

LES MATHÉMATIQUES DU CŒUR

En faisant le pont entre la santé et le génie, des modèles mathématiques permettent d'imaginer, de simuler et de développer de nouveaux dispositifs pour traiter la défaillance cardiaque.

André Garon
École Polytechnique
de Montréal
France Caron
Université de Montréal

La défaillance cardiaque est un syndrome clinique causé par un désordre structurel ou fonctionnel qui modifie la capacité du cœur à maintenir un écoulement sanguin adéquat. Pour les deux tiers des patients, les maladies coronariennes sont la cause directe de la défaillance cardiaque. On estime que 4,7 millions d'Américains (300 000 Canadiens) souffrent de ce syndrome, avec 550 000 nouveaux cas diagnostiqués annuellement, à un coût approximatif de 21 milliards de dollars (US). La défaillance cardiaque touche également hommes et femmes à un taux annuel de 1 % de la population de plus de 65 ans.

La transplantation cardiaque est aujourd'hui le seul traitement définitif de la défaillance cardiaque même si elle est limitée par le manque de donneurs, en particulier chez les personnes âgées. On estime que 3 000 cœurs sont disponibles annuellement dans le monde tandis que la demande est de 50 000 à 70 000 uniquement aux États-Unis. Cette pénurie est à l'origine du développement des cœurs mécaniques où les mathématiques jouent un rôle de plus en plus important.

Les cœurs mécaniques : des pionniers à aujourd'hui

Comme on le sait, le cœur est en fait constitué de deux pompes, les ventricules gauche et droit. Le ventricule droit a pour rôle de pomper le sang dans les poumons pour l'oxygéner et le ventricule gauche de pomper le sang oxygéné dans tout l'organisme. C'est le ventricule gauche qui doit réaliser le plus grand travail mécanique. Il n'est pas étonnant de constater statistiquement que le ventricule gauche est le plus affecté par le syndrome de la défaillance cardiaque.

Deux grandes stratégies sont possibles pour traiter mécaniquement une défaillance cardiaque : remplacer complètement le cœur ou lui adjoindre un dispositif pour l'aider à distribuer, à chaque minute, les cinq litres de sang que contient en moyenne le système cardiovasculaire.

S'inscrivant dans la première stratégie, l'Américain Robert Jarvik, ingénieur et chirurgien, implantait en 1982 un volumineux dispositif pulsatile, externe au patient, en remplacement du cœur de M. Barney Clark.

Son implantation, qui requérait l'explantation des ventricules du cœur, rendait la procédure irréversible et immobilisait le patient en milieu hospitalier en attendant l'inévitable recours à la greffe cardiaque; M. Clark décéda au bout de 112 jours d'une telle attente. Un tel dispositif ne servait ainsi que de pont vers la transplantation.

Depuis ce premier geste audacieux, les possibilités technologiques et les besoins cliniques ont évolué, de sorte qu'on distingue maintenant deux nouvelles fonctions pour les dispositifs mécaniques conçus en réponse à la défaillance cardiaque : certains de ces dispositifs servent de pont vers la guérison du muscle cardiaque, tandis que d'autres sont conçus pour fin d'implantation permanente. Ces nouvelles fonctions, qui s'inscrivent dans la seconde stratégie, requièrent à la fois la miniaturisation des dispositifs impliqués et un changement radical dans le type de dispositif à développer. Il ne s'agit plus de concevoir des ventricules artificiels pulsatiles mais de petites turbines qui poussent le sang de façon continue.

C'est dans ce contexte que l'École Polytechnique et l'Institut de Cardiologie de Montréal développent conjointement une pompe mécanique miniature comme dispositif de soutien à la distribution du sang dans le système cardiovasculaire.

Pour aider le ventricule défaillant, le chirurgien implante la pompe mécanique en parallèle avec celui-ci. Deux tubes (canules) relient l'entrée et la sortie de la pompe respectivement au ventricule gauche et à l'aorte. Le cœur mécanique et le cœur naturel travaillent ainsi de concert pour distribuer le sang oxygéné dans les tissus.

La conception de la pompe repose sur la modélisation mathématique et la simulation informatique pour évaluer sans risques les effets d'un tel dispositif sur le fonctionnement du système cardiovasculaire et en ajuster les caractéristiques.

La résistance et le courant

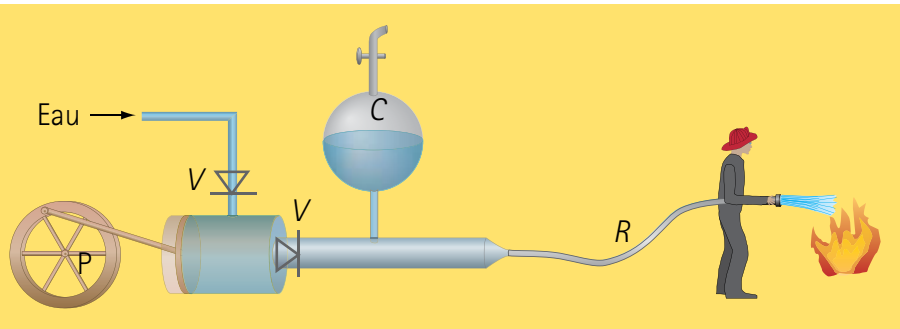
On sait depuis Newton que la circulation des fluides visqueux à l'intérieur d'une conduite hydraulique, à un certain débit Q , nécessite une force mécanique ou différence de pression ΔP . Celle-ci peut être produite par une pompe. On écrit $\Delta P = R Q$, où R est la résistance à l'écoulement. On associe une résistance aux différents organes et vaisseaux du corps humain. Le même modèle s'applique aux circuits électriques où, pour faire passer un courant I à travers une résistance R , il faut une différence de tension ΔV telle que $\Delta V = R I$.

La modélisation du système cardiovasculaire

En 1899, Otto Frank a traduit en modèle mathématique le modèle analogique artériel décrit par William Harvey au 17^e siècle et par Stephen Hales au 18^e siècle. Ces deux derniers chercheurs avaient comparé le cœur et la circulation sanguine aux pompes utilisées par les pompiers de l'époque. Par analogie, ces modèles se nomment Windkessel (chambre à air en allemand).

Si les vaisseaux étaient rigides, on subirait périodiquement un coup de bélier, fortement dommageable pour l'organisme.

À la manière des pompes à incendie du 18^e siècle, le cœur éjecte périodiquement le sang, puis fait une pause (débit d'éjection nul). Si les vaisseaux étaient rigides, on subirait à la fin de chaque pause un coup de bélier, qui à la longue serait dommageable et pourrait conduire à l'arrêt de la circulation sanguine simultanément dans tout l'organisme! Pour éviter un tel problème, nos vaisseaux sont flexibles, c'est-à-dire que pendant la phase d'éjection, ils se dilatent et emmagasinent une fraction du volume de sang éjecté par le ventricule. Lorsque le cœur cesse de pomper, les vaisseaux dilatés se contractent, amortissent l'arrêt du cœur, et maintiennent un débit minimal dans le système vasculaire.



Ce mécanisme de dilatation et de contraction des parois vasculaires est analogue à celui de la chambre de *compliance* du système de pompage des pompiers du 18^e siècle. Dans cette dernière, la membrane élastique est remplacée par un volume d'air emprisonné qui se comprime lorsque la pression augmente, permettant à un volume d'eau équivalent de remplir la chambre. Lorsque la pompe cesse, la pression dans la chambre expulse l'eau accumulée, ce qui maintient un débit minimal dans la lance du pompier.

La résistance et la compliance sont des idéalizations de la dynamique de l'écoulement du sang et des vaisseaux. Nous les supposons constantes pour représenter un certain état du système cardiovasculaire, sachant que ces paramètres changent dans le temps en réponse à notre environnement. Par exemple, pour permettre la course à pied, l'organisme diminue la résistance périphérique en modifiant la contraction des petits vaisseaux pour favoriser l'écoulement du sang. On sait aussi qu'en vieillissant, les vaisseaux deviennent moins flexibles, ce qui se traduit par une réduction de leur compliance.

La variation de pression dans le tronc artériel ou dans la pompe des pompiers peut être modélisée par une seule équation différentielle

$$\frac{dP(t)}{dt} + \frac{P(t)}{RC} = \frac{Q(t)}{C}$$

dans laquelle le cœur est une source de débit variable $Q(t)$ et la pression $P(t)$ est celle qui serait mesurée à la sortie du ventricule gauche. C'est le modèle Windkessel à deux éléments. Ce modèle reflète en particulier le fait que l'augmentation de la pression sera d'autant plus grande que le débit est grand et que la pression est faible. La solution $P(t)$ de cette équation différentielle linéaire (qu'on peut résoudre par intégration explicite ou numérique) est une fonction ondulatoire. Ce sont les valeurs extrêmes de cette onde de pression que mesure, lors d'un examen de routine, le médecin à l'aide de son stéthoscope et de son sphygmomanomètre.

En tirant parti de l'analogie qui associe le modèle hydraulique au circuit électrique, on peut augmenter le nombre de résistances et le nombre de chambres de compliance pour représenter différents éléments du système cardiovasculaire. Dans le schéma de la page suivante, on a inclus le ventricule gauche (VG), le système artériel (SA), le système veineux (SV), le ventricule droit (VD), le système artériel pulmonaire (PA) et le système pulmonaire veineux (PV). À ces chambres s'ajoutent les résistances des valves mitrale (RMI), aortique (RAo), tricuspide (RTri), pulmonaire (RPulm) et des vaisseaux systémiques (Rps) et pulmonaires (Rp). Cette modélisation du système cardiovasculaire donne lieu à un système de 6 équations différentielles non linéaires à six inconnues ; celles-ci correspondent à la pression dans les différentes chambres considérées. Ce modèle permet l'étude de la fonction cardiaque et la simulation informatique des différentes pathologies cardiaques en augmentant par exemple certaines résistances ou en faisant varier la compliance des ventricules.

La compliance

Nous avons tous expérimenté la compliance en gonflant un ballon. Plus on souffle dans le ballon, plus sa pression augmente pour équilibrer les forces de tension de la membrane élastique. En augmentant la pression, le volume du ballon augmente proportionnellement tant que la limite élastique de la membrane n'est pas atteinte. Au-delà de cette limite, malgré nos efforts, la membrane cesse de se dilater et devient rigide malgré l'augmentation de la pression : la déformation n'est plus linéaire. En modélisant le système cardiovasculaire, on suppose que les parois des artères saines sont parfaitement élastiques, c'est-à-dire que leur variation de volume est proportionnel à la variation de la pression interne :

$$V - V_0 = C(P - P_0)$$

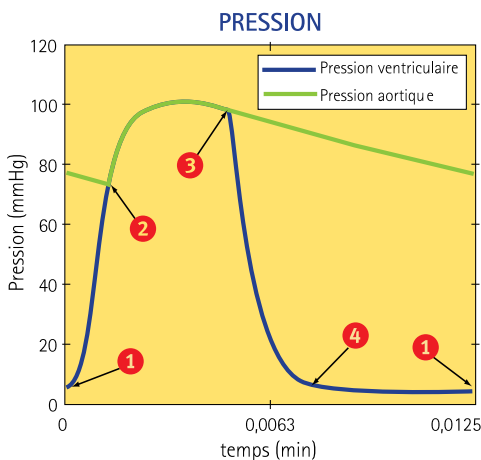
Lorsque le système perd de son élasticité, la compliance C devient de plus en plus petite. De façon générale, on définit la compliance comme la *variation du volume par rapport à la variation de la pression* et on écrit :

$$C = dV/dP$$

Sur le schéma ci-contre, on a ajouté une pompe d'appoint ou assistance ventriculaire qui prend sa source dans le ventricule défaillant (VG dans ce cas) et éjecte dans le système artériel (SA). Les chercheurs peuvent modéliser les pompes à l'aide des équations de Navier-Stokes et en prédire le fonctionnement par simulation, selon la différence de pression P , le débit Q et la vitesse de rotation N de la turbine associée à la pompe. Nous obtenons pour chaque prototype une fonction caractéristique de la pompe $P = f(Q, N)$.

Simulations du système cardiovasculaire

Pour mieux comprendre l'apport de la pompe, considérons d'abord un système cardiovasculaire sans assistance ventriculaire. Le graphique qui suit représente les variations de pression dans deux des chambres de compliance, telles que produites par la simulation de notre modèle d'un tel système.



Pressions dans le ventricule gauche (VG) et le système artériel (SA) sans assistance ventriculaire.

Ces courbes sont représentatives du fonctionnement normal du ventricule gauche (VG) et du système artériel (SA) pendant un battement du cœur et se répètent de façon périodique. La courbe verte illustre l'évolution périodique de la pression artérielle pour une pression maximale (systolique) de 100 mmHg et une pression minimale (diastolique) d'environ 80 mmHg. Ce sont ces deux valeurs que le médecin mesure lors de l'examen de routine. La courbe bleue, quant à elle, correspond à l'évolution de la pression à l'intérieur du ventricule gauche.

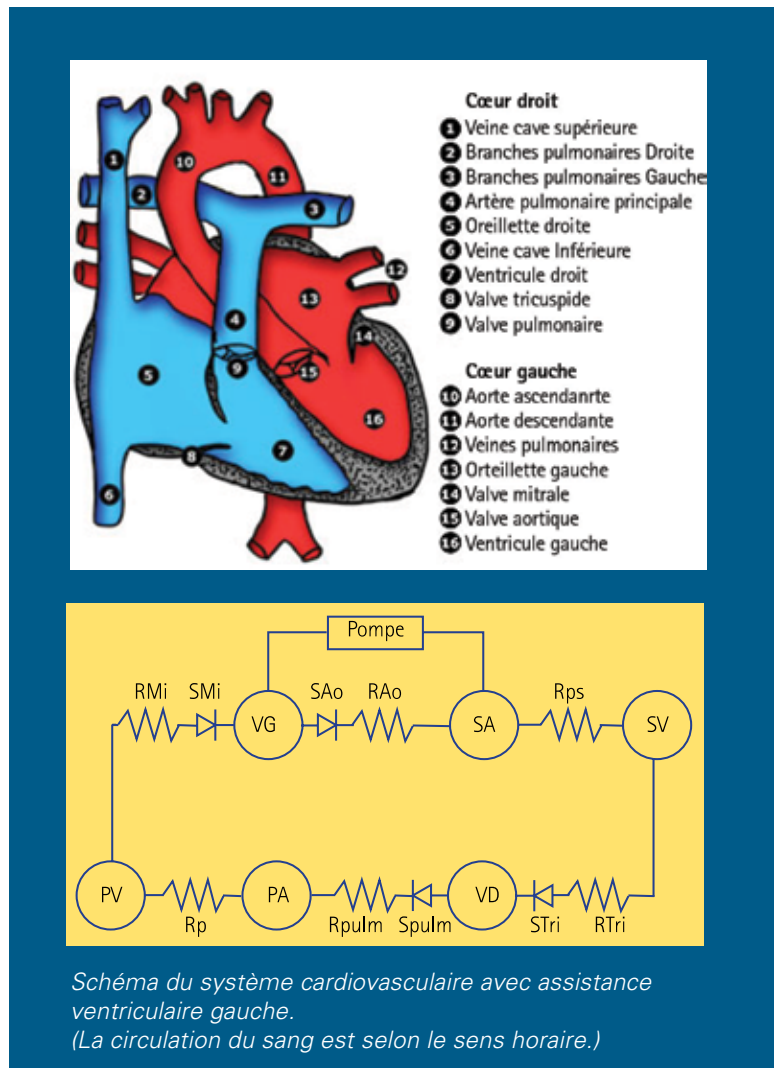
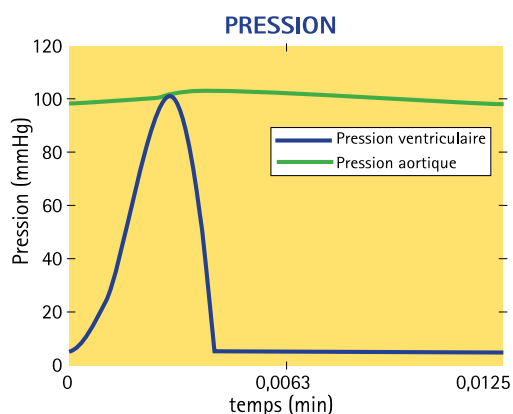


Schéma du système cardiovasculaire avec assistance ventriculaire gauche. (La circulation du sang est selon le sens horaire.)

Du point 1 au point 2, le muscle se contracte et la pression augmente progressivement sans éjection de sang : c'est la phase de contraction iso-volume. Du point 2 au point 3, la pression dans le ventricule devient alors égale à la pression dans le système artériel, la valve aortique s'ouvre et le sang est chassé du ventricule. À la fin de l'expulsion, la valve se ferme 3, le muscle se relâche et la pression du ventricule chute progressivement jusqu'au point 4 : c'est la phase de relaxation iso-volume. Finalement du point 4 au point 1, la pression du ventricule est inférieure à la pression dans l'oreillette gauche, la valve mitrale s'ouvre pour remplir le ventricule gauche avant de redémarrer un nouveau cycle.

Le modèle mathématique du système cardio-vasculaire permet d'étudier l'effet d'une assistance ventriculaire sur les variations de pression dans les chambres de compli-ance. Sur le graphique suivant, les courbes verte et bleue représentent de nouveau les pressions dans le ventricule gauche et le système artériel.



Pressions dans le ventricule gauche (VG) et le système artériel (SA) avec assistance ventriculaire.

Pour soulager le cœur défaillant, la pompe prend en charge tout le sang à éjecter, et ce de façon continue. Le patient n'a plus de pouls!

Dans cet exemple, la pompe fonctionne à 8 000 rotations par minute. Nous observons immédiatement une modification importante dans l'amplitude de l'onde de pression artérielle (pression systolique - pression diastolique). Celle-ci est nettement inférieure à l'amplitude normale et la pulsation devient indétectable par les moyens usuels. Le patient n'a plus de pouls! De plus, la forme de l'onde pression ventriculaire est aussi modifiée puisque le sang est expulsé plus rapidement par la pompe que par l'action du muscle cardiaque. On remarque que la pression du ventricule ne devient égale à la pression de l'aorte que ponctuellement. La valve aortique ne peut donc s'ouvrir, et tout le sang est chassé par la pompe d'assistance. Ce point d'opération est spécifique à un patient et correspond au maximum d'assistance qu'il est possible d'apporter au muscle défaillant pour éjecter tout le volume de sang qu'emmagasine le ventricule. Fonctionner à une vitesse supérieure serait néfaste et conduirait à des problèmes de succion ventriculaire (pression négative dans le ventricule gauche) et la destruction significative des globules rouges (hémolyse).

La modélisation du système cardiovasculaire assisté permet d'optimiser le fonctionnement des assistances ventriculaires et minimiser leurs effets délétères sur le fonctionnement de l'organisme hôte. Les ingénieurs utilisent les modèles pour développer de nouveaux algorithmes de contrôle des dispositifs d'assistance afin d'adapter leur fonctionnement aux besoins physiologiques du patient. Dans le futur, ils guideront le clinicien dans l'identification de la pompe appropriée à l'état de santé spécifique d'un patient en utilisant les paramètres de résistance et de compli-ance qui lui sont propres.

Mais ça, c'est une toute autre histoire...



Assistance ventriculaire à débit continu (Projet Cardianove)
Photo : France Caron

Simulations avec Excel

L'équation différentielle du modèle Windkessel à deux éléments décrit la variation instantanée de la pression en fonction du temps dans un système avec une pompe et une résistance, et peut servir de modèle pour la pression artérielle. Simuler le comportement d'un tel système revient à trouver une fonction $P(t)$ qui soit solution de cette équation. Pour résoudre une équation de ce type, on peut faire appel à une méthode numérique basée sur une discrétisation du temps. Ainsi, pour le problème évoqué, une méthode très simple (mais certes moins précise que d'autres) consiste à utiliser une approximation décentrée de la dérivée de P en t_i :

$$\frac{P(t_{i+1}) - P(t_i)}{t_{i+1} - t_i} = \frac{Q(t_i)}{C} - \frac{P(t_i)}{RC}$$

À partir d'une fonction de débit $Q(t_i)$ donnée, des paramètres de résistance (R) et de compliance (C) du système et d'une valeur de pression initiale $P(t_0)$, la simulation peut se réduire alors à générer la suite des $P(t_i)$ en réappliquant itérativement le calcul suivant :

$$P(t_{i+1}) = P(t_i) + \frac{Q(t_i)}{C} - \frac{P(t_i)}{RC} (t_{i+1} - t_i)$$

Un outil comme Excel se révèle tout à fait adéquat pour une telle tâche. L'exemple suivant illustre la simulation sur Excel de l'évolution de la pression en fonction du temps lorsque le système est conditionné par une fonction de débit périodique et linéaire par morceaux ; une telle fonction de débit pourrait servir à modéliser l'afflux de sang qu'on crée avec un massage cardiaque¹. Le temps a été discrétisé en fixant à 1 chaque pas de temps :

$$dt = t_{i+1} - t_i = 1.$$

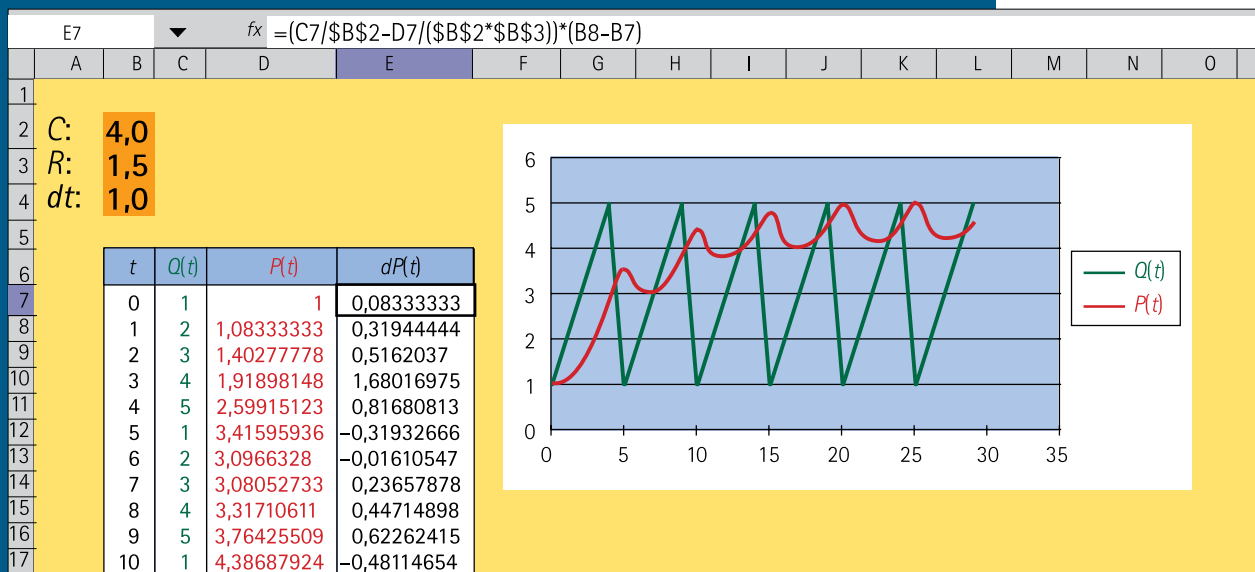
La fonction de débit $Q(t_i)$ est décrite avec la suite :

$$\{1, 2, 3, 4, 5, 1, 2, 3, 4, 5, 1, 2, 3, 4, 5, 1, \dots\}.$$

Pour la première simulation illustrée, les paramètres de compliance (C) et résistance (R) ont été fixés respectivement à 4 et 1,5, et on a supposé égale à 1 la valeur de la pression initiale $P(t_0)$. La variation de la pression entre les temps t_i et t_{i+1} correspond au produit :

$$\frac{Q(t_i)}{C} - \frac{P(t_i)}{RC} (t_{i+1} - t_i)$$

1. Pour intégrer au modèle Windkessel le débit sanguin généré par un cœur en conditions normales, on utilise habituellement une fonction $Q(t)$ constante par morceaux (voir la section Problèmes).



Simulation avec une compliance $C = 4,0$ et une résistance $R = 1,5$.

dont nous voyons l'équivalent Excel sur la barre de formule qui révèle le contenu de la cellule E7 :

$$=(C7/\$B\$2-D7/(\$B\$2*\$B\$3))*(B8-B7)$$

(Le signe \$ permet de garder fixe l'adresse des paramètres, C et R dans ce cas.)

Il suffit maintenant d'ajouter le résultat de ce calcul à $P(t_i)$ pour obtenir $P(t_{i+1})$. C'est ce qui a été fait ici à la cellule D8 avec la formule =D7+E7. Le contenu des cellules E7 et D8 peut alors être « recopié vers le bas » pour générer facilement la suite des $P(t_i)$ qu'on peut ensuite lisser sur un graphique conjointement avec la suite des $Q(t_i)$.

On remarque que l'onde de pression oscille en prenant des valeurs entre 5 et 4 en régime permanent. On a donc une petite variation de l'onde de pression avec une amplitude de 1 et une valeur moyenne de 4,6 environ. On supposera ici que ces valeurs représentent une jeune personne.

Une fois cet environnement créé, il devient facile de générer de nouveaux scénarios de simulation en modifiant les valeurs de résistance et de compliance. La visualisation sur le graphique des effets de ces changements permet alors de mieux apprécier le rôle de ces paramètres et leur sens au regard de la situation de départ.

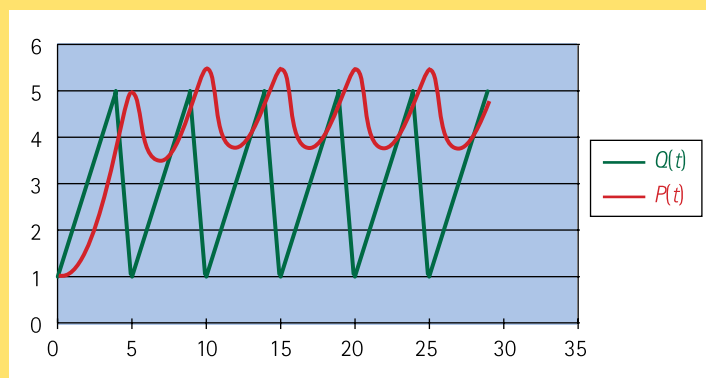
Considérons donc à présent une personne plus âgée, dont les artères auraient perdu de leur élasticité, faisant passer la compliance C de 4 à 2. Que se passe-t-il alors ?

Nous observons une augmentation à la fois de la valeur maximale et de l'amplitude des oscillations de la pression ; cela est caractéristique de l'hypertension systolique qu'on retrouve principalement chez les personnes âgées. Notons aussi que dans ce cas, où nous n'avons modifié que la compliance, la valeur de pression moyenne est restée la même. On peut en effet montrer en intégrant l'équation de la pression (voir l'encadré) que la valeur moyenne \bar{P} est indépendante de la compliance.

Le corps possède aussi des mécanismes de l'écoulement du sang, par la vasodilatation et la vasoconstriction des petits vaisseaux périphériques, qui lui permettent de s'adapter rapidement à une situation nouvelle. La vasoconstriction et la vasodilatation correspondent respectivement à une augmentation ou une diminution de la résistance R de notre modèle, et ont un effet direct sur la pression nécessaire pour obtenir un débit sanguin. Par exemple, pour faciliter l'exercice physique et l'oxygénation des muscles avec un débit accru, le corps provoque une vasodilatation des petits vaisseaux sanguins, qui limite alors l'accroissement de la pression artérielle.

C: 2,0
R: 1,5
dt: 1,0

t	Q(t)	P(t)	dP(t)
0	1	1	0,16666667
1	2	1,16666667	0,61111111
2	3	1,77777778	0,90740741
3	4	2,68518519	1,10493827
4	5	3,79012346	1,23662551
5	1	5,02674897	-1,17558299
6	2	3,85116598	-0,28372199
7	3	3,56744399	0,310852
8	4	3,87829599	0,70723467
9	5	4,58553066	0,97148978



Simulation avec une compliance $C = 2,0$ et une résistance $R = 1,5$.

Chez les personnes âgées, on peut diminuer la résistance avec des médicaments qui limitent la synthèse ou l'action de l'angiotensine, substance protéinique produite par le foie et agissant comme vasoconstricteur.

Simulons ce traitement en faisant passer la valeur du paramètre R du modèle de 1,5 à 1 (voir la figure ci-dessous). Nous constatons alors qu'un tel changement réduit aussi du tiers la pression moyenne. Cela illustre bien la relation de proportionnalité qui lie la pression moyenne à la résistance (voir l'encadré ci-contre).

Précisons à nouveau que ces simulations avec Excel reposent sur un modèle très simplifié du système cardiovasculaire (le modèle Windkessel à deux éléments), qui ne prétend pas représenter la réalité dans toute sa complexité. Mais il nous permet quand même, à peu de frais, d'observer et d'expliquer certains aspects du comportement de la pression artérielle.

La pression moyenne

La valeur moyenne \bar{P} de la pression sur un intervalle de temps $[a, b]$ se définit par une intégrale :

$$\bar{P} = \frac{1}{b-a} \int_a^b P(t) dt$$

En régime permanent, avec R et C constants, la pression est une fonction périodique; la pression moyenne peut donc être calculée en choisissant une période comme intervalle $[a, b]$, où a et b sont tels que $P(a) = P(b)$.

Comme $P(t) = R \cdot Q(t) - RC \frac{dP(t)}{dt}$, on a :

$$\int_a^b P(t) dt = R \int_a^b Q(t) dt - RC \int_a^b \frac{dP(t)}{dt} dt$$

et donc

$$\begin{aligned} \int_a^b P(t) dt &= R \int_a^b Q(t) dt - RC [P(b) - P(a)] \\ &= R \int_a^b Q(t) dt \end{aligned}$$

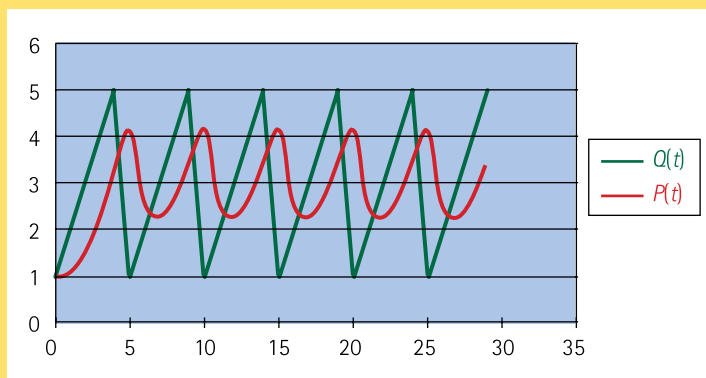
puisque $P(b) = P(a)$. C'est pourquoi :

$$\bar{P} = \frac{1}{b-a} \int_a^b P(t) dt = \frac{R}{b-a} \int_a^b Q(t) dt.$$

On en conclut que la pression moyenne \bar{P} est indépendante de la compliance et proportionnelle à la résistance.

C: 2,0
R: 1,0
dt: 1,0

t	Q(t)	P(t)	dP(t)
0	1	1	0
1	2	1	0,5
2	3	1,5	0,75
3	4	2,25	0,875
4	5	3,125	0,9375
5	1	4,0625	-1,53125
6	2	2,53125	-0,265625
7	3	2,265625	0,3671875
8	4	2,6328125	0,68359375
9	5	3,31640625	0,84179688



Simulation avec une compliance $C = 2,0$ et une résistance $R = 1,0$.