

# **Paires de Lax approchées et simulation numérique en électrophysiologie cardiaque.**

20 mai 2016  
Collège de France

**Jean-Frédéric Gerbeau**

**Inria  
& Sorbonne Université - UPMC  
France**



# Plan de l'exposé

- Simulation numérique en électrophysiologie cardiaque:
  - Un problème industriel
  - Simulation d'électrocardiogrammes
- “Modélisation réduite” en électrophysiologie
  - Exemples avec la POD
  - Une nouvelle approche: paires de Lax approchées

# Pharmacologie de sécurité

- Coût de développement d'un nouveau médicament: 2.5 Md \$

Enquête:

- 10 sociétés pharmaceutiques
- 106 médicaments testés sur des humains
- entre 1995 and 2007.

*Tufts center for for the study of Drug Development, 2014  
Scientific American, Nov. 2014*

- De la molécule au médicament:
  - 10 à 12 années
  - jusqu'à 10 000 composés testés

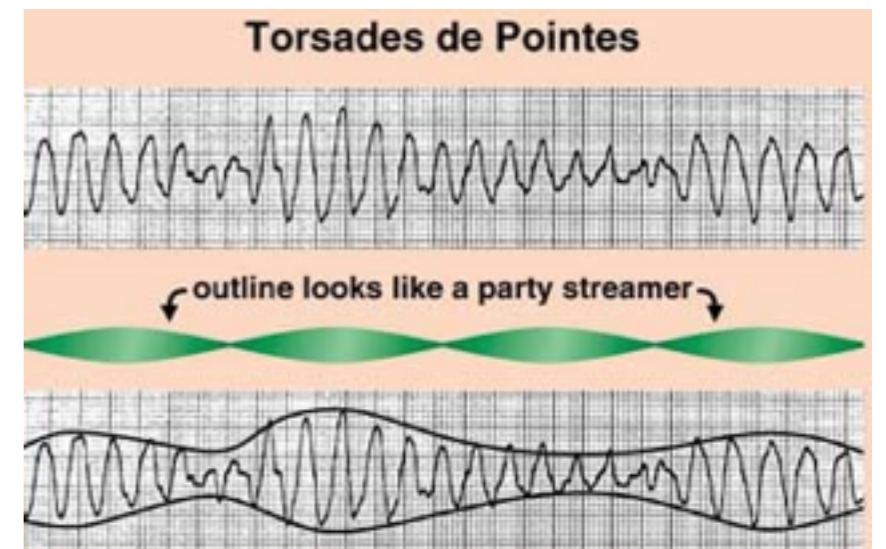
*Source: Bayer*

# Pharmacologie de sécurité

- Objet de la pharmacologie de sécurité (“*Safety pharmacology*”)
  - Prédire si un médicament présente des risques, p.ex. pour le coeur
  - Nécessité d’un criblage à haut débit
  - Exemple emblématique: Terfenadine

- *Torsades de Pointe* (TdP, F. Dessertenne, 1966)

- Arythmies ventriculaires
- Peut causer: palpitations, évanouissements, mort brutale
- Peut être induit par le syndrome du “QT long”

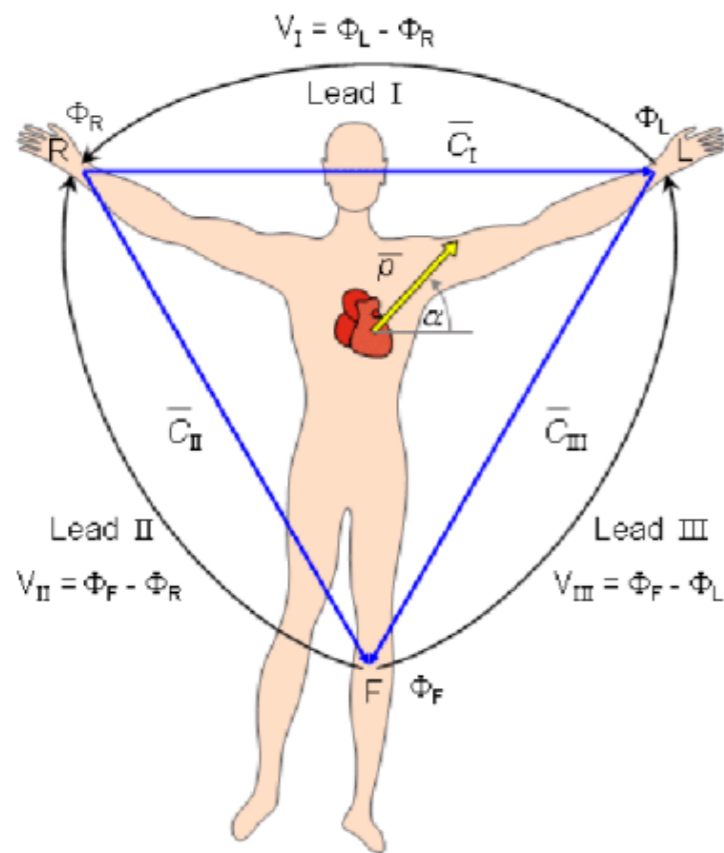




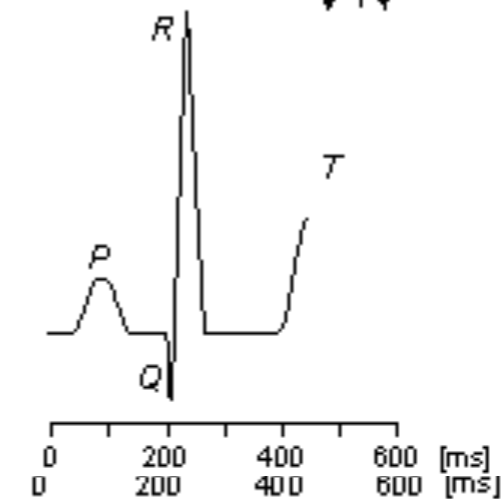
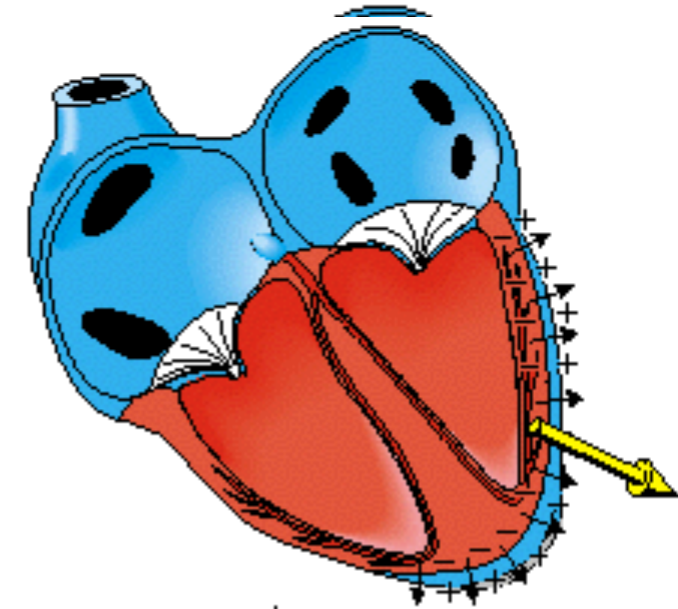
# Electrocardiogrammes

Hypothèse d'Einthoven  
(1895, Prix Nobel 1924):

$$\phi_T(M) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mathbf{p} \cdot \mathbf{OM}}{|\mathbf{OM}|^3}$$



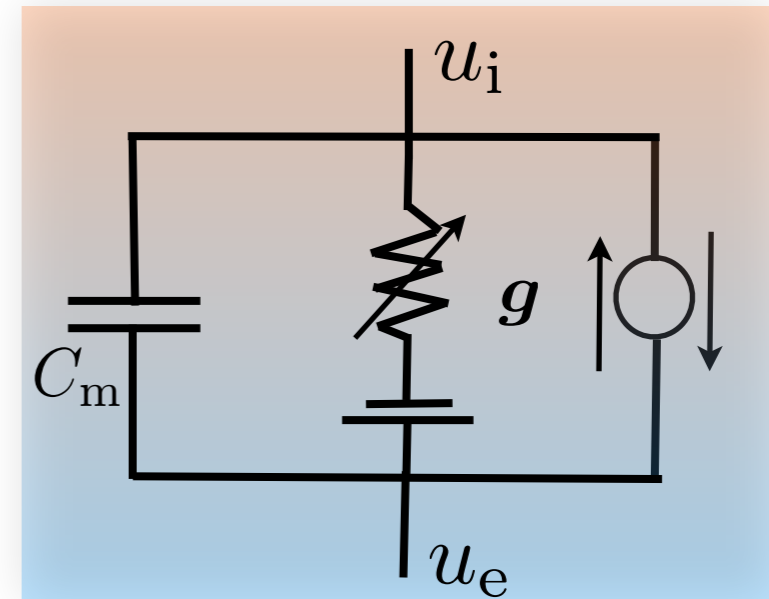
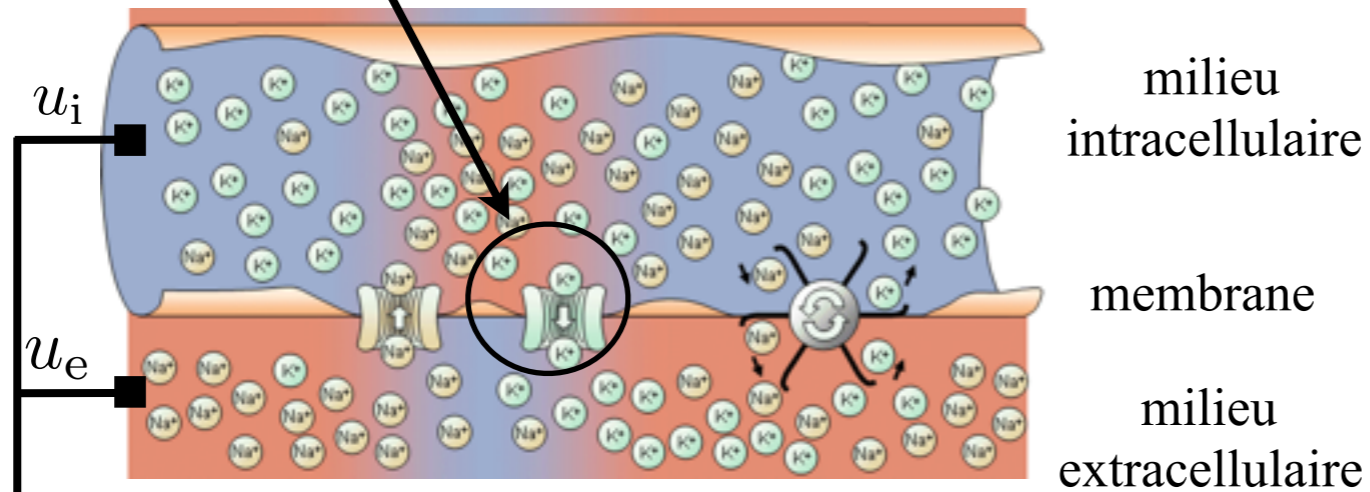
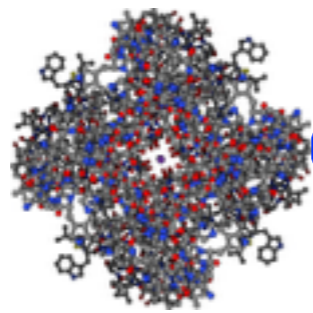
*Malmivuo-Plonsey 1995*



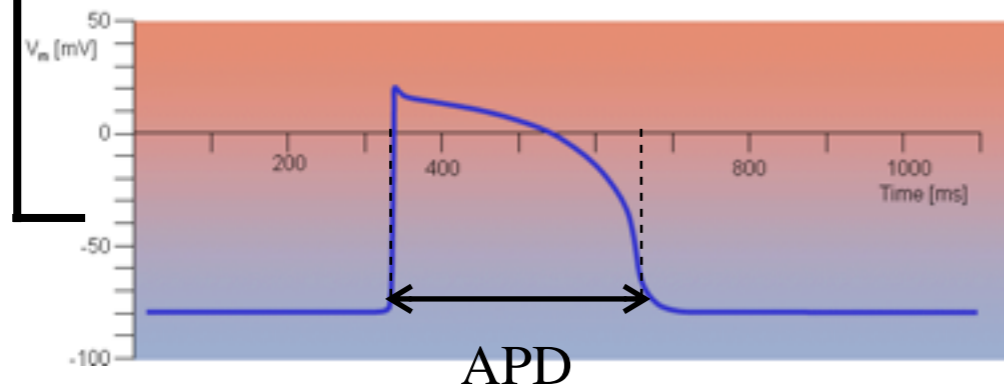
*Malmivuo-Plonsey 1995*

# chelle de la cellule

Canal potassique



circuit équivalent



Potentiel intra-cellulaire  $u_i$

Potentiel extra-cellulaire  $u_e$

Potentiel trans-membranaire  $V_m = u_i - u_e$

$$\begin{cases} C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}(V_m, \mathbf{g}) = 0 \\ \frac{d\mathbf{g}}{dt} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0 \end{cases}$$

(Hodgkin-Huxley 52, Cronin 81, Pullan et al. 05, Sundes et al. 06,...)

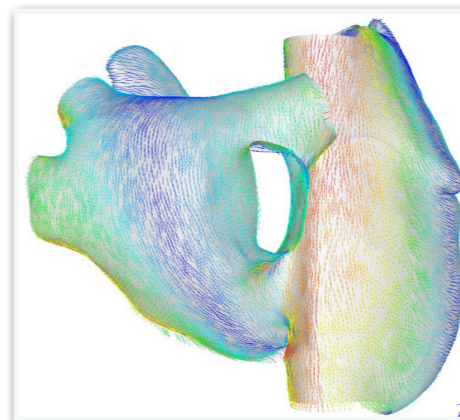
# Echelle du tissu

- Equations bidomaines

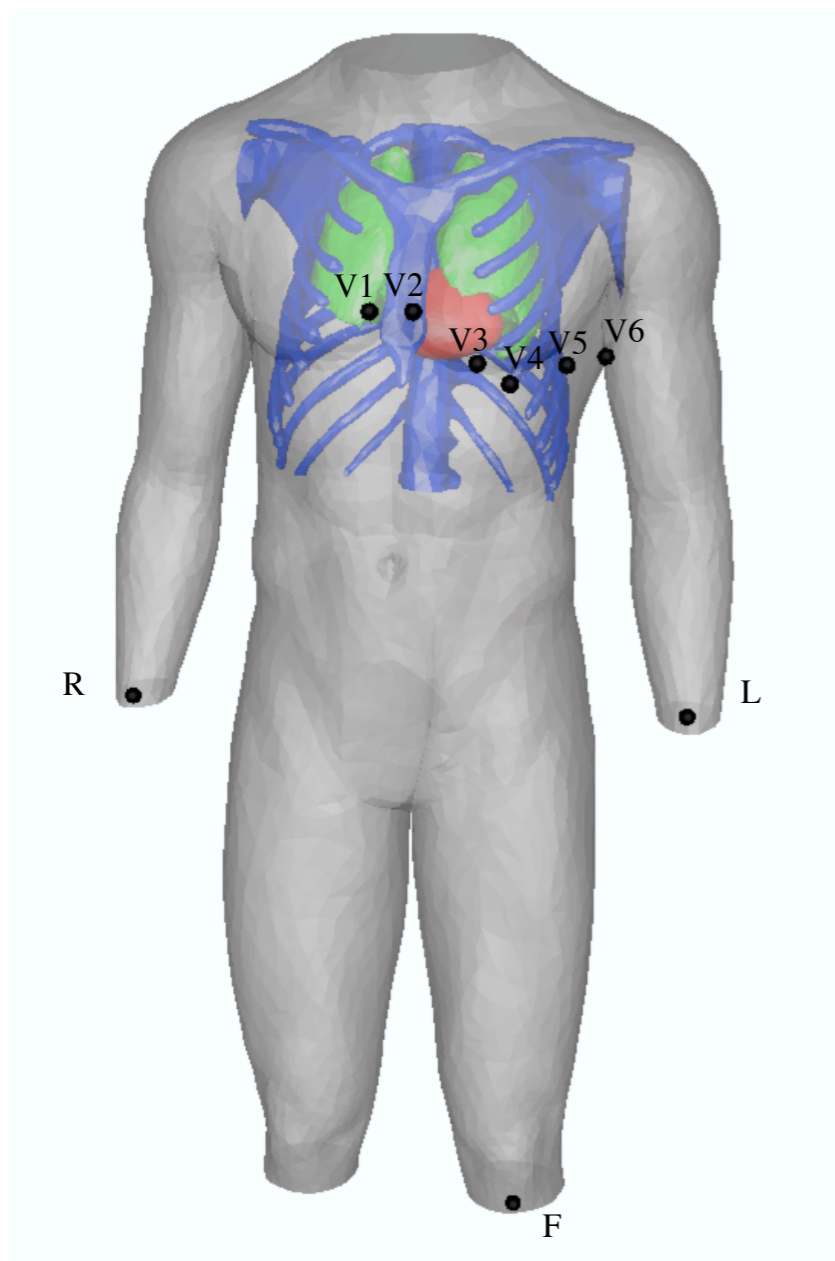
$$\left\{ \begin{array}{l} A_m \left( C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(V_m, \mathbf{g}) \right) - \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i) = A_m I_{\text{app}}, \quad \text{in } \Omega_H \\ \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \nabla u_e) = - \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i), \quad \text{in } \Omega_H \\ \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial t} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0, \quad \text{in } \Omega_H \\ \boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{on } \Gamma_{\text{epi}} \\ \boldsymbol{\sigma}_e \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{on } \Gamma_{\text{epi}} \end{array} \right.$$

- Conductivité anisotrope

$$\boldsymbol{\sigma}_{i,e}(x) = \sigma_{i,e}^t I + (\sigma_{i,e}^l - \sigma_{i,e}^t) \mathbf{a}(x) \otimes \mathbf{a}(x)$$



# Electrocardiogramme



$$\left\{ \begin{array}{l} \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_T \nabla u_T) = 0 \\ + \text{condition de transmission} \\ \text{sur l'épicaarde} \end{array} \right.$$

Mesures sur 9 électrodes à la surface de la peau

Dérivations des membres  
(Einthoven)

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{I} = u_T(L) - u_T(R) \\ \text{II} = u_T(F) - u_T(R) \\ \text{III} = u_T(F) - u_T(L) \end{array} \right.$$

$$u_W = (u_T(L) + u_T(R) + u_T(F))/3$$

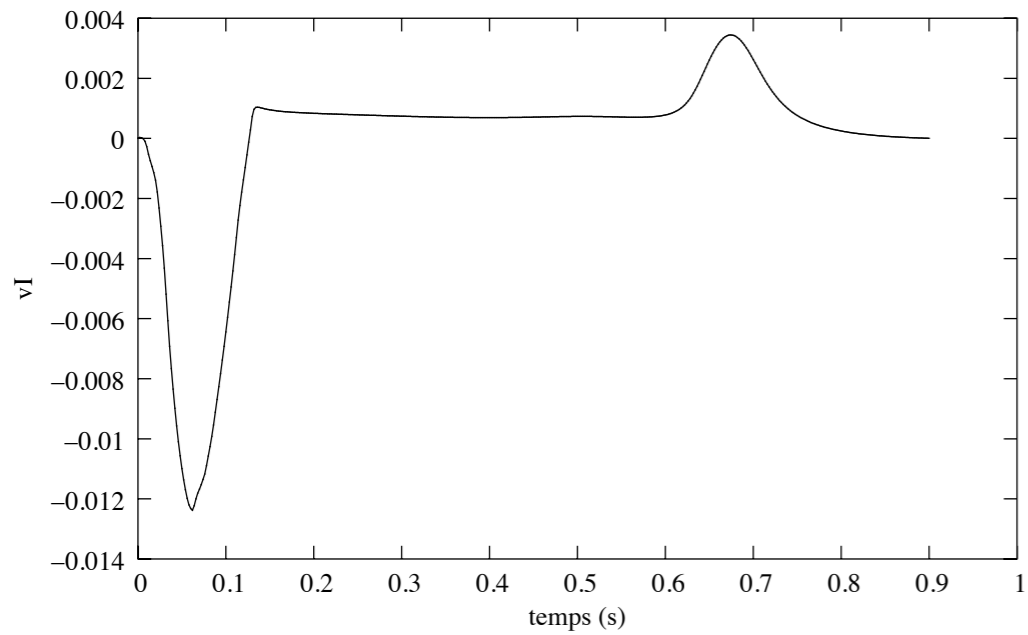
Dérivations “unipolaires”

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{aVR} = \frac{3}{2}(u_T(R) - u_W) \\ \text{aVL} = \frac{3}{2}(u_T(L) - u_W) \\ \text{aVF} = \frac{3}{2}(u_T(F) - u_W) \end{array} \right.$$

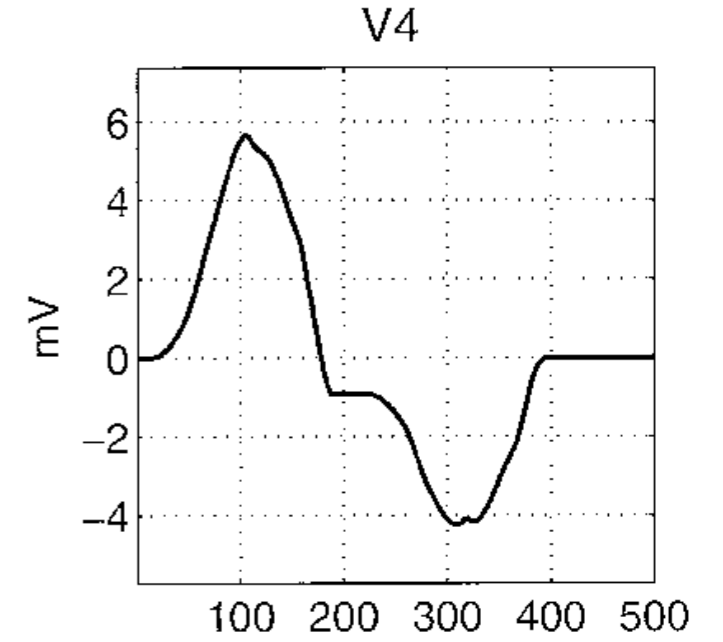
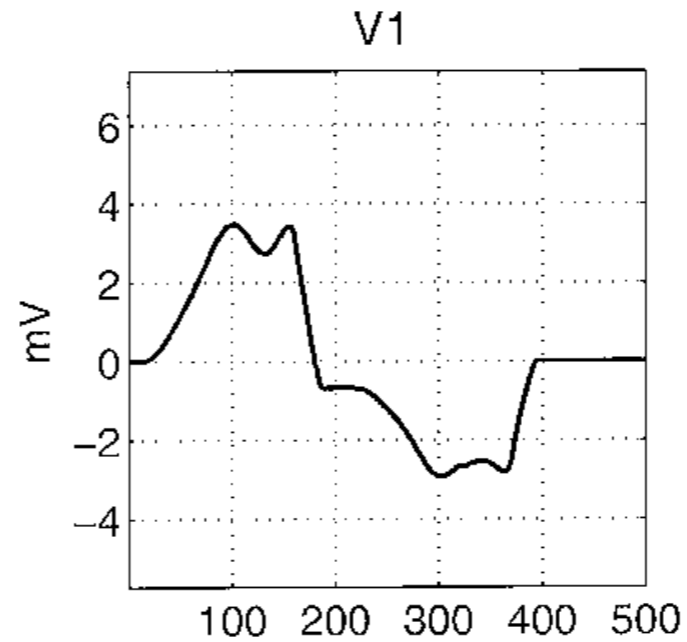
Dérivations précordiales

$$\left\{ \begin{array}{l} V_i = u_T(V_i) - u_W \\ i = 1, \dots, 6 \end{array} \right.$$

# 2007: premiers résultats...



En 2007...



*(Sundnes et al., Springer 2006)*



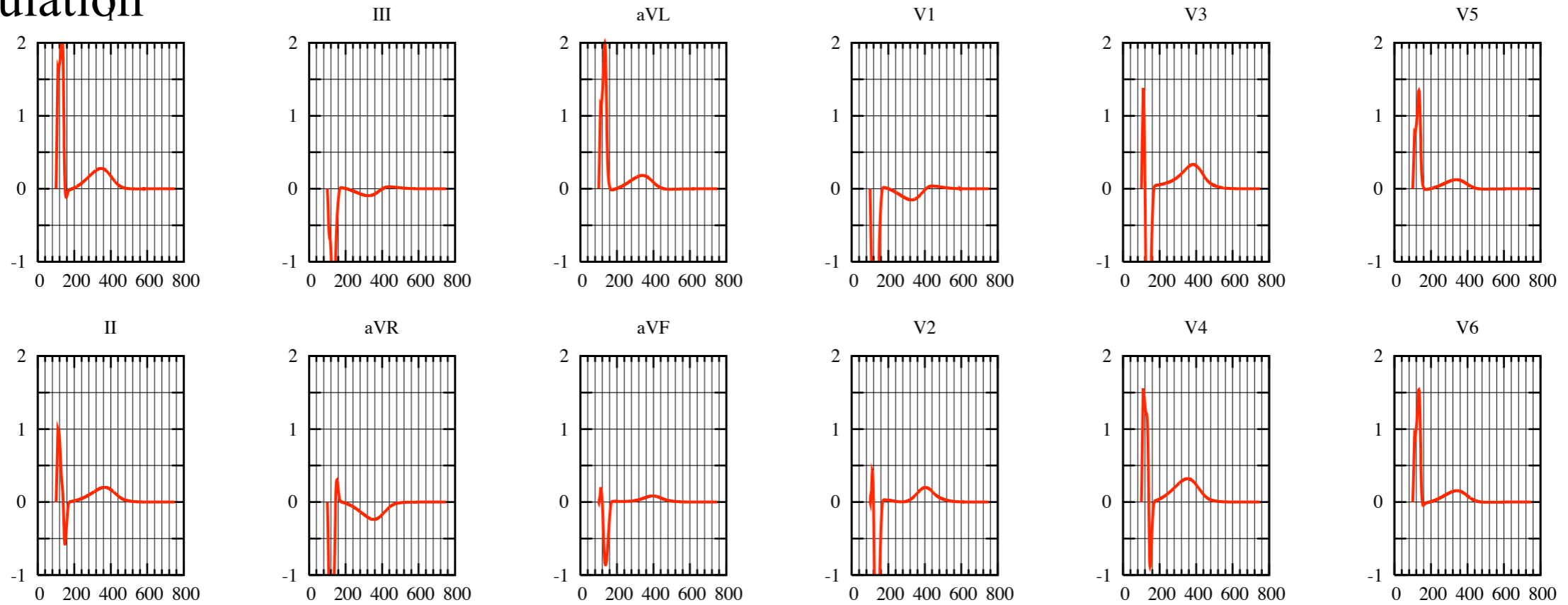
V1



V4

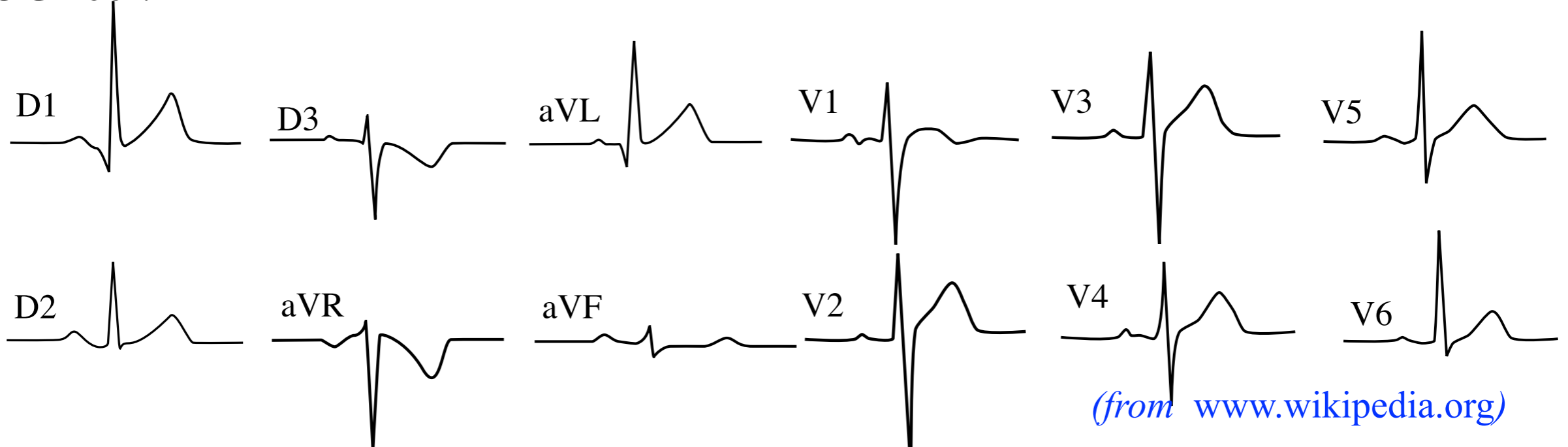
# 2010: géométrie simplifiée, pas d'oreillette,...

- Simulation



Fernández, Boulakia, Cazeau, JFG, Zemzemi, *Annals Biomed Engng.* 2010

- ECG réel:



(from [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))



# Couplage électromécanique

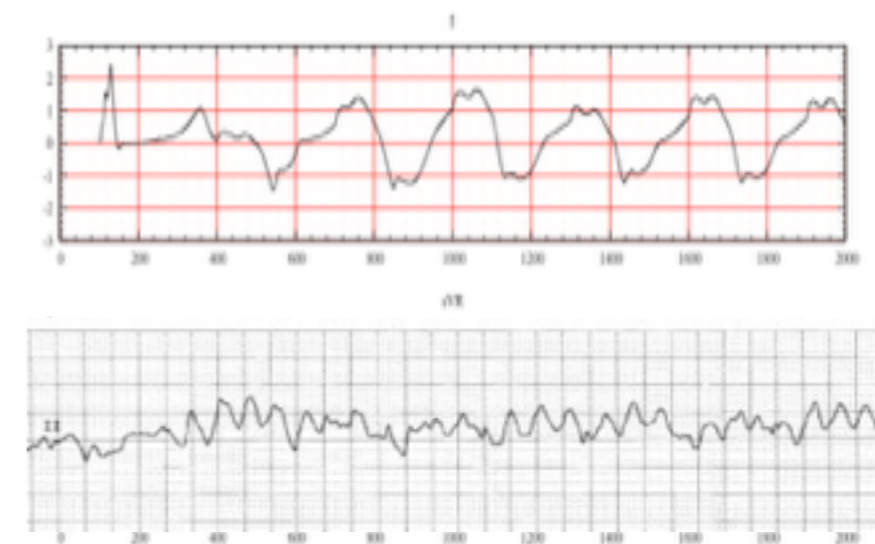
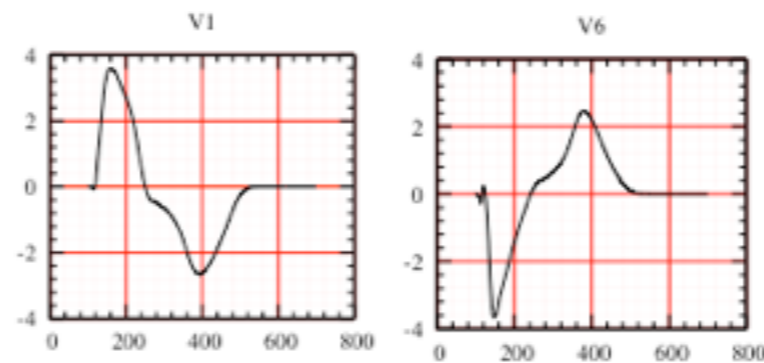
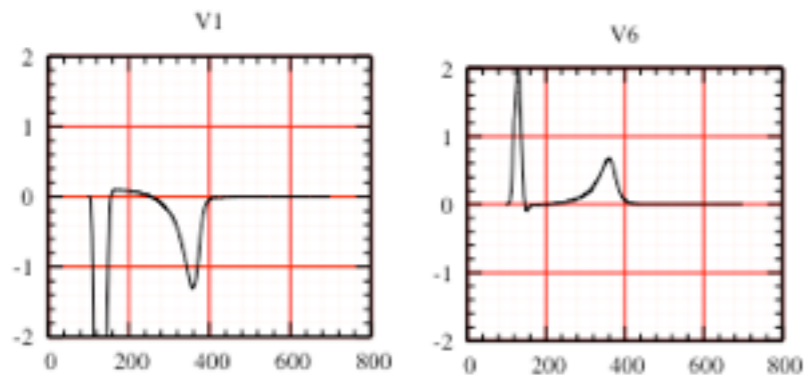
Cas sain



Bloc de branche droit

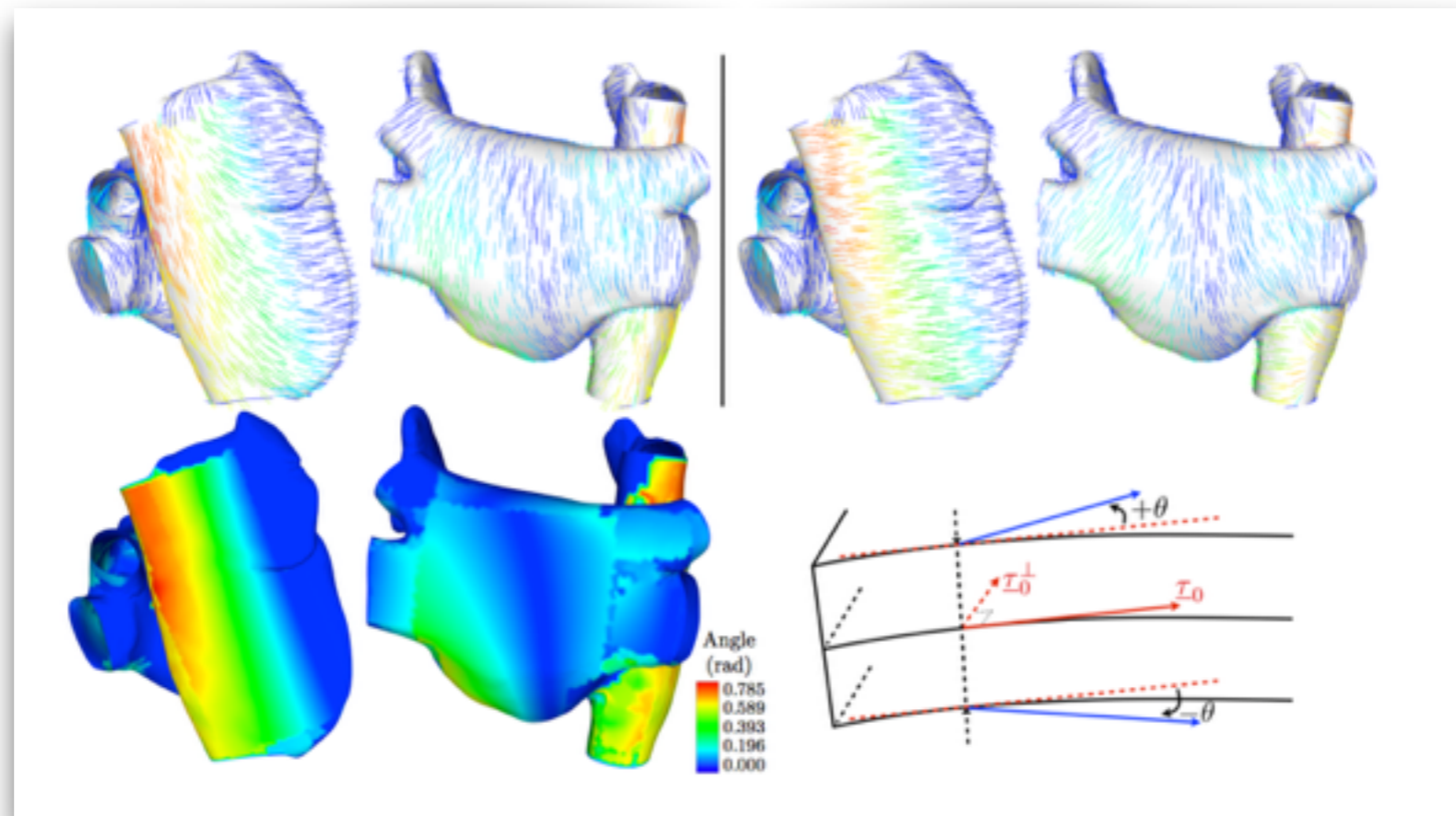


“Fibrillation”



# Modèle surfacique d'oreillettes

- Approximation de type “coques minces”:



*Collin, JFG, Hocini, Haïssaguerre, Chapelle, FIMH 2013*

*Collin, JFG, Chapelle, M3AS 2013*

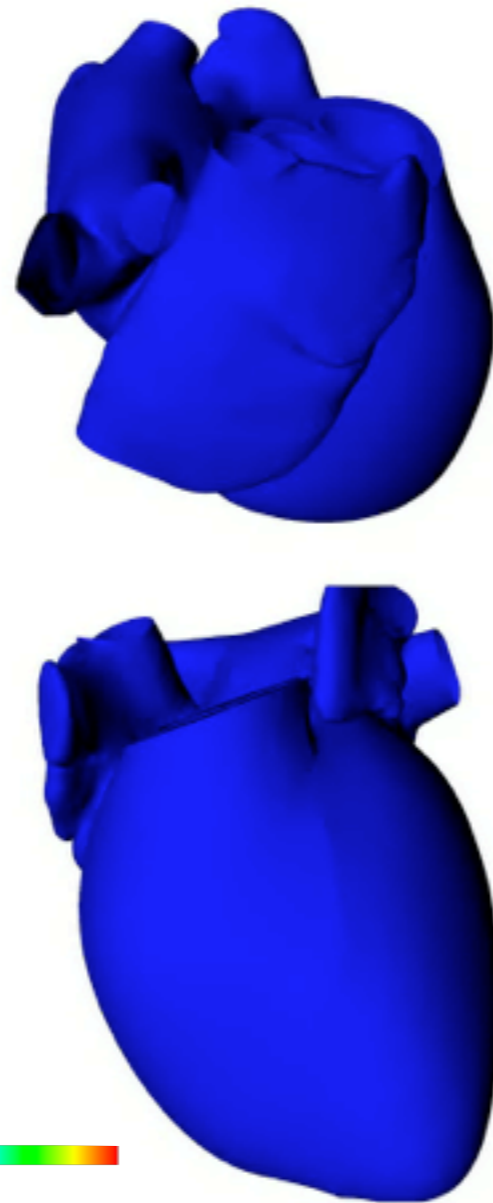


# ECG “12 dérivations”



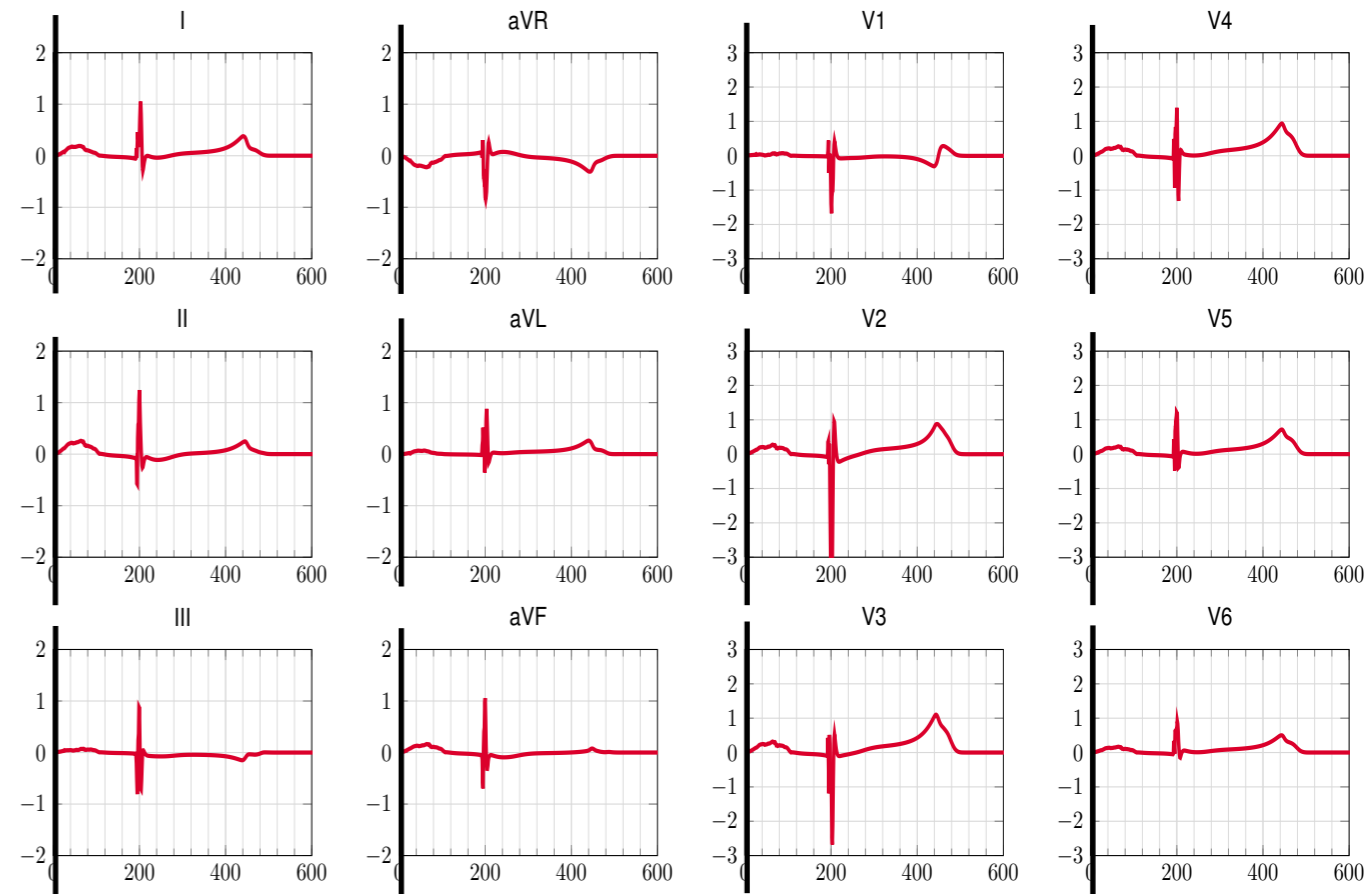
Body Potential  $u_T$  (mV)

-1.0 0.0



Transmembrane Potential  $V_m$  (mV)

-80.0 20.0

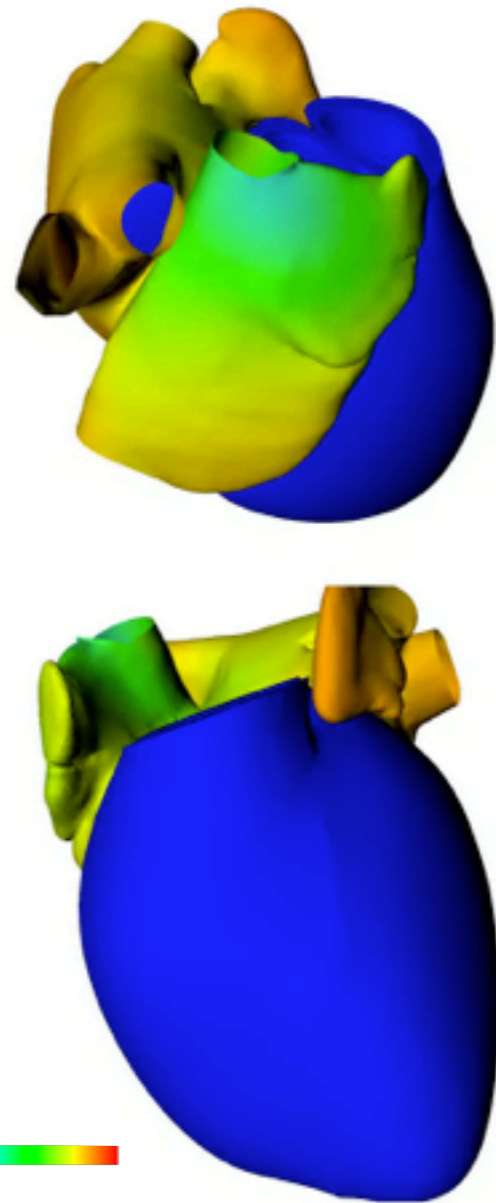


# ECG “12 dérivations”



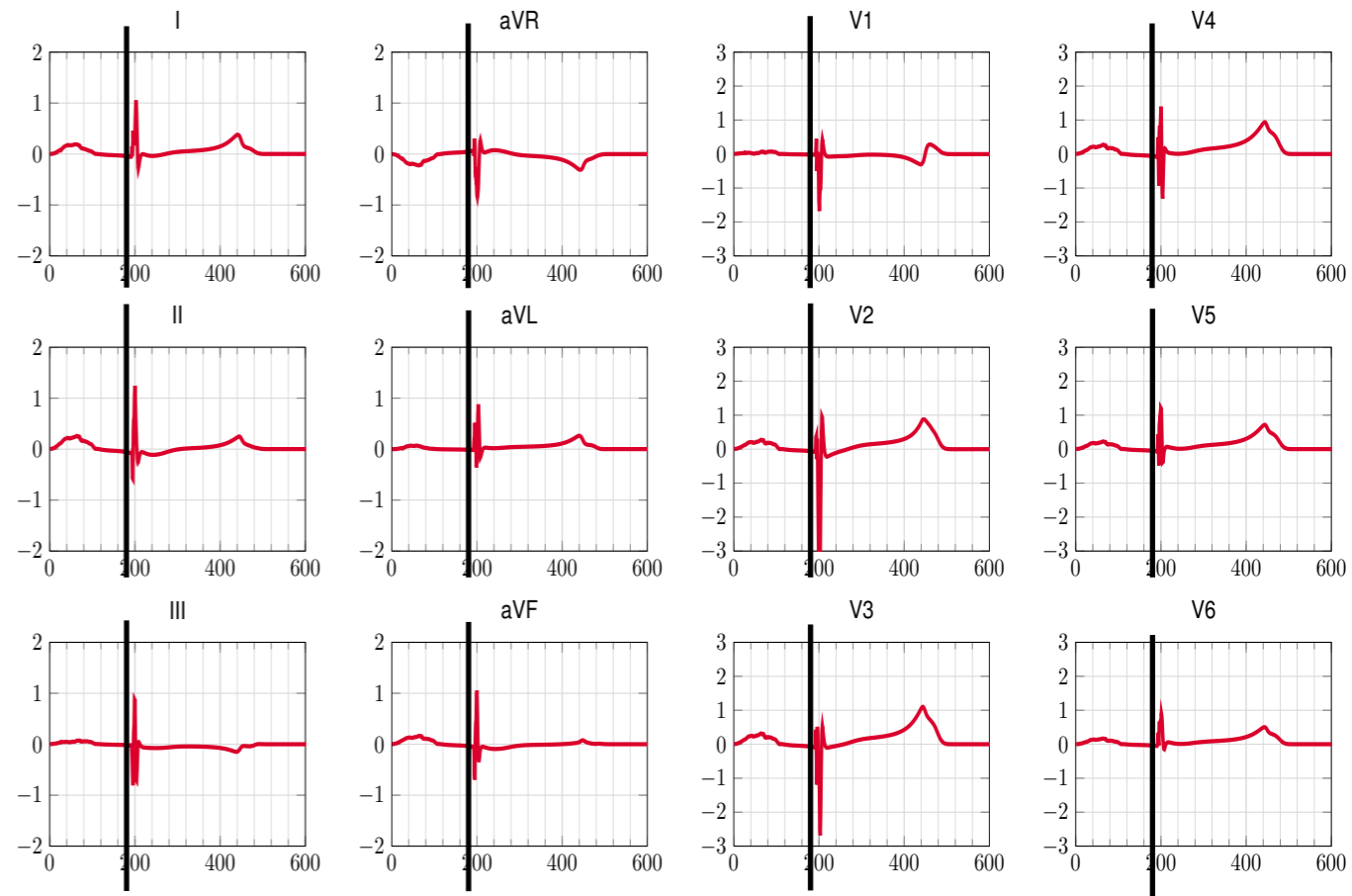
Body Potential  $u_T$  (mV)

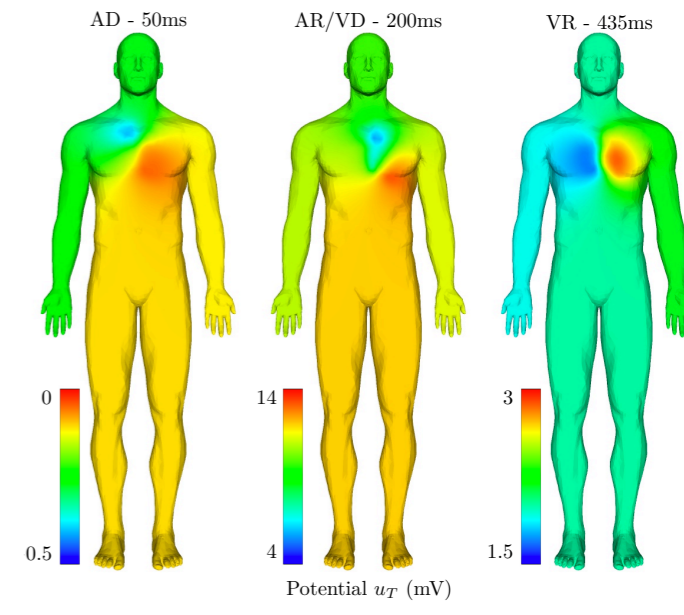
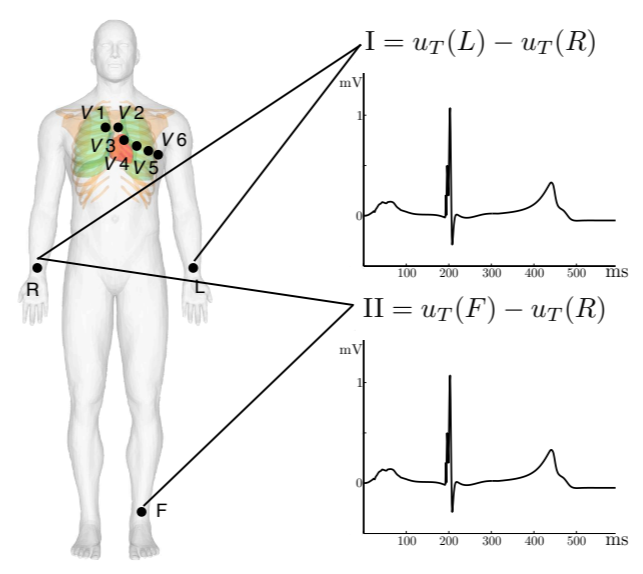
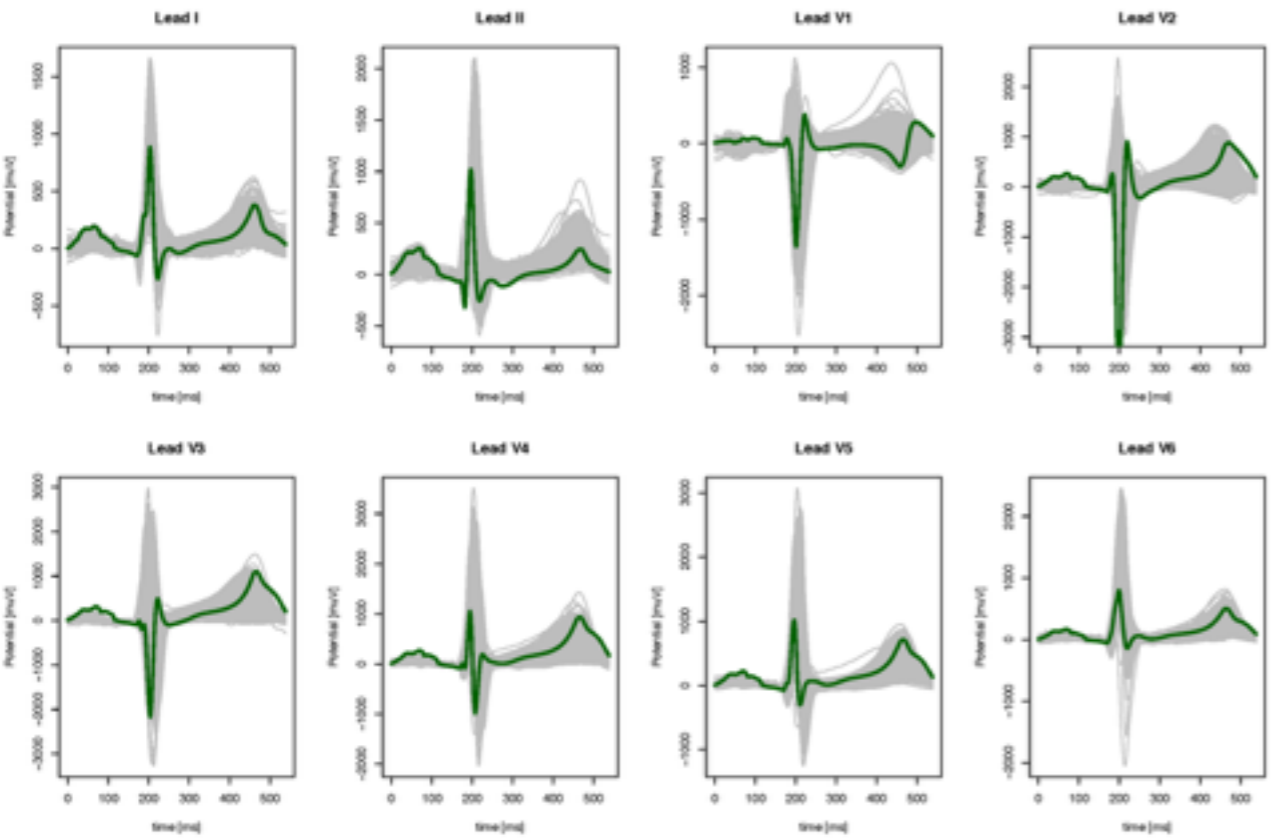
0.0 10.0



Transmembrane Potential  $V_m$  (mV)

-80.0 20.0

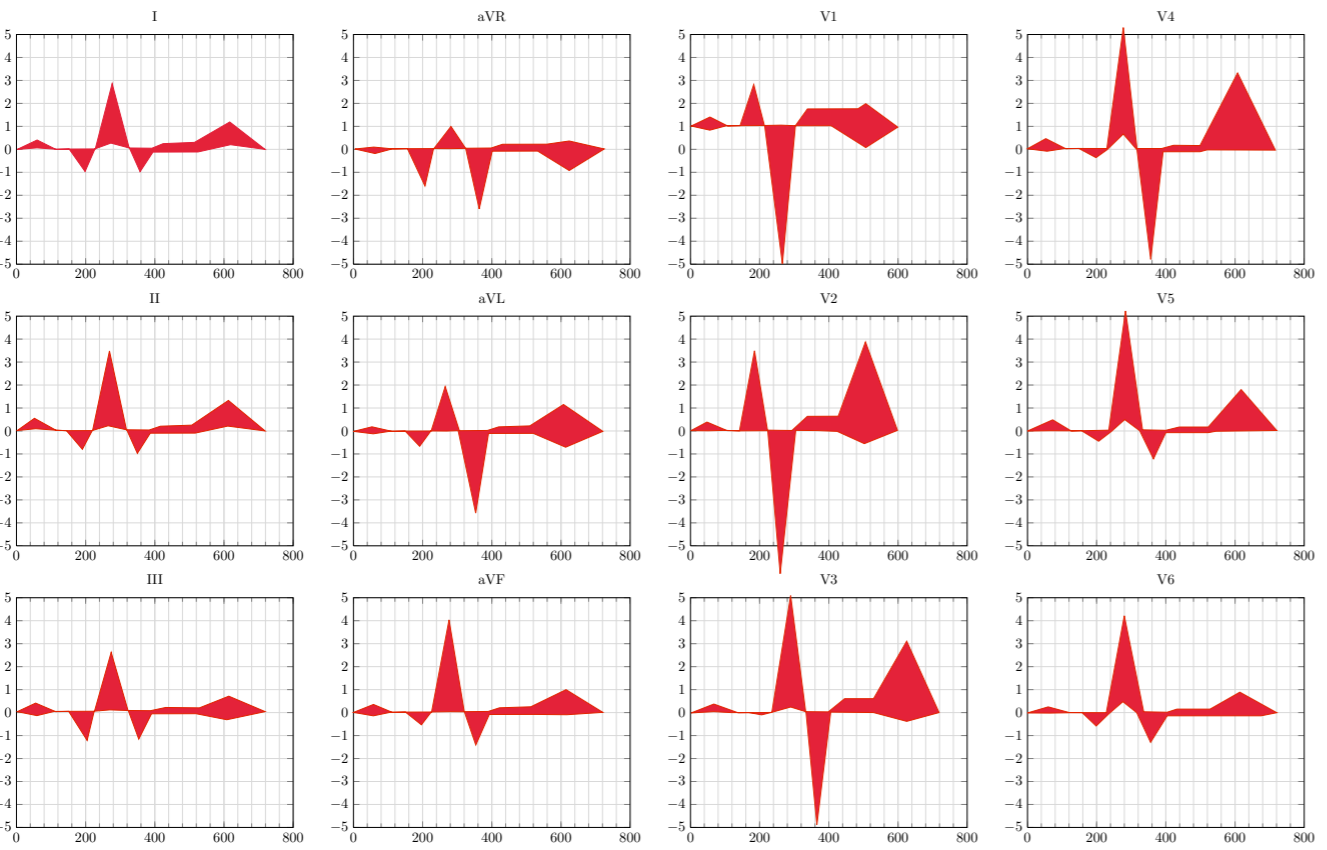




*Simulations + population*

	P wave	PR interval	Q wave	QR interval	S wave	QRS interval	QT interval
Typical ECG	< 0.12	0.12 to 0.21	< 0.04	< 0.03 V1-V2 < 0.05 V5-V6	< 0.04	< 0.10	0.35 to 0.45
Healthy Simul.	0.08	0.19	0.015	0.015 V1-V2 0.02 V5-V6	0.01	0.04	0.29

*collaboration avec N.Tarabelloni, A.M.Paganoni & F.Ieva*



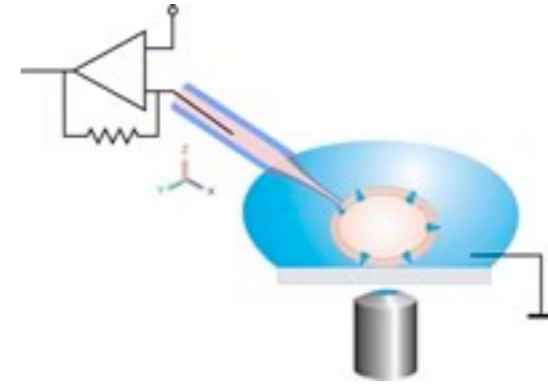
*ECG "normaux" (Joseph Wartak)*

Wave/Interval	Description	Simulated ECG
P wave	$\leq 0.25\text{mV}$ positive I, II, V3 to V6 negative aVR	✓ 0.2mV ✓ ✓
Q wave	limb leads $\leq 25\%$ of R precordial leads $\leq 15\%$ of R always negative	✓ ✓ ✓ except for aVL
R wave	limb leads $\leq 2\text{mV}$ precordial leads $\leq 3\text{mV}$ always positive, negative in aVR R wave progression, see Figure 12	✓ ✓ ✓ ✓
S wave	always negative small I, II, V5, V6 important V1 to V3	✓ ✓ ✓
ST interval	$-0.05\text{mV}$ to $0.1\text{mV}$ isoelectric displacement of $0.02\text{mV}$ in V1, V3	✓ ✓ ✓
T wave	positive I, II, V3 to V6 negative aVR (follow the QRS)	✓ ✓

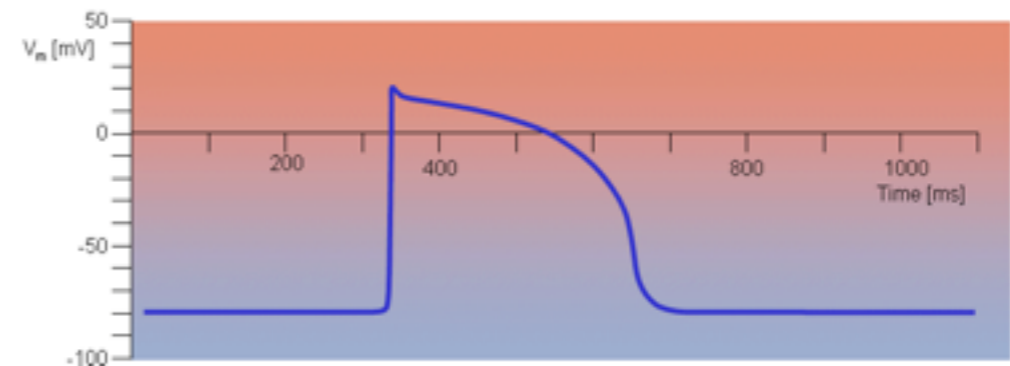
# Pharmacologie de sécurité

## Pratique actuelle

- Cellules (souvent ni cardiaques ni humaines)
- Mesures délicates (patch-clamp)
- Essentiellement un seul critère (“allongement du segment QT”)



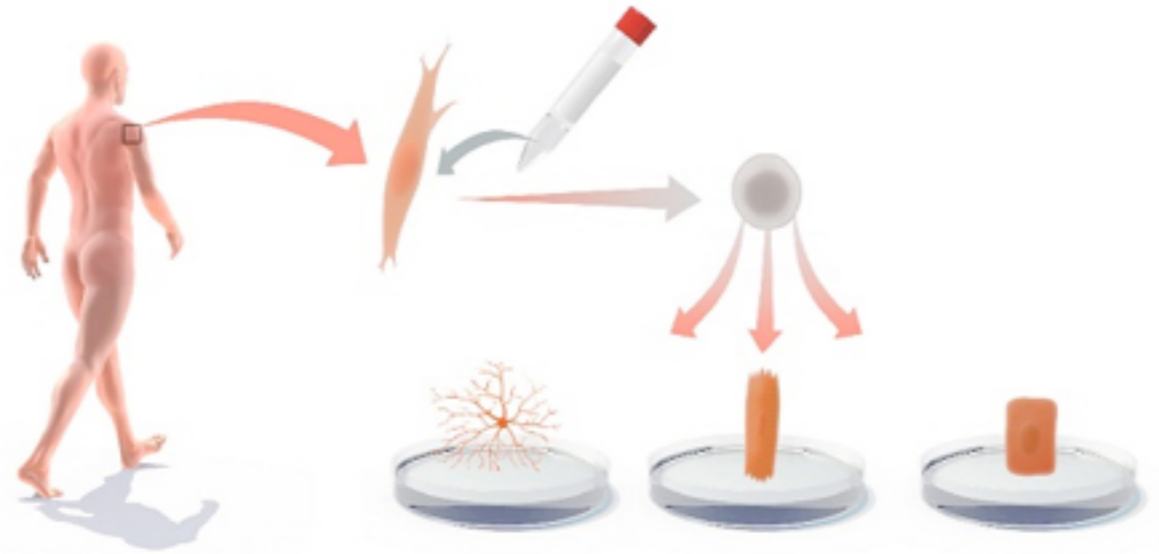
Micropipette (1 micron)



# Pharmacologie de sécurité

## Solution future ?

- Cellules humaines (hiPSC)
- Mesures à haut-débit (MEA)
- Multi-critères (canaux ioniques)

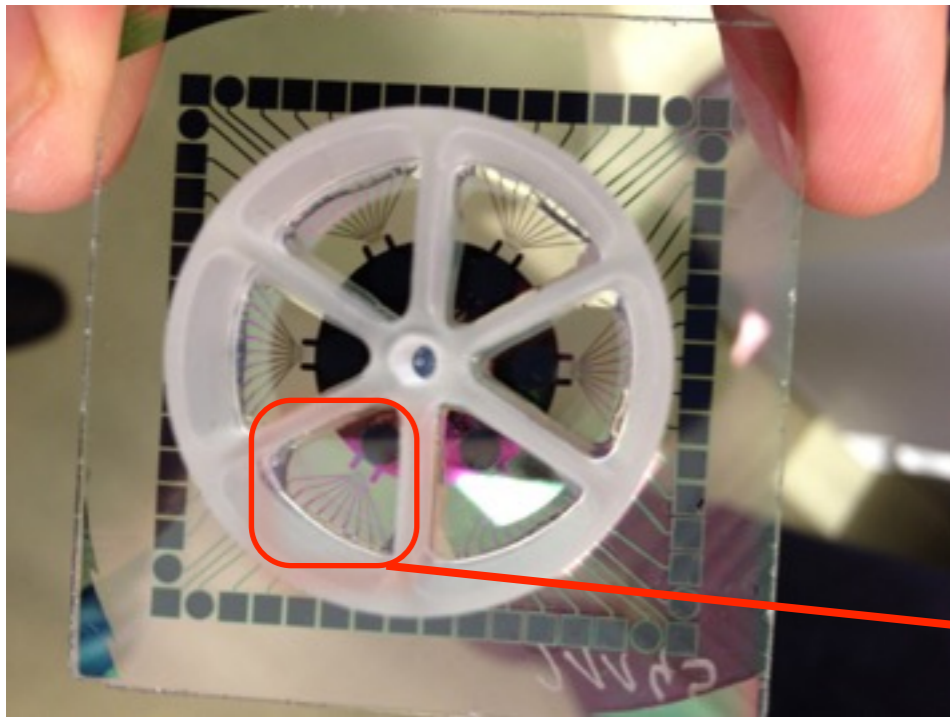


**hiPSC: cellules souches humaines pluripotentes induites**  
J.B. Gurdon et S. Yamanaka, Prix Nobel 2012

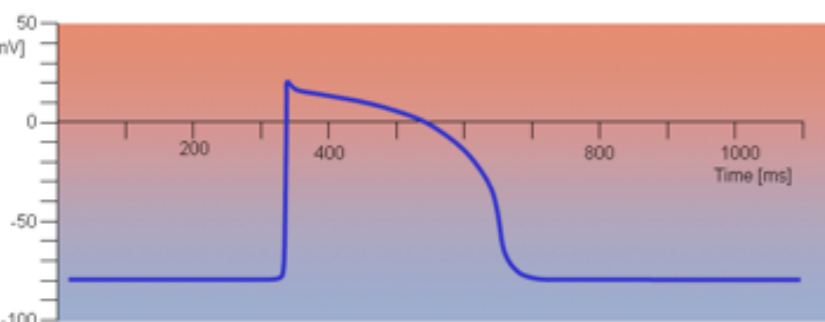


# Micro-Electrode Array (MEA)

- Idéal pour le criblage haut débit
- Mais signaux difficiles à analyser

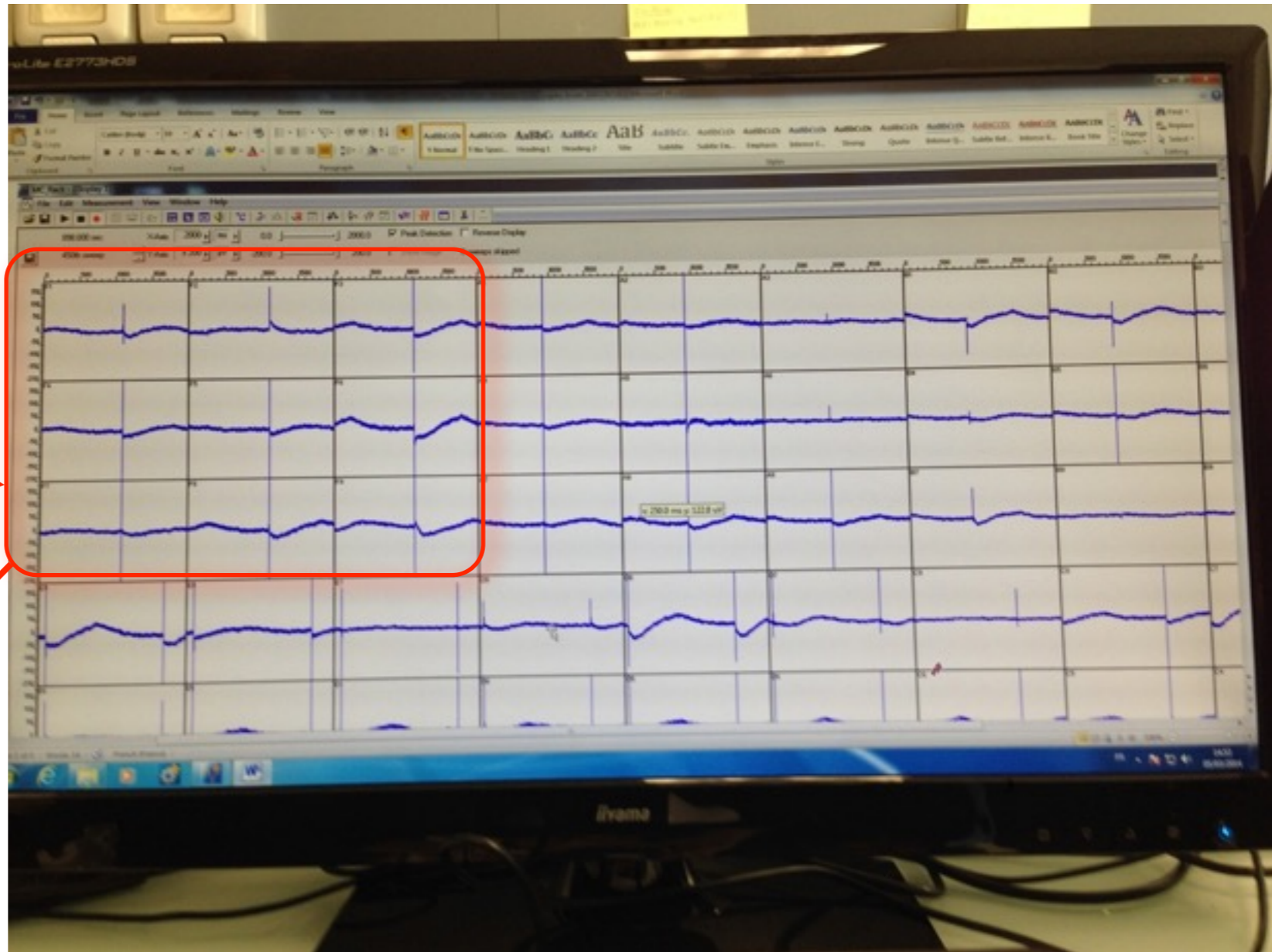


MEA 6-puits  
(Multi Channel System)



Potentiel d'action

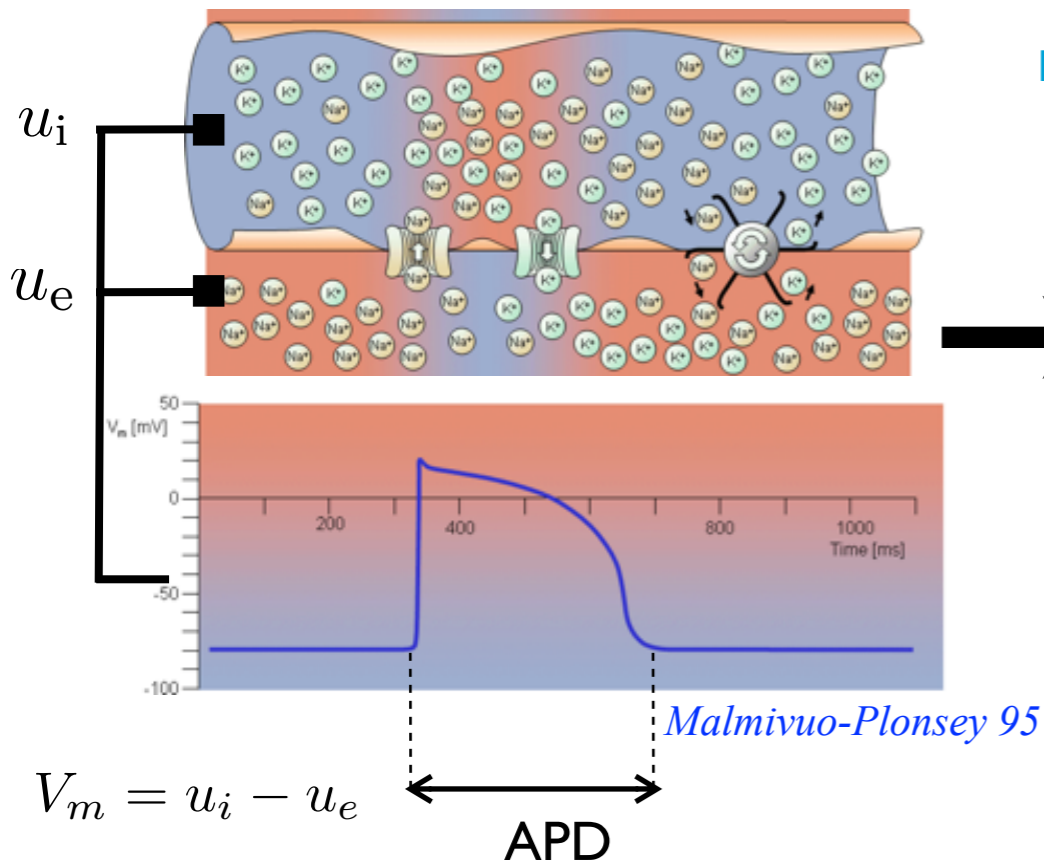
??



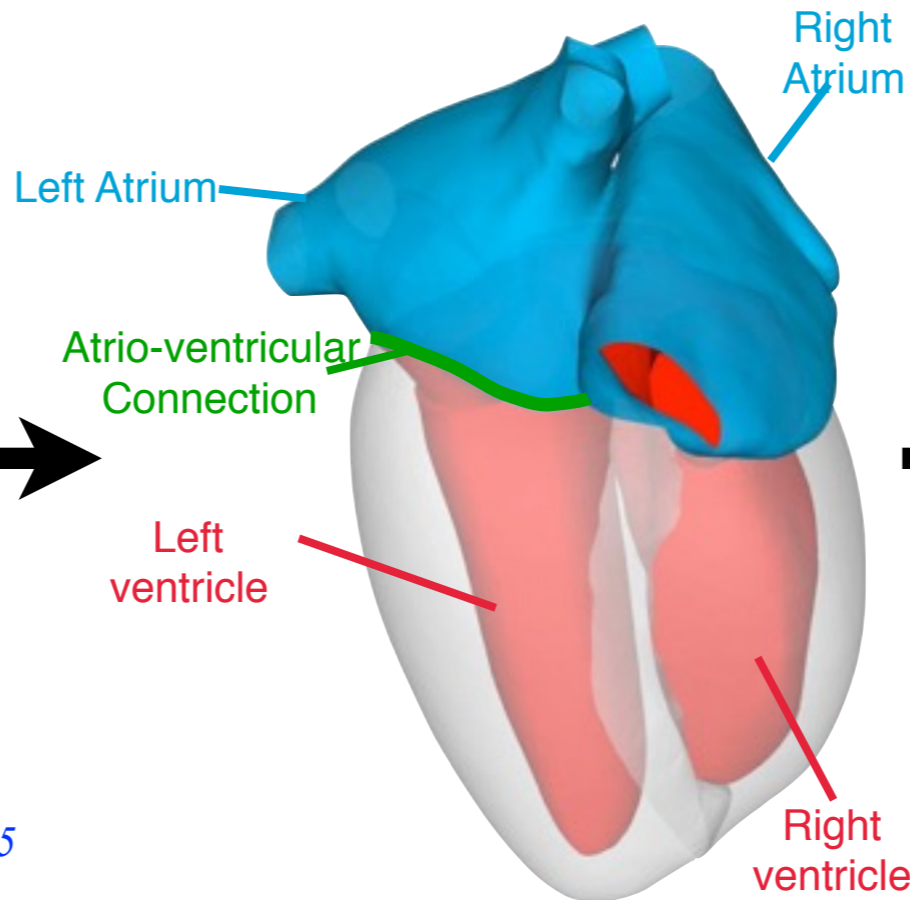
Potentiel de champ

# Electrocardiogrammes

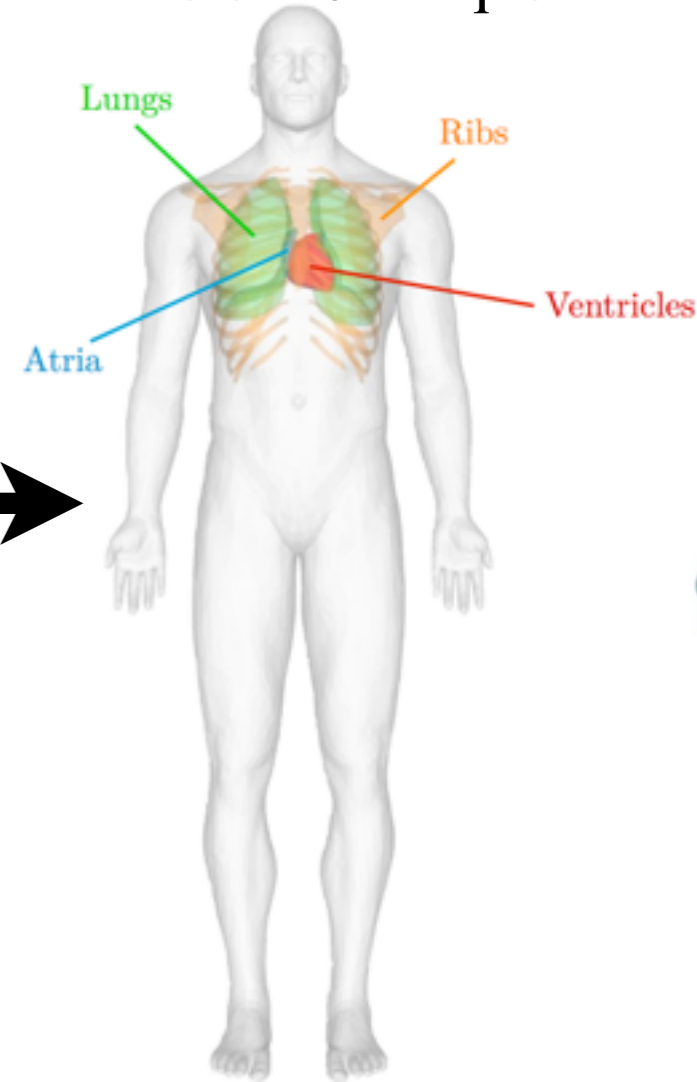
**Echelle de la cellule:**  
modèles à la Hodgkin-Huxley



**Myocarde:**  
modèles “bidomaines”



**Torse:**  
électrostatique



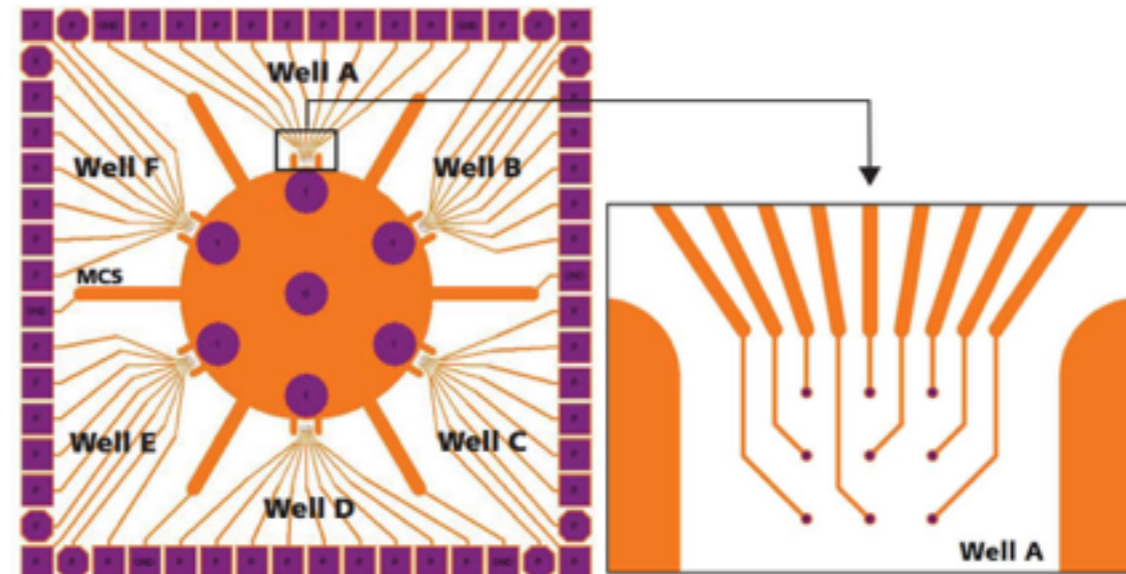
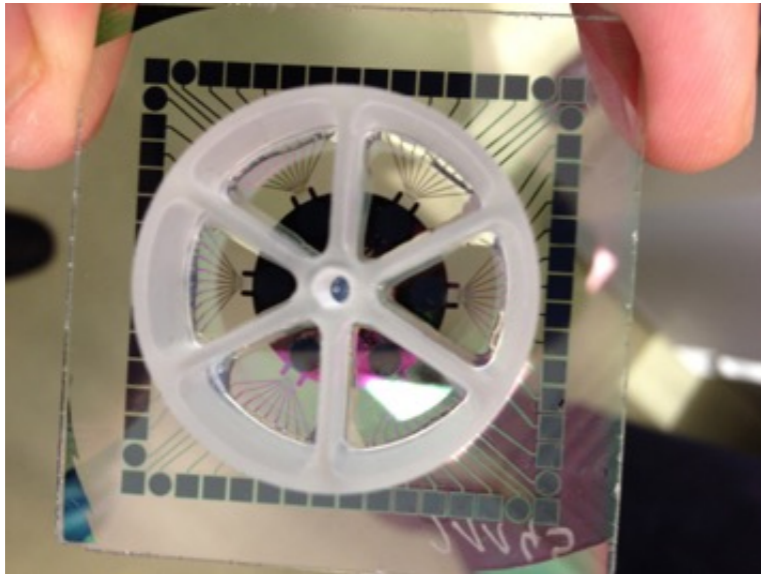
$$\begin{cases} C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{\text{ion}}(V_m, \mathbf{g}) = 0 \\ \frac{d\mathbf{g}}{dt} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} A_m \left( C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(V_m, \mathbf{g}) \right) - \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i) = A_m I_{\text{app}}, \\ \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \nabla u_e) + \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i) = 0 \\ \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial t} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0, \end{cases}$$

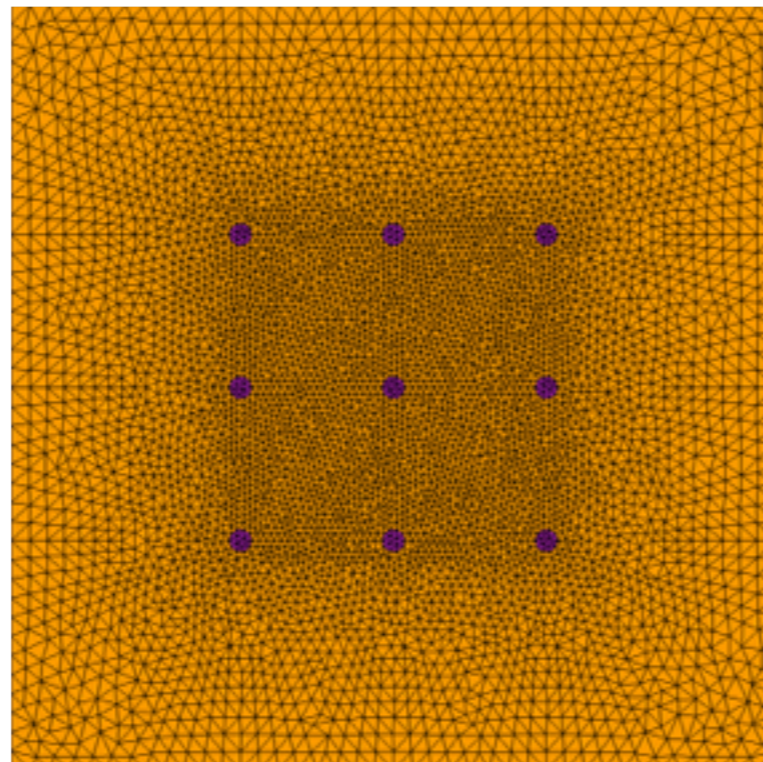
$$\begin{cases} \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_T \nabla u_T) = 0 \\ + \text{condition de transmission} \\ \text{sur l'épicarde} \end{cases}$$



# *Micro-Electrode Array (MEA)*

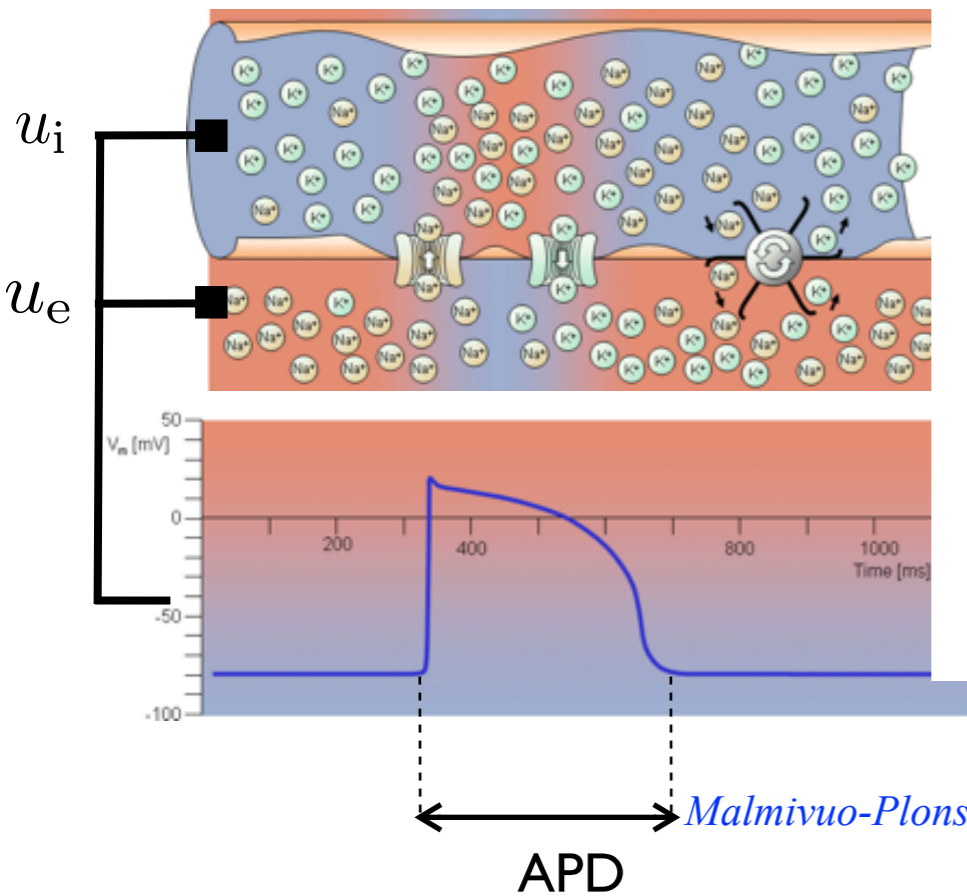


6-well MEA  
(Multi Channel System)

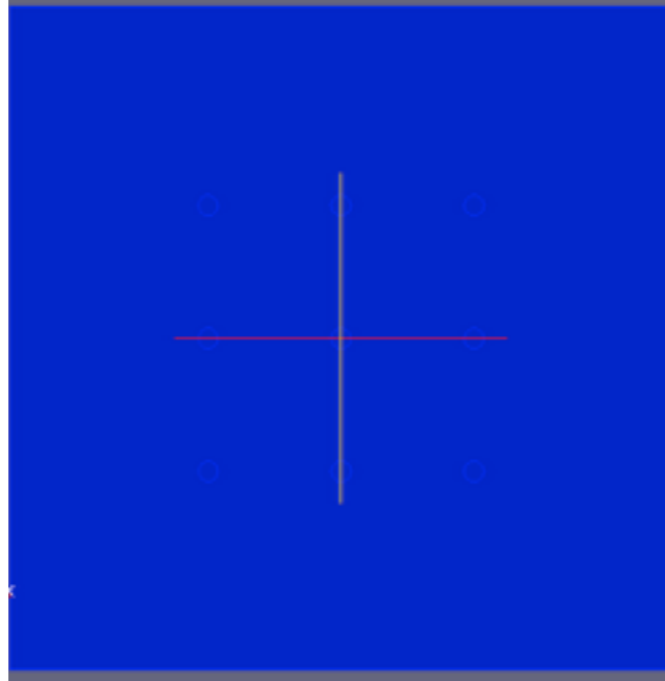




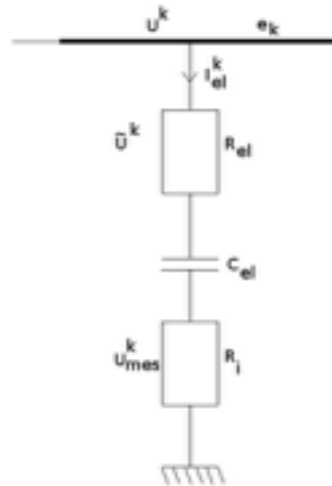
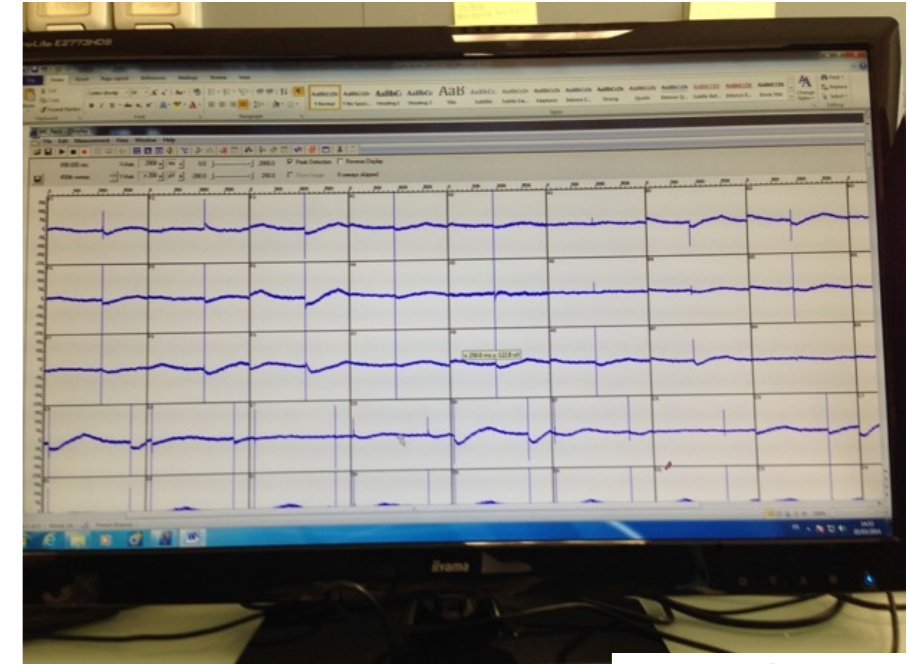
# Echelle de la cellule: modèles à la Hodgkin-Huxley



# Echelle du MEA Modèle bidomaine



# Mesures: potentiel de champ

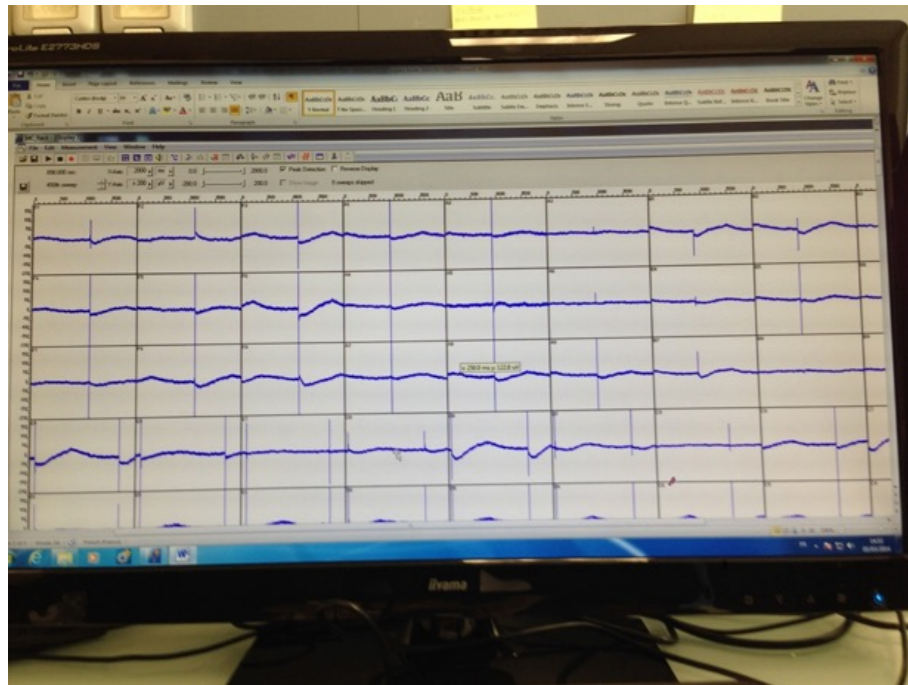


$$\begin{cases} C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}(V_m, \mathbf{g}) = 0 \\ \frac{d\mathbf{g}}{dt} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0 \end{cases}$$

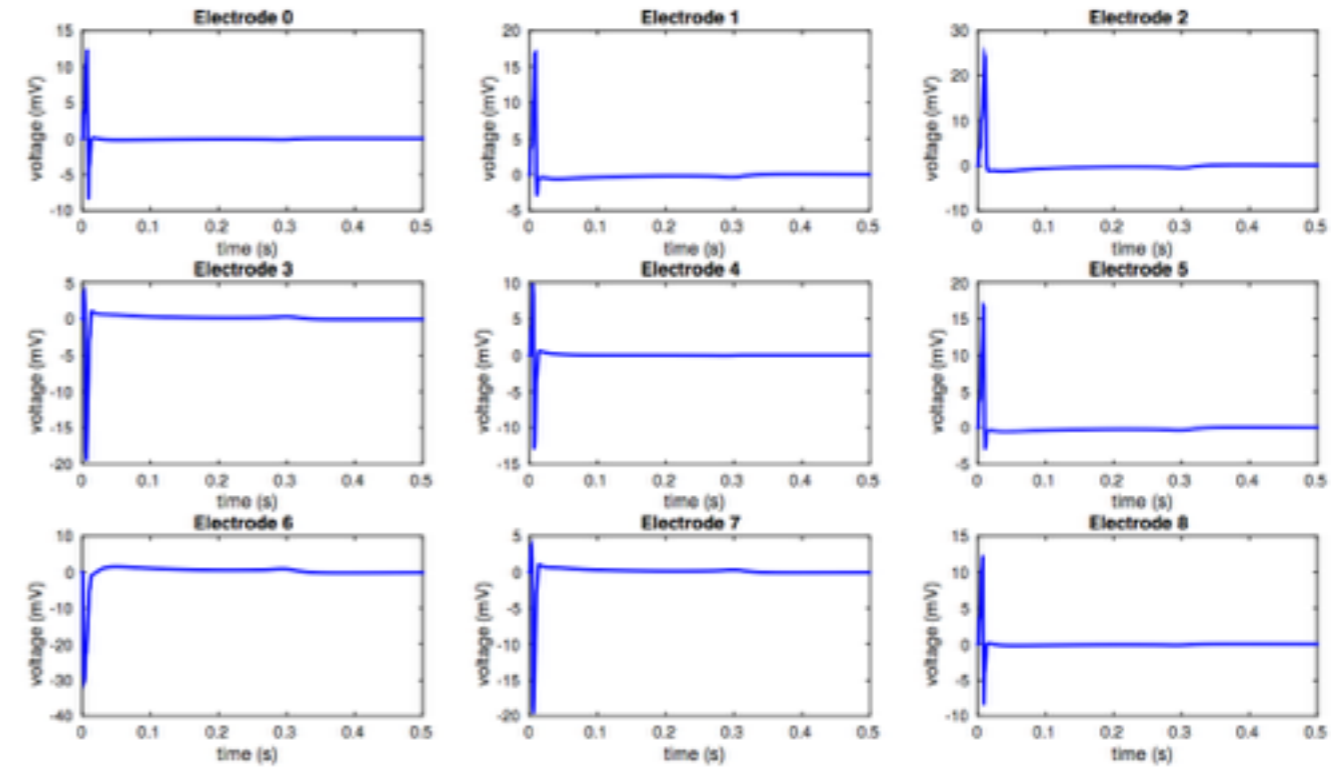
$$\begin{cases} A_m \left( C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \mathbf{g}) \right) - \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i) = A_m I_{app}, \\ \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \nabla u_e) + \text{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \nabla u_i) = 0 \\ \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial t} + G(V_m, \mathbf{g}) = 0, \end{cases}$$

$$\begin{cases} U^k = \frac{1}{|e_k|} \int_{e_k} u_e \\ I_{el}^k = |e_k| \boldsymbol{\sigma}_e \nabla u_e \cdot \mathbf{n} \end{cases}$$

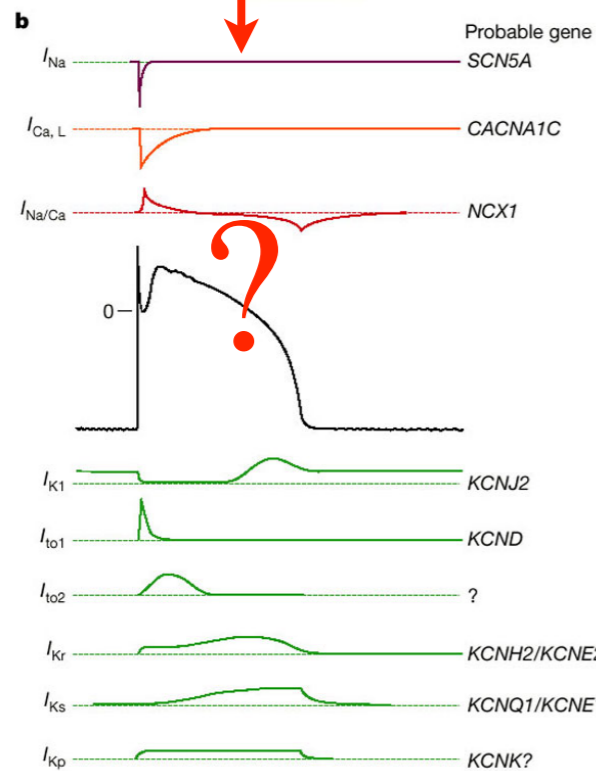
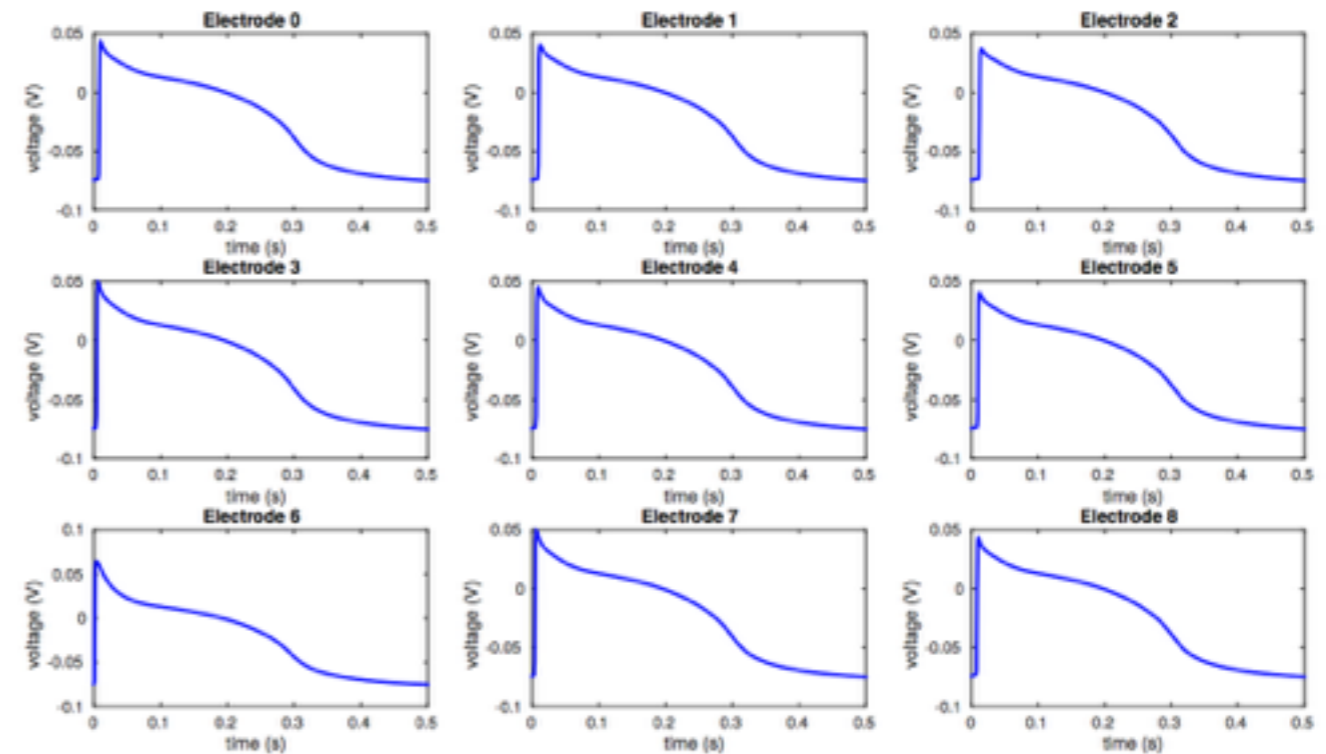
# Mesures du MEA



## Field potential



## Action potential

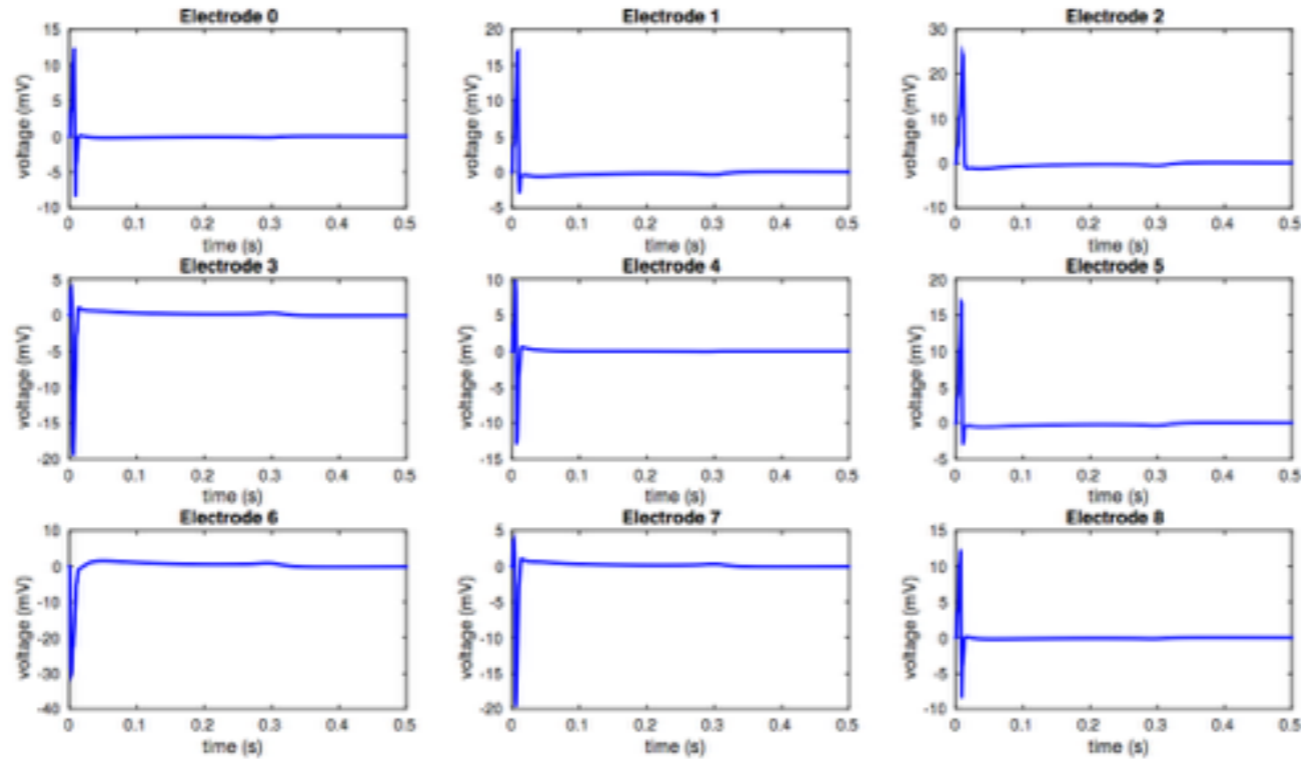


Information sur les canaux ioniques

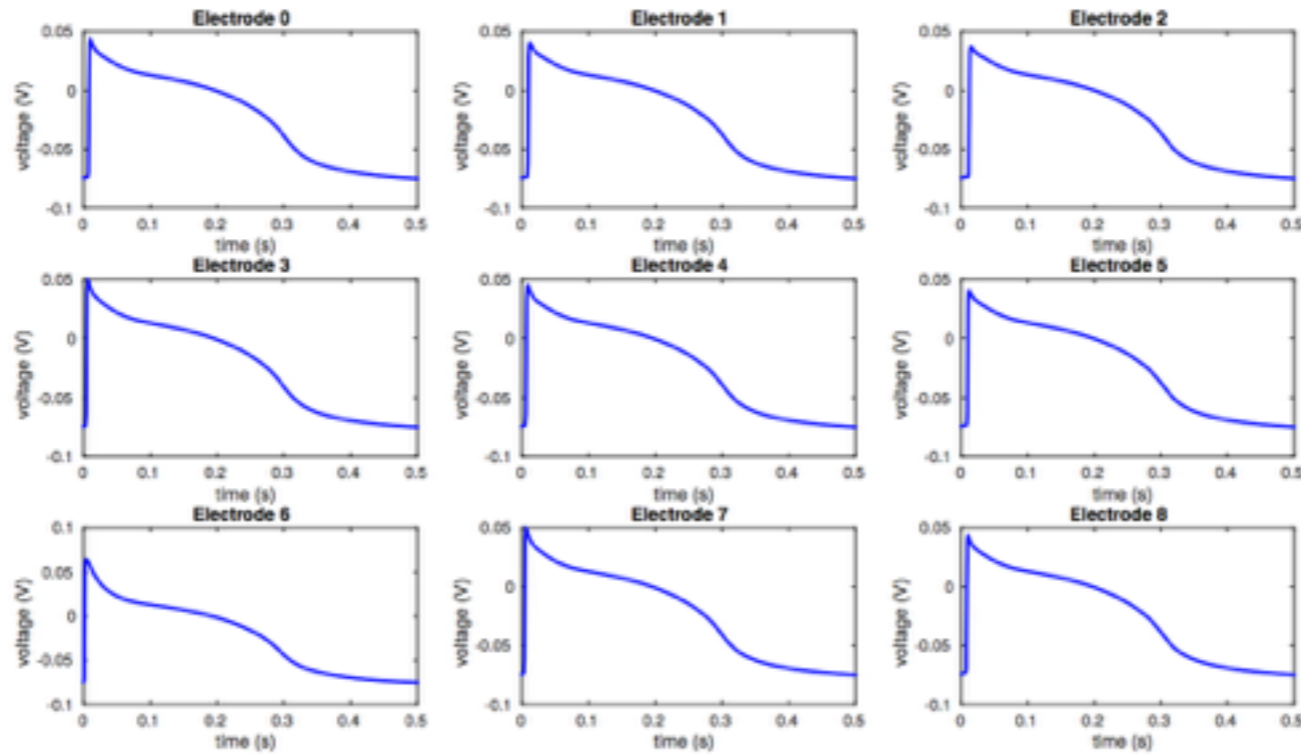
# Exemples :

- Observation:
  - Les signaux ne sont pas les mêmes sur chaque électrode
- Explications:
  - Expérimentateur: *“parce que les cellules ne sont pas les mêmes”*
  - Simulation: *“c’est le cas même quand les cellules sont les mêmes”*

# Field potential



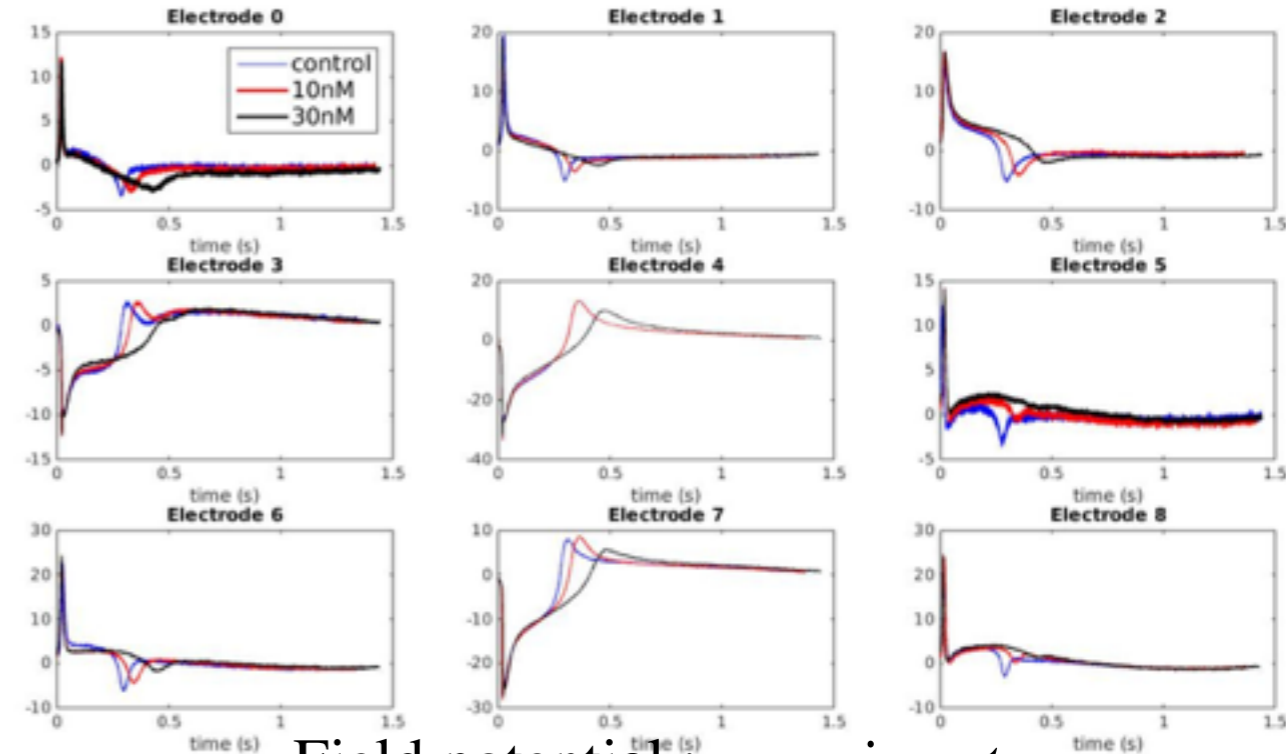
# Action potential



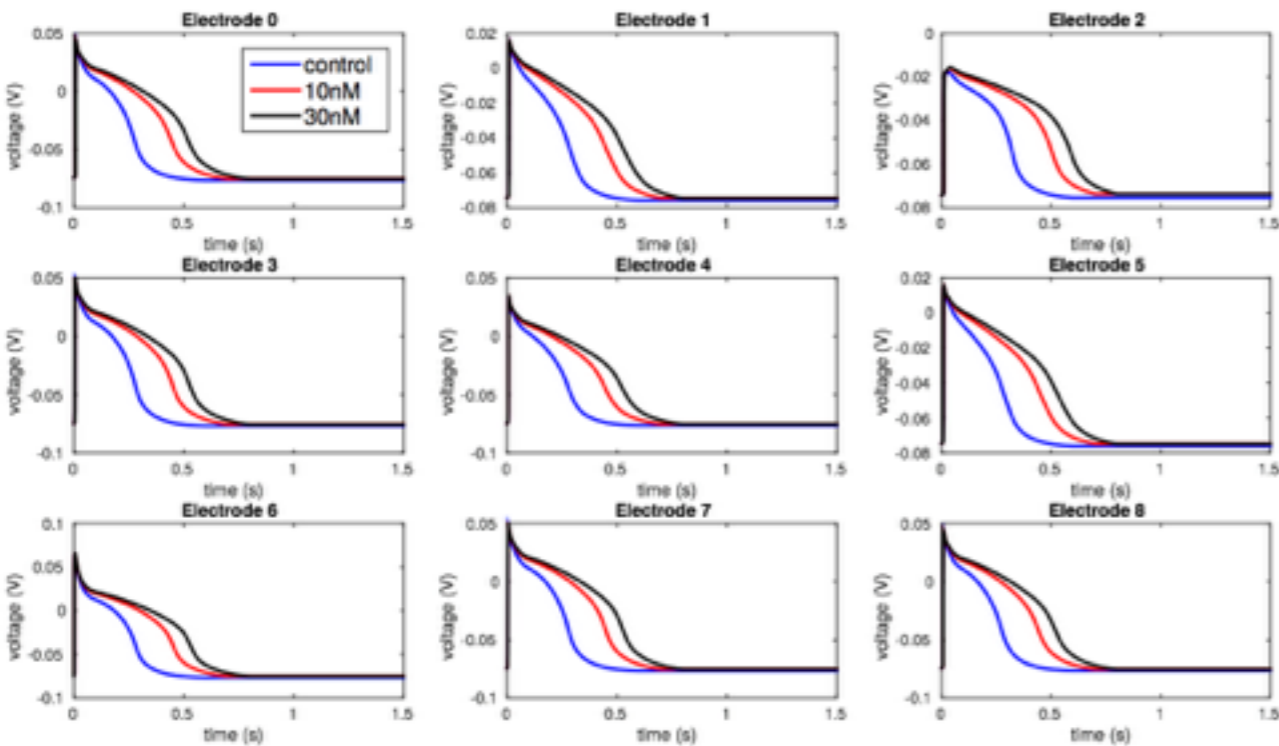


# Simulation de l'effet de médicament

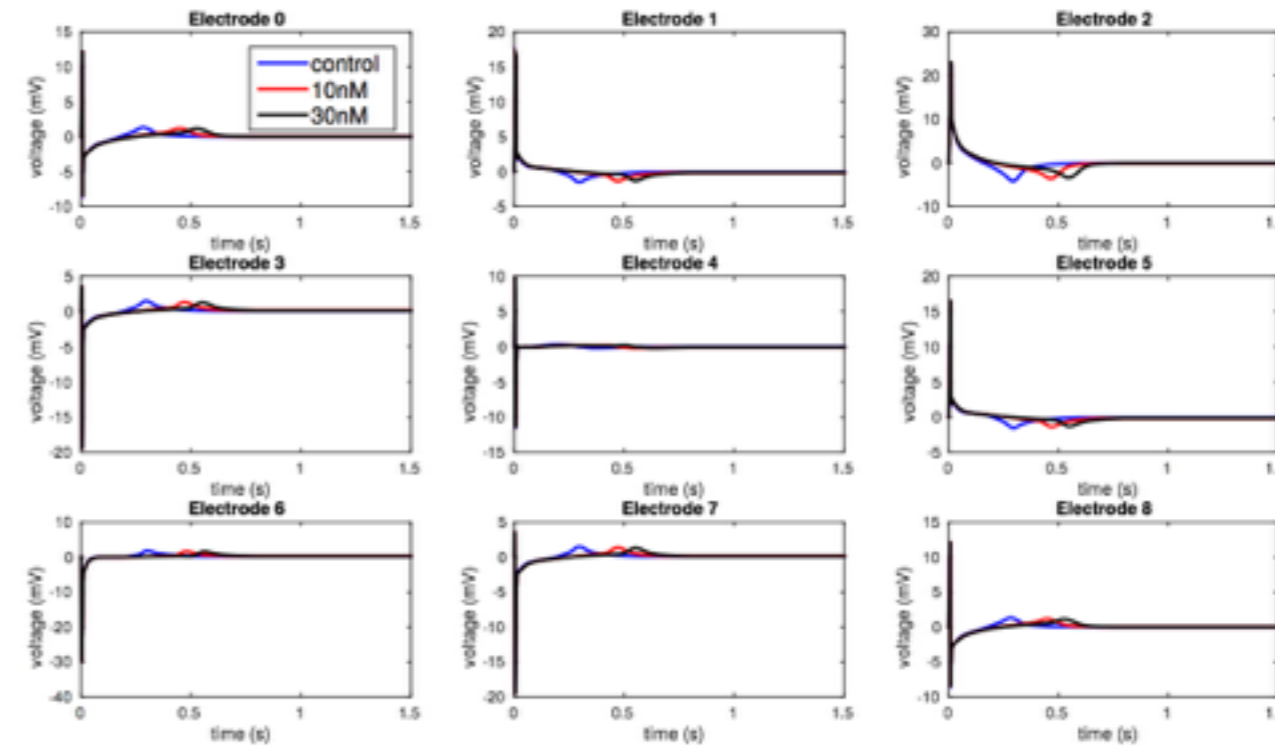
Exemple: Dofetilide



Field potential : *experiment*



Action potential : *simulation*



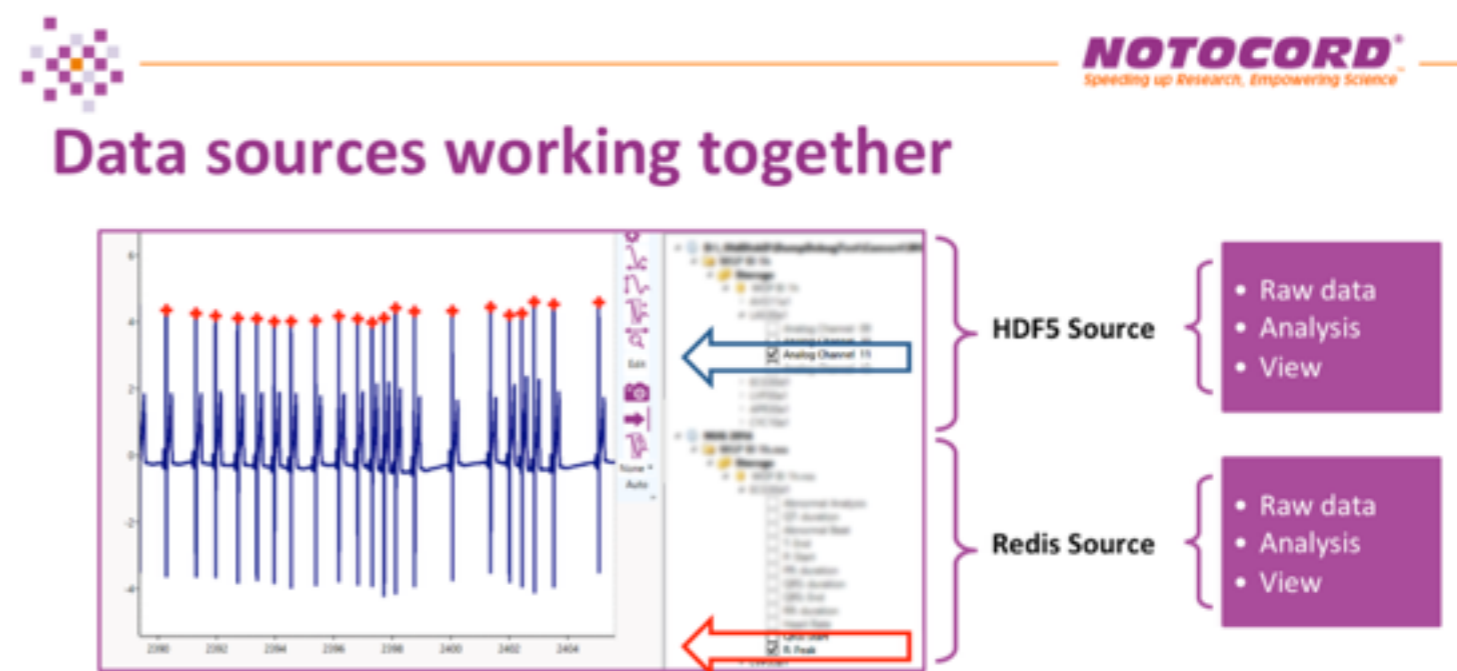
Field potential : *simulation*

## CardioXcomp

- Laboratoire commun Inria (Reo, Carmen) / Notocord depuis 2013

## NOTOCORD:

- Logiciel de traitement de signaux bio-médicaux
- 25 ans d'existence, Croissy sur Seine
- 20 personnes
- 1500 installations (Sanofi, Pfizer, Merck, US-Army,...)

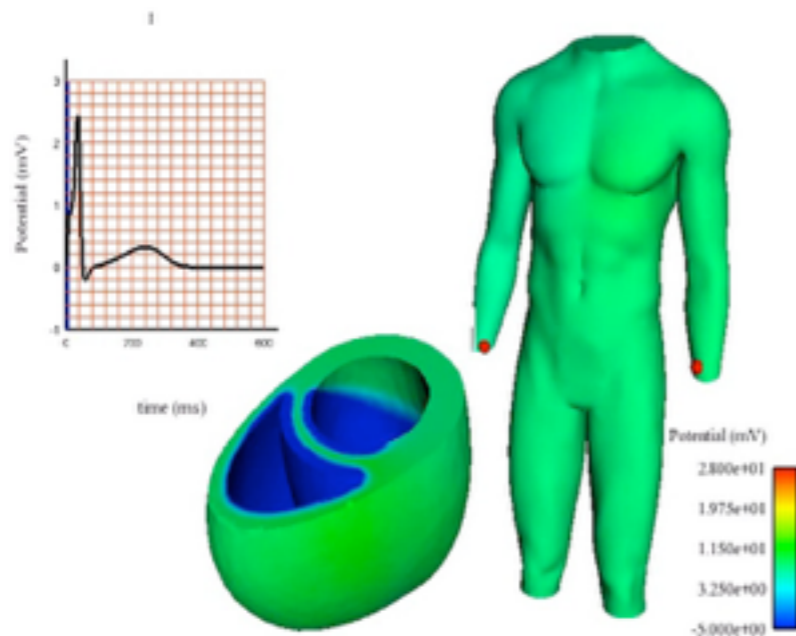
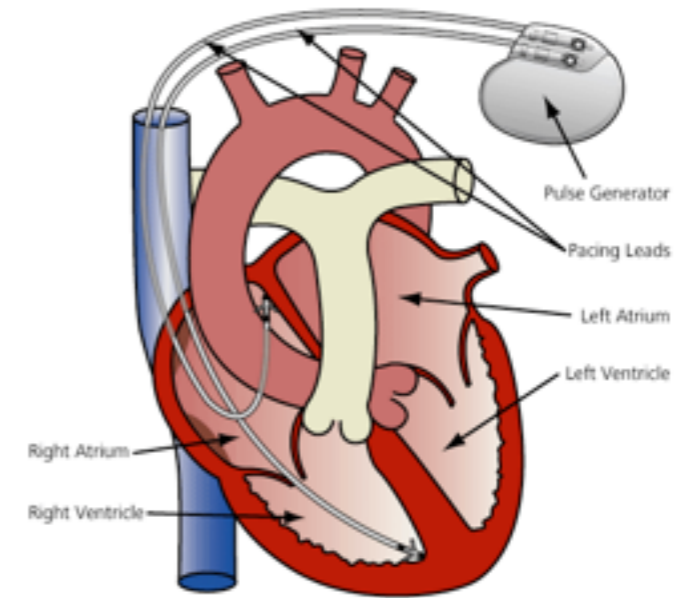


# Plan de l'exposé

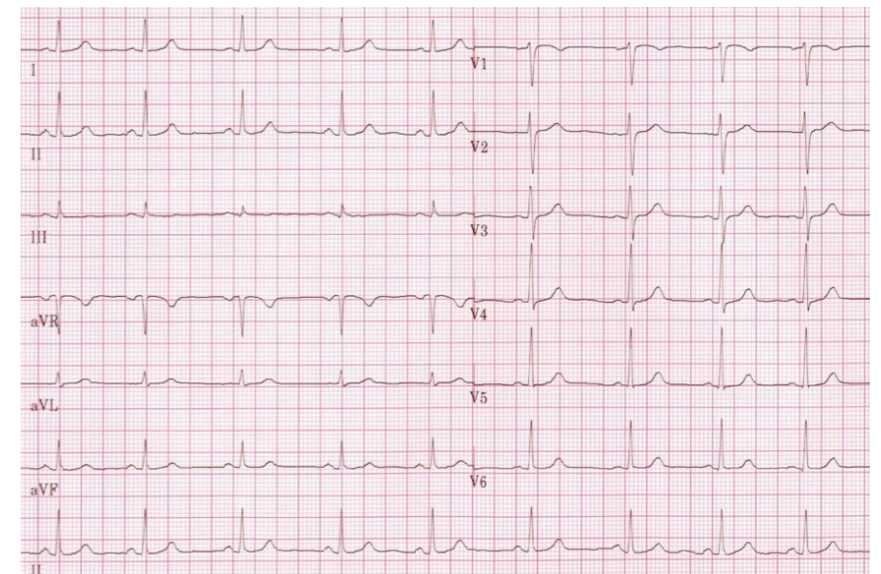
- Simulation numérique en électrophysiologie cardiaque:
  - Electrocardiogramme
  - Application à un problème industriel
- “Modélisation réduite” en électrophysiologie
  - Exemples avec la POD
  - Une nouvelle approche: paires de Lax approchées

# Réduction de modèles

- Motivations:
  - Prototypage rapide
  - Optimisation  
Ex: positions sondes stimulation
  - Problèmes inverses



Direct  
→  
←  
Inverse



*Potentiels sur le coeur et le torse*

*Electrocardiogramme  
(ECG)*



# Réduction de modèles

## Deux possibilités:

### *1. Simplifier la géométrie et/ou la physique*

Exemples:

- Equation eikonale (*Franzone, Sermesant, Frangi,...*)
- Surface mince (*Ex oreillettes: Collin-Chapelle-JFG, M3AS 2013*)

### *2. Garder équations et géométrie, réduire l'espace d'approximation*

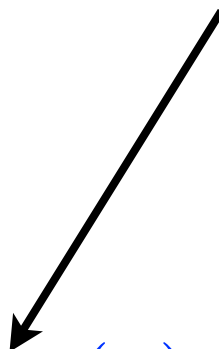
Exemples:

- Méthode des bases réduites (*Patera, Maday, Quarteroni, Rozza,...*)
- Proper Orthogonal Decomposition (POD),  
*ou* Karhunen-Loève expansion  
(*Iollo, Farhat, Karniadakis, Kunisch, Gunzburger, Volkwein,...*)

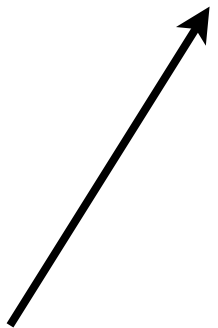
# Modélisation réduite par POD

Base éléments  
finis

- Modèle complet :

$$u_h(x, t) = \sum_{j=1}^{\mathcal{N}} u_j(t) \varphi_j(x)$$


- Modèle réduit :

$$U_h(x, t) = \sum_{j=1}^{N_M} U_j(t) \Phi_j(x)$$


Base POD: obtenue par SVD  
d'une base de données de solutions  
pré-calculées "off-line"

# La POD en 2 mots

- Soit  $(\varphi_i)_{i=1..n}$  une base d'éléments finis

- Modèle complet: trouver  $u_h = \sum_{j=1}^n u_j \varphi_j$  tel que:

$$\frac{d}{dt}(u_h, \varphi_i) + a(\theta; u_h, \varphi_i) = (f, \varphi_i), \forall i = 1..n$$

- Calculer  $p$  “clichés” (i.e. solutions pour  $p$  instants, ou paramètres  $\theta$ ):

$$S^1(u_1^1, \dots, u_n^1), \dots, S^p(u_1^p, \dots, u_n^p)$$

- Soit  $S$  la matrice dont les colonnes sont les  $S^i$ ,  $i = 1..p$ .

- Décomp. valeurs singulières:  $S = \Phi \Sigma \Psi^T$ , avec  $\Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_p)$

- $(\Phi_1, \dots, \Phi_N)$ :  $N$  colonnes de  $\Phi$  associées aux  $N$  plus grands  $\sigma_i$ ,  **$N \ll n$**

- Modèle réduit: trouver  $U_h = \sum_{j=1}^N U_j \Phi_j$  tel que:

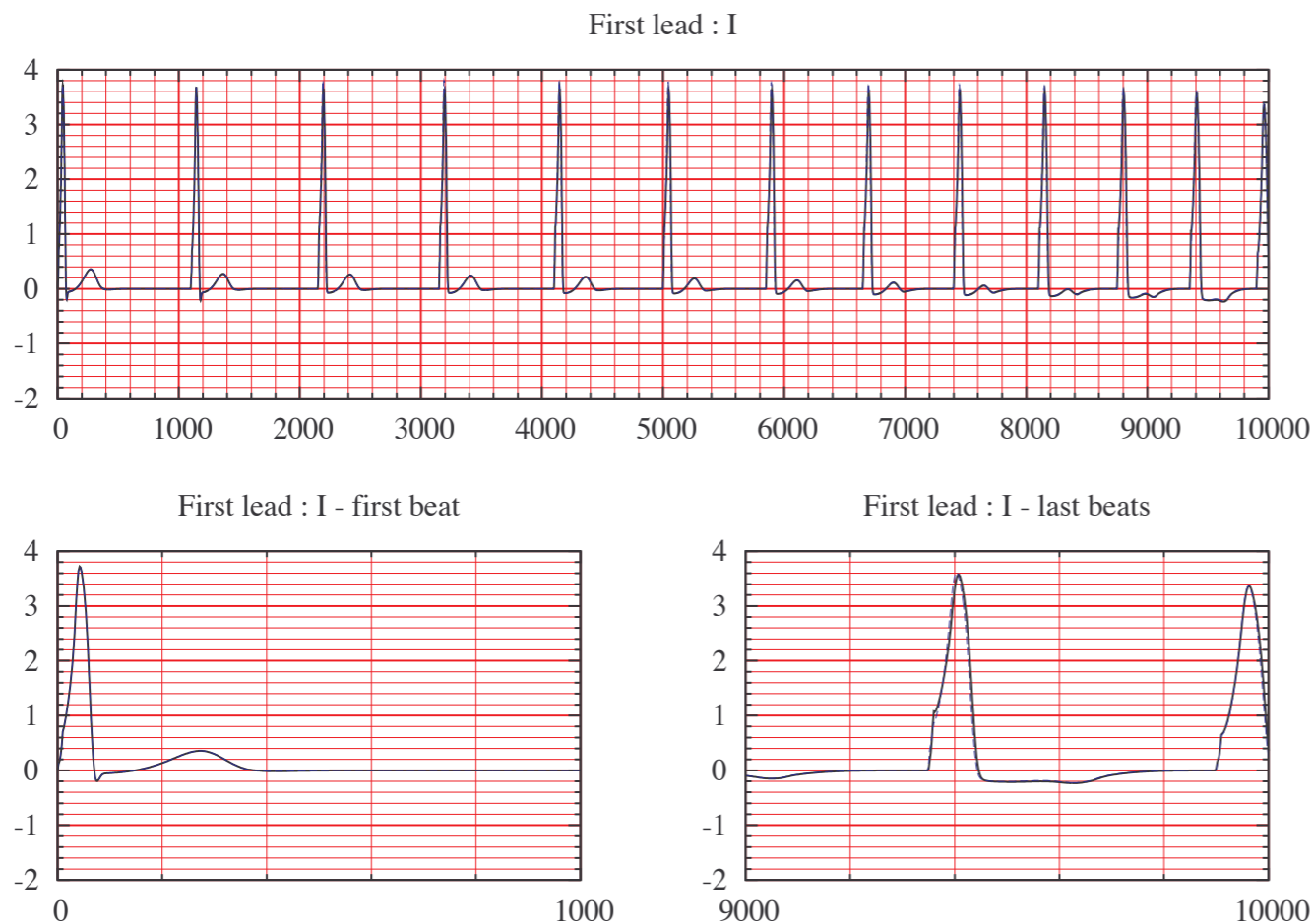
$$\frac{d}{dt}(U_h, \Phi_i) + a(\theta; U_h, \Phi_i) = (f, \Phi_i), \forall i = 1..N$$

# POD: changement de la fréquence cardiaque

## Observation

*bon comportement quand la fréquence cardiaque varie*

- Modèle complet pour le premier battement
- Modèle réduit pour les 79 suivants, **en augmentant fréquence**



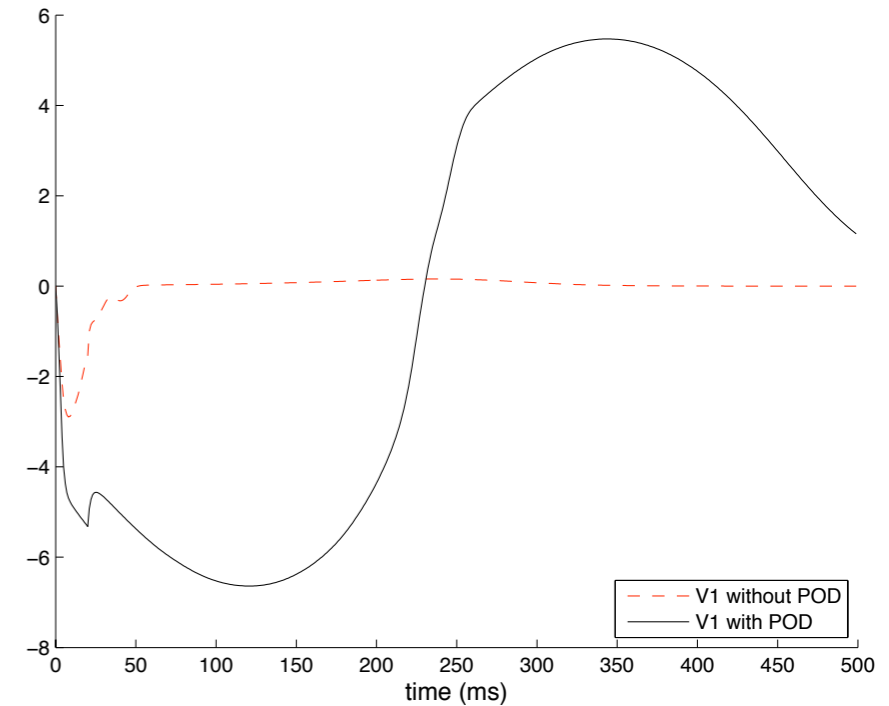
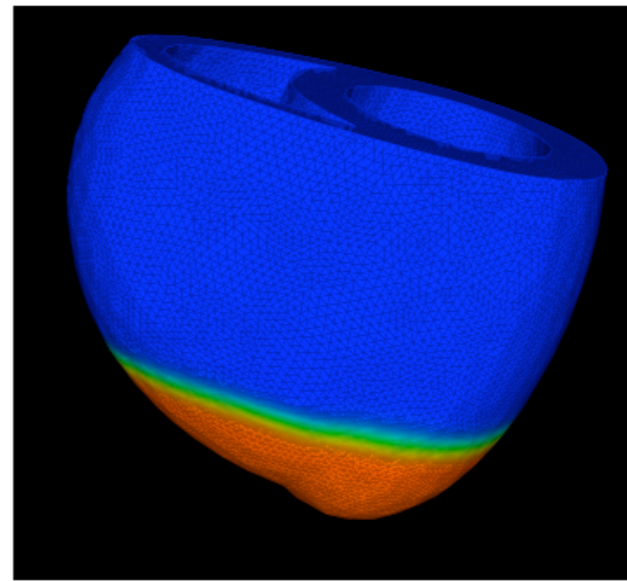
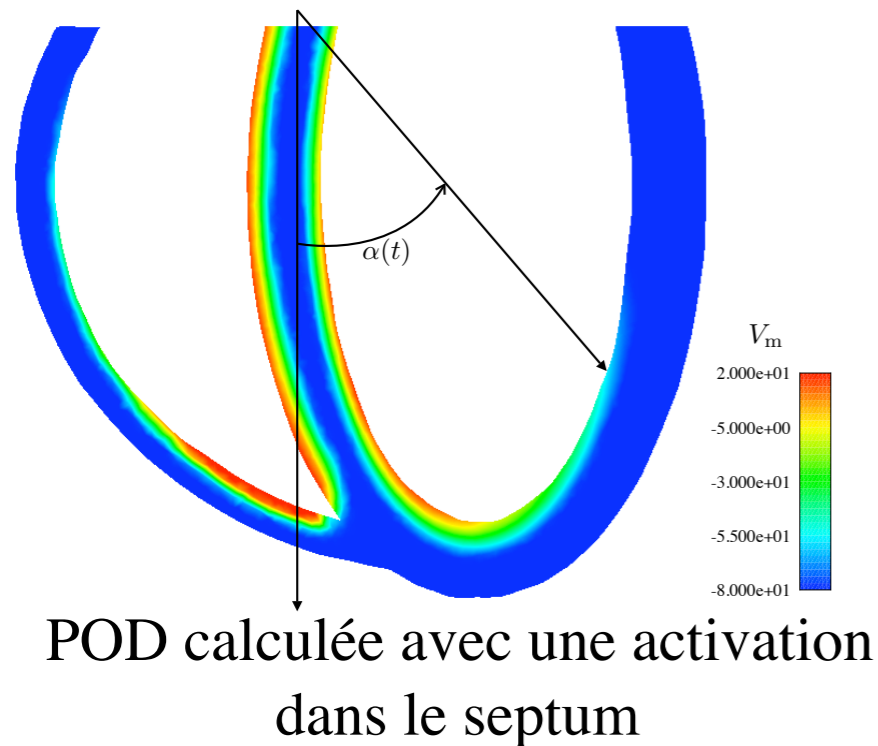
ECG pour 80 battements cardiaques

Parfait accord en modèles  
réduit et complet:  
intéressant pour les **courbes  
de restitution**

# POD: modification dans la source

## Observation:

*extrêmement sensible au changement de propriétés matérielles et à la source d'activation initiale*



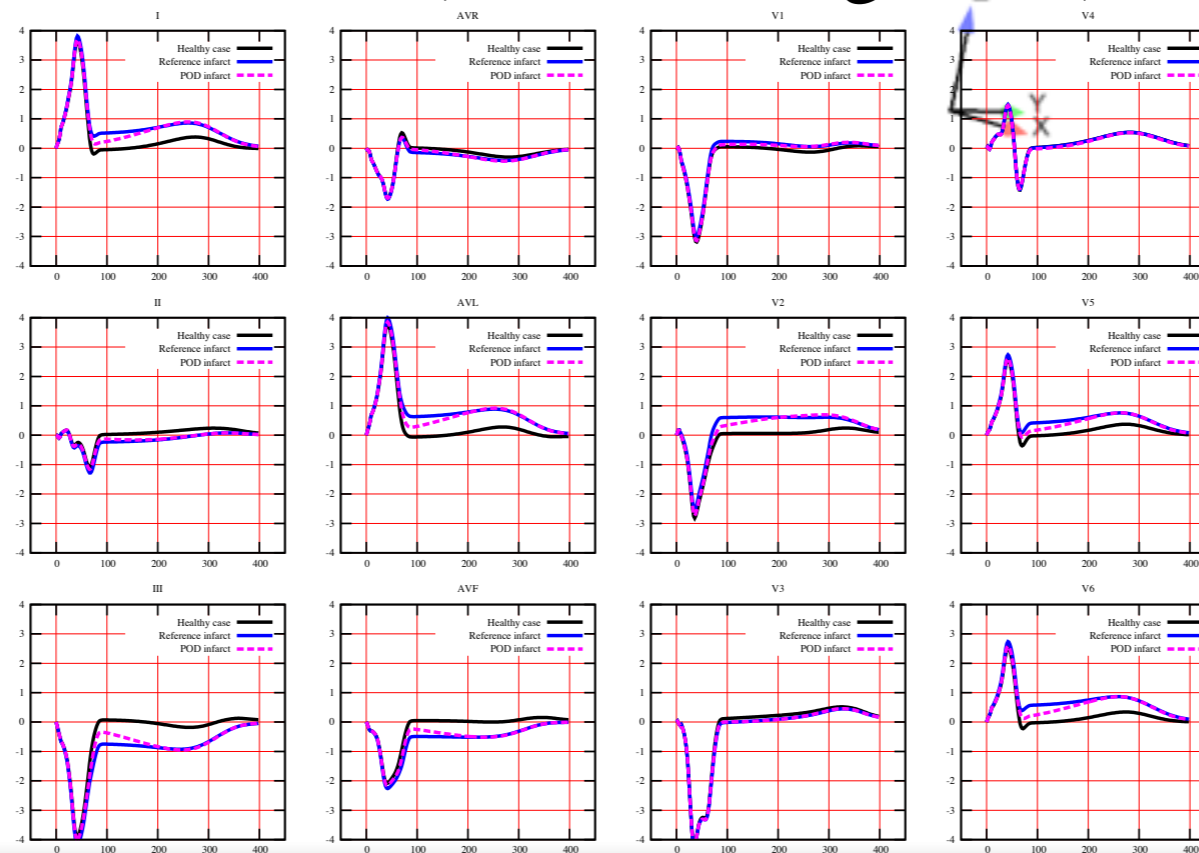
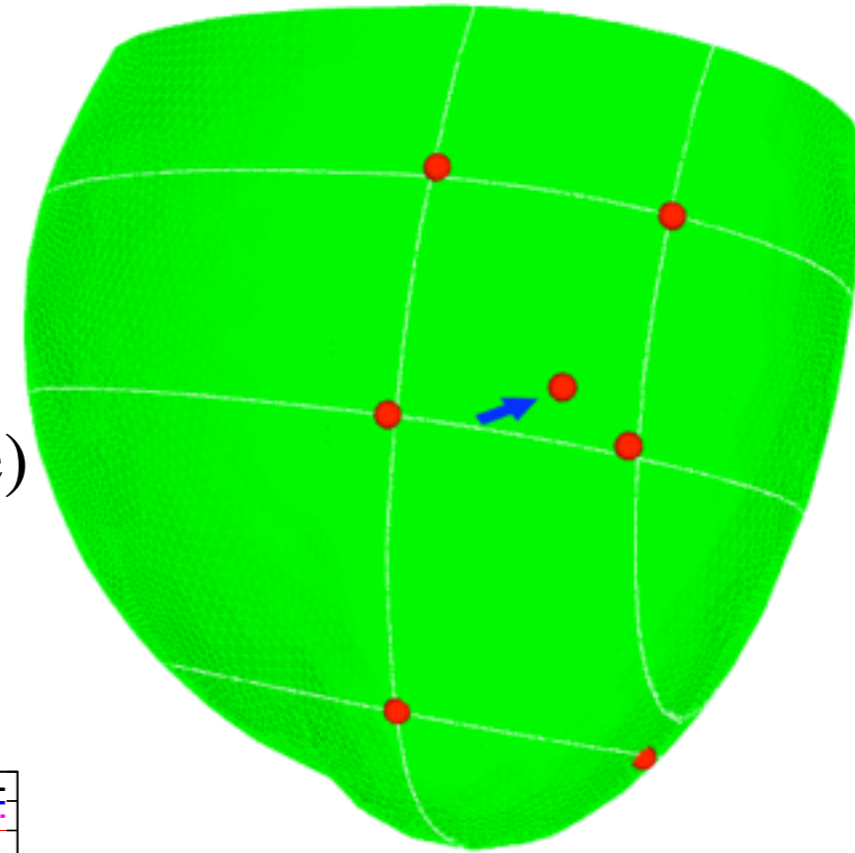
*Boulakia, JFG, FIMH 2011*

- Si la base de données n'inclut pas ces situations, très mauvais résultats
  - en cas de foyers ectopiques (changement de la position de la source)
  - en cas d'infarctus (changement local de propriétés matérielles)

# POD: changement propriétés matérielles

## Solution possible: enrichir la base de données

- Générer la base POD à partir:
  - d'un cas sains (50 clichés)
  - 11 différentes zones infarciées (20 clichés chacune)
- Test avec une nouvelle zone infarciée
- Résultats raisonnables (“sus-décalage  $ST$ ”):

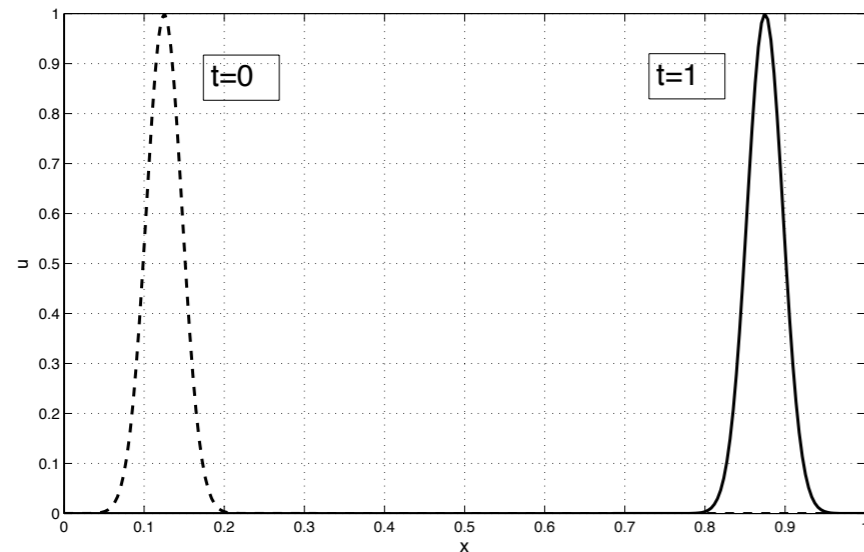


**Limitations:** trop de scénarios à explorer off-line, nombre de clichés,...

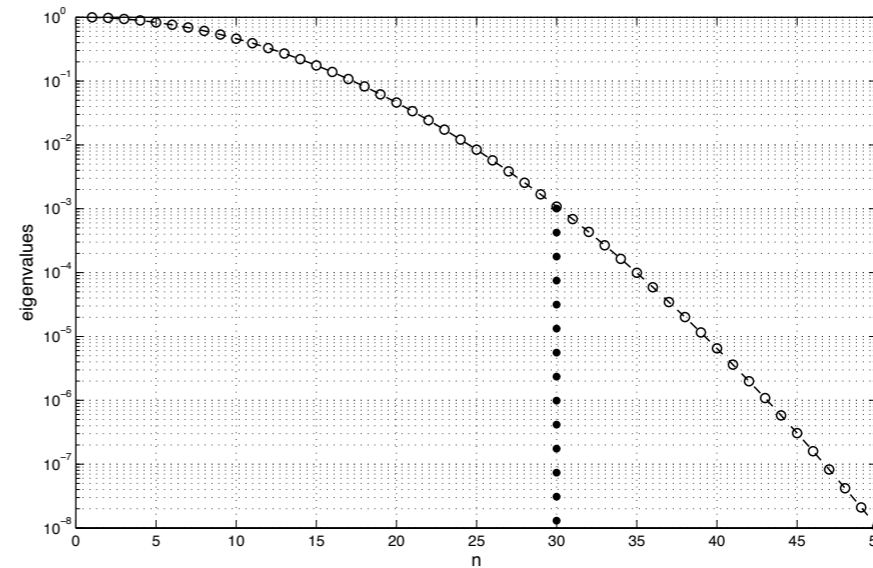


# POD: coûteux en présence de transport

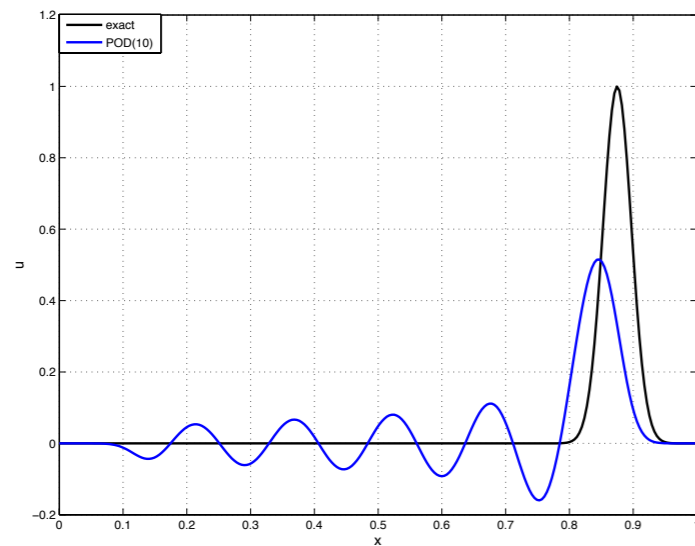
**Exemple:** POD pour  $\frac{\partial u}{\partial t} + c \frac{\partial u}{\partial x} = 0$



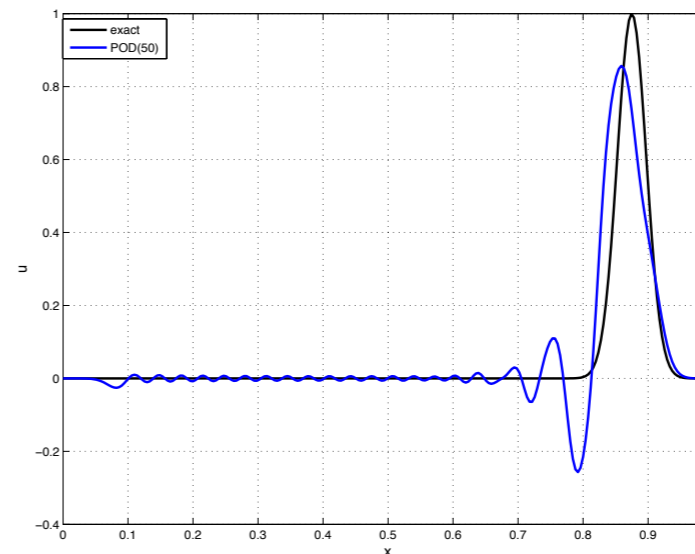
100 clichés



Valeurs singulières



POD avec 10 modes



POD avec 50 modes

*Simulation : D. Lombardi*

# Conclusion pour la POD

- Résultats intéressants dans certains cas
- Mais:
  - trop de scénarios à explorer *off-line*
  - trop de modes nécessaires pour capturer correctement les phénomènes de propagation et de transport



- **Objectif:**

- éviter la stratégie *on-line* / *off-line*
- utiliser une base dépendant du temps pour suivre les fronts

- Au lieu de

$$u(x, t) = \sum_{j=1}^N \beta_j(t) \phi_j(x)$$

chercher la solution sous la forme:

$$u(x, t) = \sum_{j=1}^N \beta_j(t) \phi_j(x, t)$$

- **Questions :**

- Comment calculer les modes ?
- Comment les propager ?

# Définition de la base d'approximation

- Opérateur de Schrödinger associé à la solution  $u$  :

$$\mathcal{L}_\chi(u)\phi = -\Delta\phi - \chi u\phi$$

avec  $\chi > 0$  fixé.

- Modes propres:

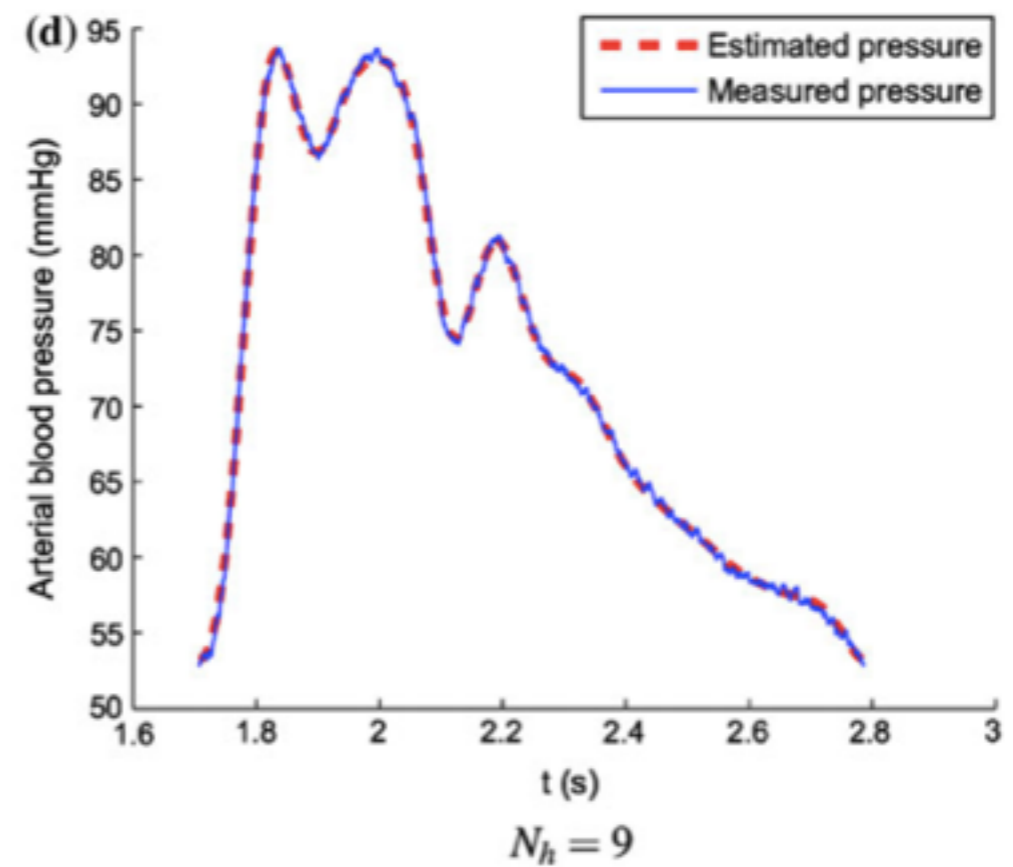
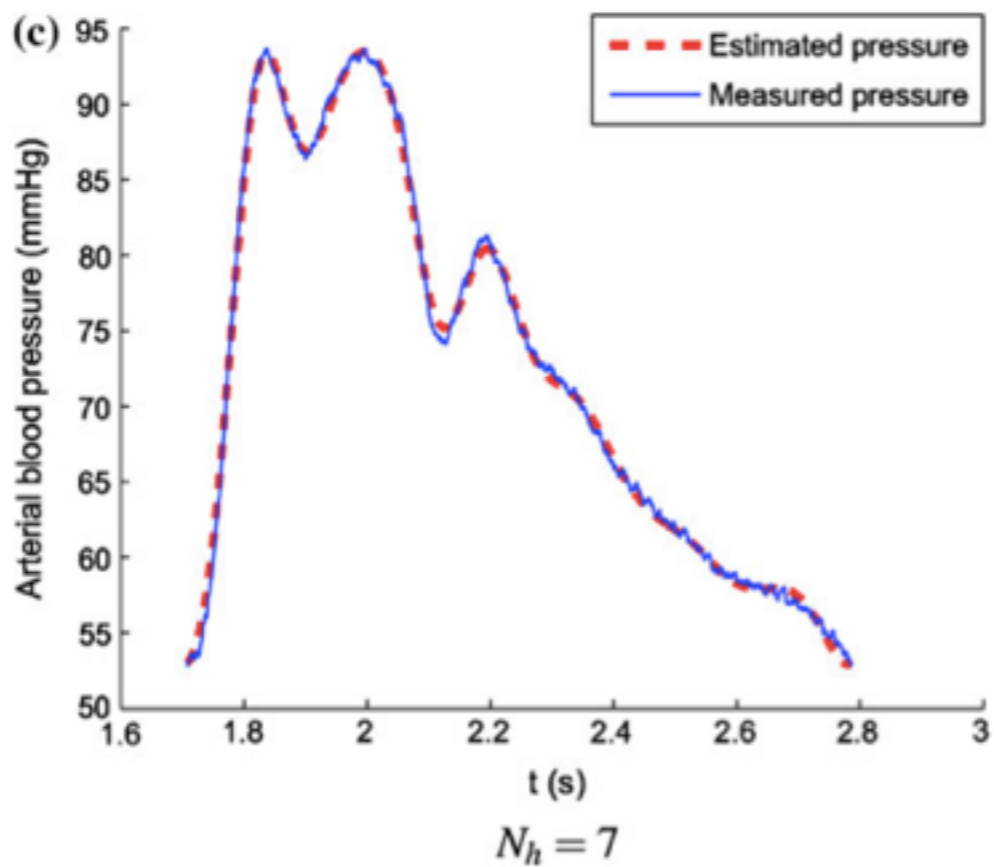
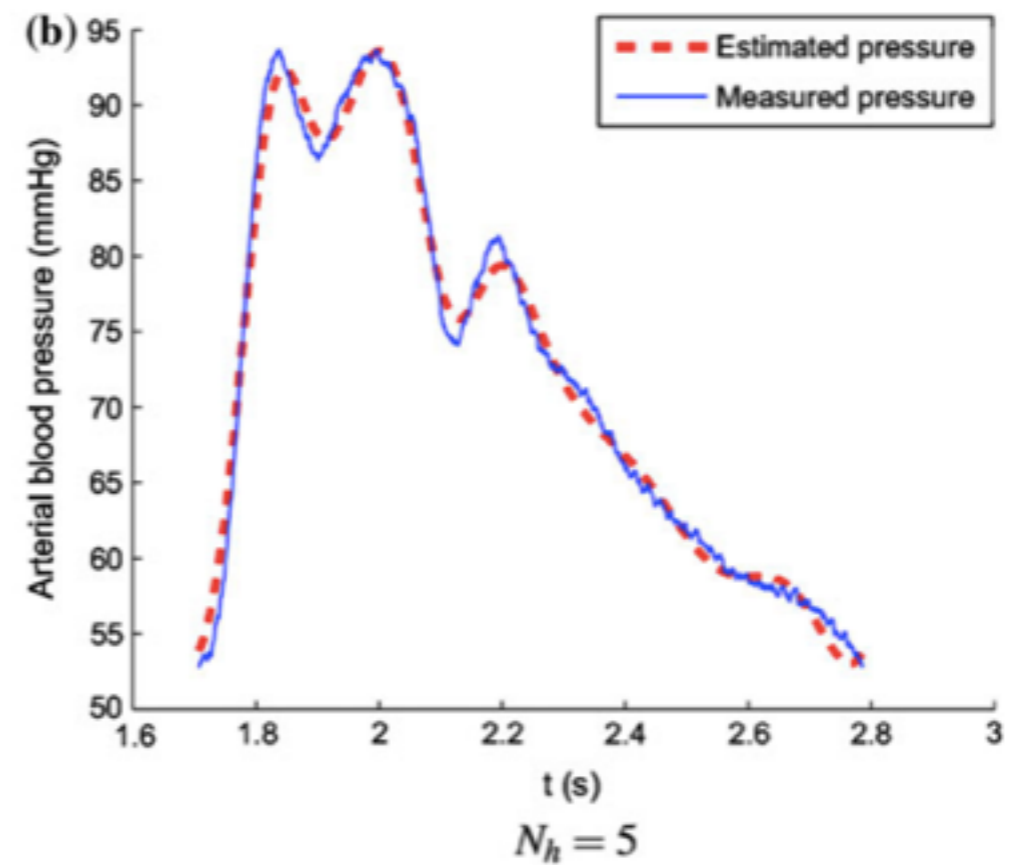
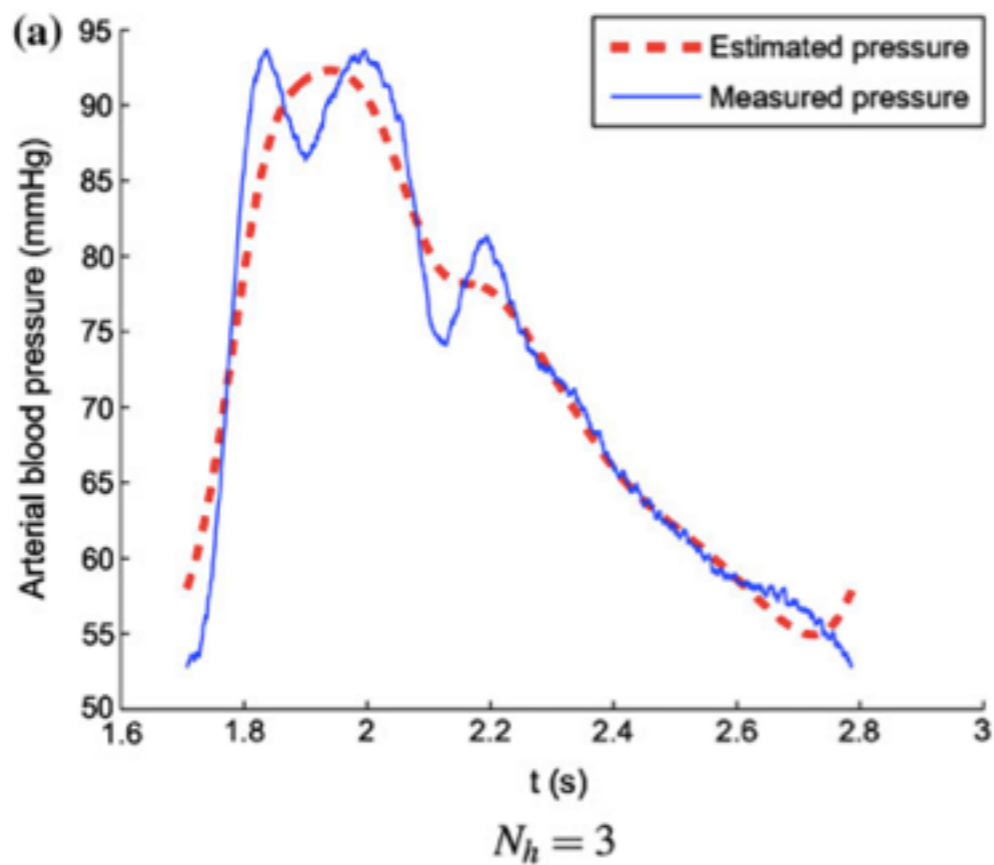
$$\mathcal{L}_\chi(u)\phi_m = \lambda_m\phi_m$$

- $(\phi_m)_{m \geq 1}$  base de Hilbert dans  $(L^2(\Omega), \langle \cdot, \cdot \rangle)$
- Approcher  $u(x,t)$  par

$$\tilde{u}(x, t) = \sum_{m=1}^{N_M} \beta_m(t) \phi_m(x, t), \quad \text{avec } \beta_m = \langle u, \phi_m \rangle$$

*inspiré par l' "Analyse de Signal Semi-Classique"*

*Laleg, Crépeau, Sorine (2007 & 2012)*



Reconstruction de la pression aortique par “Analyse de Signal Semi Classique”

D’après: *Laleg, Médigue, Papelier, Crépeau, Sorine (2010)*

- Soit une EDP d'évolution non linéaire (en pratique parabolique):

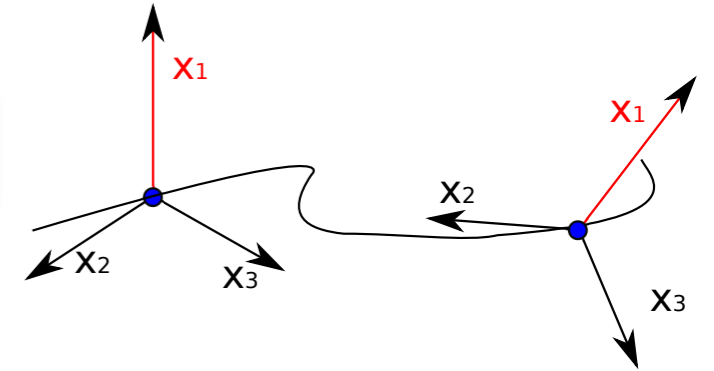
$$\begin{cases} \partial_t u & = & F(u, \partial_x u, \dots) \\ u(0) & = & u_0 \end{cases}$$

- Par exemple:  $F(u, \partial_x u, \dots) = \Delta u + \nu u(1 - u)$
- Calculer les modes initiaux avec  $\mathcal{L}(u_0)$
- Propager les modes avec un opérateur  $\mathcal{M}$  (à définir)

# Paires de Lax en 2 mots...

- Comment évoluent les modes propres ?

$$\mathcal{L}(t)\phi_m(t) = \lambda_m(t)\phi_m(t)$$



- Soit  $Q(t)$  orthogonale telle que  $\phi_m(t) = Q(t)\phi_m(0)$

$$\partial_t \phi_m(t) = \mathcal{M}(t)\phi_m(t)$$

- Relation entre  $\mathcal{L}$  et  $\mathcal{M}$  ?

$$(\partial_t \mathcal{L} + [\mathcal{L}, \mathcal{M}])\phi_m = \partial_t \lambda_m \phi_m$$

$$[\mathcal{L}, \mathcal{M}] = \mathcal{L}\mathcal{M} - \mathcal{M}\mathcal{L}$$

- Remarque: équation de Lax pour les systèmes intégrables:

$$\partial_t \mathcal{L} + [\mathcal{L}, \mathcal{M}] = 0$$



# Exemples de paires de Lax *exactes*

$$\partial_t u + c \partial_x u = 0$$

$$\mathcal{L}(u)v = -\partial_x^2 v - uv$$

$$\mathcal{M}(u)v = -c \partial_x v$$

$$\implies \phi(x, t) = \phi(x - ct, 0)$$

$$\text{si: } u_0(x) = \sum \alpha_i \phi_i(x, 0)$$

$$\text{alors: } u(x, t) = \sum \alpha_i \phi_i(x, t)$$

*(inutile !)*

$$\partial_t u + 6u \partial_x u + \partial_x^3 u = 0$$

$$\mathcal{L}(u)v = -\partial_x^2 v - uv$$

$$\mathcal{M}(u)v = 4\partial_x^3 v + 6u \partial_x v + 3v \partial_x u$$

Nous nous intéressons aux cas où  $\mathcal{M}$  n'est pas connu *a priori*

# Représentation dans la base réduite

- Approximation de la solution:

$$u \approx \tilde{u} = \sum_{m=1}^{N_M} \beta_m \phi_m$$

$$\partial_t u = F(u, \partial_x u, \dots) \approx \tilde{F} = \sum_{m=1}^{N_M} \gamma_m \phi_m$$

- Représentation matricielle des opérateurs:

$$\Lambda_{ij} = \langle \mathcal{L}\phi_j, \phi_i \rangle = \text{diag}\{\lambda_i\}$$

$$M_{ij} = \langle \mathcal{M}\phi_j, \phi_i \rangle$$

# Représentation de l'EDP

$$\tilde{u} = \sum_{m=1}^{N_M} \beta_m \phi_m$$

$$\tilde{F} = \sum_{m=1}^{N_M} \gamma_m \phi_m$$

$$\partial_t u = F(u, \partial_x u, \dots) \implies \sum \dot{\beta}_m \phi_m + \beta_m \partial_t \phi_m = \sum \gamma_m \phi_m$$

*M*ϕ<sub>m</sub>

$$\implies \dot{\beta} + M\beta = \gamma$$



# Représentation de l'“équation de Lax”

$$-\chi \partial_t u = -\chi F(u, \partial_x u, \dots)$$

$$(\partial_t \mathcal{L} + \mathcal{L} \mathcal{M} - \mathcal{M} \mathcal{L}) \phi_m = \partial_t \lambda_m \phi_m$$



$$\frac{d\Lambda}{dt} + \chi \Theta = \Lambda M - M \Lambda$$

$$(\text{avec } \Theta_{ij} = \langle \tilde{F} \phi_j, \phi_i \rangle)$$

Rappel:  $\mathcal{L}_\chi(u) \phi = -\Delta \phi - \chi u \phi$

$$\partial_t \phi_m(t) = \mathcal{M}(t) \phi_m(t)$$

$$\dot{\lambda}_m = -\chi \Theta_{mm}$$

$$M_{mp}(u) = \frac{\chi}{\lambda_p - \lambda_m} \Theta_{mp}$$

$$\text{si } \lambda_p \neq \lambda_m (\text{sinon } M_{mp} = 0)$$



# Evolution de la représentation de $F(u, \dots)$

$$\Theta_{ij} = \langle \tilde{F} \phi_j, \phi_i \rangle = \sum_{k=1}^{N_M} \gamma_k \overbrace{\langle \phi_k \phi_j, \phi_i \rangle}^{T_{ijk}}$$

$$\dot{T}_{ijk} = \langle \partial_t \phi_k \phi_j, \phi_i \rangle + \langle \phi_k \partial_t \phi_j, \phi_i \rangle + \langle \phi_k \phi_j, \partial_t \phi_i \rangle$$

$$\dot{T}_{ijk} = \{M, T\}_{ijk}^{(3)}$$

$$\Theta_{ij} = \sum_{k=1}^{N_M} \gamma_k T_{ijk}$$

$$\{M, T\}_{ijk}^{(3)} = \sum (M_{li} T_{ljk} + M_{lj} T_{ilk} + M_{lk} T_{ijl})$$





# Résumé

(i)	Equation réduite	$\frac{d\beta}{dt} + M\beta = \gamma$
(ii)	Représentation de $F(u)$	$\Theta_{ij} = \sum_{k=1}^{N_M} \gamma_k T_{ijk}$
(iii)	Evolution des valeurs propres	$\frac{d\lambda_m}{dt} = -\chi \Theta_{mm}$
(iv)	Opérateur de Lax approché	$M_{mp} = \frac{\chi}{\lambda_p - \lambda_m} \Theta_{mp}$
(v)	Evolution des tenseurs	$\frac{dT_{ijk}}{dt} = \{M, T\}_{ijk}^{(3)}$
(vi)	Relation entre $\beta$ et $\gamma$	$\gamma = \gamma(\beta)$



# Exemple: Fisher-Kolmogorov

- Equation de Fisher-Kolmogorov:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u = \nu u(1 - u)$$

- En utilisant l'approximation de  $u$  :

$$\sum_{j=1}^{N_M} (\dot{\beta}_j \phi_j + \beta_j \partial_t \phi_j - \beta_j \Delta \phi_j) = \nu \sum_{j=1}^{N_M} \beta_j \phi_j - \nu \sum_{j,k=1}^{N_M} \beta_j \beta_k \phi_j \phi_k$$

- D'où la relation entre  $\beta$  et  $\gamma$ :

$$(vi) \quad \gamma_i = (\nu - \lambda_i) \beta_i - (\nu + \chi) \sum_{j,k=1}^{N_M} T_{ijk} \beta_j \beta_k$$

Noter qu'on utilise le fait que la non-linéarité est polynomiale

# Application à l'électrophysiologie

- Equations “monodomaines”:

$$\begin{cases} A_m \left( C_m \frac{\partial u}{\partial t} + I_{ion}(u, w) \right) - \operatorname{div}(\sigma_I \nabla u) = A_m I_{app} \\ \frac{\partial w}{\partial t} - g(v_m, w) = 0 \end{cases}$$

- Modèle ionique: FitzHugh-Nagumo

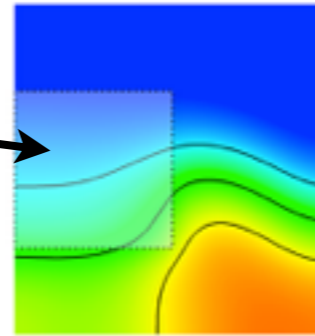
paramètre de réaction

$$\begin{cases} I_{ion}(u, w) = s u(u - a)(u - 1) + w \\ g(u, w) = \epsilon(\gamma u - w) \end{cases}$$

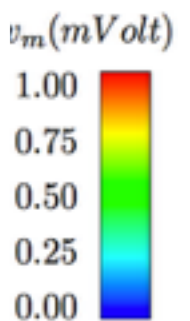
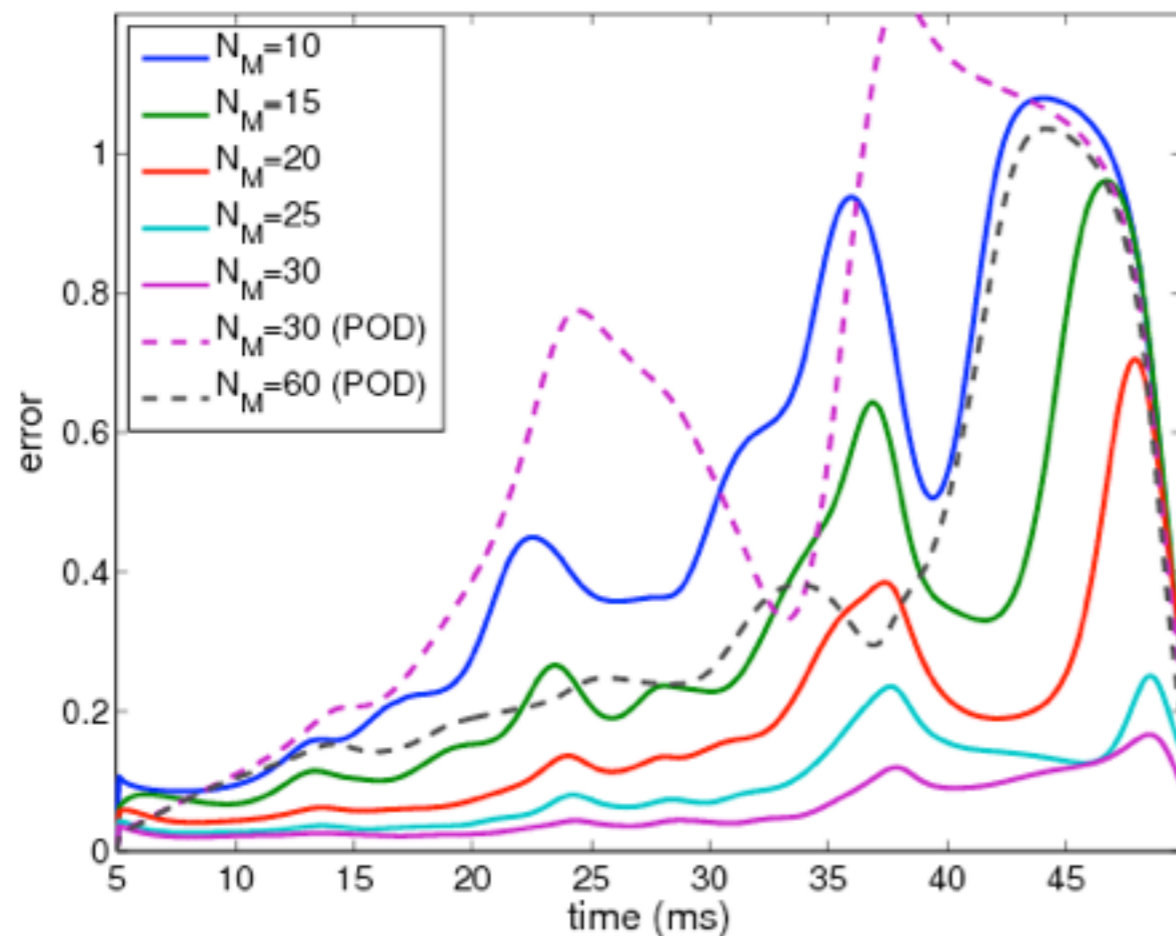


Région  
“infarcie”

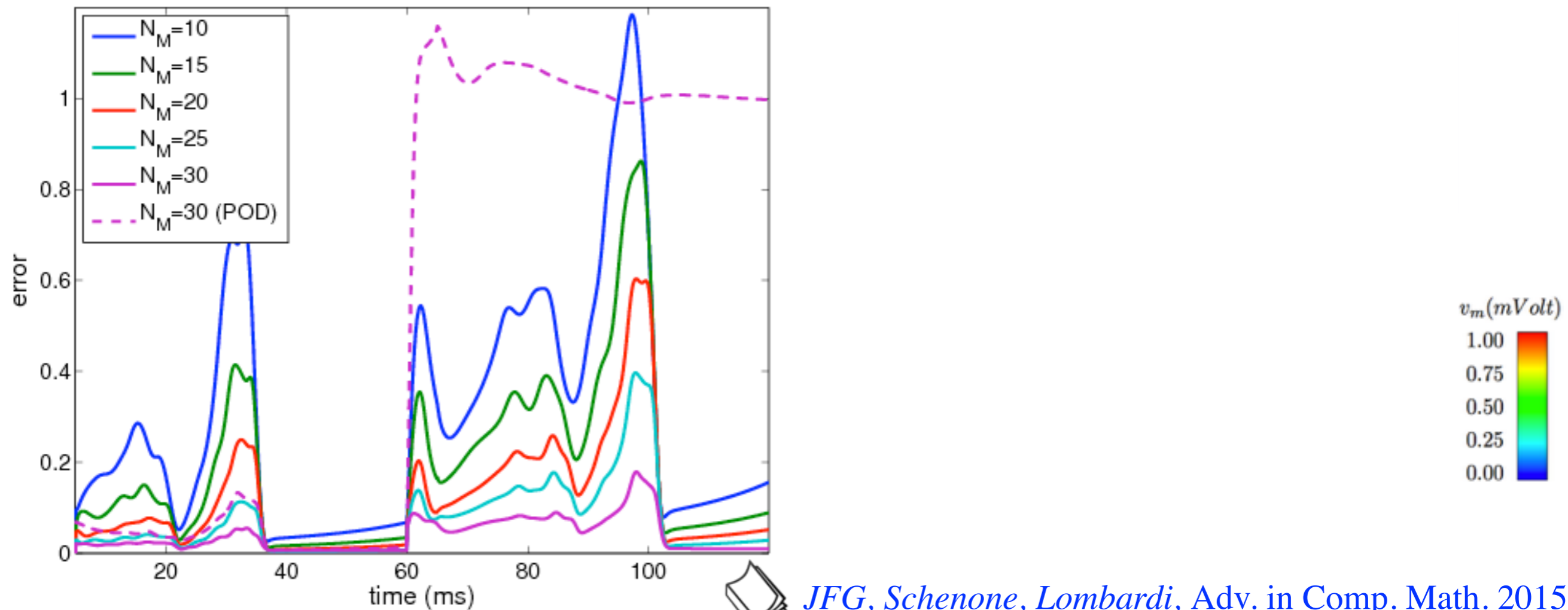
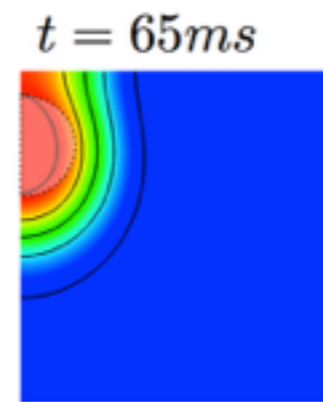
$t = 15ms$



- région “infarcie”: *s hétérogène*
- Solution de référence: éléments finis (5000 ddl)
- ALP: 25 modes
- POD: 25 modes, à partir de clichés avec un *s homogène*



- “foyer ectopique”: **nouvelle source à  $t=60ms$**
- Solution de référence: éléments finis (5000 ddl)
- ALP: 25 modes
- POD: 25 modes, à partir de clichés avec la source **originale**





# ALP + Interpolation Empirique

- Limitations de l'algorithme:
  - ★ non linéarités polynomiales
  - ★ *speed-up* décevant
- Idées d'amélioration:
  - ★ Points d'Interpolation Empirique qui définissent un espace réduit fixe  $N_P \ll \mathcal{N}$
  - ★ Calculer les modes ALP en ces points d'interpolation  
 $N_M \leq N_P$

# ALP + Interpolation Empirique

- Calculer  $N_P$  modes,  $\varphi_m \in \mathbb{R}^{\mathcal{N}}$  comme précédemment:

$$\mathcal{L}(0)\varphi_m(0) = \lambda_m(0)\varphi_m(0)$$

- Choisir  $N_P$  points d'interpolation empirique:

*(Maday, Patera, et al. 2004, Shaturantabut, Sorensen 2010)*

- L'espace réduit **fixe** est défini par:

$$\mathbf{W} = [\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_{N_P}] \in \mathbb{R}^{N_P \times N_P}$$

avec  $\mathbf{w}_j = \hat{\varphi}_j$  (interpolation de  $\varphi_j$ )

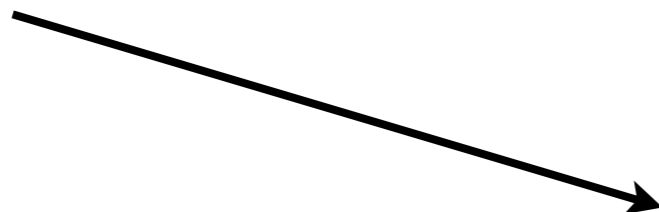
- Les  $N_M$  premières colonnes de  $\mathbf{W}$  définissent la bases **mobile** à  $t = 0$ :

$$\Phi(0) = [\phi_1(0), \dots, \phi_{N_M}(0)] \quad \text{avec } \phi_j(0) = \mathbf{w}_j$$

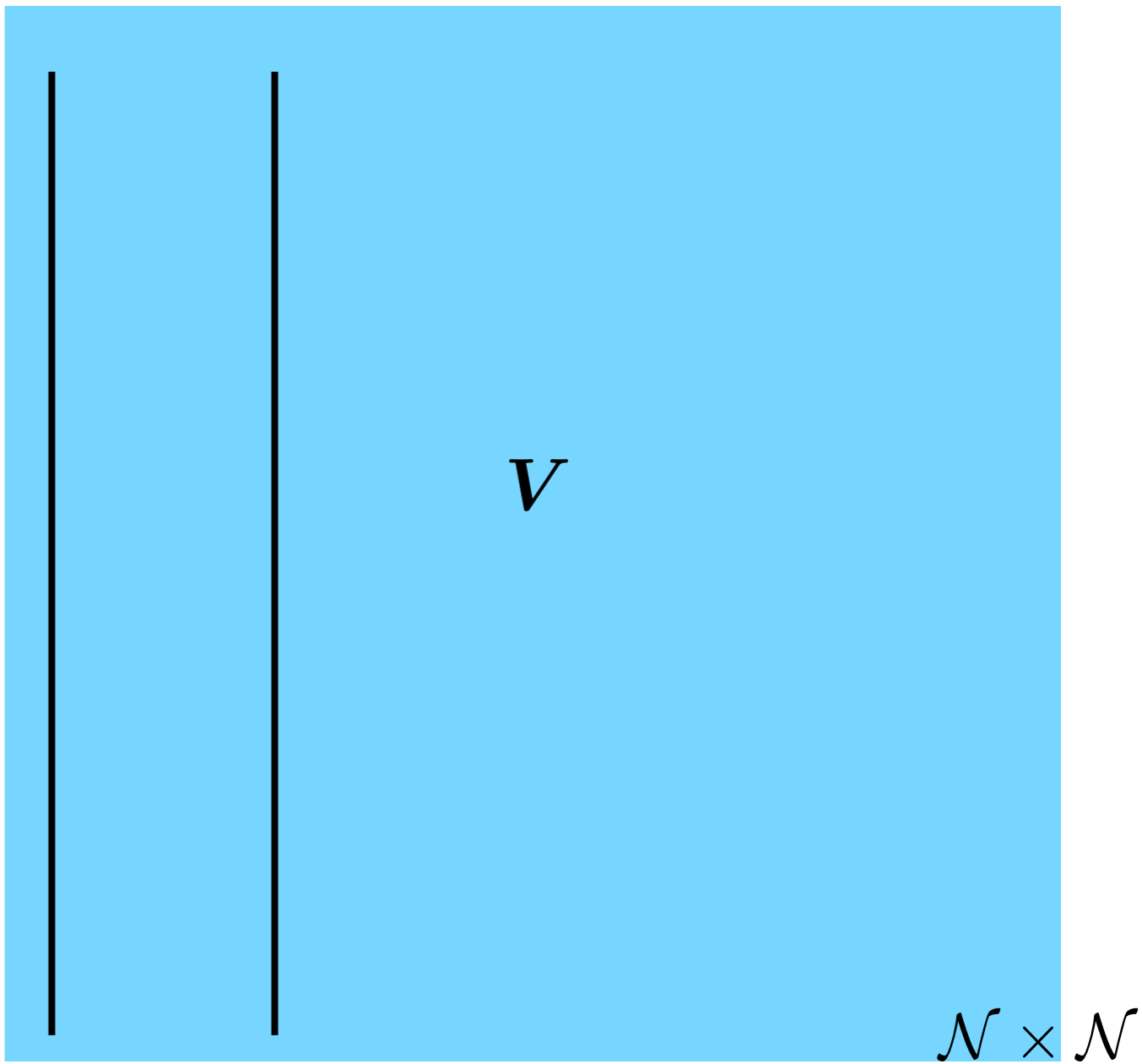
- Propagation avec un opérateur de Lax approché **comme précédemment**:

$$\partial_t \phi_i = M \phi_i$$

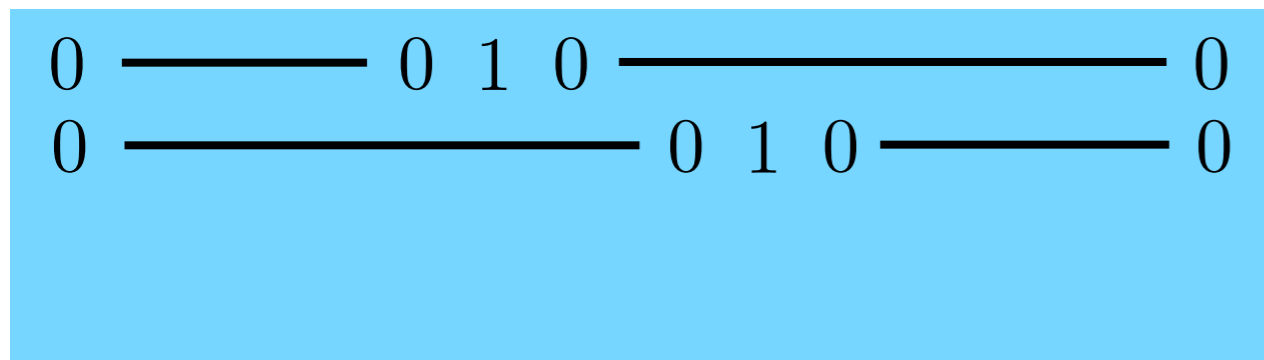
Modes originaux  
(espace complet)



$\varphi_1 \dots \varphi_{N_P}$



Matrice d'interpolation  
empirique



$N_P \times \mathcal{N}$



$N_P \times N_M$

# ALP + Interpolation Empirique

## Inconvénient:

- Deux niveaux de réduction:  $N_P$  points d'interpolation, et  $N_M$  modes

## Avantages:

- Plus besoin de propager des tenseurs
- Reconstruction efficace de la solution
- Non linéarités non nécessairement polynomiales

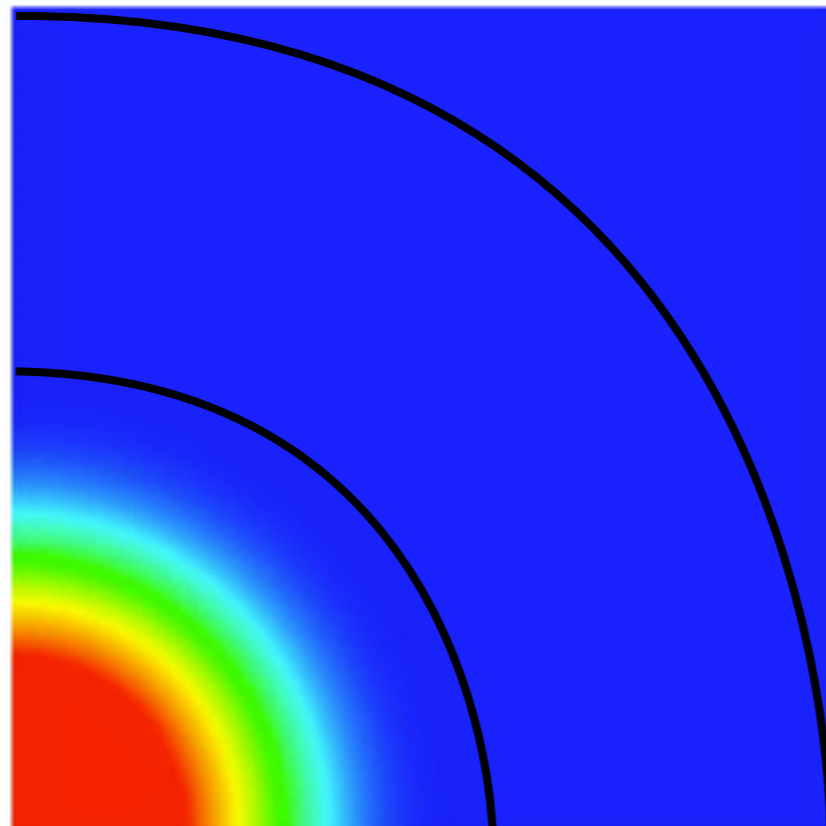
# ALP + Interpolation Empirique

(i)	Equation réduite	$\frac{d\beta}{dt} + M\beta = \Phi^T G \hat{F}$
(ii)	Représentation de $F(u, \dots)$	$\Theta = \Phi^T G \hat{F} \odot \Phi$
(iii)	Evolution des valeurs propres	$\frac{d\lambda_m}{dt} = -\chi \Theta_{mm}$
(iv)	Opérateur de Lax approché	$M_{mp} = \frac{\chi}{\lambda_p - \lambda_m} \Theta_{mp}$
(v)	Solution interpolée	$\hat{u} = \Phi^T \beta$
(vi)	Equation interpolée	$\hat{F} = F(\hat{u}, \dots)$

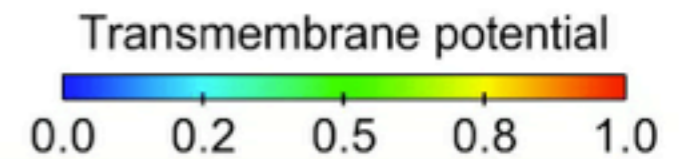
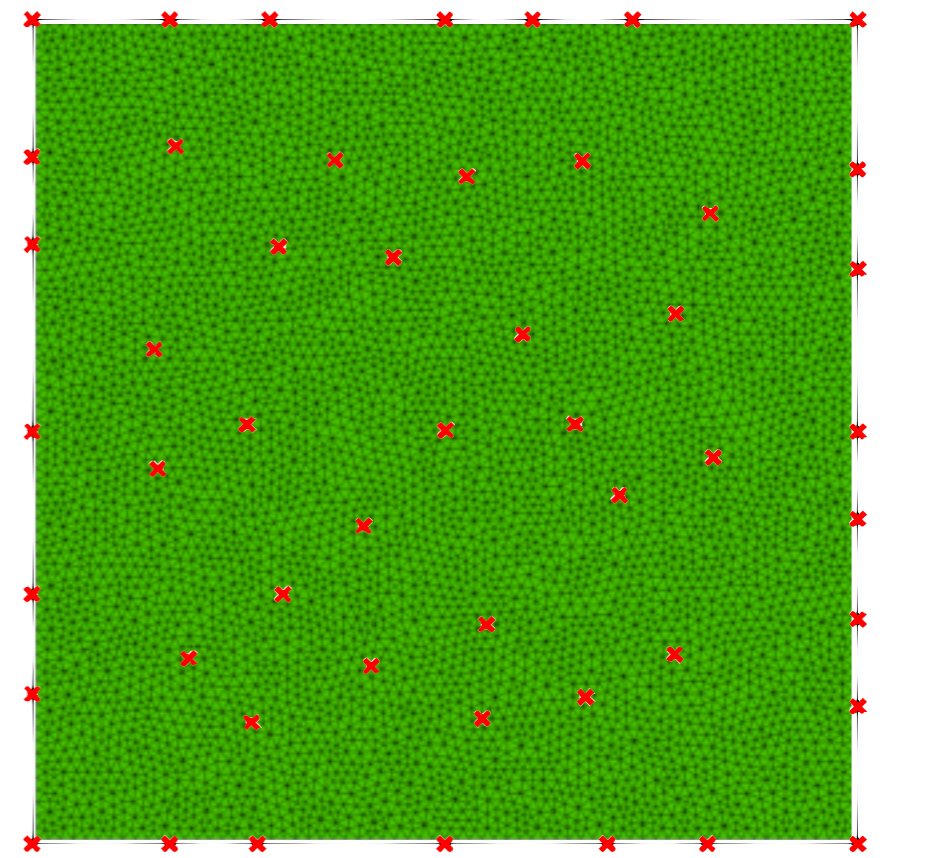


- Equation bidomain
- Modèle de Mitchell-Schaeffer (non-polynomial)

Time = 5.00 msec



FEM ( $\mathcal{N} = 6000$ )



ALP-EI ( $N_M = 10, N_P = 26$ )

# ALP *versus* ALP-EI

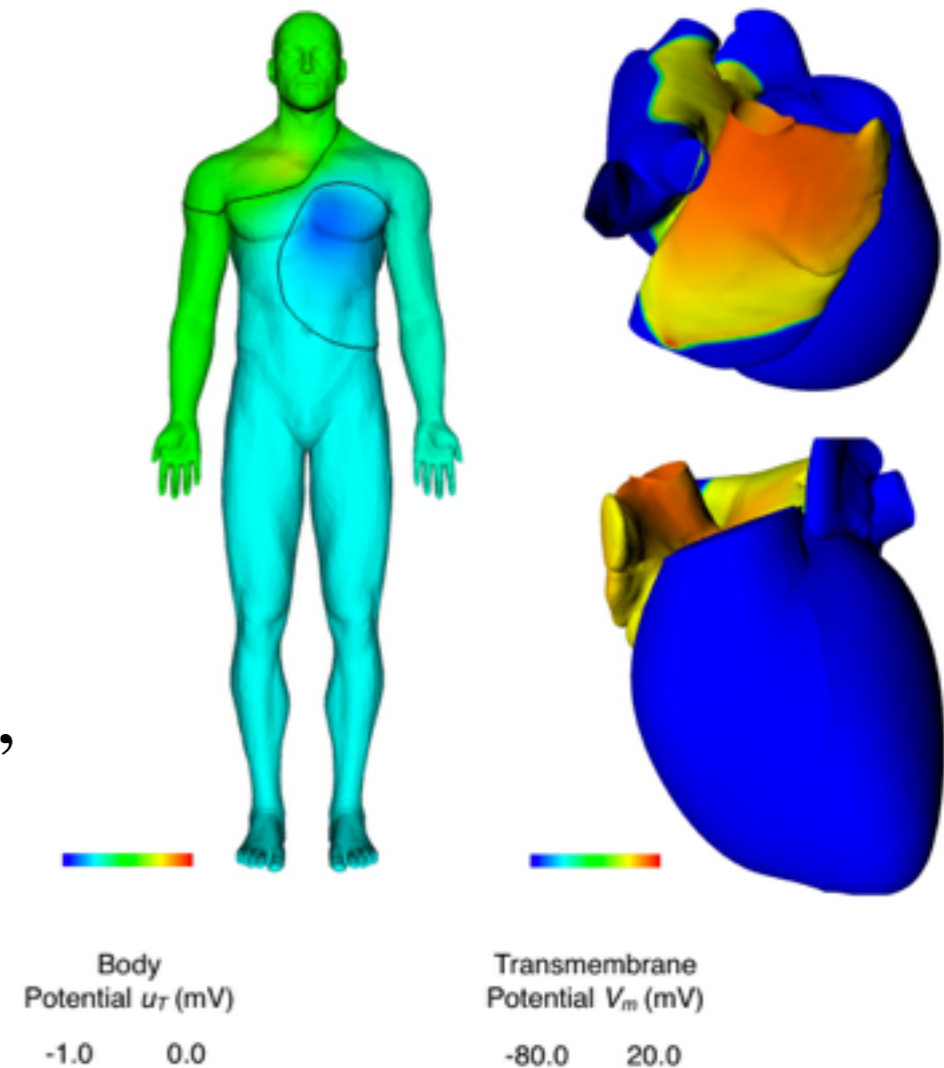
	ALP $N_M = 25$	ALP-EI $N_P = 50, N_M = 25$	ALP-EI $N_P = 50, N_M = 10$	ALP-EI $N_P = 26, N_M = 10$
error ( $\ \cdot\ _{l^2(l^2)}$ )	$2.7 \times 10^{-3}$	$9.2 \times 10^{-3}$	$1.87 \times 10^{-2}$	$2.27 \times 10^{-2}$
time per iter (sec)	$4.1 \times 10^{-3}$	$2.3 \times 10^{-3}$	$4.17 \times 10^{-4}$	$1.56 \times 10^{-4}$
speed-up	7.45	24.12	73.56	196.61

$$\text{ALP} \longrightarrow \mathcal{O}(N_M^3) + \mathcal{O}(N_M^2 \mathcal{N})$$

$$\text{ALP-EI} \longrightarrow \mathcal{O}(N_M N_P^2) + \mathcal{O}(N_P \mathcal{N})$$

# Perspectives

- Electrophysiology:
  - ★ Analyse statistique des ECGs
  - ★ Problèmes inverses
  - ★ Développement d'un outil "industriel" pour la pharmacologie de sécurité
- ALP:
  - ★ Autres opérateurs que Schrödinger
  - ★ Analyse...



# References

Sur les paires de Lax approchées:

 *JFG, D. Lombardi, J. Comp. Phys., Vol. 265, 2014*

 *JFG, E. Schenone, D. Lombardi, Adv. in Comp. Math., 2015*

Sur les électrocardiogrammes :

 *Boulakia, Cazeau, Fernández, JFG, Zemzemi, Annals Biomed Engng, Vol 38, 2010*

 *Schenone, Collin, JFG, Int. J. Num. Meth. Biomed Engn., 2015*