a été introduite afin d'améliorer la forme du PA [13]. Par ailleurs, ε est supposé très petit étant donné que $\tau_u \ll \tau_v$. D'un point de vue électrophysiologique, u représente le potentiel de membrane adimensionnel (*i.e.*, l'équivalent adimensionnel de la variable V_m qui apparaît dans l'équation (1.1)). Quant à v , il contrôle le processus de récupération faisant suite à l'excitation cellulaire et est souvent appelé *variable porte* dans la littérature [12]. Le modèle constitué par les équations (1.2) et (1.3) peut rendre compte de deux types de régimes dynamiques différents, à savoir : le *régime excitable* et le *régime auto-oscillant* [12]. Dans le contexte qui nous occupe, nous avons choisi des paramètres tels que le système décrive un régime excitable étant donné que les cardiomyocytes sont des cellules excitables et non auto-oscillantes.

1 Cela étant, afin de décrire la propagation de l'activité électrique cardiaque au sein du tissu musculaire
 2 cardiaque, nous devons considérer le couplage ohmique existant entre les cellules voisines. Dans ce contexte,
 3
 4 l'application de la loi des courants de Kirchhoff mène directement au *modèle monodomaine* [12] qui peut
 5
 6 s'écrire sous la forme :

$$7 \tau_m \frac{\partial u}{\partial t} = \lambda_m^2 \Delta u + ku(a - u)(u - 1) - v \quad (1.4)$$

8 où λ_m est la constante d'espace introduite dans l'équation du câble et Δ est l'*opérateur laplacien*. Notons qu'en
 9
 10 écrivant l'équation monodomaine sous la forme (1.4), on suppose que le tissu musculaire cardiaque se
 11
 12 comporte comme un milieu homogène et isotrope.

13 Dans la littérature, l'équation (1.4) associée à l'équation (1.3) constituent le modèle de *FitzHugh-Nagumo*
 14
 15 (FHN) [12, 14]. Introduisons à présent les courants induits par l'étirement des fibres musculaires cardiaques
 16
 17 afin de rendre compte de l'effet du feedback mécano-électrique. Pour cela, on introduit le terme I_{sac} dans le
 18
 19 membre de droite de l'équation (1.4) de la façon suivante :

$$20 \tau_m \frac{\partial u}{\partial t} = \lambda_m^2 \Delta u + ku(a - u)(u - 1) - v - I_{sac} \quad (1.5)$$

21 avec I_{sac} donné par [6, 7] :

$$22 I_{sac} = g_{sac}(F - 1)(u - E_{sac})\theta(F - 1) \quad (1.6)$$

23 où g_{sac} est la conductance adimensionnelle des canaux dont l'ouverture est activée par étirement, F est la
 24
 25 composante $\frac{\partial x}{\partial X}$ du tenseur des gradients de la déformation [15] où x et X représentent les coordonnées le long
 26
 27 de la fibre musculaire cardiaque, respectivement, dans les configurations déformée et non déformée. Quant à
 28
 29 E_{sac} , il représente le potentiel adimensionnel d'inversion des canaux activés par étirement. Notons que dans
 30
 31 notre formulation, $I_{sac} = 0$ lorsque $F \leq 1$ (*i.e.*, quand il n'y a pas d'étirement local) étant donné que θ
 32
 33 représente la fonction de Heaviside.

34 À présent, nous devons prendre en considération l'influence de la température sur l'électrophysiologie. Cette
 35
 36 dernière se manifeste sur deux propriétés électrophysiologiques, à savoir, la conductance et la cinétique
 37
 38 d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques [16]. Une augmentation linéaire en la température de la
 39
 40 conductance ionique est prise en compte en multipliant $ku(a - u)(u - 1) - v - I_{sac}$, qui rend compte des
 41
 42 courants ioniques, dans le membre de droite de l'équation (1.5), par la fonction $\eta(T)$:

$$43 \eta(T) = A(1 + B(T - T_0)) \quad (1.7)$$

Dans cette expression (1.7), A et B sont deux constantes positives. A est un facteur introduit historiquement pour corriger des imprécisions dans des mesures expérimentales et B rend compte de la croissance de la conductance ionique par degré Celsius [16]. D'autre part, T et T_0 , représentent la température absolue et une température de référence, respectivement. Par ailleurs, l'accélération de la cinétique d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques, exponentielle en la température, est prise en compte en multipliant le membre de droite de l'équation (1.3) par la fonction $\varphi(T)$:

$$\varphi(T) = Q_{10}^{\frac{T-T_0}{10}} \quad (1.8)$$

Le facteur Q_{10} mesure l'accélération de la cinétique d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques, suite à une élévation de la température de 10 degrés.

Modélisation du comportement mécanique du tissu musculaire cardiaque

Afin de décrire le comportement mécanique du tissu musculaire cardiaque, nous devons d'une part, prendre en compte le comportement élastique ou *passif* du tissu et d'autre part, le comportement *actif*, généré par l'activité électrique au sein de ce tissu. Dans notre modèle, nous supposons que le tissu musculaire cardiaque se comporte passivement comme un matériau hyperélastique isotrope. Dans un tel cadre, les composantes du tenseur des contraintes de *Piola-Kirchhoff* $n^\circ 2$ sont obtenues à partir de la seule connaissance d'une fonction dépendant des deux premiers invariants du tenseur des déformations de *Cauchy-Green* à droite [15]. Dans cette étude, nous avons adopté le modèle bien connu de *Mooney-Rivlin* pour obtenir la fonction en question [15]. Les deux paramètres intrinsèques au matériau intervenant dans cette fonction, à savoir c_1 et c_2 , sont donnés dans le Tableau 1.

Le comportement mécanique actif est, quant à lui, pris en compte en superposant linéairement aux contraintes passives des contraintes actives qui dépendent des tensions générées au sein des unités sarcomériques au travers d'une multitude de processus cellulaires dont l'origine est la naissance d'un PA. Mathématiquement, ces tensions sont représentées par une variable, T_a , appelée *tension active* dans la littérature [6, 7]. Par ailleurs, le comportement de cette tension active est décrit par l'équation suivante [6, 7] :

$$\tau_m \frac{dT_a}{dt} = \varepsilon(u)(k_{T_a} u - T_a) \quad (1.9)$$

où k_{T_a} est un paramètre qui contrôle l'amplitude de la tension active. Notons que la naissance de la tension active à partir d'une augmentation du potentiel de membrane, telle que décrite dans l'équation (1.9), est une simplification importante de la dynamique intracellulaire du calcium. Cependant, l'expression (1.9) prend en

compte, qualitativement, le décalage temporel entre le début du phénomène d'excitation et l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine au travers de la fonction $\varepsilon(u)$ [6].

Le modèle numérique

Le modèle numérique a été développé dans l'environnement *COMSOL Multiphysics*®. Ce logiciel utilise la méthode des éléments finis pour discrétiser l'espace sur lequel on résout les différentes équations du modèle mathématique. Le domaine spatial de résolution adopté dans cette étude consiste en une fibre musculaire cardiaque unidimensionnelle de longueur L . Cette dernière est fixée mécaniquement à ces deux extrémités et est initialement dans un état non déformé.

D'un point de vue électrique, on impose, aux deux extrémités de la fibre, une condition aux limites de type *flux nul* sur le potentiel de membrane, ce qui revient en fait à supposer que la fibre est entourée d'un milieu isolant.

Les différentes simulations numériques ont toutes été réalisées en initiant au centre de la fibre une dépolarisation telle que cette dernière soit supérieure à la dépolarisation minimale permettant de générer un PA qui se propage.

Cela étant, dans l'optique d'examiner dans quelle mesure une variation de température influe sur le comportement électromécanique cardiaque, nous avons réalisé plusieurs simulations numériques en faisant varier la valeur de la température, les autres paramètres du modèle étant quant à eux identiques pour chaque simulation (Tableau 1). Les résultats de ces simulations sont présentés et discutés dans la section ci-après.

Tableau 1 : [FR] Paramètres du modèle [6, 7, 12, 16]. Les paramètres où les unités ne sont pas précisées sont adimensionnels. [EN] Parameters of the model [6, 7, 12, 16]. Parameters without units are non-dimensional.

| Paramètres | $\tau_m(s)$ | $\lambda_m(m)$ | a | k | b | $k_{T_a}(Pa)$ | E_{sac} | g_{sac} | Q_{10} | A | $B (1/^\circ C)$ | $L (m)$ | $c_1(Pa)$ | $c_2(Pa)$ |
|------------|-------------|----------------|------|-----|-----|---------------|-----------|-----------|----------|------|------------------|---------|-----------|-----------|
| Valeurs | 0.0084 | 0.0015 | 0.05 | 16 | 16 | 45000 | 1.2 | 0.45 | 3 | 1.14 | 0.06 | 0.105 | 2000 | 6000 |

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Afin de caractériser l'influence de la température sur l'activité pacemaker induite par les déformations mécaniques *via* le mécanisme de feedback mécano-électrique, nous allons examiner le comportement spatio-temporel du potentiel de membrane.

Dans le cadre d'une étude unidimensionnelle et instationnaire, il est commode d'utiliser des diagrammes de type *espace-temps* pour décrire le comportement spatio-temporel du champ scalaire que constitue le potentiel de membrane.

1 Dans un premiers temps, examinons l'effet du feedback mécano-électrique sur l'activité électrique au sein de la
2 fibre musculaire cardiaque pour une température donnée, $T_0 = 33^\circ\text{C}$. Notons que nous avons choisi cette
3 température comme référence étant donné que la température cible de l'hypothermie thérapeutique est
4 située entre 32°C et 34°C . Lorsque le mécanisme de feedback n'est pas pris en compte dans le modèle (Figure
5 1a), on peut observer qu'il n'y a pas d'activité pacemaker. En effet, la dépolarisation initiale appliquée au
6 centre de la fibre génère un PA local qui se propage ensuite dans les deux directions de façon symétrique
7 (étant donné que les propriétés électriques sont homogènes dans tout le domaine de résolution que constitue
8 la fibre). Par suite de cette propagation, la fibre se déforme *via* le couplage excitation-contraction mais l'effet
9 électrique de ces déformations est nul puisque le feedback n'est pas considéré dans ce cas précis. L'activité
10 électrique se termine alors lorsque le PA atteint les deux extrémités de la fibre.

11 En revanche, lorsque le mécanisme de feedback est incorporé dans le modèle, la situation est totalement
12 différente (Figure 1b). En effet, dans ce cas, les déformations de la fibre induisent des courants additionnels là
13 où se produit un étirement local. Ainsi, une activité électrique autonome peut naître. Dans le cas représenté
14 sur la Figure 1b, cette activité électrique autonome est périodique et maintenue indéfiniment. C'est pourquoi,
15 on qualifie cette activité de pacemaker.

16 Figure 1a : [FR] Comportement spatio-temporel du potentiel de membrane adimensionnel u lorsque
17 l'influence des déformations du tissu musculaire cardiaque n'est pas prise en compte. [EN] Spatio-temporal behavior of
18 the non-dimensional membrane potential u when the influence of the cardiac tissue deformations is not taken
19 into account.

20 Figure 1b: [FR] Comportement spatio-temporel du potentiel de membrane adimensionnel u lorsque
21 l'influence des déformations du tissu musculaire cardiaque est prise en compte au travers du mécanisme de feedback
22 mécano-électrique. [EN] Spatio-temporal behavior of the non-dimensional membrane potential u when the influence
23 of the cardiac tissue deformations is taken into account via the MEF.

24 Considérons à présent l'influence de la température sur le mécanisme discuté et présenté sur la Figure 1b.

25 Dans cette optique, nous allons nous placer en un endroit particulier de la fibre, à savoir, aux quatre
26 cinquièmes de cette dernière et examiner le comportement temporel du potentiel de membrane. En d'autres
27 mots, cela revient à effectuer une coupe horizontale dans le diagramme espace-temps.

28 Figure 2a : [FR] Durée du PA (double flèche en trait plein) et période de l'activité pacemaker (double flèche en trait
29 pointillé) en fonction de la température. [EN] Action potential duration (double full-line arrow) and period of the
30 pacemaker activity (double dashed-line arrow) as functions of temperature.

31 Figure 2b : [FR] Période de l'activité pacemaker en fonction de la température. [EN] Period of the pacemaker activity as
32 a function of temperature.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

La Figure 2a montre qu'une augmentation de la température provoque une diminution considérable de la durée du PA. D'autre part, on peut également remarquer que la période de l'activité pacemaker (intervalle entre deux maxima du potentiel de membrane) décroît fortement lorsque la température est élevée (Figures 2a et 2b). Bien que des températures inférieures à 32°C (hypothermie) et supérieures à 42°C (hyperthermie) ne soient quasiment jamais atteintes chez l'homme, nous avons néanmoins balayé la température à l'extérieur de ces bornes. En procédant de la sorte, premièrement, nous avons pu mettre en évidence qu'aucune activité électrique autonome (même irrégulière) n'était présente pour des températures situées à l'extérieur de l'intervalle borné par les valeurs extrêmes $T_0 - 5^\circ\text{C}$ et $T_0 + 18^\circ\text{C}$. Deuxièmement, nous avons également observé que pour des températures situées à l'intérieur de l'intervalle mentionné ci-avant mais proches des bornes de ce dernier, une activité électrique autonome était présente mais finissait par disparaître après un temps plus ou moins long.

CONCLUSIONS

Notre modèle thermo-électro-mécanique unidimensionnel instationnaire de fibre musculaire cardiaque doit être vu comme un outil permettant de caractériser l'effet de la température sur le comportement électromécanique du cœur.

Au travers de ce modèle, nous avons montré que la température influence considérablement le comportement électromécanique cardiaque.

Premièrement, nous avons montré que l'activité électrique autonome, induite par les déformations du tissu musculaire cardiaque *via* le mécanisme de feedback mécano-électrique, n'était présente qu'à l'intérieur d'un intervalle de température bien spécifique. En outre, nous avons également mis en évidence que pour des valeurs de température situées à l'intérieur de cet intervalle mais éloignées des extrémités, les déformations du tissu généraient une activité électrique autonome périodique (Figure 1b), *i.e.*, une activité pacemaker.

Deuxièmement, nos simulations numériques ont permis d'observer que certaines caractéristiques du PA étaient fortement altérées sous l'effet d'une variation de température. Par exemple, nous avons vu que la durée du PA est très fortement réduite lorsque la température augmente.

Troisièmement, la période de l'activité pacemaker est également fortement influencée lors d'une variation de température puisque nous avons montré qu'elle décroît considérablement lorsqu'on augmente la température.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier d'une part, le Fonds pour la formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA), pour le soutien financier qu'il nous a apporté dans le cadre de cette présente étude et d'autre part, la Communauté Française de Belgique (Actions de Recherches Concertées—Académie Wallonie-Europe).

CONFLIT D'INTÉRÊT : AUCUN

RÉFÉRENCES

- [1] N. H. Kuijpers, H. M. ten Eikelder, P. H. Bovendeerd, S. Verheule, T. Arts, and P. A. Hilbers, "Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing and block in acutely dilated atria: a modeling study of cardiac electromechanics," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 292, pp. H2832-53, Jun 2007.
- [2] S. A. Nazir and M. J. Lab, "Mechanoelectric feedback in the atrium of the isolated guinea-pig heart," *Cardiovasc Res.*, vol. 32, pp. 112-9., 1996.
- [3] S. A. Nazir and M. J. Lab, "Mechanoelectric feedback and atrial arrhythmias," *Cardiovasc Res.*, vol. 32, pp. 52-61., 1996.
- [4] F. Ravelli, "Mechano-electric feedback and atrial fibrillation," *Prog Biophys Mol Biol*, vol. 82, pp. 137-49, May-Jul 2003.
- [5] S. Nattel, "New ideas about atrial fibrillation 50 years on," *Nature.*, vol. 415, pp. 219-26., 2002.
- [6] E. Alvarez-Lacalle and B. Echebarria, "Global coupling in excitable media provides a simplified description of mechanoelectrical feedback in cardiac tissue," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 79, p. 031921, Mar 2009.
- [7] A. V. Panfilov, R. H. Keldermann, and M. P. Nash, "Self-organized pacemakers in a coupled reaction-diffusion-mechanics system," *Phys Rev Lett.*, vol. 95, p. 258104. Epub 2005 Dec 15., 2005.
- [8] J. H. Lee, G. J. Suh, W. Y. Kwon, K. S. Kim, J. E. Rhee, M. A. Kim, and M. H. Park, "Protective effects of therapeutic hypothermia in post-resuscitation myocardium," *Resuscitation*, vol. 18, p. 18, 2011.
- [9] R. Fitzhugh, "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane," *Biophys J.*, vol. 1, pp. 445-66., 1961.
- [10] C. H. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes," *Circ Res.*, vol. 74, pp. 1071-96., 1994.
- [11] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J Physiol.*, vol. 117, pp. 500-44., 1952.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [12] J. P. Keener and J. Sneyd, *Mathematical physiology*. New York: Springer, 2009.
 - [13] A. V. Panfilov and J. P. Keener, "Re-entry in three-dimensional Fitzhugh-Nagumo medium with rotational anisotropy," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 84, pp. 545-552, 1995.
 - [14] D. Bini, C. Cherubini, and S. Filippi, "Viscoelastic Fitzhugh-Nagumo models," *Physical Review E*, vol. 72, p. 041929, 2005.
 - [15] L. E. Malvern, *Introduction to the mechanics of a continuous medium*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall International, 1969.
 - [16] R. Fitzhugh, "Theoretical effect of temperature on threshold in the Hodgkin-Huxley nerve model," *J Gen Physiol.*, vol. 49, pp. 989-1005., 1966.

Figure 1a

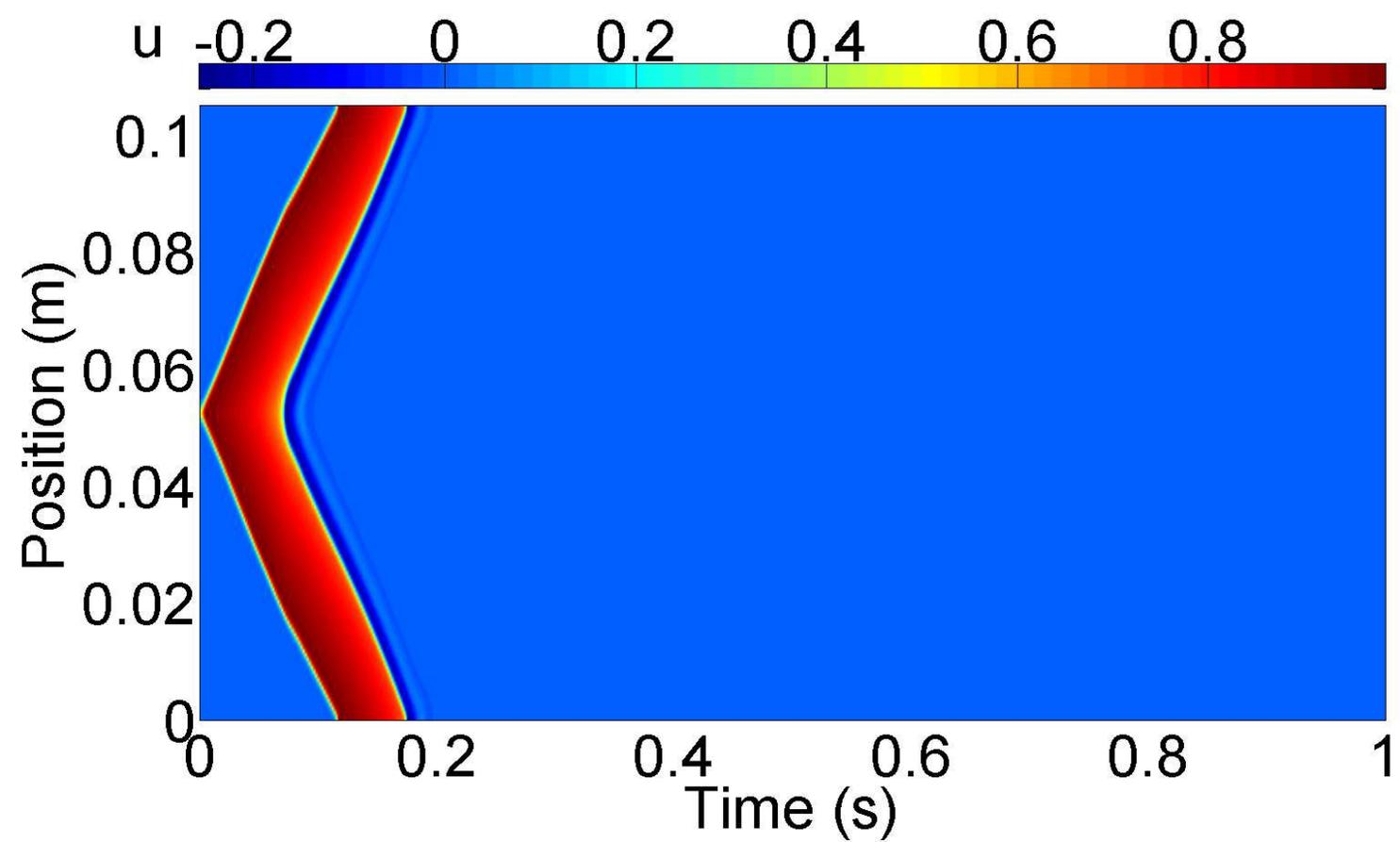


Figure 1b

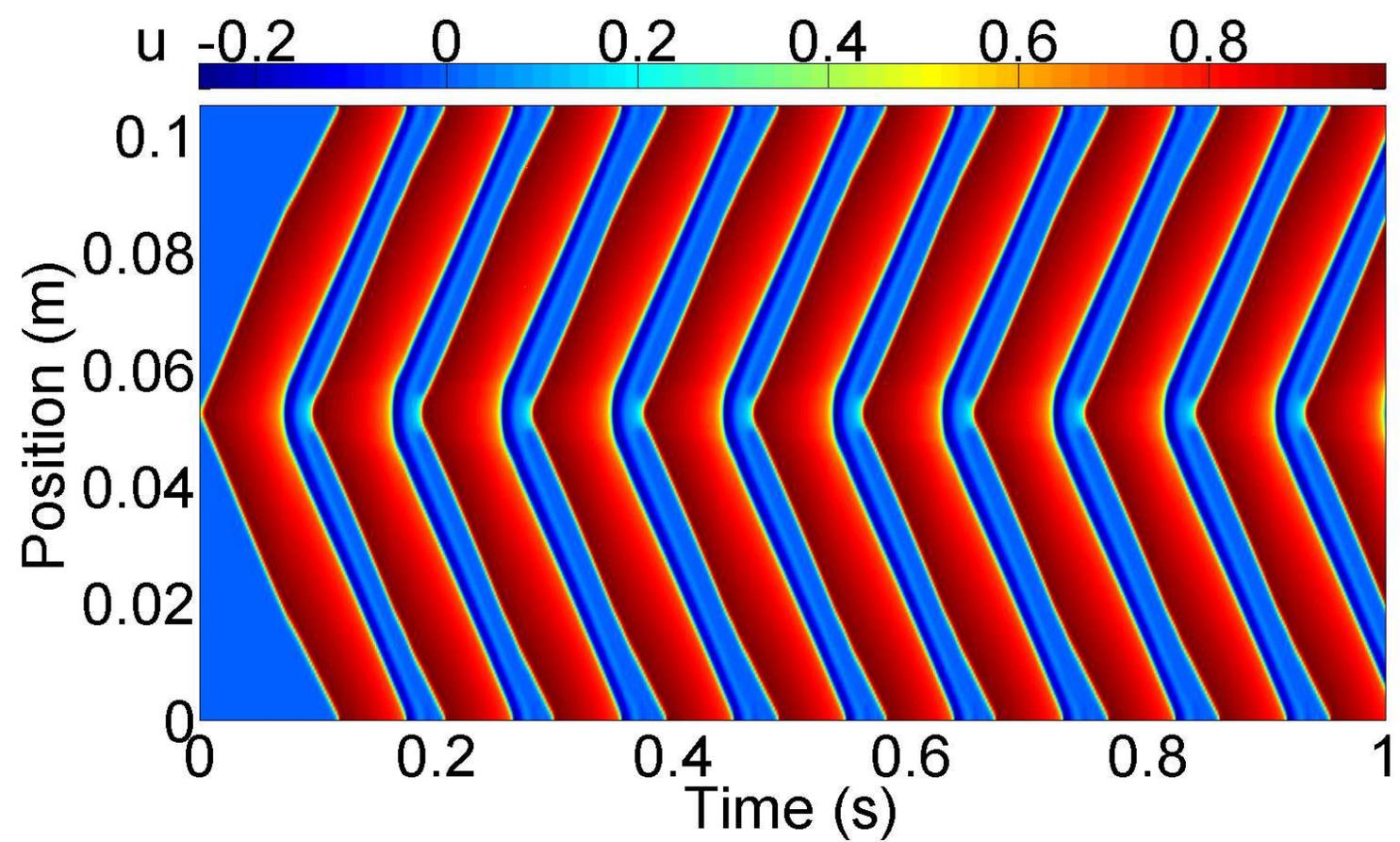


Figure 2a

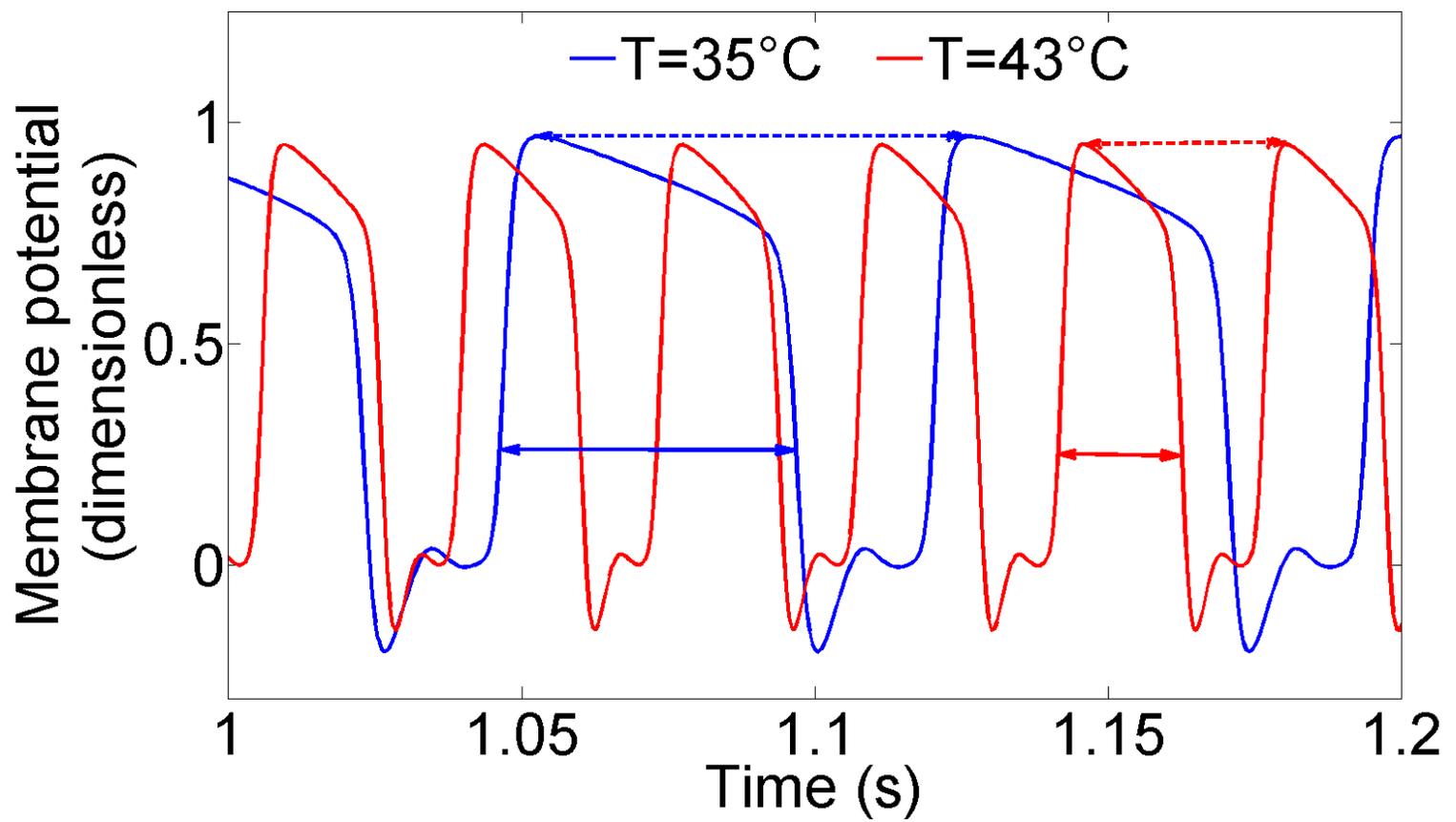


Figure 2b

