

Modèles Numériques pour la Simulation et la Prédiction de la Fonction Cardiaque In-Silico Models for the Simulation and Prediction of the Cardiac Function

T. Mansi*, M. Sermesant*, H. Delingette*, X. Pennec*, N. Ayache*, Y. Boudjeline**

*INRIA Sophia Antipolis – Méditerranée, Projet de recherche Asclepios, 2004 Route des Lucioles – BP 93, 06902 Sophia Antipolis Cedex, Tel : +33.4.92.38.71.57, Fax : +33.4.92.38.76.69, Courriel : Tommaso.Mansi@sophia.inria.fr

** Service de cardiologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France.

De nombreuses recherches ont été réalisées ces dernières décennies pour établir une modélisation du cœur afin d'en étudier les mécanismes biologiques à toutes les échelles, des interactions moléculaires à l'organe en passant par les différentes cellules cardiaques. Des modèles mathématiques complexes ont été mis au point à partir d'expériences *in vitro* ou d'observations *post mortem* [1]. Aujourd'hui, la recherche se focalise sur des problèmes cliniques concrets. L'objectif est une médecine personnalisée où un modèle numérique du cœur ajusté à la fonction cardiaque d'un patient simule des paramètres difficilement quantifiables en routine clinique, permet de tester sur ordinateur différentes thérapies et prédit la croissance de l'organe au cours du temps. Cet article introduit ces nouvelles techniques et présente les derniers résultats obtenus [2], [3].

1. Modèles mathématiques du cœur d'un patient

Simuler sur ordinateur le cœur d'un patient nécessite de modéliser son anatomie et sa fonction, i.e. l'électrophysiologie, la biomécanique et l'hémodynamique. **Anatomie** Le myocarde biventriculaire du patient est représenté par un maillage tridimensionnel obtenu par des algorithmes de traitements d'images cardiaques (IRM, scanner, échocardiographie 3D) [2], [4]. Les fibres musculaires sont aussi définies. Comme leur acquisition chez le patient reste aujourd'hui difficile, nous utilisons un modèle statistique construit à partir d'IRM de diffusion de neuf cœurs canins excisés [5]. En effet, des comparaisons statistiques avec un cœur humain *post mortem* ont montré une certaine consistance inter espèce de la direction des fibres [5]. **Electrophysiologie** Des modèles mathématiques ont été proposés pour simuler les interactions ioniques qui génèrent l'activité électrique du cœur, la propagation de la vague électrique ou bien le temps de passage de celle-ci en chaque point du myocarde ([1], [4] et références connexes). Les modèles ioniques sont très réalistes mais très coûteux et difficilement ajustables avec des données cliniques. En revanche, les autres modèles sont plus simples et contrôlés par peu de paramètres, comme la vitesse anisotrope de conduction électrique. Ils ont donc pu être ajustés avec succès sur des patients candidats à une resynchronisation cardiaque (RC), à partir de leur ECG et de cartographies électriques [3], [4]. **Biomécanique** La biomécanique du cœur est modélisée en utilisant la méthode des éléments finis [4]. Lorsque la vague électrique atteint un élément du maillage, celui-ci se contracte sous l'effet d'une force active rapide qui disparaît progressivement dès que la cellule se repolarise. Pour augmenter le réalisme des déformations simulées, les propriétés intrinsèques du myocarde sont modélisées par des lois empiriques définies à travers d'expériences rhéologiques *in vitro* ([1], [4] et références

connexes). Cependant, le très grand nombre de degrés de liberté de ces modèles rend leur personnalisation difficile. Une première stratégie consiste à n'ajuster que la raideur et l'élasticité du tissu virtuel, les autres paramètres étant fixés à leur valeur expérimentale. Cet ajustement se fait encore manuellement ([2], [3]) mais des approches automatiques sont en cours de développement.

Hémodynamique Les phases de contraction, éjection, relaxation et remplissage sont simulées en alternant périodiquement les conditions limites du modèle. La pression artérielle et l'effet Windkessel sont simulés ([2] et références connexes). La pression auriculaire et les régurgitations mesurées sont directement appliquées comme contrainte [2]. Une fois personnalisé, le modèle numérique du cœur permet de calculer de nombreux paramètres difficilement mesurables, comme les pressions ventriculaires ou la déformation tridimensionnelle du myocarde, et ainsi aider au diagnostic [2].

2. Simulations de thérapies personnalisées sur ordinateur

Un cœur numérique ajusté à la physiologie d'un patient permet de simuler sur ordinateur différentes thérapies et prédire leurs conséquences postopératoires. Cette approche est d'autant plus utile qu'elle permet de valider le pouvoir prédictif de ces modèles en comparant, *a posteriori*, la fonction cardiaque prédite avec celle réellement obtenue chez le patient. Par exemple, différentes stratégies chirurgicales de pose de valves pulmonaires ont été virtuellement testées sur un patient souffrant de tétralogie de Fallot [2]. Dans ces simulations, la résection des lésions semblait plus efficace. De même, des prédictions encourageantes de RC ont été récemment obtenues [3]. Dans cette étude, la simulation après resynchronisation virtuelle était semblable à la fonction cardiaque postopératoire réelle du patient étudié, le modèle étant ajusté sur des données préopératoires.

3. Modélisation de la croissance du cœur

Simuler le battement cardiaque n'est cependant pas suffisant pour évaluer les effets à long terme d'une pathologie ou d'une thérapie. De récents travaux cherchent donc à mathématiser la croissance du myocarde mais la complexité des phénomènes biologiques mis en jeu rend la tâche ardue. Des lois ont été proposées mais elles ne décrivent qu'un unique aspect de la croissance, comme l'épaississement du muscle [6]. Ce problème peut toutefois être approché par des analyses statistiques longitudinales ou transverses, en corrélant avec des données cliniques la variabilité des formes tridimensionnelles du myocarde telle qu'elle est observée dans une population de patients. Ainsi, en considérant la surface corporelle de 18 patients souffrant de tétralogie de Fallot nous avons obtenu un modèle statistique génératif de croissance du ventricule droit (VD) [7]. Ce modèle a su prédire la surface corporelle de deux nouveaux patients à partir de la forme de leur VD et des variabilités anatomiques réalistes ont été statistiquement associées à la sévérité de la pathologie. Validés sur plus de patients, ces modèles pourraient fournir une estimation statistique de l'évolution du cœur d'un patient et ainsi assister la décision et la planification thérapeutique.

4. Conclusions

Les modèles numériques du cœur humain peuvent supporter la médecine personnalisée du futur, où la meilleure thérapie serait appliquée au meilleur moment pour chaque patient. Des difficultés

restent cependant à surmonter. Les modèles doivent être adaptés aux questions cliniques étudiées. De même, des méthodes automatiques de personnalisation doivent être développées pour augmenter la robustesse de la simulation et permettre des validations cliniques rigoureuses, indispensables pour la démocratisation de ces outils. Malgré l'ampleur des défis, les derniers résultats publiés encouragent à aller dans cette direction, suscitant de nouvelles collaborations multidisciplinaires.

5. Remerciements

Ces travaux ont été partiellement financés par le projet européen Health-e-Child (IST-2004-027749).

6. Références

- [1] P. Hunter, T. Borg, and P. Box. Integration from proteins to organs: the physiome project. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4:237–243, 2003.
- [2] T. Mansi, et al. Virtual pulmonary valve replacement interventions with a personalised cardiac electromechanical model. *Recent Advances in the 3D Physiological Human*, LNCS 5528:201–210, 2009. Springer
- [3] M. Sermesant, et al. Personalised electromechanical model of the heart for the prediction of the acute effects of cardiac resynchronisation therapy. *Proc. FIMH09*, LNCS 5528:239–248, 2009. Springer
- [4] M. Sermesant, et al. Toward patient-specific myocardial models of the heart. *Heart Fail Clin*, 4(3):289–301, 2008
- [5] J.-M. Peyrat, et al. A computational framework for the statistical analysis of cardiac diffusion tensors: Application to a small database of canine hearts. *IEEE TMI*, 26(11):1500–1514, 2007
- [6] W. Kroon, et al. Constitutive modeling of cardiac tissue growth. *Proc. FIMH07*, LNCS 4466:340, 2007. Springer
- [7] T. Mansi, et al. A statistical model of right ventricle in tetralogy of Fallot for prediction of remodelling and therapy planning. *Proc. MICCAI09*, LNCS 5761:214–221, 2009. Springer

