



HAL
open science

Le système urinaire inférieur : modélisation et validation expérimentale. Étude de son activation sélective.

Jeremy Laforet

► To cite this version:

Jeremy Laforet. Le système urinaire inférieur : modélisation et validation expérimentale. Étude de son activation sélective.. Automatique / Robotique. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2009. Français. NNT: . tel-00454696

HAL Id: tel-00454696

<https://theses.hal.science/tel-00454696>

Submitted on 9 Feb 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ACADÉMIE DE MONTPELLIER
UNIVERSITÉ MONTPELLIER II
- SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC -

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

Discipline : Génie Informatique, Automatique et Traitement du Signal

Formation Doctorale : Systèmes Automatiques et Microélectronique

École Doctorale : Information, Structures et Systèmes

Préparée dans l'EPI DEMAR

présentée et soutenue publiquement
par

Jérémy LAFORÊT

le 09 Décembre 2009

Titre :

**Le système urinaire inférieur : modélisation et
validation expérimentale.
Étude de son activation sélective.**

JURY :

| | | |
|-----------------------------|---|------------------------|
| M. Hervé Delingette | Directeur de recherche, INRIA | Rapporteur |
| M. Laurent Dumas | Maître de conférence HDR, à l'Université Paris 6 | Rapporteur |
| M. Luc Bauchet | Praticien hospitalier, CHU Montpellier | Examinateur |
| M. René Zapata | Professeur à l'Université Montpellier 2 | Examinateur |
| M. David Guiraud | Directeur de recherche, INRIA | Directeur de thèse |
| Mme Christine Azevedo-Coste | Chargée de recherche, INRIA | Co-directrice de thèse |
| M. David Andreu | Maître de conférence à l'Université Montpellier 2 | Invité |

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement :

Hervé Delingette et Laurent Dumas pour m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail. Leurs précieuses remarques et questions m'ont aidé à améliorer la qualité du présent manuscrit.

René Zapata et Luc Bauchet pour avoir accepté de faire parti du jury et avoir examiné mes travaux avec attention.

David Guiraud, Christine Azévedo-Coste et David Andreu pour m'avoir encadré tout au long de ces trois ans. J'ai appris le métier de chercheur à leur contact, grâce à leurs conseils et leurs critiques.

Hubert Taillades pour sa patience et son aide lors des expérimentations animales au LCE.

Mes collègues thésards au LIRMM : Guillaume, Bastien, Mourad, Vincent, Sébastien et les autres. Grâce à eux, le temps au laboratoire semble être passé si vite.

Mes amis, ma famille pour avoir été là et m'avoir soutenu dans ce que j'ai entrepris.

Terry Pratchett et Arthur Guinness pour ces moments de détente salutaires.

Pour finir, je remercie tout spécialement ma compagne, *Nathalie*, pour m'avoir supporté et encouragé depuis quasiment six ans. C'est aussi grâce à elle que de nombreuses fautes d'orthographe ont disparu de ce document.

Table des matières

| | |
|--|-------------|
| Remerciements | i |
| Liste des abbréviations | viii |
| Introduction générale | 1 |
| 1 Introduction | 5 |
| 1.1 Un système biologique : le système urinaire | 5 |
| 1.1.1 Les fonctions de la vessie | 6 |
| 1.1.2 Anatomie de la vessie | 7 |
| 1.2 Pathologies du contrôle de la vessie | 11 |
| 1.2.1 Troubles urinaires neurologiques | 11 |
| 1.2.2 Traitements existants | 13 |
| 1.3 État de l'art des neuroprothèses dédiées à la vessie | 14 |
| 1.3.1 Systèmes commercialisés | 15 |
| 1.3.2 Évolutions | 18 |
| 1.3.3 Systèmes en développement | 21 |
| 1.4 Problématique | 25 |
| Références bibliographiques | 26 |
| 2 Modélisation des muscles | 29 |
| 2.1 Introduction | 29 |
| 2.1.1 Les muscles squelettiques | 29 |
| 2.1.2 Les muscles lisses | 31 |
| 2.2 État de l'art des modèles de muscles lisses | 33 |
| 2.2.1 Modèles de la dynamique du calcium | 34 |
| 2.2.2 Modèles d'attachement/détachement | 37 |
| 2.2.3 Modèles globaux du SUI | 42 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3 | Contribution à la modélisation | 44 |
| 2.3.1 | Échelle microscopique | 45 |
| 2.3.2 | Intégration à l'échelle de la cellule | 46 |
| 2.3.3 | Echelle macroscopique | 48 |
| 2.3.4 | Système complet : vessie plus sphincters | 52 |
| 2.4 | Conclusion | 53 |
| | Références bibliographiques | 55 |
| 3 | Validation du modèle de vessie | 57 |
| 3.1 | Étude numérique | 57 |
| 3.1.1 | Mise en équations | 57 |
| 3.1.2 | Simulations de la vessie stimulée par un implant Finetech/Brindley | 60 |
| 3.1.3 | Étude de la sensibilité du modèle aux paramètres | 62 |
| 3.1.4 | Influence du rapport cyclique de la commande | 64 |
| 3.2 | Identification des paramètres du modèle | 68 |
| 3.2.1 | Principe des expérimentations | 68 |
| 3.2.2 | Protocole Expérimental | 69 |
| 3.2.3 | Traitement des données | 74 |
| 3.2.4 | Algorithme d'identification | 75 |
| 3.2.5 | Résultats | 77 |
| 3.3 | Conclusion | 81 |
| | Références bibliographiques | 82 |
| 4 | Modélisation du recrutement | 85 |
| 4.1 | Introduction | 85 |
| 4.1.1 | Le recrutement naturel des fibres nerveuses | 85 |
| 4.1.2 | Propagation des potentiels d'action | 86 |
| 4.1.3 | Le recrutement par stimulation neurale classique | 87 |
| 4.2 | Etat de l'art des méthodes de stimulation sélective | 88 |
| 4.2.1 | Sélectivité spatiale | 88 |
| 4.2.2 | Sélectivité de type | 90 |
| 4.3 | Modélisation | 92 |
| 4.3.1 | But de l'étude | 92 |
| 4.3.2 | OpenMEEG : Modélisation du contact électrode/nerf | 93 |
| 4.3.3 | Neuron : Modélisation des axones | 94 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.3.4 | Suite logicielle et implémentations | 95 |
| 4.4 | Simulation et Validation | 98 |
| 4.4.1 | Simulation | 98 |
| 4.4.2 | Proposition de protocole expérimental et résultats préliminaires . | 101 |
| | Références bibliographiques | 107 |
| 5 | Conclusions | 111 |
| 5.1 | Synthèse des contributions | 111 |
| 5.2 | Perspectives | 112 |
| | Bibliographie de l’auteur | 116 |
| | Références bibliographiques | 117 |
| | Annexes | 127 |
| A | Tables des paramètres | 127 |
| B | Guide de démarrage rapide de gom2n | 135 |
| C | Résultats expérimentaux | 145 |
| | Résumé | 184 |

Abréviations

A Actine

ADP Adénosine DiPhosphate

ATP Adénosine TriPhosphate

EMG ÉlectroMyoGramme

F Fréquence

HR HyperRéflexie

I Intensité

M Myosine

NRMSE Normalised Root Mean Squares Error – Erreur quadratique moyenne normalisée

PA Potentiel d’Action

PW Pulse Width – Largeur d’impulsion

SÉF Stimulation ÉlectroFonctionnelle

SNC Système Nerveux Central

SNP Système Nerveux Périphérique

SUI Système Urinaire Inférieur

VAF Variance Accounted For – Variance représentative

[x] Concentration en x

Introduction générale

Les troubles d'origine neurologique du contrôle de la vessie concernent un grand nombre de patients, particulièrement les blessés médullaires. Ces troubles peuvent être abordés selon deux angles : – leur impact sur la santé, ils entraînent des complications pouvant s'avérer très graves (infections urinaires à répétition, reflux d'urine vers les reins...), – leur impact sur l'autonomie des personnes, l'importance de ce point est souvent sous-évaluée, en effet, ces affections touchent une fonction élémentaire et particulièrement intime.

Les solutions existantes améliorent grandement l'aspect santé, mais n'apportent que rarement un gain d'autonomie. Les neuroprothèses peuvent être une approche complémentaire et agissant sur les deux points. Il s'agit, en effet, de systèmes pouvant traiter les différents troubles efficacement et étant particulièrement discrets car implantés. Cependant, les neuroprothèses dédiées à la vessie sont encore conçues et réglées suivant des méthodes empiriques, ne permettant pas une efficacité maximale.

Nous présentons ici des travaux visant à fournir des méthodes systématiques, basées sur la modélisation du système biologique, pour concevoir et régler les neuroprothèses dédiées à la vessie.

La présente thèse a été réalisée au sein de l'équipe-projet DEMAR qui est commune à l'INRIA, l'Université Montpellier 2, au CNRS et à l'Université Montpellier 1. Elle a été créée en décembre 2003. Trois axes de recherche principaux sont développés dans l'équipe :

- la modélisation du système sensorimoteur, qui regroupe l'écriture de modèles mathématiques de fonctions physiologiques ainsi que leur implémentation logicielle et la mise au point des méthodes numériques et des protocoles expérimentaux pour identifier et valider ces modèles.
- la synthèse et commande de fonctions, il s'agit de définir des stratégies d'activa-

tion du système nerveux à partir des modèles et selon les applications fonctionnelles.

- les neuroprothèses, qui sont des systèmes microélectroniques permettant d'activer ou observer le système nerveux.

Les travaux présentés dans ce manuscrit se situent dans le premier axe.

Les collaborations sont particulièrement importantes pour l'équipe, particulièrement le lien important avec les cliniciens qui peuvent exprimer le besoin des patients, les contraintes liées aux pathologies. . .

Parmi les collaborations liées à cette thèse, on peut citer celles avec : l'Université Montpellier 1 (Hubert Taillades, pour les expérimentations animales), l'entreprise MXM (pour stim3D, les électrodes), l'équipe-projet Odyssée (pour OpenMEEG), Marc Possover (pour les aspects chirurgicaux et utilisations des neuroprothèses pour la vessie), l'Universitat Autònoma de Barcelona (Xavier Navarro).

Le système urinaire inférieur (SUI) réalise le stockage et l'évacuation de l'urine. C'est un système dont le contrôle est complexe et le fonctionnement global insuffisamment décrit. Chez les blessés médullaires deux déficiences du contrôle de la vessie sont communes : l'hyper-reflexie (HR) et la dyssynergie detrusor-sphincter. La stimulation électrofonctionnelle peut être utilisée pour contrer l'HR et rétablir artificiellement un contrôle synergique, à condition de pouvoir activer indépendamment le sphincter strié et le détrusor. Globalement, cela nécessite aussi une meilleure connaissance du système à stimuler.

Ce manuscrit est scindé en quatre chapitres.

Le premier est une introduction décrivant le SUI sous les aspects anatomiques, physiologiques et neurologiques. Sont ensuite adressés les troubles évoqués ci-dessus ainsi que les solutions qui peuvent y être apportées classiquement ou par les neuroprothèses.

Le deuxième décrit le modèle du SUI proposé. Celui-ci s'attache à rendre compte des spécificités des muscles lisses en faisant partie. C'est un modèle multi-échelle, partant des réactions biochimiques dictant l'activation des muscles jusqu'à la physique macroscopique à l'échelle globale du système.

Le troisième chapitre contient une étude numérique sur l'implémentation de ce modèle. Nous en avons tiré les paramètres les plus sensibles. La validation expérimentale de notre modèle sur l'animal y est également exposée. Nous avons identifié les paramètres principaux utilisés pour simuler la contraction isovolumique par rapport à ces mesures expérimentales.

Dans le quatrième chapitre, nous détaillons la chaîne logicielle mise en place pour

simuler la stimulation électrique sélective multi-polaire, ainsi que des techniques de recrutement inverse. Nous proposons un protocole expérimental pour évaluer fonctionnellement ces méthodes sur l'animal et nous présentons les résultats préliminaires.

Nous concluons par une synthèse des contributions apportées par cette thèse ainsi que par les perspectives d'évolution des différents éléments proposés.

Chapitre 1

Introduction

1.1 Un système biologique : le système urinaire

Le système urinaire regroupe les fonctions de production, stockage et évacuation de l'urine. Il est constitué par les reins, les uretères, la vessie, l'urètre et le méat urinaire (figure 1.1).

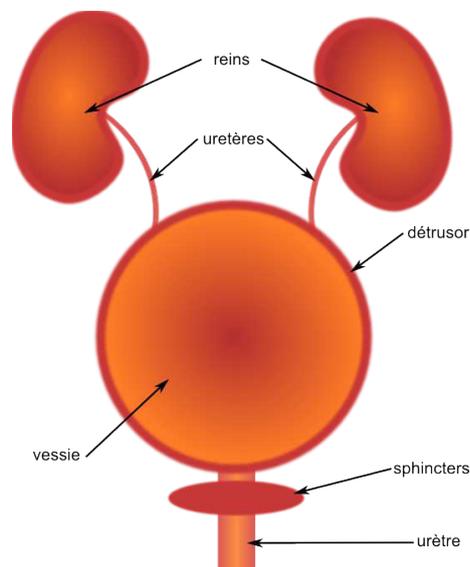


Figure 1.1 – Schéma général du système urinaire.

Les reins assurent la filtration du sang et le maintien de l'homéostasie — l'équilibre acido-basique et l'équilibre des concentrations des différents électrolytes. Les reins sont deux organes en forme de haricots d'une dizaine de centimètres. Ils sont situés à l'arrière de l'abdomen, près de la colonne vertébrale. Les résidus de filtration et l'excès d'eau forment l'urine.

Les uretères sont deux canaux collectant l'urine au niveau des reins pour l'acheminer jusqu'à la vessie. Ils mesurent un peu moins de trente centimètres de long chez l'adulte. Leurs parois contiennent des fibres musculaires lisses qui se contractent pour éviter les reflux vers les reins.

L'urètre relie la vessie au méat urinaire. Sa forme varie selon le sexe du fait des liens avec l'appareil reproducteur. Un ensemble de muscles situé au niveau de la liaison avec la vessie permet de fermer l'urètre : *les sphincters*.

1.1.1 Les fonctions de la vessie

La vessie réalise deux fonctions distinctes, le stockage et l'évacuation de l'urine. Ce sont ces deux fonctions qui vont dicter les principales caractéristiques de l'organe.

Le stockage l'urine explique la forme de réservoir de la vessie, les propriétés élastiques de sa paroi, ainsi que l'existence des sphincters fermant l'urètre pour empêcher qu'elle ne se vide. Elle peut se dilater pour accueillir 400ml à 700ml de liquide – chez l'adulte – à une pression basse. Ceci évite les risques de retours vers les reins ou de fuites au travers des sphincters. La paroi de la vessie comporte des mécano-récepteurs qui informent le système nerveux central (S.N.C.) sur l'état du remplissage, déclenchant l'envie d'uriner le cas échéant.

L'évacuation de l'urine impose quant à elle les propriétés contractiles de la vessie, ainsi qu'une action synergique avec les sphincters. En effet, c'est la contraction de la paroi de la vessie qui entraîne l'augmentation de la pression permettant *la miction* – l'action d'uriner. Pour que celle-ci ait lieu, il faut en plus que les sphincters se relaxent pour permettre le passage de l'urine.

Ces deux fonctions sont principalement gérées par des boucles réflexes. Les seules actions volontaires possibles sont de retarder la miction – se retenir – en maintenant

clos un des deux sphincters, ou au contraire d'aider celle-ci en contractant les muscles abdominaux ce qui a pour conséquence d'augmenter la pression intra-vésicale.

1.1.2 Anatomie de la vessie

a Les muscles

Chez l'Homme, il existe trois types de muscles : les muscles striés — rapides et fatigables — utilisés principalement pour la motricité et le maintien de la posture, on parle aussi de muscles squelettiques ; les muscles lisses principalement localisés dans les parois d'organes creux (vaisseaux sanguins, voies respiratoires, systèmes digestif et urinaire) plus lents et insensibles à la fatigue ; et le muscle strié cardiaque qui forme les parois du cœur. Les muscles striés squelettiques sont contrôlés volontairement via le système nerveux somatique. Les muscles lisses et le muscle cardiaque sont eux gérés de façon inconsciente par le système nerveux autonome.

On peut distinguer trois muscles composant le système vessie plus sphincters en fonction de leur type et de leur rôle :

Le détrusor forme la paroi de la vessie. C'est un muscle lisse ; c'est-à-dire que l'on n'y observe pas les stries caractéristiques des muscles squelettiques. La structure et la chimie particulière des muscles lisses donnent au détrusor ses spécificités, notamment son insensibilité à la fatigue et sa dynamique beaucoup plus lente qu'un muscle strié [AA04]. Il est composé de cellules fusiformes de quelques dizaines de micromètres de long, disposées en trois couches superposées. Dans chacune des couches l'orientation des cellules est orthogonale à celle de la couche précédente (figure 1.2) [JGD89].

La fonction du détrusor est de contracter la vessie pour la miction. Seules ses caractéristiques passives interviennent dans le stockage. Il contient des mécano-récepteurs informant le S.N.C. sur l'état de la vessie.

Le sphincter lisse est, comme son nom l'indique, lui aussi un muscle lisse. Les sphincters sont des muscles en anneau entourant un conduit. Le sphincter lisse est situé au niveau du col de la vessie, à l'ouverture de l'urètre. Son rôle est de garantir la continence en maintenant clos l'urètre, afin d'éviter les fuites d'urine. Il se relâche lors de la contraction du détrusor pour permettre la miction.

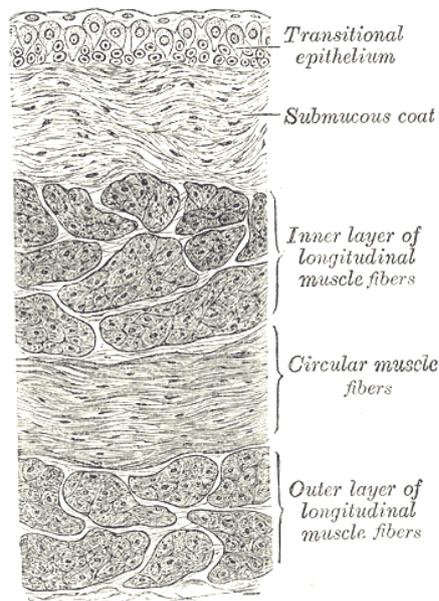


Figure 1.2 – Vue en coupe de la paroi de la vessie

Le **sphincter strié** est le seul muscle strié du système urinaire et un des rares en dehors des muscles squelettiques. Sa fonction est aussi de maintenir l'urètre clos mais uniquement pour retarder volontairement la miction. Il est situé plus loin sur l'urètre que son homologue lisse. Cependant, étant un muscle strié il est sensible à la fatigue.

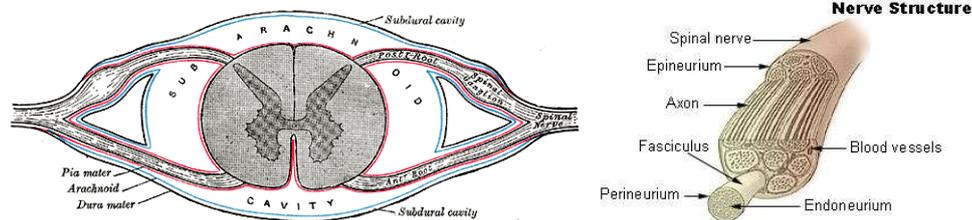
De plus, il semble difficile d'identifier une séparation anatomique nette entre les deux sphincters.

b L'innervation

Le S.N.C. regroupe l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle épinière. La moelle est le siège de la modulation des réflexes et de leur déclenchement. La plupart des autres fonctions du S.N.C. sont prises en charge par les niveaux supra-spinaux. Le système nerveux périphérique est le réseau de communication du corps, il fait transiter tous les messages en provenance ou à destination du S.N.C. Ces messages sont transmis sous forme d'impulsion électriques, on parle de Potentiels d'Action (PA).

En dehors des nerfs crâniens directement reliés au cerveau, tous les nerfs partent de la moelle épinière. Ils se divisent en une partie sensitive, les voies afférentes, et une partie motrice, les voies efférentes. À leur sortie de la colonne vertébrale, les deux

parties sont séparées : les fibres efférentes quittent la colonne côté ventral et les fibres afférentes côté dorsal. Elles se rejoignent ensuite, formant les nerfs périphériques (figure 1.3a).



(a) Racines nerveuses sortant de la colonne vertébrale (Vue en coupe). (b) Décomposition d'un nerf en fascicules puis axones.

Figure 1.3 – Détails d'organisation du système nerveux.

La partie efférente regroupe le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Le premier sert à commander les muscles striés, les seuls commandables consciemment. Il est constitué de fibres nerveuses de gros diamètre, myélinisées, et donc pour lesquelles la vitesse de transmission est la plus importante. Le système nerveux autonome contrôle les muscles lisses. Il est constitué de fibres de plus petit diamètre, myélinisées ou non.

L'innervation de la vessie se fait au travers des nerfs hypogastrique, pelvien et pudendal (ou honteux) et fait intervenir les systèmes nerveux autonome et somatique (figure 1.4).

Le nerf hypogastrique contient les fibres efférentes sympathiques originaires des dernières vertèbres thoraciques et des premières lombaires (T10 à L2). Elles passent par le plexus hypogastrique supérieur et innervent la paroi de la vessie ainsi que le sphincter lisse [Rob08].

Le nerf pelvien part des vertèbres sacrées (S2 à S4), passe par le plexus pelvien et innerve la paroi de la vessie. Il contient les fibres efférentes parasympathiques innervant la vessie et le sphincter lisse.

Le nerf pudendal contient les fibres somatiques provenant – elles aussi – des vertèbres sacrées (S2 à S4). La partie efférente innerve le sphincter strié et la partie afférente ramène les différentes sensations – toucher, température, douleur.

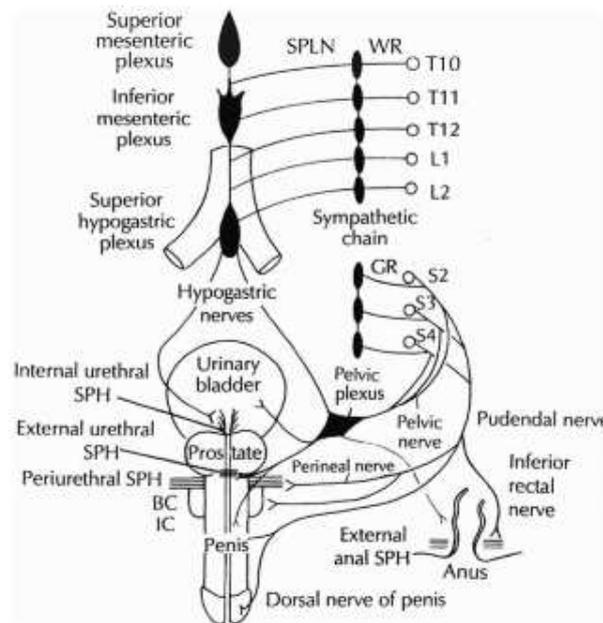


Figure 1.4 – L'innervation de la vessie chez l'homme [Rob08].

c Les réseaux neuronaux

Concernant la commande de la vessie, on peut considérer deux cas distincts : la continence et la miction [dG06] (figure 1.5).

La continence : Pour assurer la continence, les voies sympathiques inhibent la contraction du détrusor et maintiennent contracté le sphincter lisse. Il est aussi possible d'utiliser les voies somatiques pour contracter le sphincter strié. Les voies parasympathiques sont inhibées. Sur les voies afférentes, il y a une faible activité sur le nerf pelvien venant du remplissage de la vessie. Les fibres afférentes menant au sphincter strié peuvent être actives aussi en cas de contraction volontaire.

La miction : Lors de la miction, il y a activation des voies parasympathiques qui commandent le détrusor et inhibent le sphincter lisse et les voies sympathiques. L'activité afférente se trouve principalement sur le nerf pelvien. Elle est due à la stimulation des récepteurs de l'urètre par le flux de l'urine.

Un autre circuit réflexe à prendre en compte est celui lié à l'activité sexuelle. En effet, la stimulation des voies efférentes liées aux organes génitaux (principalement contenues dans le nerf pudendal) inhibe la contraction du détrusor, dans le but d'em-

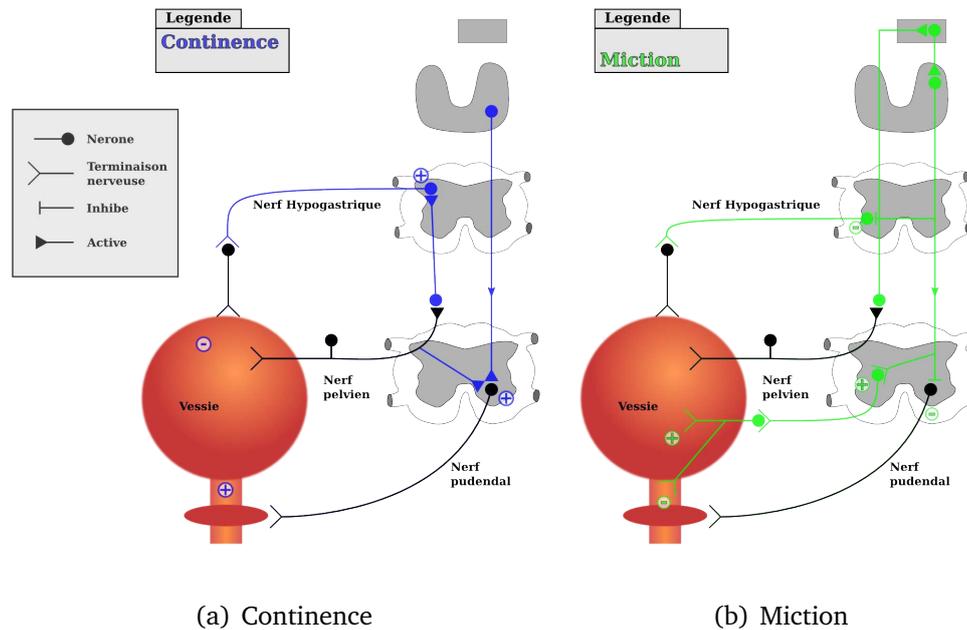


Figure 1.5 – Principales boucles réflexes contrôlant la vessie.

pêcher la miction.

1.2 Pathologies du contrôle de la vessie

Les troubles neurologiques de la vessie peuvent être dus à une lésion de la moelle épinière. Il y a alors perte des sensations et du contrôle volontaire des zones dont l'innervation s'effectue sous la lésion. S'il subsiste certaines sensations ou un contrôle partiel de ces zones on parle alors de lésion incomplète. Selon la hauteur de la lésion on parle de paraplégie — les membres inférieurs sont paralysés — ou tétraplégie — les quatre membres sont touchés. La spina bifida, une malformation de la colonne vertébrale, la sclérose en plaque ou une tumeur au niveau du S.N.C. peuvent aussi être la cause de tels troubles.

1.2.1 Troubles urinaires neurologiques

Dans le cas d'une lésion complète de la moelle épinière, les neurones sous-lésionnels restent fonctionnels ; les différents réflexes contrôlant la vessie sont généralement toujours présents. Cependant ils ne sont plus régulés par le cerveau. Il n'y a plus d'action

volontaire possible – se retenir – ni d’information sensitive remontant au cerveau – l’envie d’uriner. Il faut donc pallier ces pertes, par exemple en effectuant la vidange de la vessie à intervalles réguliers et en apprenant au patient à reconnaître des signes secondaires indiquant son remplissage. Le manque de régulation des réflexes peut entraîner

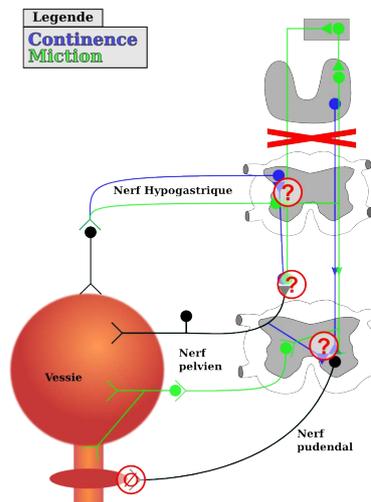


Figure 1.6 – Troubles de la commande du système urinaire après lésion de la moelle épinière.

plusieurs troubles distincts, combinés ou non selon les individus.

Nous ne nous intéresserons ici qu’aux principaux troubles induits par une déficience du S.N.C. laissant le système urinaire intact. Il existe de nombreuses autres pathologies du système urinaire. Elles sortent cependant du cadre des travaux exposés ici et ne seront donc pas abordées.

La suractivité de la vessie, ou plus précisément du réflexe mictionnel (Neurogenic Detrusor Overactivity), provoque le déclenchement de celle-ci de façon trop fréquente et pour des volumes d’urine faibles. Elle peut causer des fuites et limiter la capacité de la vessie, obligeant à augmenter la fréquence de la miction. Cela entraîne une perte d’autonomie et de confort de vie.

La dysnergie entre le sphincter lisse et le détrusor : le sphincter ne se relâche plus lors de la contraction du détrusor ce qui contrarie la miction. La pression peut alors augmenter au-delà de la normale et peut entraîner un reflux d’urine vers les reins.

En cas d'infection urinaire ce reflux peut propager l'infection aux reins et rapidement mettre en danger la vie du patient.

1.2.2 Traitements existants

Les travaux présentés ici se concentrent sur les moyens de pallier les troubles du système urinaire d'origine neurologique.

Le sondage est la solution généralement adoptée pour obtenir la vidange de la vessie. On introduit une sonde par l'urètre jusque dans la vessie pour permettre l'écoulement de l'urine. L'auto-sondage est préféré pour des raisons d'autonomie et pour limiter les risques de contamination extérieure.

Cependant le sondage peut être douloureux pour les patients ayant des sensations urétrales. Des passages en force répétés du sphincter clos peuvent entraîner des blessures rendant le sondage difficile et augmenter les risques d'infection. De plus, c'est une pratique contraignante et particulièrement complexe pour les femmes, une dérivation urinaire continente est souvent préférée.

La médication : Pour la suractivité, les traitements sont souvent pharmacologiques, basés sur des molécules inhibant la contraction du détrusor. Il s'agit le plus souvent d'agents anti-muscariniques. La muscarine est un neurotransmetteur intermédiaire dans la contraction du détrusor. Une autre possibilité est l'injection de toxine botulique dans le détrusor qui paralyse celui-ci pour une durée prolongée. La muscarine joue aussi un rôle dans la production de salive et la fonction intestinale. Les agents l'inhibants influent donc aussi sur ces fonctions. Ces effets secondaires entraînent souvent l'arrêt des traitements. Les injections de toxine botulique doivent être renouvelées régulièrement pour être efficaces et éliminent toute contraction du détrusor, normale ou due à la suractivité.

La chirurgie : Elle apporte d'autres solutions contre la suractivité [Rij04] :

- la radicotomie des racines sacrées dorsales. En sectionnant les racines dorsales aux niveau des vertèbres S3/S4, on interrompt les réflexes gérés à ce niveau en supprimant leur entrée.

- la myectomie du détrusor, qui consiste en l’ablation d’une partie du détrusor créant une zone acontractile sur la vessie. Cela limite l’effort pouvant être généré et donc la pression.
- l’augmentation de la capacité de la vessie par cystoplastie. Cette opération cible généralement la zone d’implantation des uretères ou du col vésical. En augmentant la capacité on espace les mictions et retarde les risques de surpression.

Cependant toutes ces techniques sont irréversibles et constituent des procédures assez lourdes. De plus la radicotomie entraîne généralement la perte des autres réflexes gérés au niveau sacré : érection, défécation, éjaculation. . .

La Stimulation ÉlectroFonctionnelle (SÉF) : Le principe de la SÉF est d’appliquer un courant électrique de faible intensité au niveau des nerfs ou des muscles pour rétablir une fonction déficiente. Dans le cas de la stimulation nerveuse, une électrode est placée au contact du nerf. En traversant le nerf le courant électrique délivré par l’électrode entraîne la génération de potentiels d’action sur les fibres nerveuses. Ces potentiels se propagent ensuite normalement amenant contractions musculaires ou sensations selon les fibres stimulées. Un autre principe de stimulation est la neuromodulation. Il s’agit ici de stimuler les voies afférentes pour agir sur les circuit neuronaux réflexes en interférant avec les afférences naturelles.

Les neuroprothèses de SÉF peuvent apporter une solution complémentaire pour la miction ou la gestion de la suractivité de la vessie. La neuroprothèse vise à remplacer l’activation nerveuse défaillante, soit pour contracter le détrusor et permettre la miction ; soit pour inhiber les contractions réflexes de celui-ci et assurer la continence à basse pression. Cependant les neuroprothèses actuelles nécessitent souvent une radicotomie pour être pleinement efficaces, perdant alors un de leurs principaux avantages. De plus le gain fonctionnel pour le patient est variable suivant sa condition et le système utilisé.

1.3 État de l’art des neuroprothèses dédiées à la vessie

À l’heure actuelle, seuls deux systèmes implantés sont commercialement disponibles. L’implant Finetech-Brindley permet d’obtenir une miction en appliquant une stimulation électrique au niveau des racines sacrées de façon intermittente. Le système InterStim de Medtronic permet, quant à lui, de réaliser une neuromodulation au niveau

des racines sacrées pour traiter la suractivité. Cependant, comme nous le verrons, ces systèmes présentent des limites importantes.

1.3.1 Systèmes commercialisés

a Finetech-Brindley

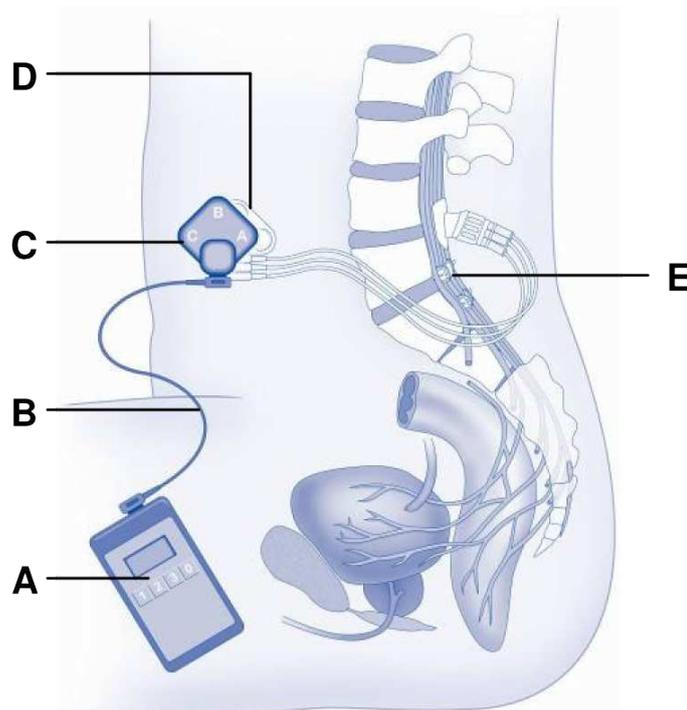


Figure 1.7 – Vue d'ensemble de l'implant Finetech-Brindley : A) Contrôleur externe, B) Câble, C) Transmetteur, D) Récepteur et générateur d'impulsion, E) Électrodes. (©Finetech)

L'implant Finetech-Brindley vise à rétablir la miction chez des patients atteints de troubles neurologiques de la vessie par la stimulation électrique des racines sacrées.

Le système est composé d'électrodes placées autour des racines sacrées - intra ou extra-duralement. Ces électrodes sont reliées à un générateur de stimuli placé sous la peau du patient. Celui-ci reçoit les signaux de commande émis par le contrôleur externe via une liaison inductive. Le contrôleur génère la stimulation électrique en fonction du programme sélectionné par le patient et des paramètres définis par le clinicien. Il embarque aussi l'énergie nécessaire à la stimulation qui est transmise au générateur sous-cutané par induction, il n'y a pas de source d'énergie implantée.

| Paramètre | Valeur typique |
|---------------|----------------|
| I (mA) | 5-20 |
| PW (μ s) | 100 |
| F (Hz) | 25-30 |
| Ton (s) | 3 |
| Toff (s) | 6 |

Table 1.1 – Paramètres de la stimulation intermittente d’après [BPR82] et [Rij04].

La miction est obtenue en stimulant les racines sacrées ventrales (S2 à S5) de façon intermittente. Ces racines ne contiennent que des fibres motrices. Cette stimulation est constituée de deux phases se répétant. Lors de la première, les fibres parasympathiques et somatiques sont activées ensemble, on obtient donc la contraction simultanée du détrusor et du sphincter strié. La pression vésicale augmente alors rapidement. La deuxième phase est une phase de repos. Le sphincter strié se relâche rapidement à l’arrêt de la stimulation, alors que la contraction du détrusor se poursuit quelques instants (quelques dixièmes de secondes contre plusieurs secondes). Lorsque la résistance du sphincter est dépassée par la pression intravésicale l’urine peut alors s’écouler. La miction a lieu jusqu’à la prochaine phase de stimulation entraînant la contraction des muscles [BPR82].

La miction intermittente est un inconvénient du système qui peut entraîner une élévation anormale de la pression pendant les phases de stimulation. De plus, l’implant ne gérant pas les problèmes de suractivité, son utilisation est très souvent couplée avec la section des racines sacrées dorsales. Celle-ci entraîne la perte irréversible des éventuelles sensations et des autres réflexes pouvant être fonctionnels (érection, éjaculation, défécation). C’est une des causes principales de rejet de cette solution par les patients.

b Medtronic Interstim

Le système Medtronic Interstim est un implant de neuromodulation des racines sacrées conçu pour répondre à de nombreux troubles neurologiques de la vessie. Il est en particulier utilisé pour contrer la suractivité.

La neuromodulation consiste en l’application d’une stimulation de faible amplitude afin d’inhiber la transmission des informations afférentes de la vessie. Il est ainsi pos-



Figure 1.8 – Famille de systèmes Interstim (©Medtronic).

sible de bloquer le réflexe hyperactif [KKC⁺02]. La neuromodulation agit comme une radicotomie mais est complètement réversible, donc les fonctions réflexes sont préservées. Le système InterStim de Medtronic permet de réaliser une neuromodulation au niveau des racines sacrées. Utilisé de façon bilatérale, il permet de lutter efficacement contre la suractivité de la vessie. Généralement, une électrode est placée au niveau de S3 de façon à stimuler la racine dorsale (contenant les fibres nerveuses afférentes). Cependant le site de stimulation peut varier d'un patient à un autre. L'électrode est ensuite reliée à un boîtier sous cutané contenant le stimulateur et une batterie. Celle-ci peut alimenter le système pendant 5 ans avant de devoir être remplacée. Un contrô-

| Paramètre | Valeur typique |
|---------------|----------------|
| I (mV) | 1-10 |
| PW (μ s) | 16-256 |
| F (Hz) | 15 |
| Ton (s) | 50 |
| Toff (s) | 50 |

Table 1.2 – Paramètres de la neuromodulation d'après [RL05] et [KKC⁺02].

leur externe permet au praticien de configurer l'implant et au patient d'en gérer le fonctionnement.

Ce système apporte une solution pertinente aux problèmes de suractivité de la vessie, particulièrement chez les patients résistants aux traitements médicamenteux. Cependant les critères d'indication et de succès de l'implantation varient d'une étude à l'autre, et demandent donc à être étudiés de manière approfondie [RDN⁺03].

1.3.2 Évolutions

a Neuromodulation et miction

Une évolution logique de ces systèmes serait de les regrouper pour traiter la suractivité de la vessie et induire la miction avec un seul et même implant, car dans de nombreux cas les deux problèmes coexistent. Un système combiné permettrait d'éviter la radicotomie en la remplaçant par la neuromodulation.

Les travaux de Kirkham et al. [KKC⁺02] ont montré la possibilité de réaliser une neuromodulation efficace à la place de la radicotomie chez des patients utilisant un implant Finetech-Brindley. Appliquée de façon continue ou conditionnelle, elle permet de limiter la suractivité du détrusor tout en préservant les autres réflexes. Pour la miction le fonctionnement standard de l'implant a été utilisé. Il permet d'obtenir la pression intravésicale nécessaire à la miction.

Cependant, chez certains patients la dyssynergie entre le détrusor et le sphincter externe ne permet pas la vidange complète de la vessie. Il faut donc aussi traiter cet aspect pour obtenir une miction artificielle de qualité.

b Miction continue

Une autre évolution possible concerne la miction. Plusieurs techniques ont été développées pour remplacer la miction intermittente. Ces techniques visent à ne stimuler que les fibres nerveuses parasympathiques, évitant donc la contraction antagoniste du sphincter strié. Ceci permet d'obtenir une miction plus efficace et naturelle. Ces méthodes de stimulation sélective seront décrites en détail dans le chapitre 4.

Le blocage anodal : Cette méthode se base sur le phénomène d'hyper-polarisation des fibres nerveuses. Lorsqu'un axone est suffisamment hypo-polarisé, un potentiel

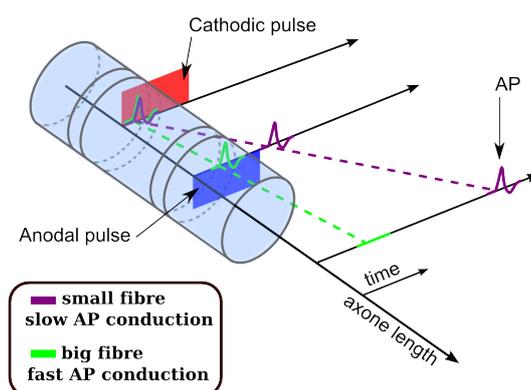


Figure 1.9 – Principe du blocage anodal.

d'action est généré, au contraire s'il est hyper-polarisé, la transmission de l'influx nerveux est impossible. Or, lors d'une stimulation bipolaire d'un nerf, celui-ci est hypo-polarisé sous la cathode et hyper-polarisé sous l'anode.

Le seuil de blocage par hyper-polarisation est plus élevé que celui de stimulation pour une fibre donnée et il augmente avec le diamètre de celle-ci. Il est donc possible de trouver des paramètres pour l'impulsion de stimulation (largeur et intensité) qui entraineront la stimulation des fibres de petit diamètre tout en bloquant les fibres de diamètre plus important. Ceci peut être appliqué à notre cas pour stimuler les fibres parasympathiques associées à la contraction du détrusor tout en bloquant les fibres somatiques associées à celle du sphincter strié. Rijkhoff et al. [RWvKD98] ont montré la possibilité de mettre en œuvre la technique du blocage anodal pour la miction lors de tests per-opératoires pendant l'implantation d'un système Finetech/Brindley.

En utilisant une électrode tripolaire asymétrique il serait possible d'être sélectif non seulement selon le diamètre des fibres mais aussi selon le sens de conduction. Il serait alors possible de bloquer soit totalement, soit partiellement le sens afférent ou efférent. Cependant cette méthode nécessite un matériel adéquat pour être pleinement efficace. Il faut également maîtriser la géométrie de l'électrode et disposer d'un stimulateur capable de générer des signaux précis en temps et en amplitude.

Le blocage Haute-Fréquence (HF) : Pour cette méthode la stimulation est constituée de deux signaux superposés : le signal de stimulation classique (quelques dizaines de hertz) et un signal haute-fréquence (quelques centaines de hertz) pour le blocage [ZRdGT06]. Ce dernier a pour but d'empêcher la conduction de l'influx ner-

veux sur les fibres de gros diamètre (ici, les fibres somatiques innervant le sphincter). Le mécanisme physiologique derrière ce blocage n'est pas clairement identifié, cependant il s'agit d'un phénomène local. Cette technique a une mise en œuvre relativement simple, indépendante du type d'électrode. Elle peut être réalisée à l'aide de créniaux biphasiques. Cependant, la fréquence importante du signal de blocage entraîne une plus grande consommation d'énergie, ce qui est critique dans une application implantée.

c Approche chirurgicale

Une autre possibilité est de faire évoluer non pas le système implanté mais la procédure même d'implantation. En effet, la pose d'un implant est une procédure lourde entraînant une récupération longue et des risques pour le patient.

Classiquement, la mise en place des électrodes sur les racines sacrées se fait par le dos et la récupération post-opératoire doit donc s'effectuer alité. Elle est particulièrement longue du fait de la laminectomie généralement pratiquée – retrait d'une partie des vertèbres pour atteindre le canal rachidien. Or une telle immobilité peut être particulièrement néfaste entraînant des problèmes circulatoires et d'escarres. De plus, cette procédure n'est pas toujours réalisable. C'est particulièrement le cas pour les patients atteints de spina bifida, ayant subi l'explantation d'un précédent implant du même type ou ayant des fixations au niveau des vertèbres sacrées.

Une méthode d'implantation par voie laparoscopique, telle que la méthode LION [Pos09], permet de s'affranchir de ces inconvénients majeurs. Il n'y a pas d'atteinte osseuse ; la récupération est donc rapide et présente moins de risques. Le placement des électrodes hors de la dure-mère permet d'appliquer cette méthode à de nombreux patients pour qui la procédure standard n'est pas envisageable. Elle permet aussi de réduire les risques induits par le passage de cette barrière. Huit patients atteints d'une lésion complète de la moelle épinière au niveau thoracique ont subi la procédure [Pos09]. L'hospitalisation post-opération a duré trois à cinq jours, sans complication. L'implant a permis chez six personnes d'obtenir une miction efficace. Pour les deux autres, la stimulation per-opératoire n'a montré aucune réponse des racines sacrées, et l'implantation n'a pas eu lieu.

1.3.3 Systèmes en développement

a de Groat Pittsburgh

Les travaux menés par de Groat et al. portent sur une alternative à la stimulation des racines sacrées : la stimulation intraspinale. Il s'agit de stimuler directement les neurones responsables de la contraction du detrusor dans la colonne vertébrale à l'aide d'une micro-électrode. Des études sur l'animal montrent la possibilité d'obtenir une élévation de la pression intravesicale ou intraurethrale suivant le site de stimulation (ref). Une miction efficace n'a cependant pas pu être obtenue. Cette approche est prometteuse pour le rétablissement de la miction mais n'apporte pas de solution au problème d'hyperreflexie à l'heure actuelle. De plus, l'approche chirurgicale est particulièrement invasive (ouverture de la dure-mère...).

b Polystim Montréal

Approche retenue Ces travaux s'articulent autour de la conception d'un implant regroupant deux fonctions : neuromodulation continue et stimulation ponctuelle pour la miction [MSB06]. Ils les réalisent en stimulant les racines sacrées dans les deux cas.

Les deux stimulations sont générées de façon distincte dans l'implant puis délivrées via la même électrode bipolaire. Pour la miction le signal est contrôlé par un FPGA (Field-Programmable Gate Array, circuit logique programmable) à partir de données transmises depuis le contrôleur externe. L'énergie nécessaire est fournie par induction depuis le contrôleur externe (figure 1.10(a)). Pour obtenir la contraction du detrusor en limitant la réponse du sphincter strié le système utilise la méthode du blocage HF.

Le FPGA sert aussi à la configuration du circuit gérant la neuromodulation : un microcontrôleur PIC. Celui-ci est alimenté par une batterie rechargeable lui permettant d'effectuer la stimulation en l'absence de source d'énergie extérieure.

Résultats présentés Un prototype d'implant a été réalisé suivant l'approche définie ci-dessus. Ce système ne gère qu'une seule électrode, cependant une version bi-canaux a aussi été développée [MS07]. L'implant bi-canaux est de taille nettement plus réduite, mais les fonctions de neuromodulation et la batterie en sont absentes (figure 1.10). Des expérimentations animales ont été effectuées à l'aide de ces stimulateurs. Elles montrent la faisabilité du blocage HF pour une stimulation sélective des racines sacrées [MES⁺08]

| Paramètre | Valeur typique |
|---------------|----------------|
| I (mA) | 1-2 |
| PW (μ s) | 3.3-210 |
| F (basse, Hz) | 30 |
| F (haute, Hz) | 1000 |

Table 1.3 – Paramètres de la stimulation d’après Mounaim et al. [MS07, MES⁺08].

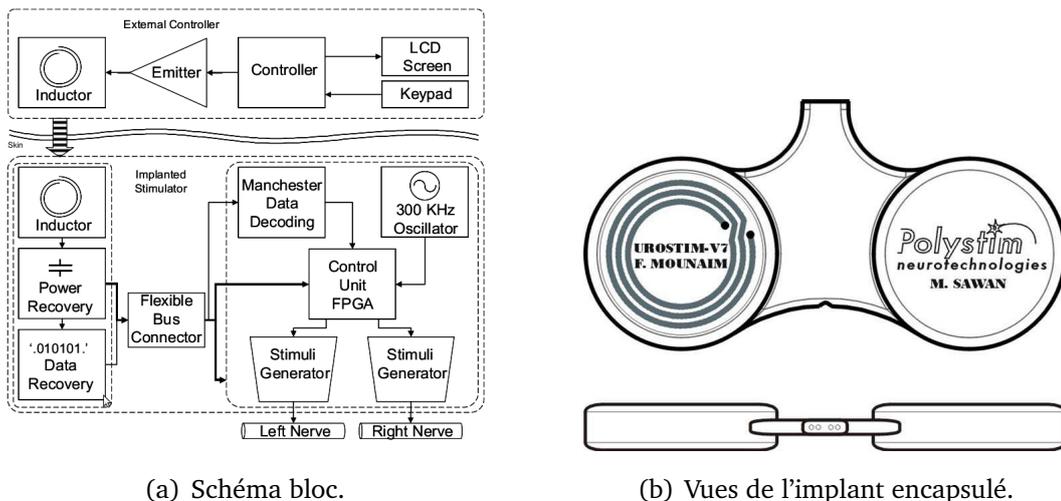


Figure 1.10 – Implant développé (d’après [MS07]).

c CaseWestern Cleveland

Approche retenue La stratégie retenue ici tranche nettement avec les implants existants. La contraction du détrusor n’est pas obtenue par la stimulation des fibres éférentes au niveau des racines sacrées mais par celle des fibres afférentes du nerf pudendal (figure 1.5). Ces fibres innervent les récepteurs sensitifs présents dans l’urètre et sensibles à l’écoulement de l’urine. Ces capteurs initient un réflexe de vidange de la vessie — il prolonge la miction tant que la vessie ne s’est pas vidée, et donc tant que l’écoulement a lieu. La stimulation vise à activer ce réflexe pour obtenir une miction la plus naturelle possible [BGB08].

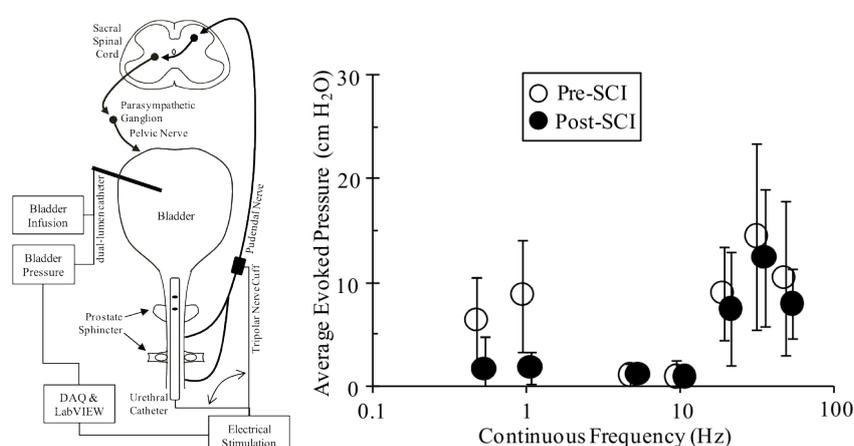
Le signal de stimulation est composé de courts trains d’impulsions répétés à basse fréquence. Cette configuration vise à se rapprocher au plus près des signaux générés par les neurones sensitifs pour activer la boucle réflexe de façon optimale [BBG08].

Il est aussi possible d’activer cette boucle réflexe par une stimulation à l’aide une

| Paramètre | Valeur typique |
|---------------|--|
| I (mV) | 1-10 |
| PW (μ s) | 200 |
| F | train de 5 impulsions à 200Hz répétées à 2Hz |

Table 1.4 – Paramètres de la stimulation d'après Bruns et al. [BBG09].

électrode sur un cathéter intra-urétral [BBG09]. Cette méthode est très peu invasive et peut donc constituer un outil de diagnostic et de test de premier choix. Cependant, le placement de l'électrode ne permet pas une utilisation chronique. Pour celle-ci, seule la stimulation du nerf pudendal via un système implanté est retenue.



(a) Schéma global des expérimentations (b) Pressions évoquées par la stimulation du nerf pudendal.

Figure 1.11 – Mise en œuvre expérimentale de la stimulation réflexe de la vessie, d'après [BGB08].

Résultats présentés Cette approche se base sur un ensemble important d'expérimentations animales la validant dans son ensemble. Elles couvrent aussi bien la stimulation du nerf pudendal (figure 1.11(b)) que la stimulation intra-urétrale. Dans les deux cas, les essais ont eu lieu avant et après section de la moelle épinière. Montrant la possible application de cette technique chez des patients paraplégiques, mais aussi les différences des réponses réflexes induites par la lésion.

d DEMAR - MXM

Il s'agit des travaux développés dans l'équipe où a été préparée cette thèse.

Approche retenue L'approche choisie est la stimulation des racines sacrées pour la miction et pour contrer la suractivité. Pour la miction deux méthodes de sélectivité sont proposées conjointement : le blocage anodal et l'utilisation d'électrodes multipolaires. Du point de vue chirurgical, le système a été pensé pour s'adapter à la procédure LION (voir section c). Il s'agit d'un système réparti, constitué d'un réseau d'implants et d'un

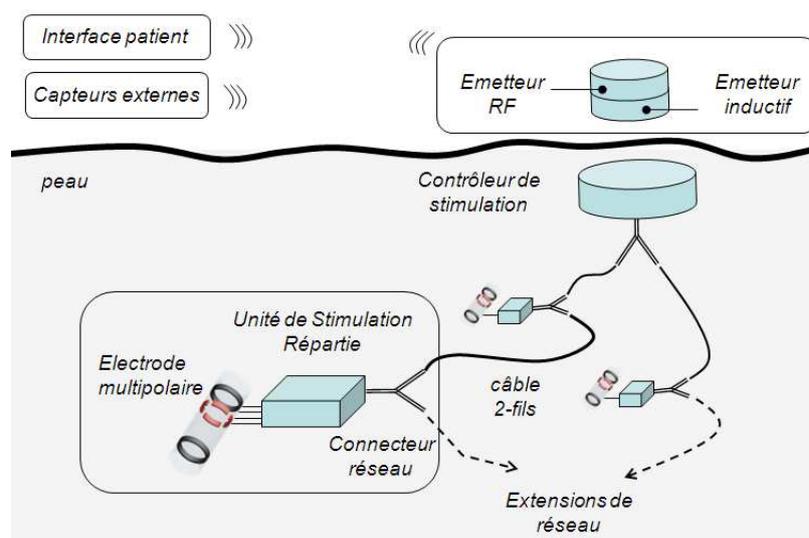


Figure 1.12 – Schéma général de l'architecture de stimulation SENIS [AGS09].

contrôleur (architecture SENIS, figure 1.12). Chaque unité de stimulation est générique et intègre l'électronique nécessaire au plus près de l'électrode. Les unités de stimulation sont capables de générer une stimulation complexe sur une électrode multipolaire en fonction des instructions envoyées par le contrôleur. Ces instructions n'ont besoin d'être transmises qu'à l'initialisation du profil de stimulation. L'unité peut ensuite fonctionner de façon autonome. Le système peut être étendu a posteriori simplement en ajoutant une ou plusieurs unités et en les connectant à celles déjà en place.

Résultats présentés Ces travaux ont entraîné la réalisation de prototypes sous forme de stimulateurs de table [AGS07]. L'ensemble des expérimentations présentées dans les chapitres 3 et 4 ont été réalisées à l'aide de la première génération de prototype.

1.4 Problématique

La problématique à laquelle nous tenterons de répondre dans cette thèse est double. Nous avons dans un premier temps besoin d'améliorer nos connaissances sur le système urinaire inférieur pour le modéliser et le contrôler. Et dans un second temps, il était nécessaire de résoudre le problème du recrutement des fibres parasympathiques.

La vessie est un système biologique complexe. La contraction du détrusor est bien plus difficilement observable que dans le cas des muscles striés : pas de mouvement ou de force mesurable aisément, pas de signal EMG enregistrable chez l'Homme. De plus, les méthodes de stimulation du détrusor sont pour la plupart invasives limitant ainsi les possibilités d'expérimentation. Pour contourner ces contraintes, nous avons décidé de modéliser le fonctionnement de la vessie, et plus particulièrement du détrusor. L'entrée du modèle doit être la stimulation électrique pour représenter l'utilisation de neuroprothèses. Le modèle permet de simuler et valider les stratégies de commande envisagées faisant appel aux neuroprothèses. De plus, nous souhaitons réaliser un modèle de connaissances, ses paramètres doivent donc être porteurs de sens, pour en retirer des informations sur le fonctionnement du système réel et permettre son utilisation pour le diagnostic. Dans ce but, le modèle part de la chimie du muscle jusqu'à l'uro-dynamique.

Pour obtenir une miction efficace, il est primordial d'activer le détrusor indépendamment du sphincter strié. Il faut donc pouvoir recruter les fibres parasympathiques uniquement. Des stratégies de stimulation sélective sont alors nécessaires. Pour pouvoir étudier et simuler ces stratégies, il nous faut connaître précisément l'effet de chacune sur le nerf. Un modèle du champ électrique généré par les électrodes permet d'évaluer la sélectivité spatiale de celles-ci. Ensuite, en simulant l'activation des fibres par ce champ et l'éventuelle propagation des potentiels d'action, il est possible d'explorer des méthodes de sélectivité en fonction du type de fibres — telles que les blocages HF ou anodal.

La suite du manuscrit s'organise donc autour de trois chapitres principaux. Le premier présente notre contribution à la modélisation de la vessie pour la SÉF. Il est suivi par l'exposé des validations effectuées sur ce modèle. Dans le dernier chapitre, nous exposons notre contribution à la modélisation du recrutement sélectif. Nous conclurons par une synthèse des contributions apportées.

Références bibliographiques

- [AA04] K.-E. ANDERSSON et A. ARNER : Urinary bladder contraction and relaxation : physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 84(3):935–986, Jul 2004.
- [AGS07] D. ANDREU, D. GUIRAUD et G. SOUQUET : Stimulation électrofonctionnelle : vers une architecture distribuée de stimulation neurale. *RS-JESA : Journal Européen des Systèmes Automatisés, Robotique et Handicap*, 41:159–177, 2007.
- [AGS09] D. ANDREU, D. GUIRAUD et G. SOUQUET : A distributed architecture for activating the peripheral nervous system. *Journal of Neural Engineering*, 6(2):026001 (18pp), 2009.
- [BBG08] T. M BRUNS, N. BHADRA et K. J GUSTAFSON : Variable patterned pudendal nerve stimuli improves reflex bladder activation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 16(2):140–148, Apr 2008.
- [BBG09] T. M BRUNS, N. BHADRA et K. J GUSTAFSON : Intraurethral stimulation for reflex bladder activation depends on stimulation pattern and location. *Neurourol Urodyn*, Mar 2009.
- [BGB08] T. M BRUNS, K. J GUSTAFSON et N. BHADRA : Reflex bladder activation via pudendal nerve and intraurethral stimulation depends on stimulation pattern and location. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008:2760–2763, 2008.
- [BPR82] G. S. BRINDLEY, C. E. POLKEY et D. N. RUSHTON : Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia. *Paraplegia*, 20(6):365–81, 1982.
- [dG06] W. C de GROAT : Integrative control of the lower urinary tract : preclinical perspective. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 2:S25–S40, Feb 2006.
- [JGD89] S. P. JOST, J. A. GOSLING et J. S. DIXON : The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat*, 167:103–15, 1989.
- [KKC⁺02] A. P S KIRKHAM, S. L. KNIGHT, M. D. CRAGGS, A. T M CASEY et P. J R SHAH : Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a finetech-brindley sacral posterior and anterior root stimulator. *Spinal Cord*, 40(6):272–281, Jun 2002.

- [MES⁺08] F. MOUNAIM, E. ELZAYAT, M. SAWAN, J. CORCOS et M.M. ELHILALI : New sacral neurostimulation strategy to enhance micturition in paraplegics : Acute dog experiments. In *IFESS 2008, 13th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, pages 22–24, 2008.
- [MS07] F. MOUNAIM et M. SAWAN : Miniature implantable system dedicated to bi-channel selective neurostimulation. In *Proc. IEEE International Symposium on Circuits and Systems ISCAS 2007*, pages 2072–2075, 2007.
- [MSB06] F. MOUNAIM, M. SAWAN et S. BEDARD : Implantable neuro-monitoring system dedicated to enhance the bladder functions. In *Proc. IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference BioCAS 2006*, pages 198–201, 2006.
- [Pos09] M. POSSOVER : The sacral lion procedure for recovery of bladder/rectum/sexual functions in paraplegic patients after explantation of a previous finetech-brindley controller. *J Minim Invasive Gynecol*, 16(1):98–101, 2009.
- [RDN⁺03] A. RUFFION, D. DEMBELE, C. N’GOI, N. MOREL-JOURNEL et A. LERICHE : [sacral root neuromodulation for the treatment of urinary incontinence reported to detrusor hyperactivity]. *Neurochirurgie*, 49(2-3 Pt 2):377–382, May 2003.
- [Rij04] N.J. RIJKHOFF : Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction : current status and future perspectives. *Childs Nerv Syst*, 20(2):75–86, Feb 2004.
- [RL05] A. RUFFION et A. LERICHE : Neuromodulation sacrée dans le traitement de l’incontinence urinaire. *e-mémoires de l’Académie Nationale de Chirurgie*, 4:49–52, 2005.
- [Rob08] M. M ROBERTS : Neurophysiology in neurourology. *Muscle Nerve*, 38(1): 815–836, Jul 2008.
- [RWvKD98] N.J. RIJKHOFF, H. WIJKSTRA, P.E. van KERREBROECK et F.M. DEBRUYNE : Selective detrusor activation by sacral ventral nerve-root stimulation : results of intraoperative testing in humans during implantation of a Finetech-Brindley system. *World J Urol*, 16(5):337–41, 1998.
- [ZRdGT06] X. ZHANG, J R ROPPOLO, W. C de GROAT et C. TAI : Mechanism of nerve conduction block induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(12 Pt 1):2445–2454, Dec 2006.

Chapitre 2

Modélisation des muscles de la vessie

2.1 Introduction

Les muscles sont les actionneurs du corps. Ils transforment l'énergie chimique présente dans leurs cellules en énergie mécanique. Ils sont extensibles et élastiques. La force générée par les muscles est dépendante de leur longueur ainsi que de la vitesse de contraction. Nous allons commencer par examiner la structure et le fonctionnement des muscles. Nous décrirons d'abord le cas plus connu des muscles squelettiques. Le cas des muscles lisses sera abordé ensuite en se basant sur les muscles squelettiques.

2.1.1 Les muscles squelettiques

Les muscles squelettiques génèrent les mouvements du corps. Ils font partie des muscles striés avec le muscle cardiaque et certains sphincters. Ces muscles sont appelés ainsi à cause des stries qu'ils présentent lorsqu'observés au microscope. De plus, les muscles squelettiques sont sous contrôle du système nerveux somatique. Leur contrôle volontaire est donc possible.

a Anatomie

Nous allons décrire ici le muscle en partant de sa structure macroscopique jusqu'à atteindre le moteur moléculaire de la contraction.

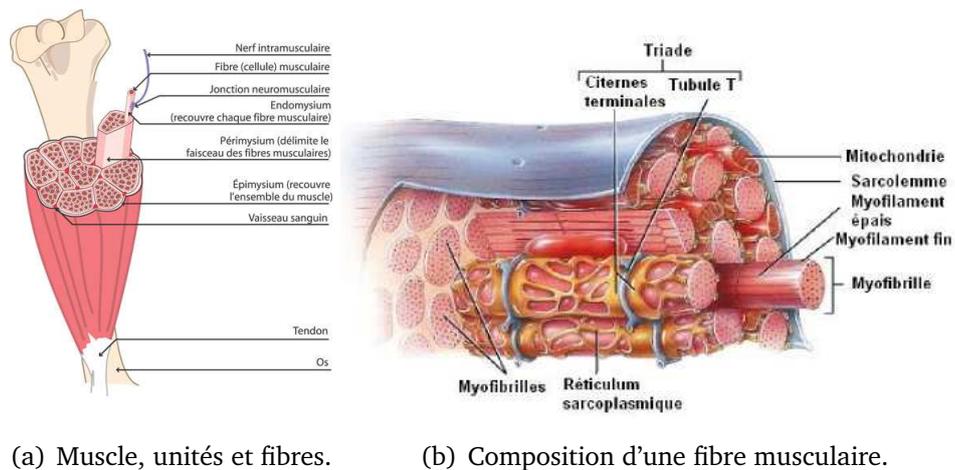


Figure 2.1 – Décomposition du muscle squelettique.

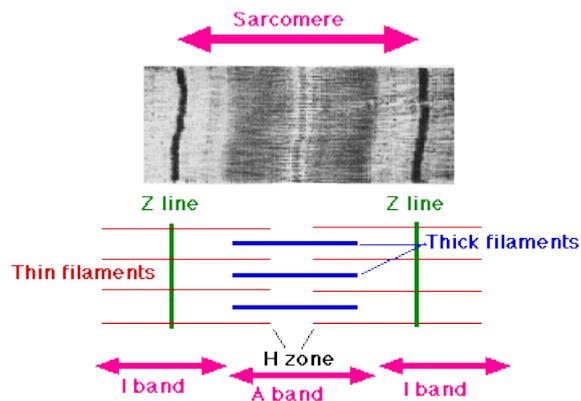


Figure 2.2 – Sarcomère d'un muscle squelettique.

Le muscle est constitué d'unités motrices. Chacune est contrôlée par un motoneurone unique, et peut donc être activée de manière isolée. La taille des unités motrices varie. Elles peuvent être constituées de quelques dizaines ou de centaines de fibres musculaires en parallèle (figure 2.1(a)). Une unité motrice constitue le quantum de force que peut générer un muscle.

Les fibres, entités cellulaires du muscle, sont de petit diamètre (quelques micromètres) mais sont de la longueur du muscle. Elles sont elles-mêmes formées de structures plus petites, les myofibrilles. Les myofibrilles courent sur toute la longueur de la fibre. Elles sont un assemblage d'unités cylindriques, les sarcomères. Sous microscope, on observe des stries sur les myofibrilles, ce sont elles qui ont donné le nom de muscle

strié.

C'est à l'échelle des sarcomères qu'apparaissent les protéines responsables de la contraction du muscle. En effet, les stries sont dues au recouvrement partiel des deux types de filaments de protéines constituant les sarcomères (figure 2.2). Le filament dit fin est composé principalement de molécules d'actine. On y trouve aussi la troponine et la tropomyosine. Le rôle de ces différentes molécules sera détaillé dans la section suivante. Le filament épais est, quant à lui, formé d'une chaîne de molécules de myosine.

C'est le déplacement relatif de ces filaments qui aboutit à la contraction du muscle.

b La contraction

Lorsque le potentiel d'action issu d'un motoneurone arrive au niveau des fibres de l'unité motrice, il se propage le long de la membrane de chaque fibre puis sur le réseau de tubulures T de celles-ci (figure 2.1(b)). Ce signal a pour effet d'ouvrir les canaux calciques de la membrane cellulaire, entraînant l'augmentation de la concentration de calcium dans les fibres. Le calcium active la troponine présente sur le filament fin. Celle-ci provoque un changement de configuration de la tropomyosine qui libère et active alors des sites sur la chaîne d'actine (figure 2.3). La tête des molécules de myosine peut alors s'accrocher sur les sites actifs de l'actine. Il y a ensuite libération de l'ADP (Adénosine DiPhosphate) présent sur la myosine qui est remplacé à nouveau par de l'ATP (Adénosine TriPhosphate). C'est l'hydrolyse de l'ATP qui va fournir l'énergie nécessaire au mouvement de la tête de myosine (figure 2.3 – 2). Ce mouvement va entraîner le glissement relatif des filaments fins et épais et donc le raccourcissement du muscle (figure 2.3 – 3).

Lors de la phase de repos, la concentration de calcium diminue et la tropomyosine reprend sa configuration initiale bloquant ainsi les sites d'accrochage de l'actine.

2.1.2 Les muscles lisses

Les muscles lisses sont principalement localisés dans les parois d'organes creux (vaisseaux sanguins, voies respiratoires, systèmes digestif et urinaire) ainsi que dans la peau et les yeux. Ils sont sous le contrôle du système nerveux autonome ; ils ne peuvent être contractés volontairement.

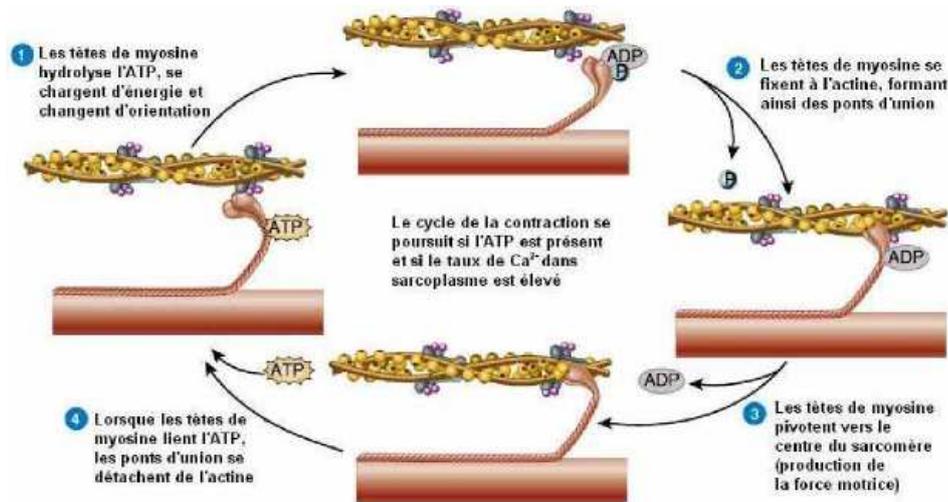


Figure 2.3 – Cycle des ponts entre actine et myosine (d'après [EM05]).

a Anatomie

Les cellules des muscles lisses sont fusiformes et nettement plus petites que celles des muscles striés ($20\text{-}500\mu\text{m}$ de long pour $2\text{-}10\mu\text{m}$ de diamètre). De plus, il n'existe pas de structures analogues aux sarcomères. On retrouve un appareil contractile formé de filaments fins et épais.

On peut classer les muscles lisses de deux manières : soit en terme de muscles multi-unitaires ou mono-unitaires, soit en phasiques ou toniques. Dans les muscles lisses multi-unitaires, chaque cellule est contrôlée individuellement par le système nerveux, comme une unité motrice. Cela permet d'obtenir une réponse graduelle. L'arrangement de ces cellules est assez chaotique. Les muscles mono-unitaires sont eux organisés en couches ou paquets de cellules ([APS05], figure 2.4(a)). Ici l'activation a lieu pour tout le muscle à la fois, au travers d'une innervation plus limitée et des jonctions entre les cellules. Les muscles lisses toniques ont une contraction lente mais peuvent maintenir un effort sur une durée prolongée. Les muscles phasiques présentent des temps de contraction et relaxation nettement plus courts. Cependant, les muscles lisses, même phasiques, ont une dynamique bien plus lente que celle des muscles striés.

Le détrusor est un muscle phasique mono-unitaire, cependant il présente certaines caractéristiques des muscles multi-unitaires (comme son innervation dense [AA04]).

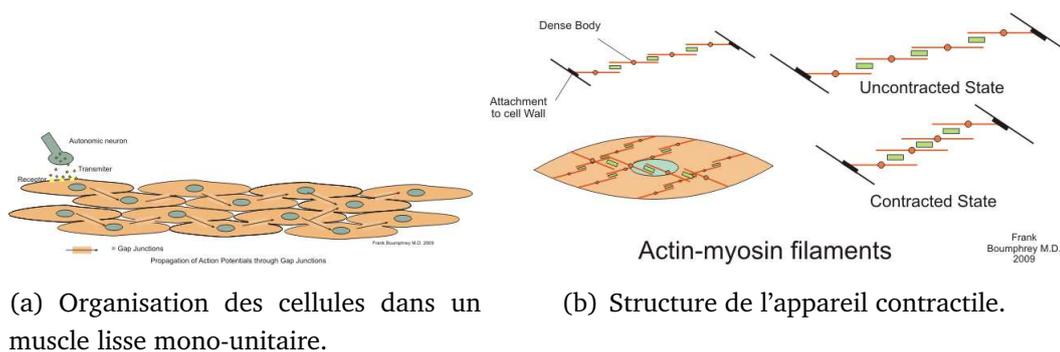


Figure 2.4 – Microstructure des cellules de muscle lisse.

b La contraction

Les mécanismes moléculaires de l'activation des muscles lisses sont mal connus [AA04]. Un point commun avec les muscles striés est le rôle central du calcium. Dans le cas des muscles lisses, l'étape limitante de l'activation semble être la phosphorylation de la myosine. Celle-ci est catalysée par la MLCK (Myosin Light Chain Kinase), elle-même activée par le complexe $[Ca^{2+} \text{ calmoduline}]$. Une autre particularité du muscle lisse est l'absence de troponine dans les filaments fins des muscles lisses. Une fois activée, la tête de myosine s'étend et s'accroche à un site libre sur la molécule d'actine. La paire actine/myosine attachée forme un pont. Ensuite la tête de myosine tourne, générant le mouvement. Finalement le pont se casse et le cycle se répète.

Pour expliquer la capacité des muscles lisses à maintenir un effort sans consommer d'énergie, l'hypothèse communément admise est celle d'un autre type de ponts entre actine et myosine : les *latch-bridges* [HM88]. Ils sont formés à partir de ponts classiques qui perdent leur groupe phosphate sans se rompre. Ces ponts étant alors plus difficiles à rompre, ils peuvent maintenir l'effort. Comme le pont ne cycle pas pendant ce temps, cela ne consomme pas de nouvelles molécules d'ATP.

2.2 État de l'art des modèles de muscles lisses

Avant de proposer un nouveau modèle de muscle lisse, il est important de connaître ceux existants ainsi que leurs limites. Ils proviennent majoritairement de l'étude de la biochimie du muscle lisse, domaine le plus actif dans la modélisation de ce type de muscles. Un autre domaine important par sa contribution est l'urologie, spécifiquement sur les modèles globaux de la vessie.

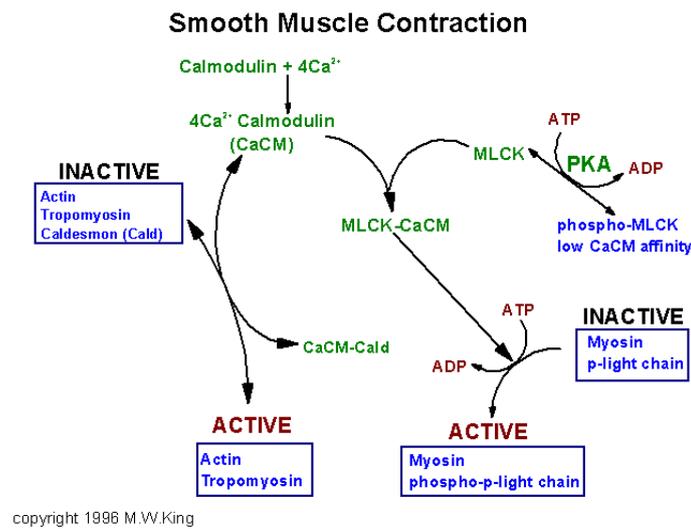


Figure 2.5 – Activation des muscles lisses.

2.2.1 Modèles de la dynamique du calcium

Parthimos et al. ont proposé un modèle des oscillateurs calciques dans les cellules musculaires artérielles [PEG99]. Ce modèle décrit l'évolution de plusieurs variables :

- la concentration intracellulaire de calcium $[Ca^{2+}]$,
- la concentration de calcium dans le reticulum sarcoplasmique $[Ca^{2+}]_{RS}$,
- le potentiel de la membrane cellulaire $v_{membrane}$,
- la probabilité que les canaux potassiques soient ouverts $p(K_{channels})$.

Pour ce faire, il décrit les flux ioniques au niveau de la membrane et du reticulum sarcoplasmique (figure 2.6). Le reticulum sarcoplasmique est une réserve inerte d'ions calcium présente dans les cellules musculaires. De plus, il prend en compte l'utilisation du calcium dans le modèle de latch-bridge de Hai & Murphy.

Koeningsberger et al. utilisent une définition similaire pour les différents courants et donc obtiennent des équations proches. Nous verrons donc l'aspect mathématique dans le paragraphe consacré à leur contribution ci-après.

La contribution de Koeningsberger et al. [KSL⁺04] est une extension du modèle de Parthimos et al. Elle décrit la dynamique du calcium dans une cellule musculaire par l'action de deux oscillateurs couplés : la concentration d'ions calcium dans la cellule $[Ca^{2+}]$ et le potentiel électrique de la membrane $v_{membrane}$. Ces travaux sont focalisés sur les muscles lisses vasculaires. Ils prennent en compte les stimulations électriques et chimiques (potentiel d'action et hormones). Ce modèle décrit aussi l'interaction entre

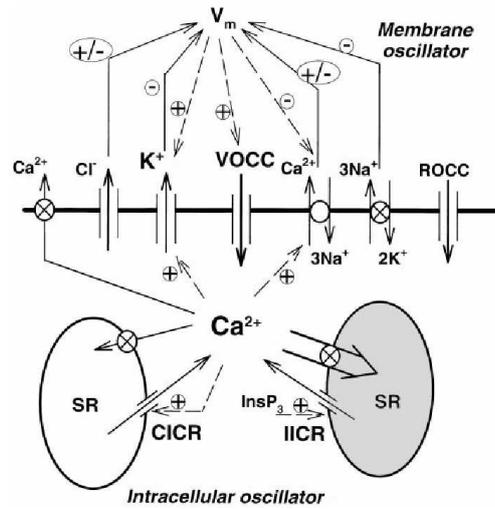


Figure 2.6 – Modèle d'oscillateurs couplés de Parthimos et al.

les cellules du muscle au travers de phénomènes de couplage et de synchronisation. Pour chaque cellule on peut écrire :

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = J_{IP3} - J_{VOCC} + J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{extrusion} + J_{leak} \quad (2.1)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{SR}}{dt} = J_{SRuptake} - J_{CICR} - J_{leak} \quad (2.2)$$

$$\frac{dv_{membrane}}{dt} = \gamma (-J_{Na/K} - J_{Cl} - 2J_{VOCC} - J_{Na/Ca} - J_K) \quad (2.3)$$

$$\frac{dp(K_{channels})}{dt} = \lambda(K_{activation} - p(K_{channels})) \quad (2.4)$$

On donne la description des différents termes (une table des paramètres est présente en annexe A) :

J_{IP3} (*InositolTriPhosphate*) Ce courant est lié à la synchronisation des oscillations du calcium par l'IP3.

$$J_{IP3} = F \frac{I^2}{K_r^2 + I^2} \quad (2.5)$$

J_{VOCC} (*Voltage Operated Calcium Channel*) Courant dû aux canaux calciques activés par le changement de potentiel de la membrane.

$$J_{vocc} = G_{Ca} \frac{v_{membrane} - v_{Ca1}}{1 + e^{(v_{membrane} - v_{Ca2})/R_{Ca}}} \quad (2.6)$$

$J_{Na/Ca}$ Courant résultant des échanges entre ions calcium et sodium.

$$J_{Na/Ca} = G_{Na/Ca} \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + C_{Na/Ca}} \quad (2.7)$$

$J_{SRuptake}$ Pompage du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

$$J_{SRuptake} = B \frac{[Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + C_b^2} \quad (2.8)$$

J_{CICR} (*Calcium Induced Calcium Release*) Libération de calcium induite par la concentration de calcium intracellulaire.

$$J_{CICR} = C \frac{[Ca^{2+}]_{SR}^2}{s_c^2 + [Ca^{2+}]_{SR}^2} \frac{[Ca^{2+}]^4}{c_c^4 + [Ca^{2+}]^4} \quad (2.9)$$

$J_{extrusion}$ Extraction du calcium par les pompes à ATPase.

$$J_{extrusion} = D[Ca^{2+}] \left(1 + \frac{v_{membrane} - v_d}{R_d} \right) \quad (2.10)$$

J_{leak} Fuite de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique.

$$J_{leak} = L[Ca^{2+}]_{SR} \quad (2.11)$$

$J_{Na/K}$ Action des pompes $Na^+ - K^+$ à ATP-ase

$$J_{Na/K} = F_{Na/K} \quad (2.12)$$

J_{Cl} Courant dû aux canaux chlorure.

$$J_{Cl} = G_{Cl}(v_{membrane} - v_{Cl}) \quad (2.13)$$

J_{K^+} Écoulement des ions potassium

$$J_{K^+} = G_K p(K_{channels})(v_{membrane} - v_K) \quad (2.14)$$

$K_{activation}$ Activation par la tension et le calcium des canaux K^+

$$K_{activation} = \frac{([Ca^{2+}] - c_w)^2}{([Ca^{2+}] - c_w)^2 + \beta \exp^{-[(v_{membrane} - v_{Ca3})/R_K]}} \quad (2.15)$$

La dynamique du calcium dans les cellules musculaires lisses est un point bien décrit de leur fonctionnement. Les modèles développés par Parthimos et al. puis Koeningsberger et al. correspondent à notre approche : un modèle visant à être porteur de sens dans son écriture autant que dans ses simulations.

2.2.2 Modèles d'attachement/détachement

Pour prendre en compte la capacité des muscles lisses à maintenir une contraction sans fatigue, Hai et Murphy ont émis l'hypothèse d'un second type de ponts avec la même capacité de production de force, mais une vitesse de détachement plus faible [HM88]. Ces ponts verrouillés (*latch bridge*) sont obtenus à partir des ponts classiques par déphosphorylation (perte d'acide phosphorique par l'action d'une enzyme). Ces ponts ne peuvent s'attacher directement, il faut passer par le stade de pont classique. Ce modèle

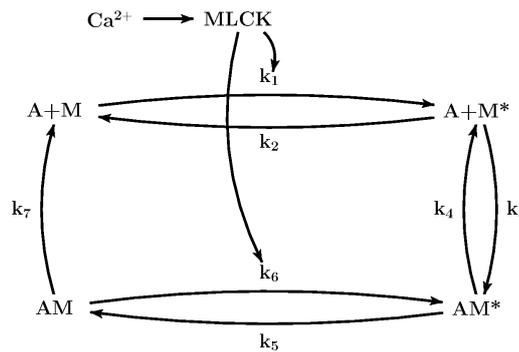


Figure 2.7 – Modèle de Hai & Murphy

décrit la cinétique des espèces chimiques intervenant dans la contraction du muscle :

A une molécule d'actine

M une molécule de myosine

M^* une molécule de myosine activée (adjointe d'un groupe phosphate)

AM^* un pont actine/myosine activée (cross-bridge)

AM un pont actine/myosine déphosphorylée (*latch-bridge*)

Les coefficients k_i sont les vitesses des réactions biochimiques. Ces différentes réactions sont représentées sur la figure 2.7. Dans le cas du muscle strié, seuls les états $A + M^*$ et AM^* sont considérés. Le passage de M à M^* est considéré instantané et l'état AM est spécifique au muscle lisse. Le modèle peut être résumé par le système d'équations cinétiques suivant :

$$\begin{aligned}
 [\dot{M}] &= k_7[AM] - k_1[M] + k_2[M^*] \\
 [\dot{M}^*] &= k_1[M] - (k_2 + k_3)[M^*] + k_4[AM^*] \\
 [\dot{AM}^*] &= k_3[M^*] - (k_4 + k_5)[AM^*] + k_6[AM] \\
 [\dot{AM}] &= k_5[AM^*] - (k_6 + k_7)[AM]
 \end{aligned} \tag{2.16}$$

Or (k_1, k_6) sont variables. C'est au travers de ces deux vitesses de réaction qu'est intro-

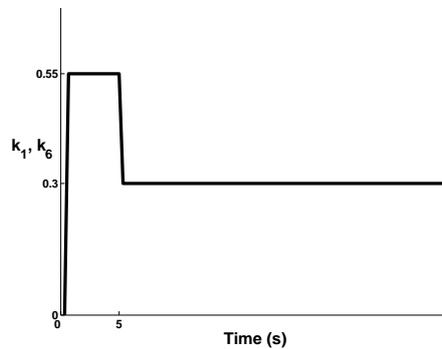


Figure 2.8 – Profil pour k_1, k_6 utilisé par Hai & Murphy.

duite l'activation du muscle avec un profil fixe (figure 2.8).

| | |
|-----------|---|
| Entrées : | k_1 et k_6 |
| Sorties | Fractions des ponts attachés et détachés ($M + M^*$ et $AM^* + AM$) |

Table 2.1 – Résumé des entrées/sorties du modèle de Hai et Murphy.

Le modèle de filaments glissants de Huxley (figure 2.9, [Hux57]) donne l'évolution de la fraction réelle des ponts attachés $(n(x, t))$:

$$\frac{dn(x, t)}{dt} = m(x, t)f(x) - n(x, t)g(x) \quad (2.17)$$

avec $m(x, t)$ la fraction des ponts non-attachés $m(x, t) = 1 - n(x, t)$.

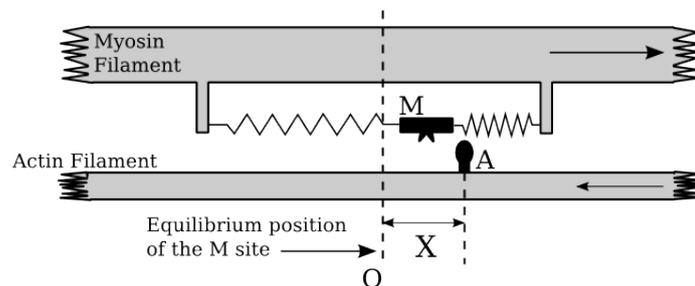


Figure 2.9 – Modèle de pont Actine/Myosine de Huxley

Les travaux de Yu et al. [YCC97] s'appuient sur ceux de Zahalak [Zah81]. L'approche de Zahalak, appliquée au muscle squelettique est de ne considérer que les premiers moments de la distribution de l'état des ponts (attachés ou non). Les moments d'ordre 0, 1 et 2 correspondent respectivement à la raideur (k_c), la force (F_c) et l'énergie de l'élément contractile du modèle macroscopique du muscle.

Yu et al. appliquent la même démarche que Zahalak, en modifiant les fonctions $f(x, t)$ et $g(x, t)$ (vitesse d'attachement et de détachement des ponts) en tenant compte du modèle de Hai & Murphy au travers de fractions des espèces chimiques. De plus, Yu et al. modifient l'expression de $m(x, t)$ pour faire apparaître la relation force/longueur ($\alpha(l_{CE})$) :

$$m(\xi, t) = \alpha(l_{CE})u_{01}(\xi) - n(\xi, t) \quad (2.18)$$

Cette expression intègre deux modifications principales :

- un changement de variable : $\xi = \frac{x}{h}$ pour normaliser x par rapport à h l'élongation maximum des ponts.
- la somme $n(\xi, t) + m(\xi, t)$ ne vaut plus 1 mais $\alpha(l_{CE}) (u_{01}(\xi))$ vaut 1 pour $\xi \in [0; l/h[$ et 0 en dehors).

La définition des fonctions $f(\xi, t)$ et $g(\xi, t)$ par Yu et al. est :

$$f(\xi, t) = \begin{cases} 0, & \xi < 0, \\ \gamma_0 f_1 \xi, & 0 < \xi < 1, \\ 0, & \xi > 1 \end{cases} \quad (2.19)$$

$$g(\xi, t) = \begin{cases} \gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2, & \xi < 0, \\ (\gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \xi, & 0 < \xi < 1, \\ (\gamma_1 d_1 g_1 + \gamma_2 d_3 g_2) + (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2)(\xi - 1), & \xi > 1 \end{cases} \quad (2.20)$$

avec c_i, d_i, f_i, g_i des constantes et :

$$\gamma_0 = \frac{[M^*]}{[M] + [M^*]} \quad ; \quad \gamma_1 = \frac{[AM^*]}{[AM] + [AM^*]} \quad ; \quad \gamma_2 = \frac{[AM]}{[AM] + [AM^*]}$$

C'est au travers de ces coefficients γ_i que Yu et al. font le lien avec le modèle cinétique de Hai et Murphy.

Zahalak donne la dérivée du moment d'ordre λ de $n(\xi, t)$ comme :

$$\dot{Q}_\lambda = \beta_\lambda - \phi_\lambda + \lambda u(t) Q_{\lambda-1} \quad (2.21)$$

avec

$$\begin{aligned}
 Q_{-1} &= 0 \\
 \beta_\lambda &= \int_{-\infty}^{\infty} \xi^\lambda f(\xi, t) d\xi \\
 \phi_\lambda &= \int_{-\infty}^{\infty} \xi^\lambda [f(\xi, t) + g(\xi, t)] n(\xi, t) d\xi
 \end{aligned} \tag{2.22}$$

Pour $n(\xi, t)$ gaussienne et les fonctions $f(\xi, t)$ et $g(\xi, t)$ vues plus haut, Zahalak obtient :

$$n(\xi, t) = \frac{Q_0}{q\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\xi-p)^2}{2q^2}} \tag{2.23}$$

$$p = \frac{Q_1}{Q_0}$$

$$q = \sqrt{\frac{Q_2}{Q_0} - \left(\frac{Q_1}{Q_0}\right)^2}$$

$$\beta_\lambda = f_1 \int_0^1 \xi^{\lambda+1} d\xi \tag{2.24}$$

$$\begin{aligned}
 \phi_\lambda &= g_2 Q_0 \int_{-\infty}^0 \frac{1}{q\sqrt{2\pi}} \xi^\lambda e^{-\frac{(\xi-p)^2}{2q^2}} d\xi \\
 &+ (f_1 + g_1) Q_0 \int_0^1 \frac{1}{q\sqrt{2\pi}} \xi^{\lambda+1} e^{-\frac{(\xi-p)^2}{2q^2}} d\xi \\
 &+ (g_1 + g_3) Q_0 \int_1^{\infty} \frac{1}{q\sqrt{2\pi}} \xi^{\lambda+1} e^{-\frac{(\xi-p)^2}{2q^2}} d\xi \\
 &- g_3 Q_0 \int_1^{\infty} \frac{1}{q\sqrt{2\pi}} \xi^\lambda e^{-\frac{(\xi-p)^2}{2q^2}} d\xi
 \end{aligned} \tag{2.25}$$

Après intégration, cette dernière donne :

$$\begin{aligned}
 \frac{\phi_0}{Q_0} &= g_2 J_0\left(-\frac{p}{q}\right) + (f_1 + g_1) \left[J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_1\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\
 &+ g_1 \left[p - J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] + g_3 \left[p - J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) - 1 + J_0\left(\frac{1-p}{q}\right) \right]
 \end{aligned} \tag{2.26}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\phi_1}{Q_0} &= g_2 J_1\left(-\frac{p}{q}\right) + (f_1 + g_1) \left[J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_2\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\
 &+ g_1 \left[p^2 + q^2 - J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \\
 &+ g_3 \left[p^2 + q^2 - J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) - p + J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right]
 \end{aligned} \tag{2.27}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\phi_2}{Q_0} = & g_2 J_2\left(-\frac{p}{q}\right) + (f_1 + g_1) \left[J_3\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_3\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\
& + g_1 \left[p^3 + 3pq^2 - J_3\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \\
& + g_3 \left[p^3 + 3pq^2 - J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) - (p^2 + q^2) + J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \quad (2.28)
\end{aligned}$$

Dans les calculs précédents les termes J_i ont pour expression :

$$\begin{aligned}
J_0(\tau) &= \Phi(\tau) \\
J_1(\tau) &= p\Phi(\tau) - q \frac{e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}} \quad (2.29) \\
J_2(\tau) &= p^2\Phi(\tau) - 2pq \frac{e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}} + q^2 \left\{ \Phi(\tau) - \frac{\tau e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}} \right\} \\
J_3(\tau) &= p^3\Phi(\tau) - 3p^2q \frac{e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}} + 3pq^2 \left\{ \Phi(\tau) - \frac{\tau e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}} \right\} - q^3(2 + \tau^2) \frac{e^{-\frac{\tau^2}{2}}}{\sqrt{2 * \pi}}
\end{aligned}$$

$\Phi(\tau)$ étant la fonction d'erreur définie comme :

$$\Phi(\tau) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\tau} e^{-\frac{\zeta^2}{2}} d\zeta$$

Yu et al. utilisant la même définition de \dot{Q}_λ , il est possible d'écrire β_λ et ϕ_λ sous la même forme que Zahalak. Leur définition de $f(\xi, t)$ ne diffère que par un coefficient, le calcul de β_λ est donc similaire et ne sera pas détaillé. $n(\xi, t)$ ayant la même expression, elle n'est pas explicitée pour des raisons de lisibilité. ϕ_λ s'écrit alors :

$$\begin{aligned}
\frac{\phi_\lambda}{Q_0} = & (\gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2) \int_{-\infty}^0 \xi^\lambda n(\xi, t) d\xi + (\gamma_0 f_1 + \gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \int_0^1 \xi^{\lambda+1} n(\xi, t) d\xi \\
& + \left(\gamma_1 (d_1 g_1 - d_2 g_1) + \gamma_2 (d_3 g_2 - d_4 g_2) \right) \int_1^\infty \xi^\lambda n(\xi, t) d\xi \\
& + (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2) \int_1^\infty \xi^{\lambda+1} n(\xi, t) d\xi \quad (2.30)
\end{aligned}$$

Il est alors possible d'identifier les équations 2.25 et 2.30. Ce qui donne :

$$\begin{aligned}
g_2 &\Leftrightarrow (\gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2) \\
(f_1 + g_1) &\Leftrightarrow (\gamma_0 f_1 + \gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \\
(g_1 + g_3) &\Leftrightarrow (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2) \\
-g_3 &\Leftrightarrow \left(\gamma_1 (d_1 g_1 - d_2 g_1) + \gamma_2 (d_3 g_2 - d_4 g_2) \right) \quad (2.31)
\end{aligned}$$

En intégrant 2.31 dans les équations 2.26,2.27 et 2.28. On obtient une version intégrée du modèle de Yu et al.

$$\begin{aligned} \frac{\phi_0}{Q_0} = & (\gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2) J_0\left(-\frac{p}{q}\right) + (\gamma_0 f_1 + \gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \left[J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_1\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\ & + (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2) \left[p - J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \\ & + \gamma_1 (d_1 g_1 - d_2 g_1) + \gamma_2 (d_3 g_2 - d_4 g_2) \left[1 - J_0\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \end{aligned} \quad (2.32)$$

$$\begin{aligned} \frac{\phi_1}{Q_0} = & (\gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2) J_1\left(-\frac{p}{q}\right) + (\gamma_0 f_1 + \gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \left[J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_2\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\ & + (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2) \left[p^2 + q^2 - J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \\ & + \left(\gamma_1 (d_1 g_1 - d_2 g_1) + \gamma_2 (d_3 g_2 - d_4 g_2) \right) \left[p - J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \end{aligned} \quad (2.33)$$

$$\begin{aligned} \frac{\phi_2}{Q_0} = & (\gamma_1 c_1 g_1 + \gamma_2 c_2 g_2) J_2\left(-\frac{p}{q}\right) + (\gamma_0 f_1 + \gamma_1 g_1 + \gamma_2 g_2) \left[J_3\left(\frac{1-p}{q}\right) - J_3\left(-\frac{p}{q}\right) \right] \\ & + (\gamma_1 d_2 g_1 + \gamma_2 d_4 g_2) \left[p^3 + 3pq^2 - J_2\left(\frac{1-p}{q}\right) \right] \\ & + \left(\gamma_1 (d_1 g_1 - d_2 g_1) + \gamma_2 (d_3 g_2 - d_4 g_2) \right) \left(p^2 + q^2 - J_1\left(\frac{1-p}{q}\right) \right) \end{aligned} \quad (2.34)$$

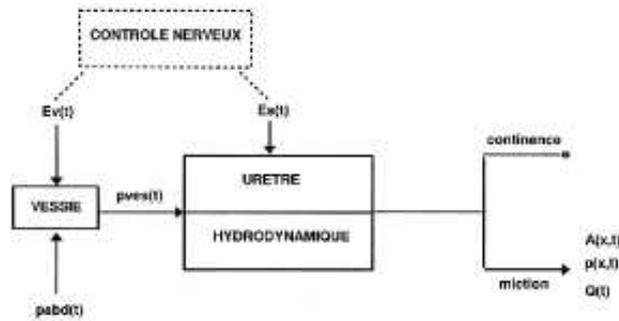
Prendre en compte la relation force/longueur ($\alpha(l_{CE})$) à un niveau très en amont des calculs s'avère plus simple que de l'inclure plus tardivement. Cependant, pour pouvoir calculer les intégrales, il est nécessaire de faire une hypothèse sur la forme de la distribution de $n(\xi, t)$. Yu et al. suivent Zahalak en la supposant gaussienne. Mais même avec cette hypothèse simplificatrice ces calculs s'avèrent complexes.

| | |
|-----------|-----------------|
| Entrées : | k_1, k_6, l_0 |
| Sorties | Force générée |

Table 2.2 – Résumé des entrées/sorties du modèle de Yu et al.

2.2.3 Modèles globaux du SUI

Valentini et al. ont proposé non pas un modèle de vessie, mais un modèle de la miction [VBN99]. Ce modèle est conçu pour aider à l'analyse des courbes de débitmé-



(a) Schéma général du modèle.

Figure 2.10 – Modèle de miction, d'après Valentini et al. [VBN99].

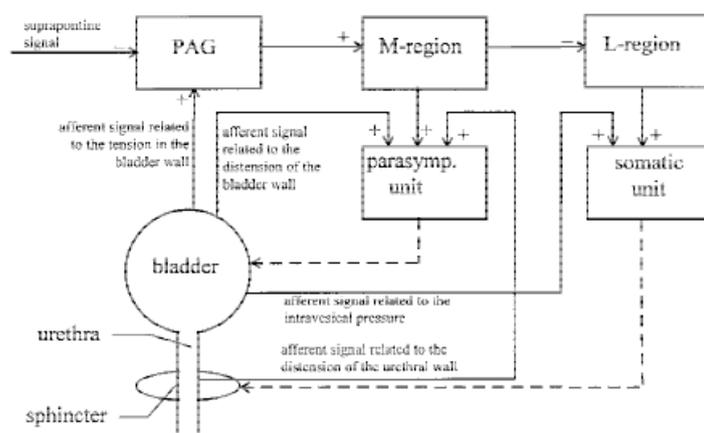
trie (mesure du débit instantané tout au long d'une miction). Le modèle intègre une représentation de la physiologie mictionnelle et des éventuelles hypothèses de diagnostic. La comparaison entre le modèle simulé et les courbes enregistrées pour un patient permet de tester la validité des hypothèses formulées pour le diagnostic. Il inclut une description détaillée de l'écoulement de l'urine dans l'urètre pour prendre en compte les pathologies obstructives. Cependant, la définition mathématique du modèle est basée sur de nombreuses relations empiriques. Les paramètres de ces relations ont été identifiés mais ne sont pas porteurs de sens.

| | |
|-----------|---|
| Entrées : | $E_v(t)$ l'excitation du détrusor, $E_s(t)$ l'excitation du sphincter |
| Sorties | $A(x, t)$ l'aire de section de la veine fluide, $p(x, t)$ pression du fluide dans l'urètre, $Q(t)$ le débit |

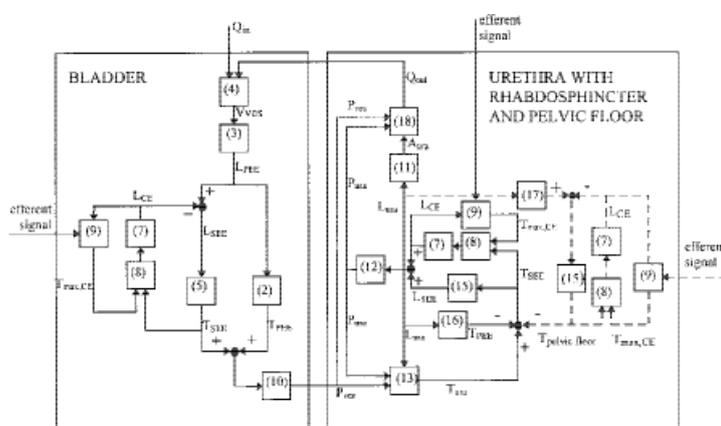
Table 2.3 – Résumé des entrées/sorties du modèle de Valentini et al.

Le modèle de van Duin et al. [vDRR⁺98] est un modèle du contrôle nerveux de la vessie. Son but est d'étudier l'effet du contrôle nerveux sur le système vessie plus sphincters. Le modèle permet de simuler la pression et le débit pour un contrôle nerveux similaire à celui existant in vivo.

Ils modélisent le contrôle des systèmes nerveux autonome et somatique au travers d'un schéma de contrôle de type automatique. Ce modèle génère l'activation des muscles en fonction des afférences simulées et de la commande des centres supérieurs. Les muscles ne sont décrits qu'à l'échelle macroscopique, par un modèle de



(a) Schéma général du modèle.



(b) Schéma bloc de la partie mécanique.

Figure 2.11 – Modèle du contrôle nerveux du système urinaire inférieur, d'après van Duin et al. [vDRR⁺98].

Hill-Maxwell à trois éléments. Les éléments parallèle et série sont représentés par des ressorts non-linéaires et l'élément contractile suit l'équation de Hill.

2.3 Contribution à la modélisation

Nous avons vu un certain nombre de modèles du SUI et des muscles lisses plus spécifiquement. Cependant, pour répondre à notre problématique, nous souhaitons un modèle de l'ensemble du système pour pouvoir étudier la miction et que ce modèle soit porteur de sens. De plus, il faut que ce modèle puisse prendre en compte le contrôle artificiel du SUI par la SÉF.

| | |
|-----------|---|
| Entrées : | Signal supraspinal |
| Sorties | $P_{ves}(t)$ pression intravesicale, $P_{ura}(t)$ pression urétrale et $Q(t)$ le débit. |

Table 2.4 – Résumé des entrées/sorties du modèle de van Duin et al.

Le modèle que nous proposons est décrit dans cette section au travers de ses différents “étages”, allant de la biochimie à la physique macroscopique de la vessie. Ce modèle de vessie est ensuite intégré dans un modèle du SUI. L’ensemble des variables et paramètres du modèle ainsi que leurs valeurs sont donnés en annexes (Annexe A).

2.3.1 Échelle microscopique

a Dynamique du calcium

Pour décrire l’évolution de la concentration de calcium induite par la stimulation, nous utilisons une version simplifiée du modèle de Koenigsberger et al. (section 2.2.1). En effet, on ne considère que les effets dus à une stimulation électrique des cellules musculaires. On considère aussi la concentration en calcium dans le reticulum sarcoplasmique comme constante. On peut alors déduire la concentration $[Ca^{2+}]$ à partir du potentiel $v_{membrane}$, celui-ci étant induit par le nerf stimulé. On écrit alors l’évolution de la concentration de calcium dans la cellule en fonction des différents courants ioniques :

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -J_{VOCC} + J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{extrusion} + J_{leak} \quad (2.35)$$

J_{IP3} est négligé car principalement lié aux phénomènes de couplages entre les cellules, et donc peu influant sur les mécanismes que nous étudions.

Pour rendre compte de la dynamique des différents types de ponts actine-myosine, nous utilisons une version étendue du modèle de Hai et Murphy (section 2.2.2). Son entrée est la concentration de calcium intracellulaire au travers la dépendance directe de k_1 et k_6 à celle-ci, tel que proposé par Parthimos et al. :

$$k_1([Ca^{2+}]) = k_6([Ca^{2+}]) = \frac{[Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + C_{k1}^2} \quad (2.36)$$

Nous proposons d’inclure la vitesse de contraction du muscle dans l’expression des vitesses de rupture des ponts (k_4 et k_7). En effet, plus la contraction est rapide, plus

la probabilité que les ponts formés se brisent est importante. Ces vitesses deviennent alors :

$$k_4(\dot{\varepsilon}_c) = k_4 + |\dot{\varepsilon}_c| \quad (2.37)$$

$$k_7(\dot{\varepsilon}_c) = k_7 + |\dot{\varepsilon}_c| \quad (2.38)$$

avec $\varepsilon_c = \frac{L_c - L_{c0}}{L_{c0}}$, L_c étant la longueur de l'élément contractile de la cellule musculaire. Les équations cinétiques deviennent alors :

$$\begin{aligned} \dot{[M]} &= k_7(\dot{\varepsilon}_c)[AM] - k_1([Ca^{2+}])[M] + k_2[M^*] \\ \dot{[M^*]} &= k_1([Ca^{2+}])[M] - \{k_2 + k_3\}[M^*] + k_4(\dot{\varepsilon}_c)[AM^*] \\ \dot{[AM^*]} &= k_3[M^*] - \{k_4(\dot{\varepsilon}_c) + k_5\}[AM^*] + k_6([Ca^{2+}])[AM] \\ \dot{[AM]} &= k_5[AM^*] - \{k_6([Ca^{2+}) + k_7(\dot{\varepsilon}_c)\}[AM] \end{aligned} \quad (2.39)$$

b Fonctions d'attachement et de détachement (f et g)

Il est possible de définir f et g de manière à ce que $(f + g)$ ne dépende pas de ξ . L'avantage est de supprimer le besoin du calcul explicite de la distribution des ponts, tout en étant une approximation acceptable [EM05, Bes00]. Nous proposons aussi d'inclure les fractions chimiques du modèle de Hai et Murphy en adoptant une approche similaire à celle de Yu et al sur ce point. On peut écrire les fractions attachée ou détachée des ponts en fonction des fractions chimiques : $n = [AM] + [AM^*]$ et $m = [M] + [M^*]$. Cette reformulation conduit à la définition suivante des fonctions f et g :

$$\begin{aligned} f(\xi, t) &= \begin{cases} k_f k_3 \frac{[M^*]}{[M] + [M^*]}, & 0 < \xi < 1, \\ 0, & \xi \notin [0; 1] \end{cases} \\ g(\xi, t) &= \begin{cases} k_g k_4 \frac{[AM^*] + k_7/k_4 [AM]}{[AM] + [AM^*]} - f(\xi, t), & \forall \xi \end{cases} \end{aligned} \quad (2.40)$$

Il est possible de retrouver les définitions de f et g pour le muscle strié à partir de ces expressions. En effet, dans ce cas $[AM]$ est nulle, et $\frac{[M^*]}{[M] + [M^*]}$ vaut 1 car le passage $[M]$ vers $[M^*]$ est considéré instantané.

2.3.2 Intégration à l'échelle de la cellule

a Moments de $n(\xi, t)$

En considérant l'introduction de la relation force/longueur au même stade que Yu et al. ainsi que les fonctions f et g définies plus haut, on obtient la dynamique de la

fraction réelle des ponts attachés. On pose $y = \xi + \lambda \varepsilon_c$, l'élongation des ponts dépend de ξ la distribution des longueurs et de la contribution du mouvement global des filaments à l'échelle de la cellule. On peut écrire :

$$\frac{dn(y, t)}{dt} = \left(fl(\varepsilon_c) - n(y, t) \right) f(y, t) - n(y, t)g(y, t) \quad (2.41)$$

$$= fl(\varepsilon_c)f(y, t) - \left(f(y, t) + g(y, t) \right) n(y, t) \quad (2.42)$$

et d'autre part :

$$\frac{dn(y, t)}{dt} = \frac{\partial n(y, t)}{\partial t} + \lambda \dot{\varepsilon}_c \frac{\partial n(y, t)}{\partial y} \quad (2.43)$$

Le moment d'ordre p de la distribution s'écrit :

$$M_p = \int_{-\infty}^{+\infty} y^p n(y, t) dy \quad (2.44)$$

À partir de (2.44), on peut écrire la dérivée du moment d'ordre p :

$$\frac{dM_p}{dt} = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{d(y^p n(y, t))}{dt} dy \quad (2.45)$$

Soit :

$$\frac{dM_p}{dt} = \int_{-\infty}^{+\infty} y^p \frac{dn(y, t)}{dt} dy + \int_{-\infty}^{+\infty} \lambda v(t) y^{p-1} n(y, t) dy \quad (2.46)$$

En remplaçant $\frac{dn(y, t)}{dt}$ depuis (2.42) et $v(t)$ par $\dot{\varepsilon}_c$ la vitesse de déformation de l'élément contractile du modèle mécanique, on obtient :

$$\frac{dM_p}{dt} = \int_{-\infty}^{+\infty} y^p \left[fl(\varepsilon_c) f(y, t) - \left(f(y, t) + g(y, t) \right) n(y, t) \right] dy + \lambda \dot{\varepsilon}_c \int_{-\infty}^{+\infty} y^{p-1} n(y, t) dy \quad (2.47)$$

ce qui donne :

$$\dot{M}_p = \int_{-\infty}^{\infty} y^p fl(\varepsilon_c) f(y, t) dy - \int_{-\infty}^{\infty} y^p \left[f(y, t) + g(y, t) \right] n(y, t) dy + \lambda \dot{\varepsilon}_c M_{p-1} \quad (2.48)$$

$f(y, t)$ est nulle en dehors de l'intervalle $[0; 1]$, on peut donc restreindre le domaine de la première intégrale à cet intervalle.

$$\dot{M}_p = \int_0^1 y^p fl(\varepsilon_c) f(y, t) dy - \int_{-\infty}^{\infty} y^p \left[f(y, t) + g(y, t) \right] n(y, t) dy + \lambda \dot{\varepsilon}_c M_{p-1} \quad (2.49)$$

$fl(\varepsilon_c)$ et $(f(y, t) + g(y, t))$ ne dépendent pas de y , et $f(y, t)$ est constante en y sur ce domaine. On peut donc écrire :

$$\dot{M}_p = fl(\varepsilon_c) f(y, t) \int_0^1 y^p dy - \left[f(y, t) + g(y, t) \right] \int_{-\infty}^{\infty} y^p n(y, t) dy + \lambda \dot{\varepsilon}_c M_{p-1} \quad (2.50)$$

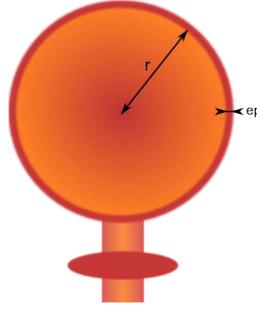


Figure 2.12 – Géométrie simplifiée de la vessie.

Il est alors possible de calculer $\int_0^1 y^p dy$ en fonction de p et de remplacer $\int_{-\infty}^{\infty} y^p n(y, t) dy$ par M_p . On obtient :

$$\dot{M}_p = \frac{fl(\varepsilon_c)f(y, t)}{p+1} - [f(y, t) + g(y, t)]M_p + \lambda\varepsilon_c M_{p-1} \quad (2.51)$$

Grâce à notre définition de f et g (2.40), il est possible de calculer la dérivée des moments sans intégrer explicitement $n(y, t)$. Il n'est pas nécessaire alors de formuler d'hypothèses sur cette distribution. Pour les deux premiers ordres on obtient donc :

$$\dot{M}_0 = fl(\varepsilon_c)f(y, t) - (f + g)(y, t)M_0 \quad (2.52)$$

$$\dot{M}_1 = \frac{fl(\varepsilon_c)f(y, t)}{2} - (f + g)(y, t)M_1 + \lambda\varepsilon_c M_0 \quad (2.53)$$

À l'aide des équations précédentes, il est possible d'exprimer les dynamiques de l'élément contractile. En effet, on pose $k_c = k_{cellule}M_0$ et $\sigma_c = \sigma_{cellule}M_1$. Ce qui donne :

$$\dot{k}_c = k_{cellule} fl(\varepsilon_c) f - (f + g) k_c \quad (2.54)$$

$$\dot{\sigma}_c = \frac{\sigma_{cellule} fl(\varepsilon_c) f}{2} - (f + g) \sigma_c + k_c \lambda \dot{\varepsilon}_c \quad (2.55)$$

2.3.3 Echelle macroscopique

a Hypothèses retenues

Pour obtenir une description simple de la vessie à l'échelle macroscopique, il est nécessaire de poser certaines hypothèses :

- On considère la vessie comme une sphère creuse d'épaisseur constante et fine comparée au rayon (figure 2.12).

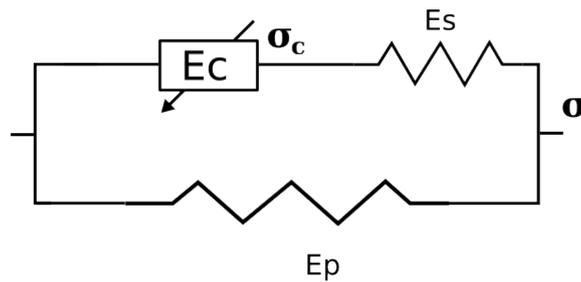


Figure 2.13 – Modèle mécanique macroscopique à l'échelle cellulaire et musculaire.

- l'accélération de la paroi de la vessie est soit nulle (si le sphincter est fermé, le volume est constant), soit faible (lors de la miction) avec des masses en mouvement faibles elles-aussi. On négligera donc le terme inertiel.
- l'effort généré par le détrusor est homogène et isotrope. On considère deux couches de cellules musculaires, orientées orthogonalement, et que la contribution de chaque couche à l'effort généré est tangentielle à cette orientation (§ a.a).
- on ne considère ni efforts de cisaillement, ni moments de flexion.
- les effets de la gravité ne sont pas pris en compte.
- le passage du niveau cellulaire au niveau muscle revient à changer de facteur d'échelle. On considère un ensemble de cellules identiques se contractant de manière synchrone. Dans les équations (2.55) et (2.55), λ devient alors égal à L_{c0} , $k_{cellule}$ et $\sigma_{cellule}$ sont remplacés par k_{cm} et σ_{cm} .

b Modèle mécanique

Le modèle choisi (représenté sur la figure 2.13) permet de rendre compte des propriétés visco-élastiques de la vessie. Au vu de la faible dynamique de la contraction du détrusor (son temps de contraction se compte en secondes), nous avons choisi un modèle mécanique sans masse ni amortisseur. Il devient alors équivalent à un modèle classique de Hill-Maxwell à un seul élément série et un élément parallèle. Ce modèle est très souvent utilisé pour rendre compte des propriétés macroscopiques des muscles striés. Il est composé de trois compartiments : un élément contractile qui représente le générateur de force du muscle et deux éléments élastiques. Un premier élément élastique est en série avec l'élément contractile. Il permet la déformation des fibres musculaires lors d'une contraction isométrique (la longueur globale du muscle reste constante). Le second élément élastique est en parallèle. Il rend compte de la résis-

tance passive du muscle.

Les efforts générés par ces éléments s'écrivent :

$$\sigma_s = k_s \varepsilon_s \quad (2.56)$$

$$\sigma_p = \frac{k_e}{k_p} \exp(k_p \varepsilon_p) \quad (2.57)$$

c Relation Effort-Pression

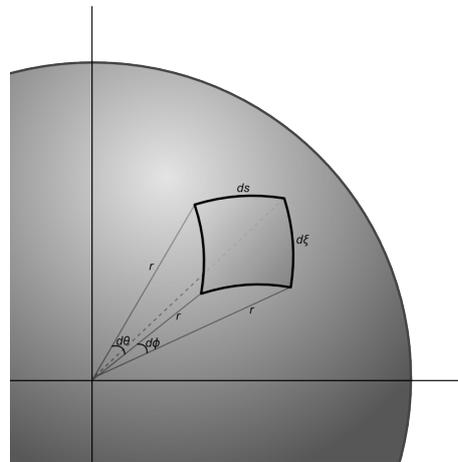


Figure 2.14 – Élément de surface

Dans un premier temps, nous ne calculons que la contribution d'une couche de cellules. Commençons par définir les variables et les éléments différentiels :

(r, θ, ϕ) les coordonnées sphériques

$(dr, r \sin(\phi) d\theta, r d\phi)$ les éléments différentiels

r_0 le rayon interne de la vessie

e_p l'épaisseur de la paroi, considérée fine par rapport au rayon et constante

σ l'effort orthoradial généré par la contraction musculaire

σ_r l'effort radial

p_i la différence de pression provoquée par la contraction, par rapport à la pression extérieure à la vessie

En prenant en compte l'homogénéité et la symétrie sphérique, il n'est nécessaire de développer le calcul que dans la direction radiale. Comme l'accélération est considérée

nulle :

$$\Sigma df_r = dm a_s = 0 \quad (2.58)$$

Les forces appliquées, dans la direction radiale, sur l'élément volumique (dS étant la surface considérée) sont :

- la variation de la force radiale

$$\frac{\partial}{\partial r}(\sigma_r dS) dr = \frac{\partial}{\partial r}(\sigma_r r \sin \phi d\theta r d\phi) dr \quad (2.59)$$

- la variation due à la composante orthoradiale longitudinale :

$$-\sigma dS \sin(d\phi) = -\sigma r \sin \phi d\theta d\phi dr \quad (2.60)$$

- la variation due à la composante orthoradiale latitudinale est considérée nulle :

$$-\sigma_{lat} dS \sin(d\theta) = 0 \quad (2.61)$$

On ne considère l'effort que selon une direction. Si on considère les deux directions orthogonales, on aboutit au même résultat final à un facteur d'échelle près. Celui sera inclu dans σ_{cm} .

On obtient :

$$\frac{\partial}{\partial r}(\sigma_r r \sin \phi d\theta r d\phi) dr - \sigma \sin(\phi) r d\phi dr d\theta = 0 \quad (2.62)$$

Ce qui donne après simplifications :

$$\frac{\partial}{\partial r}(\sigma_r r^2) dr = \sigma r dr \quad (2.63)$$

Si on intègre le long de l'axe r , en prenant en compte l'hypothèse de la paroi fine :

$$\int_{r_0}^{r_0+e} \frac{\partial}{\partial r}(\sigma_r r^2) dr = \sigma \int_{r_0}^{r_0+e} r dr \approx \sigma r_0 e \quad (2.64)$$

Avec la même hypothèse, le premier est alors égal à :

$$r_0^2 P_{ves} \quad (2.65)$$

et enfin

$$P_{ves} = \frac{\sigma e_p}{r_0} \quad (2.66)$$

Ce calcul peut être généralisé et appliqué à d'autres organes tel que le muscle cardiaque comme dans les travaux de Back [Bac77]. Cependant, une hypothèse sur la symétrie est encore nécessaire, dans ce cas une symétrie cylindrique.

2.3.4 Système complet : vessie plus sphincters

Pour pouvoir étudier la miction, il est nécessaire de considérer au minimum le système vessie plus sphincters. Nous allons donc inclure le modèle de vessie précédemment décrit dans ce modèle du SUI. Nous ne détaillons ni la production de l'urine, ni l'effet de l'urètre sur l'écoulement.

a Éléments supplémentaires

Nous allons maintenant décrire les éléments à adjoindre au modèle de vessie pour former le modèle du SUI :

- Les sphincters doivent être modélisés afin de prendre en compte les deux modes : contractions isométriques lorsqu'ils sont clos ou miction lorsqu'ils sont ouverts.
- Enfin, il faut intégrer quelques éléments de mécanique des fluides pour calculer l'écoulement de l'urine et tenir compte des différents paramètres influant sur son débit.

Sur ce dernier point, l'influence de l'urètre est volontairement limitée. Seule son ouverture minimale est considérée, ceci dans le but de réduire la complexité.

b Les sphincters

Seul l'effet global des sphincters sur la miction est modélisé ici. Dans le souci de limiter la complexité, on négligera les détails de la contraction des sphincters ainsi que leur géométrie. On considère l'ouverture ou la fermeture des sphincters synchrones avec l'activation du détrusor. Car tous deux sont activés par le même signal dans le cas de la SÉF.

Leur dynamique est simulée par un filtre passe-bas du second ordre de type Butterworth. La constante de temps de celui-ci correspond à la rapidité de contraction des sphincters ($t=0,2s$ d'après [BvLVR96]). Lorsque les sphincters sont pleinement activés l'urètre est considéré fermé. On donne l'aire de la lumière de l'urètre comme :

$$su(t) = su_{max}(1 - E_{sph}(t)) \quad (2.67)$$

Avec su_{max} l'aire maximum et $E_{sph}(t)$ l'activation du sphincter (comprise entre 0 et 1). Celle-ci est obtenue par filtrage du signal de commande :

$$E_{sph}(t) = h_{pb}(t) * Commande(t) \quad (2.68)$$

c Écoulement

En se plaçant dans un cas simple (liquide parfait et écoulement irrotationnel) pour utiliser le théorème de Bernoulli, il est possible d'obtenir une approximation des conditions d'écoulement de l'urine hors de la vessie. On applique alors la formule de Torricelli (conservation de l'énergie en tout point de l'écoulement). Le point n°1 se situe à l'intérieur de la vessie et le n°2 dans l'urètre, on obtient alors :

$$\begin{aligned} e_{c1} + e_{z1} + e_{p1} &= e_{c2} + e_{z2} + e_{p2} \\ \frac{1}{2}\rho v_1^2 + \rho g z_1 + P_{ves} &= \frac{1}{2}\rho v_2^2 + \rho g z_2 + P_2 \end{aligned} \quad (2.69)$$

On néglige les effets gravitationnels. En considérant la pression dans l'urètre égale à la pression abdominale, on peut alors écrire :

$$\begin{aligned} \frac{P_{ves}}{\rho} &= \frac{v_2^2}{2} \\ v_2 &= \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)} \end{aligned} \quad (2.70)$$

On peut maintenant exprimer le débit Q :

$$Q = su(t) \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)} \quad (2.71)$$

Avec su l'aire de la lumière de l'urètre (éq. 2.67).

2.4 Conclusion

Les contributions principales apportées par le modèle présenté sont :

- la dynamique du calcium dans l'activation des cellules des muscles lisses
- l'intégration de la relation force/vitesse au travers de la définition de k_4 et k_7 .
- une définition de f et g (les fonctions d'attachement et de détachement des ponts actine-myosine) qui élimine le besoin d'hypothèse statistique sur $n(y, t)$ (la fraction des ponts attachés).
- un modèle simple des sphincters
- une description du comportement du SUI à l'échelle globale

Ce modèle permet de décrire la miction provoquée par SÉF. Cependant, l'ensemble de ses paramètres proviennent de la littérature. Ces valeurs ne sont pas toutes disponibles chez l'Homme. Dans le chapitre suivant, nous verrons une étude numérique du modèle ainsi que le protocole proposé pour identifier ces paramètres, dans un premier temps sur un modèle animal.

Références bibliographiques

- [AA04] K.-E. ANDERSSON et A. ARNER : Urinary bladder contraction and relaxation : physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 84(3):935–986, Jul 2004.
- [APS05] F. ALI, P. D. PARE et C. Y. SEOW : Models of contractile units and their assembly in smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol*, 83(10):825–31, 2005.
- [Bac77] L. H. BACK : Left ventricular wall and fluid dynamics of cardiac contraction. *Mathematical Biosciences*, 36(3-4):257 – 297, 1977.
- [Bes00] Julie BESTEL : *MODELE DIFFERENTIEL DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE CONTROLEE. APPLICATION AU SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE*. Thèse de doctorat, Université de Paris 09, 22 octobre 2000.
- [BvLVR96] E. H. BASTIAANSEN, J. L. van LEEUWEN, J. VANDERSCHOOT et P. A. RE-DERT : A myocybernetic model of the lower urinary tract. *J Theor Biol*, 178(2):113–133, Jan 1996.
- [EM05] H. EL MAKSSOUD : *Modélisation et Identification des Muscles Squelettiques sous Stimulation Electrique Fonctionnelle*. Thèse de doctorat, Université Montpellier 2, 2 décembre 2005.
- [HM88] C. M. HAI et R. A. MURPHY : Cross-bridge phosphorylation and regulation of latch state in smooth muscle. *Am J Physiol*, 254(1 Pt 1):C99–106, 1988.
- [Hux57] A. F. HUXLEY : Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem*, 7:255–318, 1957.
- [KSL⁺04] M. KOENIGSBERGER, R. SAUSER, M. LAMBOLEY, J.L. BENY et J.J. MEISTER : Ca²⁺ dynamics in a population of smooth muscle cells : modeling the recruitment and synchronization. *Biophys J*, 87(1):92–104, 2004.
- [PEG99] D. PARTHIMOS, D. H. EDWARDS et T. M. GRIFFITH : Minimal model of arterial chaos generated by coupled intracellular and membrane Ca²⁺ oscillators. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 2):H1119–44, 1999.
- [VBN99] F. VALENTINI, G. BESSON et P. NELSON : [Mathematical model of micturition allowing a detailed analysis of free urine flowmetry]. *Prog Urol*, 9(2):350–60 ; discussion 369–70, 1999.

- [vDRR⁺98] F. van DUIN, P. F. ROSIER, N. J. RIJKHOFF, P. E. van KERREBROEK, F. M. DEBRUYNE et H. WIJKSTRA : A computer model of the neural control of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, 17(3):175–196, 1998.
- [YCC97] S.N. YU, P.E. CRAGO et H.J. CHIEL : A nonisometric kinetic model for smooth muscle. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 1):C1025–39, 1997.
- [Zah81] G. I. ZAHALAK : A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction. *Mathematical Biosciences*, 55(1-2):89–114, 1981.

Chapitre 3

Validations du modèle de vessie

3.1 Étude numérique

La mise en œuvre logicielle du modèle est faite sous Scilab. La résolution numérique est effectuée à l'aide de la méthode de Runge–Kutta–Fehlberg (ordre 4-5). Les paramètres sont issus de la littérature et basés sur des données humaines lorsque disponibles (Annexe A).

Pour présenter des simulations facilement interprétables, nous avons choisi de simuler le fonctionnement d'un implant Finetech/Brindley [Bri77]. Comme vu précédemment (section a, page 15), lors de la stimulation avec cet implant, le detrusor et le sphincter sont activés simultanément et c'est la relaxation rapide du sphincter qui permet la miction entre les phases de contraction. Cette commande intermittente est un des points négatifs de cet implant. Cette étude numérique nous permet de mettre en avant les possibilités d'amélioration. Il est possible grâce à la simulation de trouver des paramètres temporels plus efficaces pour la commande.

3.1.1 Mise en équations

Pour être simulé le modèle est mis sous la forme d'un système d'équations algébro-différentielles non-linéaires. Le vecteur d'état est alors :

$$X = ([Ca^{2+}]; [M]; [M^*]; [AM^*]; [AM]; k_c; \sigma_c; \varepsilon_p)$$

$$\dot{X} = \begin{pmatrix} J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{vocc} - J_{extrusion} + J_{leak} \\ k_7[AM] - k_1[M] + k_2[M^*] \\ k_1[M] - (k_2 + k_3)[M^*] + k_4[AM^*] \\ k_3[M^*] - (k_4 + k_5)[AM^*] + k_6[AM] \\ k_5[AM^*] - (k_6 + k_7)[AM] \\ k_{cm} f - (f + g) k_c \\ \frac{\sigma_{cm} f}{2} - (f + g) \sigma_c + k_c L_{c0} \dot{\varepsilon}_c \\ \frac{2\pi^2 s_u (1 - E_{sph}) \sqrt{2 \frac{P_{ves}}{\rho}}}{L_{p0}^3 \varepsilon_p^2} \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

$\dot{\varepsilon}_p$ peut être calculé à partir de relations géométriques et du débit. On rappelle notre définition de L_{p0} , égal à la circonférence au repos :

$$r = \frac{\varepsilon_p L_{p0}}{2\pi} \quad (3.2)$$

or la vessie étant considérée sphérique $V_{int} = \frac{4}{3}\pi r^3$ et le débit s'écrit $Q = \frac{dV_{int}}{dt}$, on obtient alors

$$\frac{dV_{int}}{dt} = \frac{L_{p0}^3}{2\pi^2} \varepsilon_p^2 \dot{\varepsilon}_p \quad (3.3)$$

On en tire alors $\dot{\varepsilon}_p$:

$$\dot{\varepsilon}_p = \frac{2\pi^2 \dot{V}_{int}}{L_{p0}^3 \varepsilon_p^2} \quad (3.4)$$

Or $\dot{V}_{int} = Q = su(t) \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}$ d'après (2.71). D'où :

$$\dot{\varepsilon}_p = \frac{2\pi^2 su(t) \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)}}{L_{p0}^3 \varepsilon_p^2} \quad (3.5)$$

L'entrée du modèle est le potentiel électrique de la membrane. Il intervient dans les courants J_{vocc} et $J_{extrusion}$, équations (2.6) et (2.10). Les sorties du modèle sont la pression intravesicale (P_{ves}) et le volume de liquide dans la vessie (V_{int}). À partir des relations précédentes et de l'équation (2.66), les sorties sont calculées comme suit :

$$\begin{bmatrix} P_{ves} \\ V_{int} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (4\pi\sigma_c e_p)(L_{p0}\varepsilon_p)^{-1} \\ ((L_{p0}\varepsilon_p)^3)(6\pi^2)^{-1} \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

On a besoin de $\dot{\varepsilon}_c$ pour calculer la dynamique. On peut l'obtenir à partir de (3.1) et des relations qui définissent le modèle mécanique (section b). Du fait du montage parallèle/série, on a :

$$\begin{cases} \sigma_c = \sigma_s \\ \sigma = \sigma_c + \sigma_p \end{cases} \quad (3.7)$$

et

$$\begin{aligned} L_p &= L_s + L_c \\ \varepsilon_p L_{p0} &= \varepsilon_s L_{s0} + \varepsilon_c L_{c0} \end{aligned} \quad (3.8)$$

On en tire ε_c :

$$\varepsilon_c = \frac{1}{L_{c0}} (L_{p0}\varepsilon_p - \varepsilon_s L_{s0}) \quad (3.9)$$

On suppose que l'élément série est équivalent à un ressort linéaire, d'où $\sigma_s = k_s L_{s0} \varepsilon_s$. D'après (3.7), on peut substituer σ_c à σ_s . (3.9) devient alors :

$$\varepsilon_c = \frac{1}{L_{c0}} \left(L_{p0}\varepsilon_p - \frac{\sigma_c}{k_s} \right) \quad (3.10)$$

Puis en dérivant par rapport au temps :

$$\dot{\varepsilon}_c = \frac{1}{L_{c0}} \left(L_{p0}\dot{\varepsilon}_p - \frac{\dot{\sigma}_c}{k_s} \right) \quad (3.11)$$

On remplace $\dot{\sigma}_c$ par son expression depuis (3.1) :

$$\dot{\varepsilon}_c = \frac{1}{L_{c0}} \left(L_{p0}\dot{\varepsilon}_p - \frac{\sigma_{cm} f}{2k_s} + \frac{(f+g)\sigma_c}{k_s} - \frac{k_c L_{c0} \dot{\varepsilon}_c}{k_s} \right) \quad (3.12)$$

Mais $f+g$ dépend de $\dot{\varepsilon}_c$: $f+g = k_g \left(|\dot{\varepsilon}_c| + \frac{k_4[AM^*] + k_7[AM]}{[AM] + [AM^*]} \right)$ d'après (2.40) et (2.38).

$$\dot{\varepsilon}_c = \frac{L_{p0}}{L_{c0}} \dot{\varepsilon}_p - \frac{\sigma_{cm} f}{2k_s L_{c0}} + \frac{\sigma_c k_g \left(|\dot{\varepsilon}_c| + \frac{k_4[AM^*] + k_7[AM]}{[AM] + [AM^*]} \right)}{k_s L_{c0}} - \frac{k_c \dot{\varepsilon}_c}{k_s} \quad (3.13)$$

On regroupe les termes en $\dot{\varepsilon}_c$ à gauche :

$$\dot{\varepsilon}_c \underbrace{\left(1 + \frac{k_c}{k_s} - \text{sign}(\dot{\varepsilon}_c) \frac{\sigma_c k_g}{k_s L_{c0}} \right)}_B = \underbrace{\frac{L_{p0}}{L_{c0}} \dot{\varepsilon}_p - \frac{\sigma_{cm} f}{2k_s L_{c0}} + \frac{\sigma_c k_g}{k_s L_{c0}} \left(\frac{k_4[AM^*] + k_7[AM]}{[AM] + [AM^*]} \right)}_A \quad (3.14)$$

On pose les hypothèses suivantes :

si $\dot{\varepsilon}_c < 0$ alors $B > 0$ et $A < 0$.

si $\dot{\varepsilon}_c > 0$ alors A et B doivent être de même signe.

Une fois le signe déterminé, on en déduit $\dot{\varepsilon}_c$.

3.1.2 Simulations de la vessie stimulée par un implant Finetech/Brindley

Nos simulations fonctionnent suivant deux phases : 1) le sphincter est clos et le détrusor se contracte isométriquement, induisant une augmentation de la pression. 2) Le sphincter est ouvert lorsque la stimulation est arrêtée. Pour le modèle du sphincter, on utilise un filtre passe-bas du second ordre de type Butterworth, avec une constante de temps de 200ms correspondant au temps de contraction du sphincter [BvLVR96]. Le signal de commande est représenté sur la figure 3.1. Lorsqu'il vaut 1, la stimulation

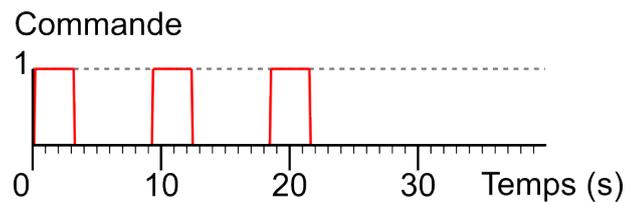


Figure 3.1 – Signal de commande émulant le comportement d'un implant Finetech/brindley.

électrique est active et lorsqu'il vaut 0, elle est arrêtée. Nous utilisons le motif classique : 3s actif puis 6s inactif [BPRC86]. Le motif est répété trois fois et suivi d'une phase de relaxation sphincter clos. L'amplitude de la stimulation est considérée suffisamment grande pour obtenir une activation complète de la vessie dans chaque cas. Le

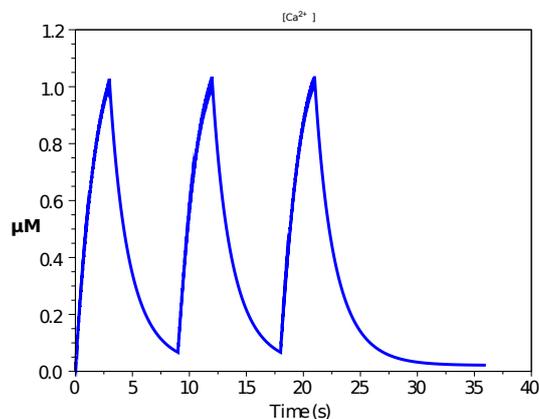


Figure 3.2 – Concentration de calcium intracellulaire.

modèle nous donne un aperçu des phénomènes se déroulant à l'échelle cellulaire. L'activation due à la stimulation électrique entraîne l'augmentation de la concentration de calcium dans les cellules musculaires lisses, permettant leur contraction (figure 3.2).

La concentration retombe à son niveau de repos lorsque la stimulation s'interrompt. Le graphe des fractions d'actine et myosine (figure 3.3) révèle l'activité chimique de

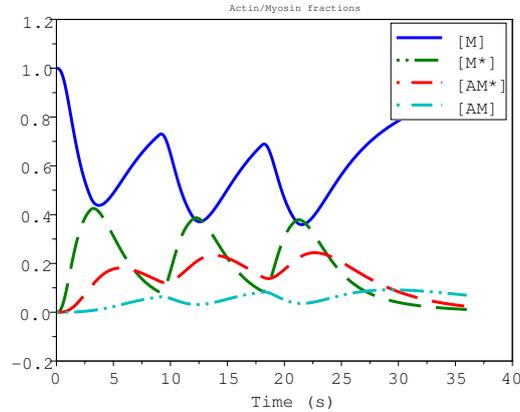


Figure 3.3 – Fraction des différentes espèces d'actine et myosine.

l'appareil contractile. Les oscillations sont dues aux changements de la concentration de calcium qui influence la vitesse des réactions biochimiques. La raideur et l'effort

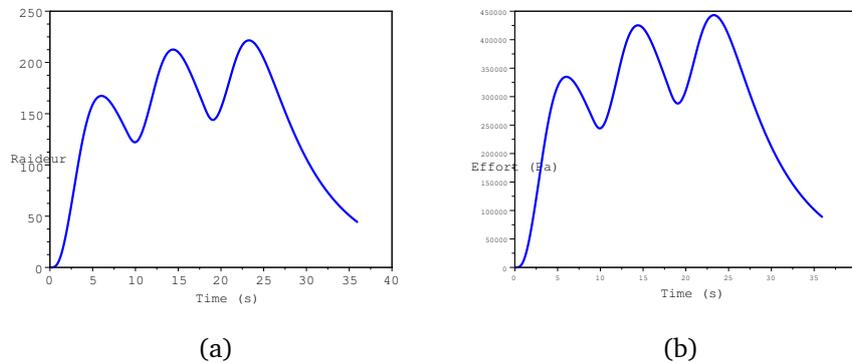


Figure 3.4 – Effort et raideur de l'élément contractile.

sont liés au nombre de ponts attachés (figure 3.4). On y retrouve donc l'image des oscillations présentes sur les fractions attachées d'actine et myosine.

La pression intravésicale obtenue est tracée sur la figure 3.6(a). La dynamique est caractéristique des muscles lisses avec un temps de montée de 5 à 10 secondes et un temps de descente double. Ce dernier point est dû à la contribution des *latchbridges* à l'échelle microscopique. La figure montre aussi les oscillations typiquement induites par la stimulation électrique intermittente. La figure 3.6(b) montre l'évolution du volume

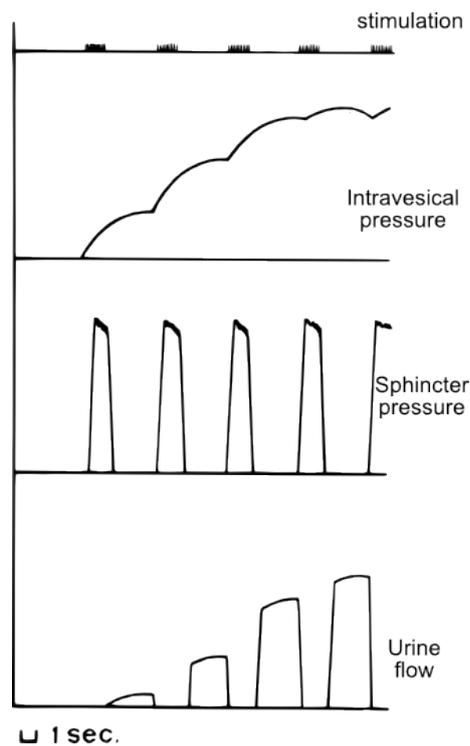


Figure 3.5 – Données expérimentales recueillies lors de la stimulation par un implant Fine-tech/Brindley [Bri77].

d'urine dans la vessie. Le motif de la miction intermittente est facilement reconnaissable ici aussi avec les plateaux entre les phases de vidange. Ces interruptions arrivent lors des phases de stimulation, lorsque le détrusor et le sphincter se contractent ensemble. Ces deux graphes peuvent aisément être comparés aux données expérimentales publiées par Brindley et al. [Bri77]. Ces données sont reproduites sur la figure 3.5. Elles montrent une bonne similitude en terme de forme et de déroulement temporel.

3.1.3 Étude de la sensibilité du modèle aux paramètres

Dans cette section nous allons regarder l'effet sur les sorties du modèle d'une erreur sur la valeur des paramètres. Certains sont assez bien connus dans la littérature et peuvent être considérés comme invariants d'un sujet à l'autre. C'est le cas des paramètres de la dynamique du calcium. Les paramètres à identifier peuvent être classés en deux catégories : ceux influençant principalement la dynamique du système et ceux dont l'effet n'est sensible que sur le gain de l'ensemble. Les vitesses des réactions biochimiques ou les raideurs du modèle mécanique appartiennent à cette première catégorie,

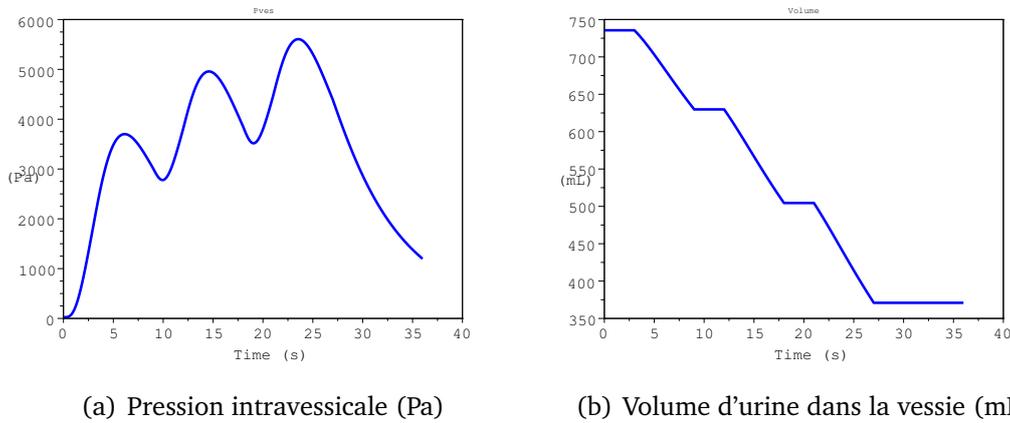


Figure 3.6 – Sortie du modèle pour le cas standard reproduisant les effets d'un implant Brindley/Finetch.

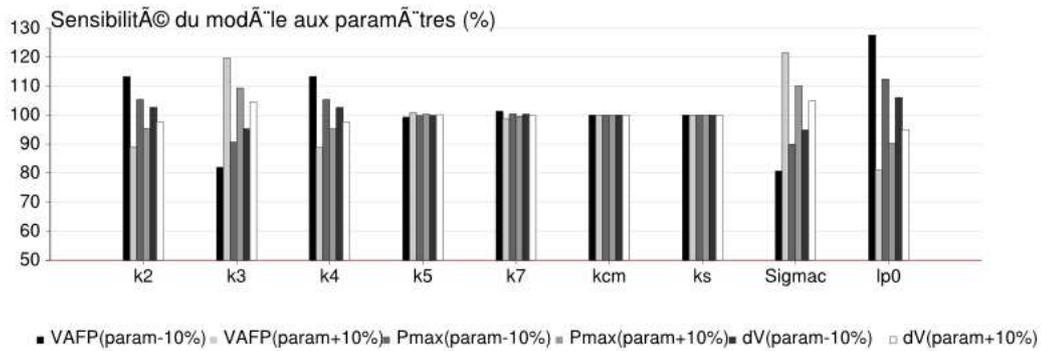


Figure 3.7 – Histogramme résumant les résultats des tests de sensibilité du modèle aux paramètres

à l'inverse de l'effort contractile maximal ou de la longueur de repos de l'élément parallèle. Ces paramètres (σ_{cm}, L_{p0}) entraînent une variation des maxima pouvant être atteints avec des changements mineurs sur les dynamiques.

Il est aussi nécessaire de déterminer les paramètres discernables. Par exemple, il existe une dépendance entre k_f et k_3 , ainsi qu'entre k_g, k_4 et k_7 . On peut écrire les expressions de f et g de façon à mettre en évidence cette dépendance :

$$\begin{aligned}
 f(\xi, t) &= k_f k_3 \frac{[M^*]}{[M] + [M^*]}, & 0 < \xi < 1, \\
 g(\xi, t) &= k_g k_4 \frac{[AM^*] + k_7/k_4 [AM]}{[AM] + [AM^*]} - f(\xi, t), & \forall \xi
 \end{aligned}$$

Il n'est pas possible de séparer les effets de k_3 et k_f . De même parmi k_g, k_4 et k_7

seuls deux paramètres peuvent être identifiés individuellement.

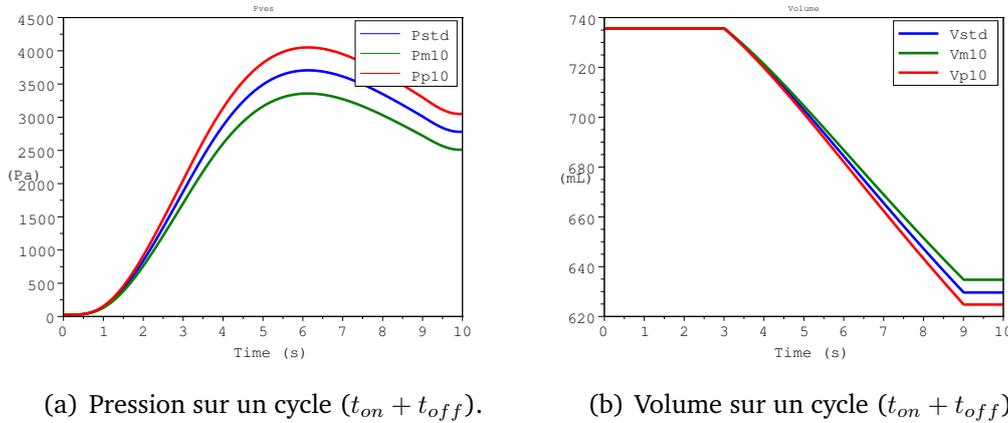


Figure 3.8 – Courbes des sorties pour des variation de k_3

Pour étudier la sensibilité aux paramètres, nous faisons varier de $\pm 50\%$ la valeur des paramètres libres et difficiles à estimer ($k_2, k_3, k_4, k_5, k_7, k_{cm}, k_s, \sigma_{cm}, L_{p0}$). Les résultats sont résumés par un histogramme sur la figure 3.7. Les indicateurs choisis sont : la pression maximale, le volume d'urine vidé et un indice sur la pression : la VAF (*Variance Accounted For*). Celle-ci se calcule comme suit : $VAF(x) = 100 \left(1 - \frac{\text{var}(x) - \text{var}(x')}{\text{var}(x)} \right)$, avec x la sortie pour la valeur initiale du paramètre et x' celle correspondant à la valeur modifiée.

La figure 3.8 montre les sorties pour les variations de k_3 . On note que la pression varie proportionnellement à k_3 . Les variations du débit sont aussi dans le même sens, mais leur amplitude est plus faible.

Avec cette méthode, il est possible de repérer quels paramètres influencent le plus les sorties. Ce sont ceux à identifier en priorité pour obtenir la meilleure précision possible.

Il s'agit de ($k_2, k_3, k_4, \sigma_{cm}, l_{p0}$). Ces paramètres pourront être identifiés assez précisément et doivent l'être pour assurer des simulations correctes. L'estimation de (k_5, k_7, k_{cm}, k_s) sera forcément grossière vue leur faible influence sur les sorties. Dans ce cas une valeur extraite de la littérature est suffisante.

3.1.4 Influence du rapport cyclique de la commande

Nous avons simulé l'effet de motif de la commande intermittente sur l'efficacité de la miction, toujours dans le cadre de la simulation d'implant Finetech/Brindley.

Trois critères sont pris en compte pour évaluer l'influence de la commande : le rapport cyclique ($\frac{t_{on}}{t_{on}+t_{off}}$) de la commande intermittente, le débit moyen d'urine et la pression intravésicale maximale. Tous ces critères sont normalisés par rapport à leur valeur dans le cas standard ($t_{on} = 3s$ et $t_{off} = 6s$). Ce cas standard correspond aux paramètres les plus couramment utilisés par les cliniciens [Rij04]. Nous souhaitons obtenir une miction efficace se déroulant à basse pression pour s'approcher au plus de la miction naturelle. Il est aussi important d'être efficace en termes d'énergie et donc d'appliquer une stimulation d'une durée cumulée minimale.

| $[t_{on} \ t_{off}]$ | Rapport cyclique | Pmax(%) | Qmoy(%) |
|----------------------|------------------|---------------|---------------|
| [1 8] | 0.11 | 32.82 | 80.96 |
| [1 6] | 0.14 | 40.07 | 89.46 |
| [2 8] | 0.2 | 69.67 | 106 |
| [1 4] | 0.2 | 56.7 | 99.29 |
| [2 6] | 0.25 | 81.55 | 108.32 |
| [3 8] | 0.27 | 92.75 | 106.02 |
| [2 4] | 0.33 | 98.46 | 103.5 |
| [1 2] | 0.33 | 93.59 | 99.22 |
| [4 8] | 0.33 | 102.87 | 95.66 |
| [3 6] | 0.33 | 100 | 100 |
| [4 6] | 0.4 | 104.97 | 103.59 |
| [3 4] | 0.43 | 106.2 | 94.75 |
| [4 4] | 0.5 | 108.5 | 90.5 |
| <i>[3 6] s</i> | <i>0.33</i> | <i>111.49</i> | <i>135.2</i> |

Table 3.1 – Influence du rapport cyclique de la commande sur les sorties.

La figure 3.9 présente les variations des critères sur les sorties pour 14 couples $[t_{on} \ t_{off}]$ dont le cas standard. Les résultats détaillés des simulations sont donnés dans la table 3.1. Quatre cas donnent des résultats satisfaisants (rapport cyclique et pression moindre pour un débit supérieur au cas standard) : [2 8],[1 4],[2 6] et [3 8] (figure 3.9 et 3.10). On note sur la figure 3.10(a) que l'allure du débit se rapproche d'une miction naturelle. Les deux points en creux correspondent à la dernière ligne de la table. C'est un cas particulier : la simulation d'une activation sélective du détrusor. Pour permettre la comparaison, la commande utilisée reste intermittente. Ce cas induit une grande amélioration du débit, mais la pression est légèrement supérieure.

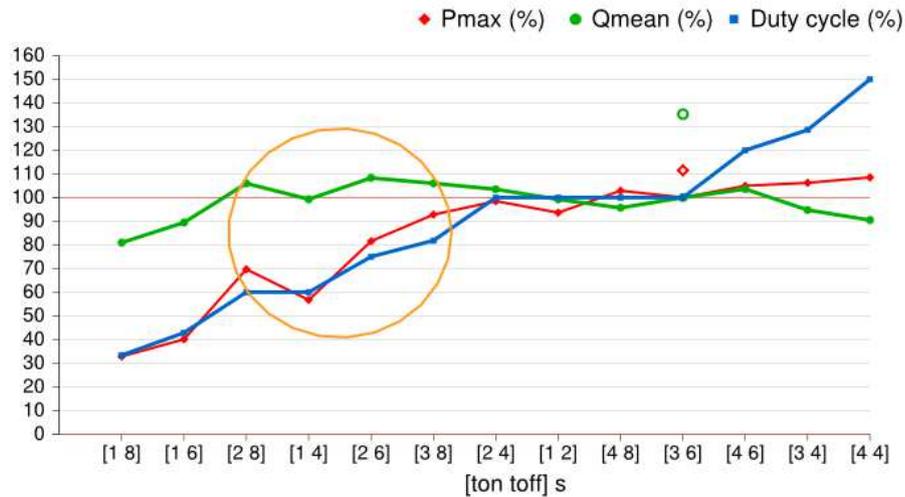
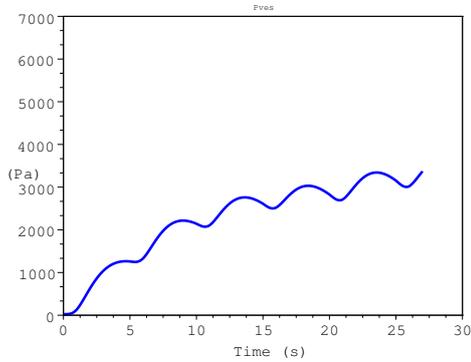


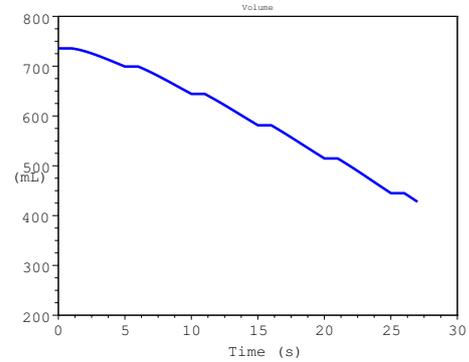
Figure 3.9 – Rapport cyclique, pression maximale et débit moyen pour chaque couple $[t_{on} t_{off}]$ (relativement au cas standard).

Ces résultats montrent qu'il est possible d'améliorer les performances d'un implant existant grâce aux simulations. Cela permet d'explorer simplement de nouvelles configurations. Il reste cependant nécessaire de valider ensuite expérimentalement les cas les plus prometteurs pour s'assurer de la cohérence des simulations.

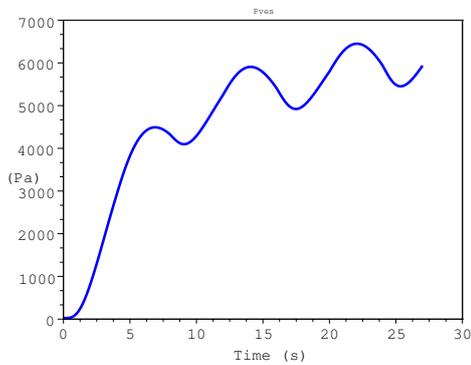
La figure 3.10 montre qu'avec une activation sélective du détrusor on peut obtenir une miction bien plus naturelle. Cependant, les fibres nerveuses innervant le sphincter strié sont plus sensibles à la stimulation électrique que celles innervant le détrusor et elles proviennent toutes des mêmes racines sacrées. Il n'est pas possible d'activer seulement le détrusor avec les techniques classiques. Pour cela, il est nécessaire d'avoir recours à des méthodes de stimulation sélective, méthodes que nous verrons dans le chapitre suivant.



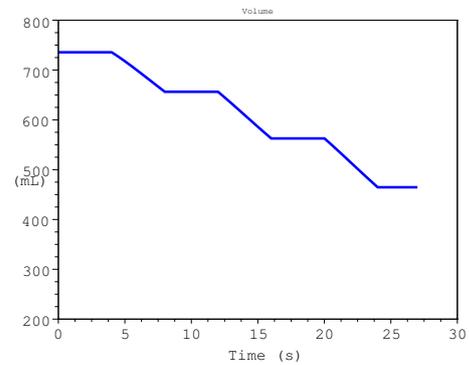
(a) Pression pour $t=(1\ 4)$



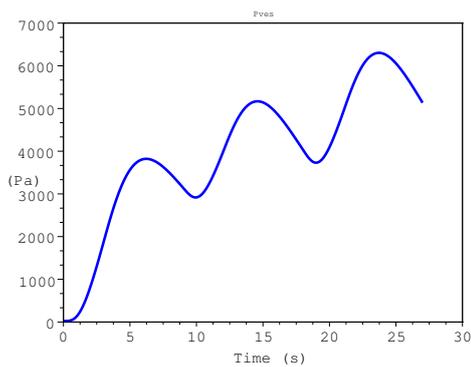
(b) Volume pour $t=(1\ 4)$



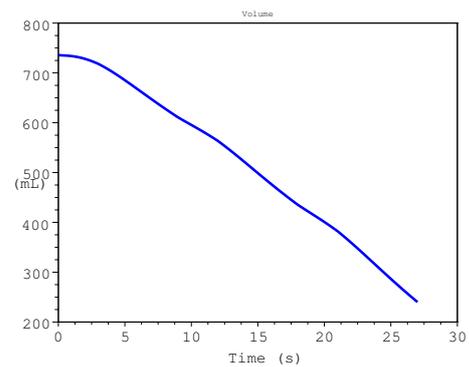
(c) Pression pour $t=(4\ 4)$



(d) Volume pour $t=(4\ 4)$



(e) Pression pour $t=(3\ 6)$ et sélectivité.



(f) Volume pour $t=(3\ 6)$ et sélectivité.

Figure 3.10 – Courbes des sorties du modèles pour trois couples $t=[\text{ton toff}]$ caractéristiques.

3.2 Identification des paramètres du modèle

Pour obtenir des simulations précises quantitativement et patient dépendantes, il est indispensable de connaître les valeurs des paramètres du modèle. Nous avons identifié des paramètres du modèle à partir de l'échelle cellulaire, mettant de coté l'étage chimique. La sortie de cet étage (les fractions d'actine et myosine) devient l'entrée du modèle à identifier. La sortie est la pression lors d'une contraction isométrique.

3.2.1 Principe des expérimentations

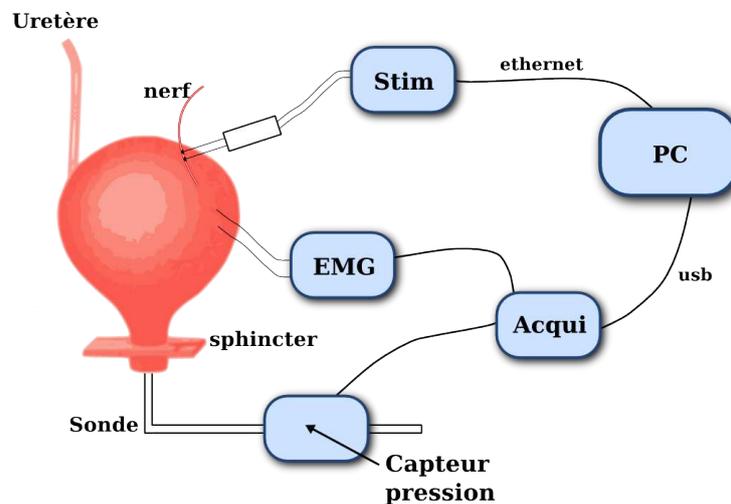


Figure 3.11 – Schéma global des expérimentations

Le principe des expérimentations que nous avons réalisés (figure 3.11) est le suivant : stimuler les nerfs atteignant la vessie (de manière distale pour cibler les effets) et mesurer l'évolution de la pression intravésicale. En complément, nous avons enregistré l'activité électrique de la paroi de la vessie, dans le but d'en extraire l'EMG (Électro-MyoGramme).

Nous avons choisi le lapin comme modèle animal. La taille de l'animal est déterminante : il doit être suffisamment petit pour permettre une anesthésie simple, mais aussi suffisamment grand pour permettre l'utilisation de matériel (électrodes, sondes vésicales...) standard[WS67].

Nous avons cherché à mettre en place une expérimentation dont on contrôle parfaitement les paramètres. En effet, la neuro-anatomie de la vessie reste assez mécon-

nue chez l'animal. De plus, la chirurgie abdominale s'avère non seulement délicate et longue, mais aussi particulièrement douloureuse (notamment le passage du péritoine) : elle nécessite donc une attention supplémentaire à l'anesthésie. Comme nous cherchons à identifier les paramètres en conditions isométriques, le volume de la vessie doit rester constant. Le débit étant nul, nous ne mesurons que la pression intravésicale.

Cependant, il est important de tenir compte des spécificités de la physiologie de la vessie du lapin pour transposer cette méthode à l'Homme : un volume maximum important par rapport à la taille de l'animal et une pression intravésicale faible lors de la miction [DWB⁺00].

3.2.2 Protocole Expérimental

Les données présentées dans ce chapitre ont été recueillies sur 3 animaux (lapins blancs néo-zélandais mâles), pour un total de 10 essais retenus pour l'identification (3,4,3).

a Chirurgie

Il a été choisi une approche distale avec l'accès direct à la vessie. Cette approche permet de circonscrire les effets de la stimulation à la vessie seule et d'espérer limiter les risques de dyssynergie avec les sphincters. Bien que délicate —de nombreux vaisseaux sanguins et des tissus adipeux variables d'un animal à l'autre— elle s'avère plus simple à mettre en œuvre que la stimulation des racines sacrées. Nous avons décidé de stimuler les nerfs au point le plus accessible, c'est-à-dire directement sur leur trajet sur la vessie (figure 3.12).

Ces expérimentations ont été réalisées au laboratoire de chirurgie expérimentale de l'Université Montpellier 1. Les animaux provenaient du même fournisseur et étaient à jeun pour le jour de l'intervention. Toutes les règles régissant l'expérimentation animale ont été respectées (décret 87-848 du 19 octobre 1987).

L'animal est d'abord anesthésié par une injection sous-cutanée (Ketamine (Imalgene 500) concentré à 50mg/mL, Xylazine (Xylazin-Rompun) concentré à 20mg/mL, Acepromazine (vetranquil) concentré à 10mg/mL) qui sera répétée environ toutes les heures pour le maintenir sédaté. Il est ensuite placé sur le dos ; l'abdomen est rasé et le cathéter est mis en place dans l'urètre. Une incision suivant la ligne médiane est pratiquée, par laquelle la vessie peut être extraite. Les électrodes pour mesurer l'activité électrique sont insérées dans la paroi de la vessie —tangentielle à celle-ci— à

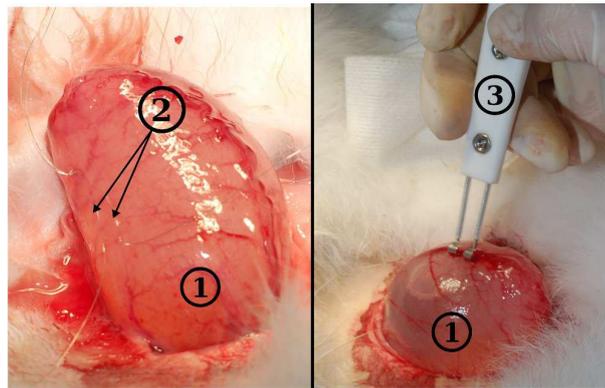


Figure 3.12 – Positionnement des électrodes pour la mesure (2 – gauche) et la stimulation (3 – droite). La vessie est identifié par le (1).

l'aide d'une aiguille hypodermique fixée au bout de chaque fil. Le capteur de pression est connecté au cathéter. Pour maintenir le volume constant, le circuit est fermé après le capteur. La stimulation est ensuite appliquée aux nerfs de la vessie.

b Matériel

Dans cette section nous présentons le matériel utilisé lors des expérimentations.

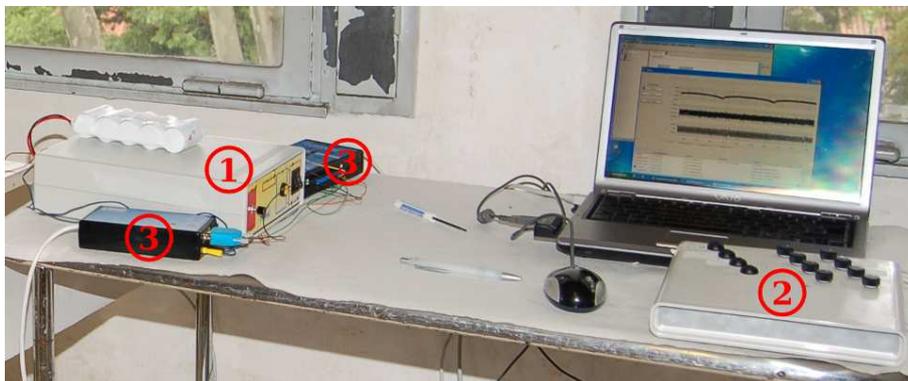


Figure 3.13 – 1 Stimulateur ;2 Boitier de commande en temps réel ;3 Équipements d'acquisition.

Stimulation L'électrode utilisée pour la stimulation est une électrode bipolaire en platine, formée de deux tiges parallèles terminées chacune par un crochet (figure 3.14). Elles sont réunies dans un manche isolant. Cette configuration permet d'assurer le contact avec le nerf en glissant l'électrode sous celui-ci et en appliquant une légère

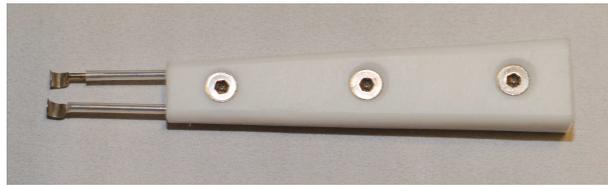


Figure 3.14 – Electrodes crochets

traction. Cependant, le placement manuel varie d'une session à l'autre, voir au cours d'une session. La connexion se fait à l'aide de fiches normalisées de 2mm.

Le stimulateur et le logiciel de contrôle utilisés pour ces expérimentations ont tout deux été développés dans l'équipe DEMAR.

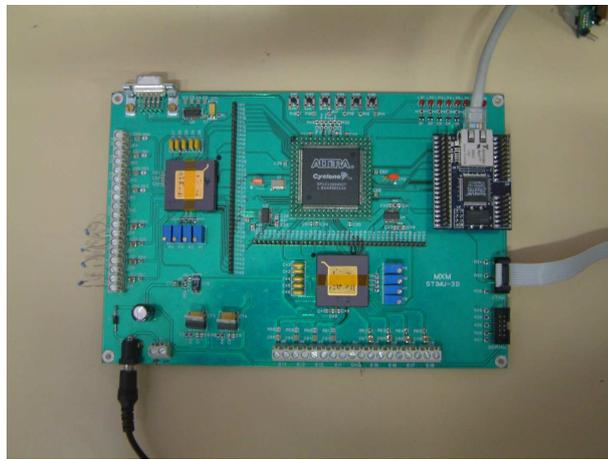


Figure 3.15 – Stimulateur Stim3D (hors boîte)

Le stimulateur *Stim3D* a servi pour l'ensemble des expérimentations (figure 3.15, [AGS09]). Ici ne sont utilisées qu'une cathode sur quatre et l'anode. Le stimulateur fonctionne sur batterie, relié en ethernet à un pc portable —lui aussi sur batterie pour rester isolé du secteur, s'affranchir d'une isolation optique et éviter les boucles de masse. Le stimulateur est contrôlé via le logiciel *Senis Manager* (figure 3.16) . Celui-ci permet de définir les microprogrammes décrivant la stimulation et de modifier leurs paramètres en temps réel.

La stimulation appliquée est formée d'impulsions rectangulaires de $250\mu s$, d'une amplitude proche de 1mA. La fréquence de stimulation est comprise entre 5Hz et 30Hz. Chaque impulsion de stimulation est suivie d'une phase de décharge passive pour équilibrer les charges.

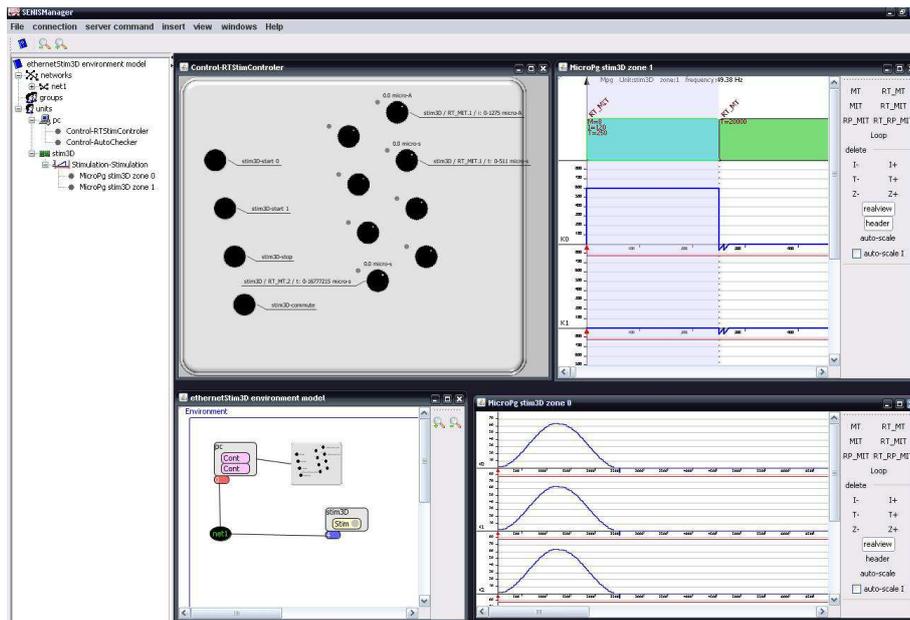


Figure 3.16 – Logiciel Senis Manager

Chaîne d'acquisition L'enregistrement de l'ensemble des mesures a été réalisé à l'aide d'une carte d'acquisition usb (DataTranslation DT9803) et du logiciel Measure Fondry. Une interface simplifiée a été définie dans ce dernier pour permettre l'acquisition et la sauvegarde des données sur un ordinateur portable fonctionnant sur batterie.

La pression intravésicale est mesurée à l'aide d'un capteur Deltran 1 (Utah Med — figure 3.18) . Il a été choisi pour ses performances et son faible coût. Il mesure la pression du liquide dans une tubulure de type perfusion. Ici, il est relié à un cathéter urinaire. Dans un premier temps, nous avons utilisé une sonde simple à une voie. Cependant, malgré le choix d'un diamètre important —jusqu'à 8Fr soit 2,7mm— il n'a pas été possible d'empêcher des fuites autour du cathéter lors de la miction. Il a été remplacé par un modèle équipé d'un ballonnet gonflable (voir figure 3.17). Ce dernier obstrue l'urètre et limite donc les fuites. Le capteur est connecté à un boîtier électronique lui fournissant l'énergie et amplifiant son signal avant de le transmettre à la carte d'acquisition. Ce boîtier réalise aussi le couplage optique du signal de synchronisation venant du stimulateur.

Pour l'acquisition de l'activité électrique de la vessie, nous avons choisi de réutiliser le matériel dont nous disposons au sein de l'équipe DEMAR, bien que celui-ci ait été conçu pour l'EMG de muscles striés. [BMFC03, SBS⁺99][CII83]

Deux types d'électrodes ont été essayées : des électrodes patches et des fils métal-

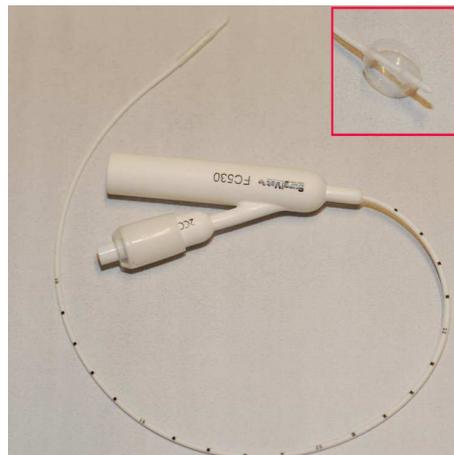


Figure 3.17 – Sonde vésicale à ballonnet



Figure 3.18 – Capteur de pression Deltran

liques souples isolés par une couche de silicone sauf sur la zone de mesure (figure 3.19). Dans les deux cas, il s'agit d'une mesure différentielle classique avec une référence prise ailleurs sur l'animal. Les électrodes patch se sont avérées difficiles à maintenir en position et de dimensions peu adaptées à la vessie du lapin. Les secondes se sont montrées assez stables malgré les mouvements de la vessie. Leur mise en place à l'aide d'une aiguille hypodermique (de diamètre 23G) n'a pas causé de dommages visibles.

Les signaux recueillis sont ensuite amplifiés avec un gain total de 4000 et filtrés. La fréquence de coupure du passe-haut est de 10Hz et celle du passe-bas est de 4kHz. L'amplificateur est également alimenté par batterie.

c Protocole

Une fois l'ensemble du matériel en place, une série de stimulation est effectuée pour déterminer les paramètres permettant d'obtenir une contraction complète de la vessie.

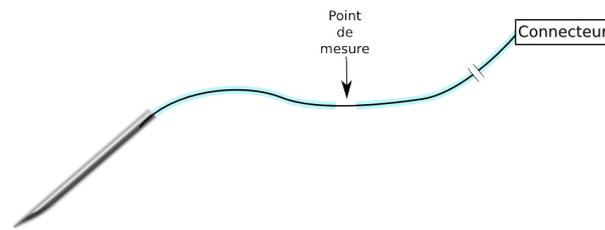


Figure 3.19 – Electrode pour EMG

Des stimulations d'une à deux minutes sont ensuite réalisées. Elles sont espacées de manière à laisser la pression revenir à son niveau initial. Il a parfois été nécessaire de laisser la miction avoir lieu pour faire diminuer l'activité réflexe.

Lorsque la vessie était vide, du fait de la miction ou de fuites, elle a été remplie par infusion lente par la sonde posée.

L'ensemble des essais ont été enregistrés puis triés a posteriori.

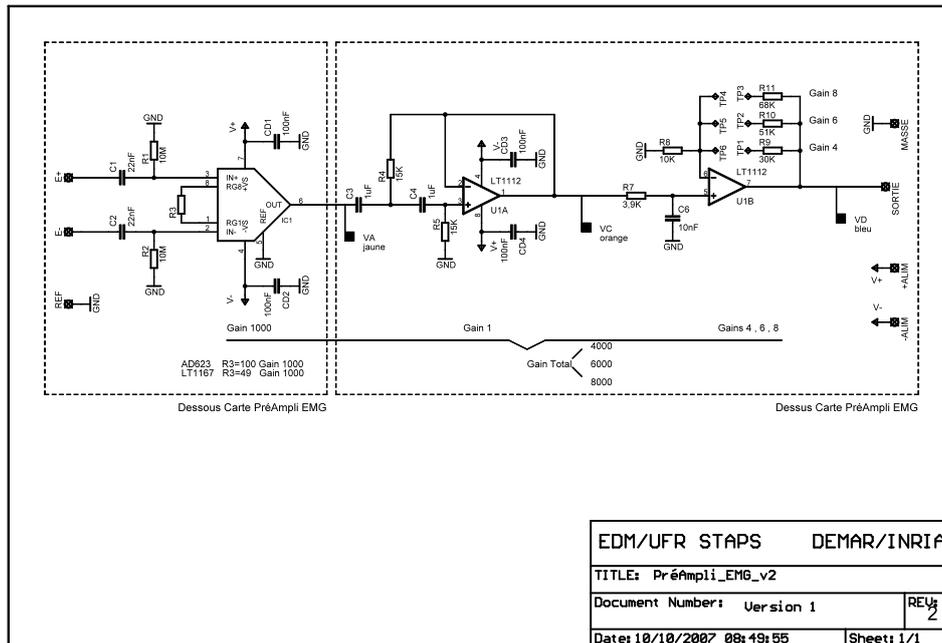
3.2.3 Traitement des données

Dans cette section nous détaillons les traitements effectués sur les données recueillies avant qu'elles ne soient utilisées pour l'identification. De ce fait, seuls les enregistrements de la pression seront traités.

Pour le premier animal, seule la pression a été enregistrée. Nous avons donc utilisé une fréquence d'échantillonnage de 10Hz, suffisante au vu de la faible dynamique de la pression. Pour les lapins 2 et 3, nous avons en plus collecté l'activité électrique de la vessie. La fréquence d'échantillonnage a été augmentée jusqu'à 8kHz pour permettre l'acquisition de ces signaux. Pour l'identification, les enregistrements de la pression pour les lapins 2 et 3 ont été sous-échantillonnés.

De même, pour éliminer le bruit et les perturbations extérieures (mouvements intestinaux par exemple), le signal est filtré à l'aide d'un filtre passe-bas (3ème ordre, $F_c=0.05\text{Hz}$). On utilise un filtrage aller-retour pour annuler le décalage de phase. Une fréquence de coupure si basse est possible du fait du temps de montée de la pression : environ 20s, ce qui correspond à une fréquence de 0.02Hz. Ce filtrage permet donc de conserver l'allure générale du signal tout en rejetant un maximum de bruit. Un exemple est donné sur la figure 3.21.

Le modèle utilisé pour l'identification ne considère que l'augmentation de la pression due à la contraction. La valeur initiale de la pression est donc traitée comme un



30/05/2008 14:38:05 C:\GILBERT\DessinEAGLE DEMAR\Préampli EMG\PréAmpli_EMG_v2.sch (Sheet: 1/1)

Figure 3.20 – Schéma de l’amplificateur EMG développé dans DEMAR

offset et soustraite à l’ensemble de l’enregistrement. Ceci est réalisé pour chaque essai en prenant la moyenne des dix premiers échantillons pour limiter les risques d’artéfacts.

La stimulation induit la contraction de la vessie. Cependant les boucles réflexes et commandes supra-spinales étant intactes, elles ont influencé la contraction, la prolongeant ou au contraire l’inhibant. Les temps d’activation sont donc déduits du signal de synchronisation généré par le stimulateur pour le démarrage, mais de la diminution de la courbe de pression pour l’arrêt.

3.2.4 Algorithme d’identification

Le but de l’algorithme d’identification est de trouver les valeurs des paramètres permettant d’obtenir les simulations les plus proches possibles des données expérimentales.

Les équations biochimiques ne sont calculées qu’une fois pour chaque essai expérimental et donnent l’entrée du modèle à identifier. On utilise une implémentation sous Matlab des étages suivants du modèle pour l’identification (la résolution utilise alors la

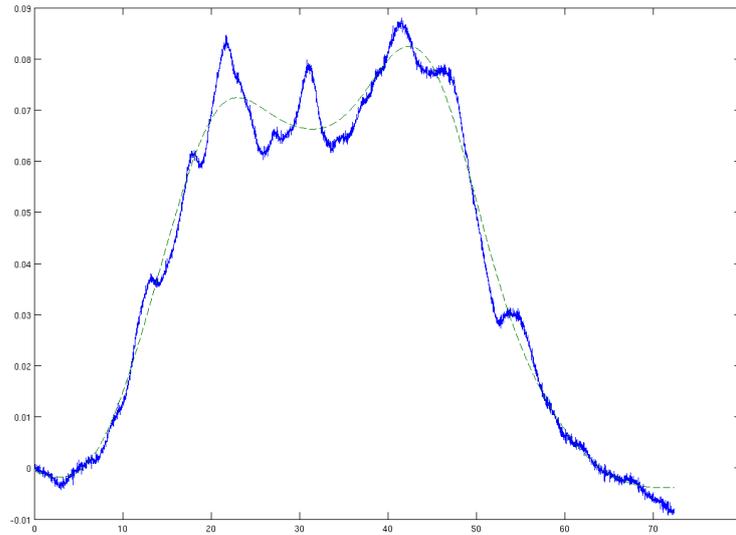


Figure 3.21 – Données expérimentales avant (trait plein bleu) et après filtrage (tirets verts).

formule de Rosenbrock d'ordre 2). La vessie se contractant à volume constant certaines simplifications ont été possibles : pas d'élément parallèle dans le modèle mécanique, débit nul et pas de sphincters. Le vecteur d'état du modèle réduit est $X = [k_c \sigma_c]$, de plus $\dot{\varepsilon}_p = 0$ puisque le débit est nul. Il ne reste donc que deux équations depuis les équations (3.1) et le calcul de $\dot{\varepsilon}_c$, (équation 3.14).

Parmi les paramètres identifiés comme les plus sensibles dans la section 3.1.3, il ne reste que $(k_f, k_g, \sigma_{cm}, l_{p0})$. On substitue k_f, k_g respectivement à k_3 et k_4 car ces paramètres sont liés. Comme nous ne connaissons pas le volume exact de la vessie pour chaque essai, on ne peut déterminer a priori ε_p , on identifie alors $L_p = \varepsilon_p l_{p0}$. Enfin, les conditions isométriques font apparaître des liens supplémentaires entre les paramètres. σ_{cm} et L_p sont liés par le calcul de la pression, car L_{p0} n'apparaît plus dans l'expression de $\dot{\varepsilon}_c$. k_f n'influence que les maxima de la raideur et la force, n'apparaissant qu'en multiple de k_{cm} et σ_{cm} . Le vecteur de paramètres à identifier est alors limité à $p = [k_g L_p]$, avec :

L_p la longueur de l'élément parallèle,

k_g le facteur d'échelle sur la fonction de détachement g .

On fixe alors $\sigma_{cm} = 1500 Pa$ et $k_f = 2$.

L'identification est réalisée à l'aide de l'implémentation sous *Matlab* de l'algorithme

de Nelder-Mead (fonction *fminsearch*). C'est un algorithme d'optimisation non-linéaire en plusieurs dimensions utilisant le concept de simplexe. On définit la fonction coût $S(p)$ comme suit :

$$S(p) = \sum_{i=1}^m [y_i - f(x_i|p)]^2 \quad (3.15)$$

Avec y la pression mesurée expérimentalement et $f(x_i|p)$ la pression simulée.

Pour caractériser la qualité de l'identification, nous utilisons la VAF (Variance Accounted For) et la NRMSE (Normalised Root Mean Square Error), qui se calculent ainsi :

$$VAF(P) = 100 \left(1 - \frac{\text{var}(P) - \text{var}(\hat{P})}{\text{var}(P)} \right) \quad (3.16)$$

$$= 100 \left(1 - \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (P_i - \bar{P}_i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (\hat{P}_i - \hat{\bar{P}}_i)}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (P_i - \bar{P}_i)} \right) \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} NRMSE(P) &= 100 \frac{RMS(P - \hat{P})}{RMS(P)} \\ &= 100 \frac{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (P_i - \hat{P}_i)^2}}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (P_i)^2}} \end{aligned} \quad (3.18)$$

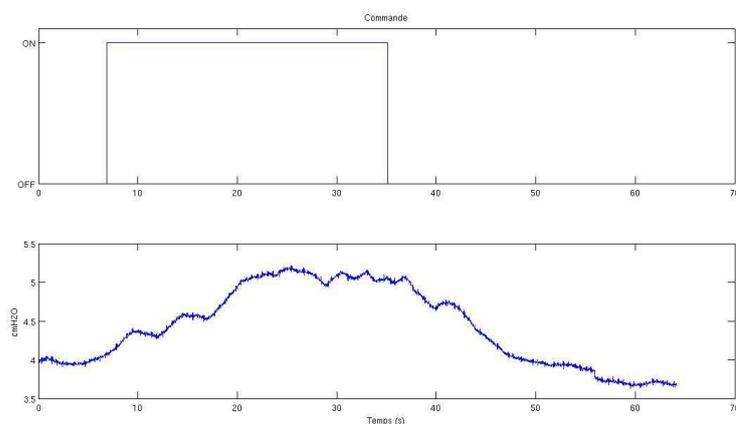
avec P la pression mesurée et \hat{P} la pression simulée en utilisant les paramètres obtenus par l'identification. Pour $VAF(P) = 100\%$, les variances des pressions sont identiques. VAF et NRMSE ne sont utilisées que comme indicateurs pour qualifier objectivement l'identification a posteriori.

3.2.5 Résultats

Dans cette section, nous présentons quelques commentaires sur les mesures expérimentales. Nous détaillerons ensuite les résultats de l'identification.

a Pression intravésicale

La figure 3.22(a) montre le signal d'activation reconstruit et la pression mesurée expérimentalement. Il est nécessaire de rappeler quelques spécificités de la vessie du lapin : une grande capacité par rapport à la taille de l'animal et une pression maximale faible [DWB⁺00]. On observe l'élévation de la pression, un plateau, puis sa redescende

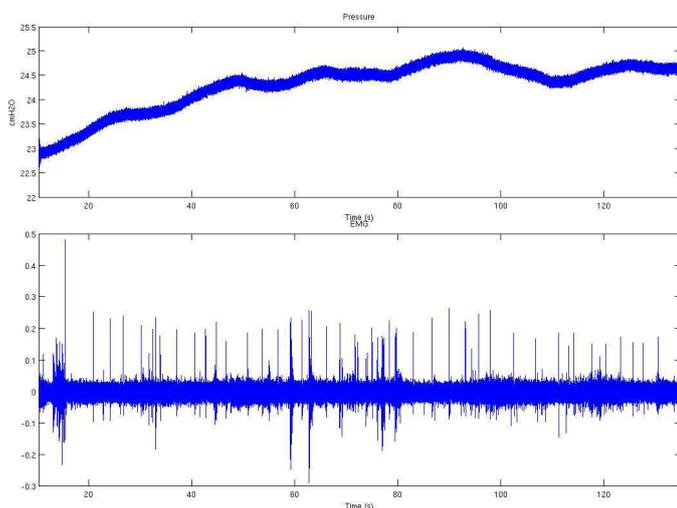


(a) Lapin 3, essai 3.

Figure 3.22 – Réponse de la pression à la stimulation

jusqu'à la valeur initiale. La pression maximale observée correspond à la valeur attendue (quelques cmH_2O , soit quelques centaines de Pascals). Les variations rapides visibles sur la pression ne sont pas dues à la contraction du détrusor mais aux mouvements visibles de l'intestin qui, dans cette configuration, pouvait appuyer sur la vessie.

b Activité électrique

**Figure 3.23** – Signaux électrophysiologiques mesurés hors stimulation

L'activité électrique de la vessie a été enregistrée sur deux animaux. Cependant

cette donnée n'a pas été utilisée dans le cadre de cette thèse. La figure 3.23 montre un tel enregistrement avec la pression mesurée simultanément lors d'une contraction naturelle. Il s'agit probablement de l'activité électrique des cellules musculaires.

Ces données ont été laissées de côté, mais seront utilisées ultérieurement. Chez l'animal, elles pourraient être utilisées pour montrer l'activité du détrusor. Néanmoins, il n'est pas possible d'obtenir de mesure EMG chez l'Homme [BMFC03].

c Identification

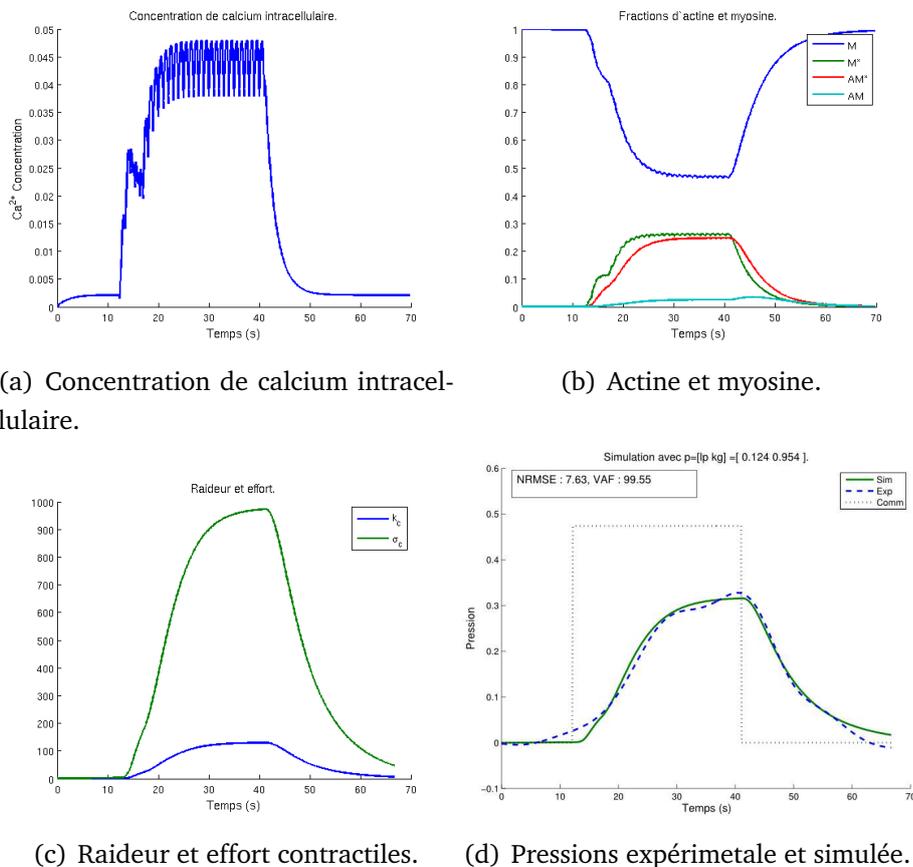


Figure 3.24 – Variables intermédiaires d'une simulation utilisant les paramètres identifiés (lapin 1, essai 2).

La figure 3.24 montre les résultats d'une simulation suite à l'identification. L'entrée du modèle (les fractions d'actine et myosine) est présentée sur figure 3.24(b). La sortie est tracée sur la figure 3.24(d) avec la pression mesurée expérimentalement. On peut noter la bonne concordance entre les deux courbes. La figure 3.25 montre la valeur de

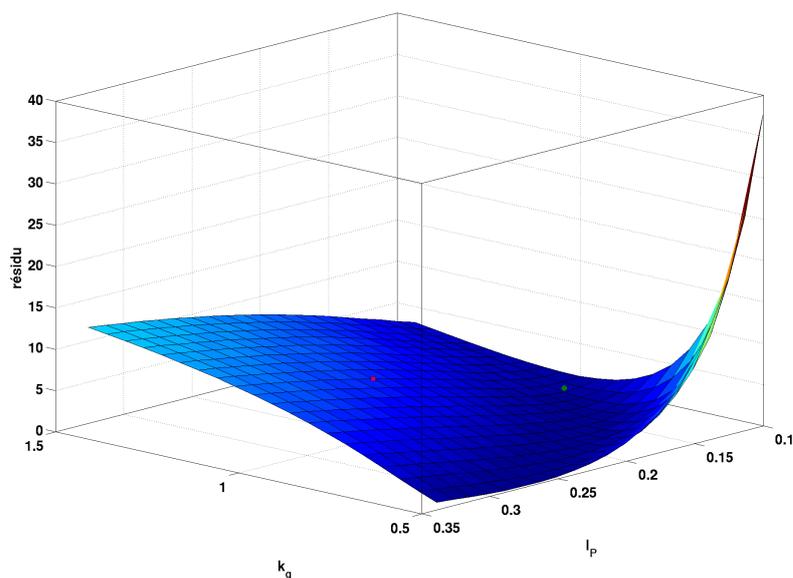


Figure 3.25 – Résidu du critère d’erreur en fonction de la valeur des paramètres (Lapin 1, essai 2). Le point rouge correspond aux valeurs initiales. Le point vert correspond aux valeurs identifiées.

l’erreur en fonction des paramètres.

La figure 3.26 montre la synthèse des indicateurs pour les trois animaux. On peut noter les très bonnes valeurs de la VAF (>95%) et celle tout à fait correcte de NRMSE. Ce modèle, une fois identifié, nous permet d’accéder à des grandeurs qui ne sont pas mesurable in-vivo : la concentration de calcium, l’activité de la myosine ou encore l’effort contractile généré par le détrusor. L’étude de ces variables peut nous en apprendre plus sur le comportement de la vessie sous SÉF.

Les valeurs obtenues pour k_g et L_p sont cohérentes (table c). k_g varie peu chez un même individu, mais de façon plus marquée entre les individus. L_p varie beaucoup ce qui est normal car ce paramètre est lié au volume, qui est l’élément qui a changé le plus au cours des expérimentations. Certains essais font exception à cette description, ce sont ceux pour lesquels les données sont le plus perturbées comme le montre la valeurs importante de NRMSE (courbes données en annexe C.2). Enfin, les valeurs pour les paramètres fixés sont bien choisies puisque les indicateurs (VAF et NRMSE) sont bons.

| Animal | Essai | k_g | L_p | VAF (%) | NRMSE (%) |
|--------|-------|-------|-------|---------|-----------|
| 1 | 1 | 1,13 | 0,18 | 95,78 | 23,23 |
| | 2 | 0,95 | 0,12 | 99,55 | 7,63 |
| | 3 | 0,83 | 0,25 | 96,63 | 30,25 |
| 2 | 1 | 0,8 | 0,49 | 98,72 | 12,75 |
| | 2 | 0,84 | 0,42 | 98,98 | 12,59 |
| | 3 | 1,38 | 0,47 | 99,29 | 10,16 |
| | 4 | 0,48 | 1,54 | 94,55 | 17,49 |
| 3 | 1 | 0,34 | 0,41 | 98,91 | 7,76 |
| | 2 | 0,46 | 0,42 | 98,34 | 13,09 |
| | 3 | 0,41 | 0,62 | 98,16 | 14,41 |

Table 3.2 – Valeur des paramètres identifiés et des indicateurs pour chaque ensemble de données.

3.3 Conclusion

La simulation numérique du fonctionnement d'un implant Finetech-Brindley donnent des résultats cohérents avec la littérature. L'étude numérique de la sensibilité aux paramètres permet de repérer quels sont ceux qui influencent le plus les sorties. Ce sont ceux à identifier en priorité pour obtenir la meilleure précision possible. L'étude de l'influence du rapport cyclique de la commande montre qu'il est possible d'améliorer les performances d'un implant existant grâce aux simulations. Cela permet d'explorer simplement de nouvelles configurations.

La validation expérimentale du modèle et l'identification de ses paramètres est une étape indispensable pour obtenir des simulations quantitatives et patients dépendantes. Les résultats en conditions isométriques sur l'animal sont bons. Il faut maintenant envisager des expérimentations non-isométriques puis sur l'Homme en per opératoire pour obtenir l'ensemble des valeurs des paramètres et confirmer l'utilité clinique de la modélisation. Enfin, la détermination précise de l'entrée de commande reste délicate à cause notamment des réactions réflexes.

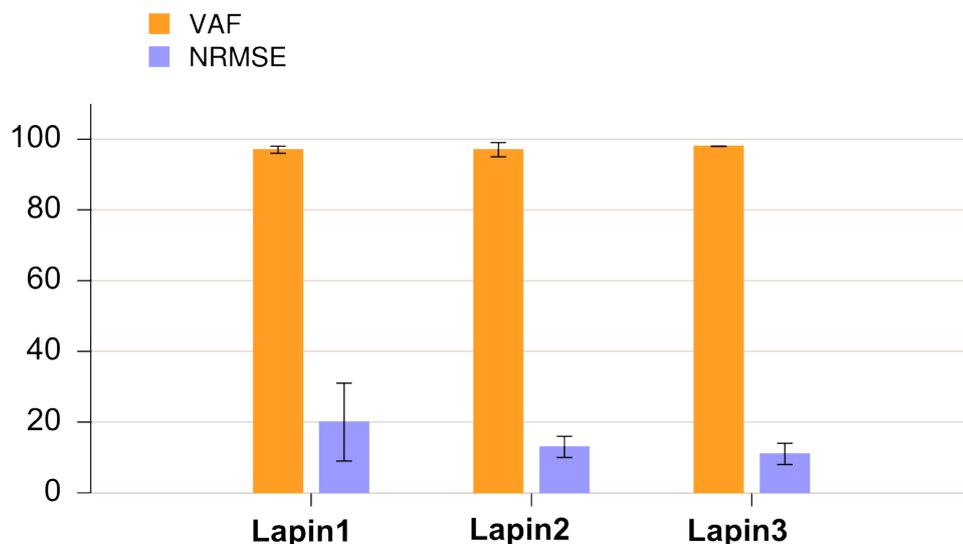


Figure 3.26 – Résumé des indicateurs de la qualité d'identification pour les 3 lapins.

Références bibliographiques

- [AGS09] D. ANDREU, D. GUIRAUD et G. SOUQUET : A distributed architecture for activating the peripheral nervous system. *Journal of Neural Engineering*, 6(2):026001 (18pp), 2009.
- [BMFC03] A. BALLARO, A. R. MUNDY, C. H. FRY et M. D. CRAGGS : Bladder electrical activity : the elusive electromyogram. *BJU Int*, 92(1):78–84, Jul 2003.
- [BPRC86] G. S. BRINDLEY, C. E. POLKEY, D. N. RUSHTON et L. CARDOZO : Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia : the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49(10):1104–14, 1986.
- [Bri77] G. S. BRINDLEY : An implant to empty the bladder or close the urethra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40(4):358–69, 1977.
- [BvLVR96] E. H. BASTIAANSEN, J. L. van LEEUWEN, J. VANDERSCHOOT et P. A. REDERT : A myocybernetic model of the lower urinary tract. *J Theor Biol*, 178(2):113–133, Jan 1996.
- [CII83] K. E. CREED, S. ISHIKAWA et Y. ITO : Electrical and mechanical activity recorded from rabbit urinary bladder in response to nerve stimulation. *J Physiol*, 338:149–64, 1983.

- [DWB⁺00] M. S. DAMASER, C. WHITBECK, M. BARRETO, P. HORAN, H. BENNO, L. J. O'CONNOR et R. M. LEVIN : Comparative physiology and biochemistry of rat and rabbit urinary bladder. *BJU Int*, 85(4):519–25, 2000.
- [Rij04] N.J. RIJKHOFF : Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction : current status and future perspectives. *Childs Nerv Syst*, 20(2):75–86, Feb 2004.
- [SBS⁺99] J. R. SCHEEPE, S. BROSS, S. SCHUMACHER, P. BRAUN, J. WEISS, P. ALKEN et K. P. JÜNEMANN : Recording the evoked canine detrusor electromyogram. *Neurourol Urodyn*, 18(6):687–695, 1999.
- [WS67] W. WOŹNIAK et U. SKOWROŃSKA : Comparative anatomy of pelvic plexus in cat, dog, rabbit, macaque and man. *Anat Anz*, 120(5):457–473, 1967.

Chapitre 4

Modélisation du recrutement sélectif des fibres nerveuses

4.1 Introduction

4.1.1 Le recrutement naturel des fibres nerveuses

La modulation de la force musculaire par le S.N.C. se fait au travers de plusieurs mécanismes : la fréquence des stimuli envoyés, ainsi que le nombre et le type de fibres recrutées. Ce recrutement varie en fonction de la tâche à accomplir. Cependant, il suit certaines généralités : les fibres les moins fatigables sont activées en premier, puis s'ajoutent celles de type plus rapides mais plus fatigables. De plus, à chaque activation, des fibres différentes sont recrutées en priorité pour répartir la fatigue.

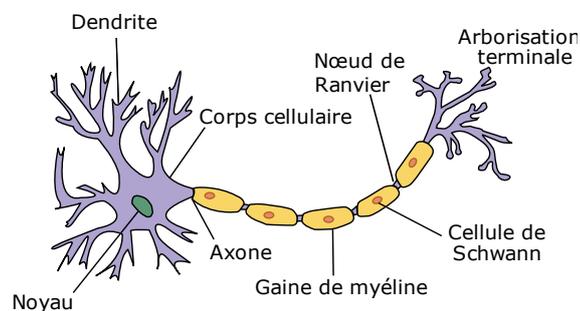


Figure 4.1 – Neurone et axone.

Les stimuli transmis aux muscles sont des potentiels d'action (PA). Ils sont générés par un motoneurone, puis voyagent le long de l'axone jusqu'aux fibres musculaires à activer. Le PA est une dépolarisation de la membrane de la cellule, sa vitesse de propagation dépend du type d'axone et de son diamètre : de 0,5m/s à 120m/s chez les mammifères.

Il existe deux types d'axones chez les mammifères selon s'ils sont, ou non, recouverts d'une gaine de myéline. Cette gaine est formée de couches de cellules de Schwann entourant l'axone et l'isolant du milieu.

4.1.2 Propagation des potentiels d'action

Il existe deux modes de propagation de l'influx nerveux sur les axones selon leur type. Sur les axones non-myélinisés, le potentiel d'action se propage de manière continue. Sur les axones myélinisés, on observe une propagation saltatoire d'un nœud à l'autre. Nous allons maintenant voir un peu plus en détail ces deux modes.

a Propagation de proche en proche

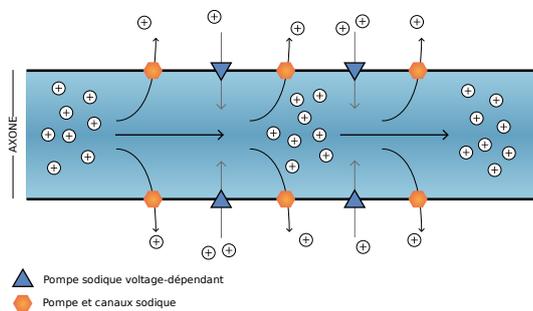


Figure 4.2 – Propagation de proche en proche.

- La propagation du PA de proche en proche dépend d'une séquence de phénomènes :
- Le courant potassique sous-membranaire entraîne l'ouverture des canaux sodiques dépendants à la tension. Il y a entrée d'ion Na^+ et dépolarisation locale.
 - L'activation retardée des canaux potassiques. Les ions K^+ sortent de l'axone qui retrouve sa polarité de repos.
 - Les pompes Potassium/Sodium à ATPase ramènent les concentrations d'ions sodium et potassium à leurs valeurs de repos.

Comme ces canaux sont très rapprochés sur la membrane, le phénomène local se propage de proche en proche (figure 4.2).

b Propagation saltatoire

Ici, la gaine de myéline isole l'axone du milieu aqueux. Les canaux ioniques sont concentrés au niveau des nœuds de Ranvier, zones où la gaine de myéline s'interrompt. Les PA sont donc régénérés au niveau des nœuds. Cependant, les courants ioniques associés vont se propager passivement le long de la gaine isolante jusqu'au prochain nœud. Ce mode de propagation est bien plus rapide. La vitesse de propagation est

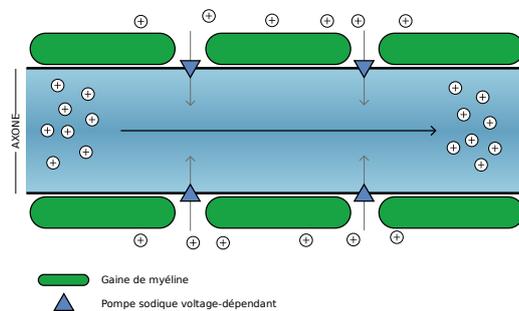


Figure 4.3 – Propagation saltatoire.

proportionnelle au diamètre de l'axone pour les fibres myélinisées [HD04]. Pour les autres, la vitesse est proportionnelle à la racine carrée du diamètre.

4.1.3 Le recrutement par stimulation neurale classique

Le recrutement par stimulation électrique neurale se base sur la génération de PA sur les axones. En créant un champ électrique suffisamment important dans le nerf, la stimulation entraîne une dépolarisation locale de la membrane des axones. Cette dépolarisation va ensuite se propager comme un PA, à une différence près : cette dépolarisation ne provenant pas du soma, elle va se propager dans les deux directions. Cela ne pose cependant pas de problème car les terminaisons des axones sont à sens unique. Un PA remontant un axone efférent n'aura aucun effet en arrivant au neurone, à moins d'entrer en collision avec un PA naturel.

La sensibilité des axones à la dépolarisation par le champ électrique est proportionnelle à leur diamètre : les plus gros seront activés avec une amplitude moindre que

les plus petits. L'intensité du champ diminue en s'éloignant du pôle de l'électrode, la proportion d'axones activés diminue donc aussi de la même manière.

4.2 Etat de l'art des méthodes de stimulation sélective

Dans cette section, nous allons passer en revue quelques méthodes permettant une activation des axones plus sélective que la stimulation électrique neurale classique.

4.2.1 Sélectivité spatiale

Cette approche vise à n'activer qu'une partie d'un nerf en focalisant plus efficacement le courant qu'une cuff (électrode gouttière) bipolaire. Cette focalisation doit permettre d'activer indépendamment différents fascicules d'un même nerf pour obtenir un résultat fonctionnel plus précis : activer séparément des muscles innervés par le même nerf.

a Electrodes multipolaires cylindriques

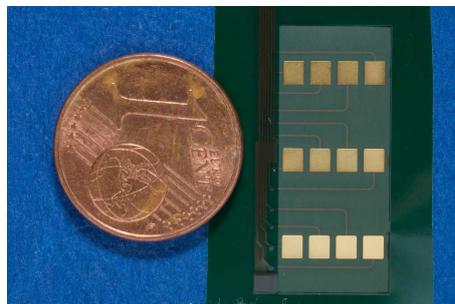


Figure 4.4 – Électrode cuff cylindrique dépliée (DEMAR).

Le nombre des pôles augmente pour permettre une répartition plus fine du courant. Ces pôles sont répartis autour du nerf de façon à cibler une portion particulière [SCB95, VGM93, PHKT07]. Au lieu d'injecter le courant tout autour du nerf, il l'est sur une petite fraction de la circonférence. Cela crée un gradient transversal favorisant la stimulation des fibres proches du pôle utilisé au détriment de celles les plus éloignées. Pour atteindre ces dernières, il suffit d'utiliser le pôle opposé. Il est aussi possible d'utiliser des groupes de pôles, par exemple pour focaliser sur une zone à cheval entre plusieurs d'entre eux.

b Electrodes rectangulaires

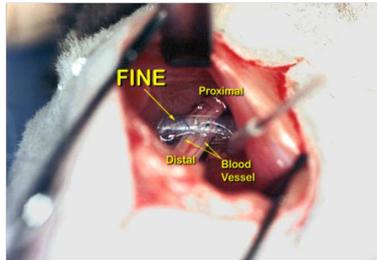


Figure 4.5 – Électrode rectangulaire (D. Durand, Case Western, Cleveland).

Le principe est similaire, mais en plus la forme de l'électrode est prévue pour augmenter le rapport surface/rayon. Le but est d'aplatir le nerf de façon à en étaler les différents fascicules de manière à simplifier la focalisation nécessaire à leur activation indépendante [CDM08].

Cependant, ces approches présentent certains inconvénients. Premièrement, leur sélectivité dépend essentiellement du design de l'électrode, il n'y a pas d'évolution possible après implantation. Pour les électrodes cylindriques, leur efficacité varie en fonction de leur placement angulaire, or celui-ci est difficilement identifiable lors de la chirurgie et doit être estimé a posteriori. Enfin, avec le nombre de pôles la complexité de l'électrode et le nombre de fils la reliant au stimulateur augmentent. Cela rend le système moins robuste et plus coûteux, limitant indirectement le nombre de pôles envisageables.

c Électrodes intrafasciculaires

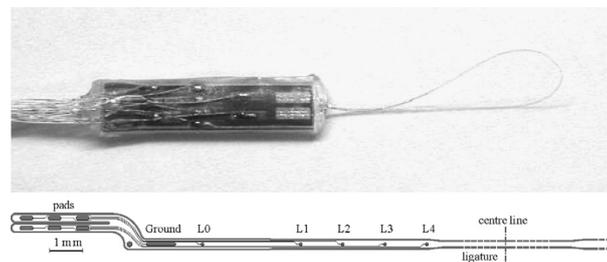


Figure 4.6 – Électrode intrafasciculaire d'après [DACGY09].

Les électrodes intrafasciculaires sont hautement sélectives car insérées directement dans un fascicule du nerf [YH93]. Seuls les quelques axones autour de l'électrode

peuvent être stimulés [YKH09]. Il n'est cependant pas possible d'activer de grandes portions du nerf avec une électrode. Le placement de l'électrode est délicat car c'est de lui que dépendra son effet.

4.2.2 Sélectivité de type

Les méthodes décrites dans cette section visent à sélectionner les axones en fonction de leur diamètre (ce que revient à sélectionner suivant la nature de la fibre nerveuse) et à obtenir une stimulation dans un sens défini. Pour ce faire, nous allons présenter deux méthodes permettant de bloquer la propagation d'un PA.

a Blockage anodal

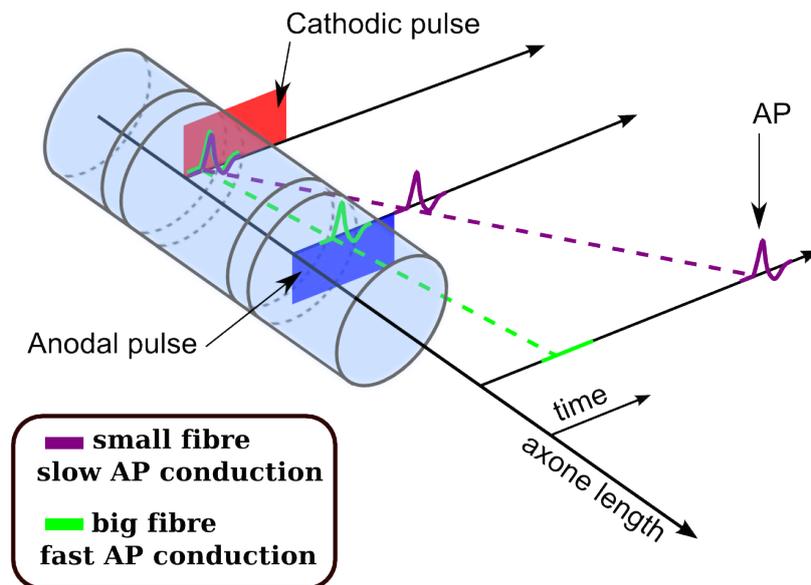


Figure 4.7 – Principe du blocage anodal.

Une manière de produire ce recrutement sélectif est le blocage anodal [RKvK⁺94]. Cette méthode utilise l'hyperpolarisation des axones qui peut se produire sous l'anode lors d'une stimulation multipolaire pour bloquer les PA (Figure 4.7). Nous avons vu que dans le cas de la SÉF, les axones de plus gros diamètre sont les premiers activés du fait de leur seuil plus bas. Il faut augmenter l'intensité de stimulation pour recruter les axones de plus petit diamètre. Si on continue à augmenter l'intensité, le champ électrique sous l'anode entraîne l'hyperpolarisation des axones. Or, dans cet état la

| Diamètre (μm) | Vitesse de conduction (m/s) | temps de parcours (5mm) (μs) | temps de parcours (10mm) (μs) |
|----------------------------|--|---|--|
| 5 | 30 | 167 | 334 |
| 15 | 90 | 55 | 100 |

Table 4.1 – Temps de parcours théoriques d'un PA entre des contacts distants de 5mm ou 10mm en fonction du diamètre de l'axone.

transmission des PA n'est pas possible. Cette hyperpolarisation se produit dans le même ordre que l'activation, les plus gros axones d'abord.

Un autre aspect à prendre en compte est la temporalité de la stimulation. En effet, il faut que l'impulsion soit toujours en cours lorsque le PA arrive sous l'anode pour pouvoir le bloquer. Comme les fibres de plus gros diamètre sont celles où la propagation est la plus rapide, il est possible d'interrompre l'impulsion avant l'arrivée des PA des petits axones. La table 4.1 donne un exemple des temps de parcours théoriques entre des contacts distants de 5mm ou 10mm pour des axones de $5\mu\text{m}$ et $15\mu\text{m}$ de diamètre. En utilisant des électrodes tripolaires asymétriques, il est donc possible d'obtenir un blocage différent selon le sens de propagation des PA et ce, avec une seule électrode.

Plusieurs études ont montré la faisabilité de la sélectivité par blocage anodal, que ce soit en simulation [UR01, VRS04] ou expérimentalement sur l'animal [RKvK⁺94, VR04] et l'Homme [RWvKD98].

Cependant, cette méthode nécessite l'utilisation d'impulsions plus longues et d'amplitude plus élevée que normalement. Ainsi, une partie des travaux autour du blocage anodal est centrée sur comment réduire la quantité de charges utilisée en jouant sur la forme de l'impulsion [UR01, VRS04, VR04]. Par exemple, une impulsion en deux temps permet d'obtenir de tels résultats en augmentant l'intensité pour le blocage qu'à partir du moment où les PA arrivent sous l'anode.

Une contrainte ressortant de cet exposé est la précision temporelle nécessaire dans la stimulation. En effet, pour obtenir le blocage anodal de façon optimale, il est nécessaire de disposer d'un stimulateur capable de générer des impulsions de forme complexe, de durée et d'amplitude précises.

b Blocage haute-fréquence

Le blocage est obtenu grâce à une stimulation de fréquence bien plus élevée (de l'ordre de quelques kilo-Hertz) que la stimulation neurale classique [TdGR05]. Le principe physiologique du blocage reste flou. La mise en œuvre de cette méthode passe forcément par des réglages empiriques. Enfin, les signaux HF augmentent la consommation de la stimulation, cet aspect étant critique pour les stimulateurs complètement implantés.

Des simulations du phénomène de blocage ont été réalisées [ZRdGT06a, ZRdGT06b]. Elles montrent la possibilité de bloquer la propagation des PA sur les fibres d'un diamètre supérieur à une valeur donnée. Cette méthode a aussi été mise en œuvre expérimentalement sur l'animal avec succès [PCL⁺04].

c Recrutement inverse

Pour obtenir un recrutement dans un ordre plus naturel, il faut mettre en œuvre des techniques de blocage pour bloquer la propagation sur les fibres de diamètre supérieur à la valeur souhaitée, tout en stimulant les fibres jusqu'au plus petit diamètre. Il faut donc des paramètres précis pour obtenir les effets souhaités. En utilisant le blocage anodal, ceci est possible avec une électrode. Il en faudra cependant deux en utilisant le blocage HF : une pour la stimulation et une pour le blocage.

4.3 Modélisation

4.3.1 But de l'étude

Définir des profils de stimulation multipolaire, réalisant en plus un blocage, est particulièrement complexe. La simulation du recrutement sélectif (spatialement et par type) est un outil efficace pour aider à cette définition.

C'est un point particulièrement important pour les travaux présentés dans les chapitres précédents. Nous avons vu que l'une des améliorations importantes qui peut être apportée aux neuroprothèses gérant la vessie est la capacité à activer sélectivement le détrusor. Or, les fibres innervant celui-ci sont plus fines, et donc moins sensibles à la stimulation électrique que les fibres somatiques innervant le sphincter. Il est donc crucial de disposer d'outils pour ajuster les paramètres de stimulation de façon systématique.

4.3.2 OpenMEEG : Modélisation du contact électrode/nerf

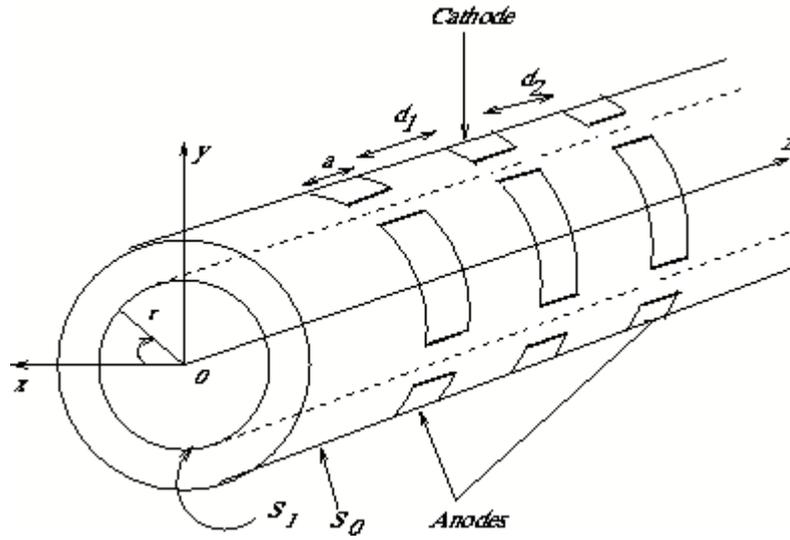


Figure 4.8 – Description géométrique du modèle de nerf.

Pour cette partie nous utilisons les travaux réalisés en collaboration avec l'équipe Odysée de l'INRIA Sophia-Antipolis. Il s'agit d'adapter et d'utiliser le logiciel OpenMEEG pour simuler les champs générés par une électrode *cuff* multipolaire placée autour d'un nerf. L'entrée est le courant injecté dans le nerf au niveau de chaque pôle de l'électrode.

Le nerf et l'électrode sont représentés comme deux cylindres co-axiaux et les conductivités sont considérées homogènes entre deux surfaces et isotropes. Il s'agit d'un modèle discret. OpenMEEG résout l'équation de Poisson, qui dérive des équations de Maxwell quasi-statiques ($\nabla(\sigma\nabla V) = 0$ et $\sigma\partial V/\partial n = j$ avec j le courant injecté). Pour ce faire, il utilise une méthode des éléments finis de frontière appelée SBEM (Symetric Boundary Element Method) [KCA⁺05]. Cette méthode permet d'obtenir le potentiel sur les surfaces des volumes. Le potentiel à l'intérieur des volumes est obtenu par le théorème de représentation. En utilisant une représentation intégrale, le potentiel à la position p est donné par :

$$\begin{aligned}
 V(p) = & \frac{1}{4\pi} \sum_j \left(\sum_{i|j \in T_i} \int_{T_i} \frac{\Phi_j(p')(p-p') \cdot n}{\|p-p'\|^3} ds(p') \right) v_j \\
 & + \frac{1}{4\pi} \sum_i \int_{T_i} \left(\frac{ds(p')}{\|p-p'\|} \right) (\partial_n v)_i,
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

où j indexe les sommets du maillage, T_i sont les triangles, p' les points de T_i , n la normale au triangle T_i , et Φ_j est l'élément fini, linéaire par morceau, associé au point j sur le triangle T_i .

Le potentiel est calculé sur une grille cubique, les valeurs discrètes de z sont choisies pour correspondre aux positions des nœuds de Ranvier, les coordonnées x et y correspondent à la position des axones dans le nerf.

Cependant, le contact entre l'électrode et le nerf n'est pas modélisé ici. Cette étape pour remonter aux paramètres du stimulateur a déjà été décrite dans l'équipe [GSTD06]. Cet élément sera intégré au modèle final.

4.3.3 Neuron : Modélisation des axones

Une fois le champ électrique généré par l'électrode connu, il est nécessaire de déterminer son effet sur les axones. Pour ce faire, nous utiliserons un modèle d'axone dont l'entrée sera le potentiel électrique à l'extérieur et la sortie le potentiel transmembranaire éventuellement porteur de potentiels d'action.

Les axones seront modélisés indépendamment : on négligera l'éventuelle influence des axones les uns sur les autres. On ne considère que les axones myélinisés du fait de notre intérêt principal pour les fonctions motrices. On considère donc que le paramètre principal influant sur la propagation d'un potentiel d'action est le diamètre de l'axone. La position de l'axone dans le nerf est prise en compte au niveau du champ appliqué à celui-ci. La gaine de myéline augmente la vitesse de propagation des PA et isole

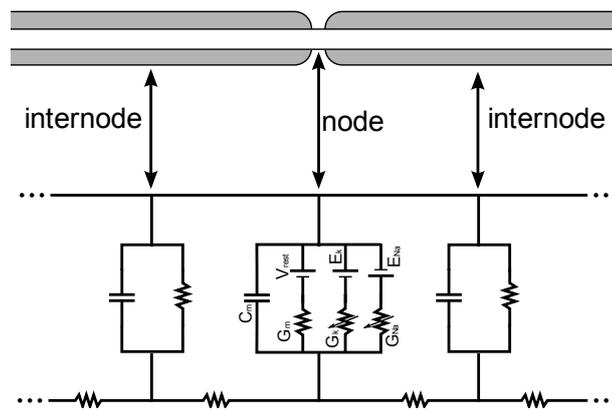


Figure 4.9 – Représentation sous forme de circuit électrique du modèle d'axone.

électriquement l'axone. Cependant, elle introduit des discontinuités. Entre ces zones myélinisées se trouvent les nœuds de Ranvier, où le champ électrique influe sur le potentiel membranaire.

Le modèle de la membrane de l'axone est donc découpé en compartiments de deux types [BWMJ77]. Le premier représente les nœuds de Ranvier. Pour cette zone on utilise un modèle de Hodgkin-Huxley. Il décrit la génération et la propagation des PA en fonction des courants ioniques et du potentiel trans-membranaire. – Le deuxième type de compartiment représente les parties myélinisées de l'axone. Il s'agit d'un simple modèle passif, décrivant la propagation. Ce modèle est représenté sur la figure 4.9.

Comme nous ne considérons que les fibres myélinisées, nous n'avons besoin de connaître le potentiel électrique extérieur de la membrane qu'au niveau des nœuds de Ranvier. Ce champ électrique va entraîner la génération d'un potentiel d'action si la valeur est suffisamment négative. Au contraire, un champ fortement positif hyperpolarisera la membrane.

4.3.4 Suite logicielle et implémentations



Figure 4.10 – Diagramme de la chaîne d'outils mise en œuvre pour la simulation du modèle de recrutement.

Dans cette section, nous décrivons rapidement les logiciels créés pour réaliser la simulation du modèle de recrutement. Pour simuler le champ électrique généré par l'électrode, nous utilisons OpenMEEG.

a Implémentation du modèle d'axone

Le modèle d'axone a été implémenté sous la forme d'un ensemble de scripts pour le logiciel Neuron [HC01]. Ces scripts, dans le langage Hoc spécifique à Neuron, décrivent l'axone ainsi que les paramètres de simulation (entrées, sorties, conditions initiales). C'est un modèle discret. Chaque zone (nœud ou portion myélinisée) est considérée comme un segment, relié par ses extrémités au précédent et suivant. On alterne donc les deux types de segments.

Il est possible de simuler des axones de diamètres différents, le logiciel adaptant les paramètres en fonction du diamètre choisi (parmi une liste). Le champ électrique est ensuite appliqué à l'extérieur de la membrane au niveau des nœuds de Ranvier. Il est modulé par le profil de stimulation défini (durée de l'impulsion et amplitude relative). Le logiciel calcule ensuite les courants et potentiels dans l'axone à chaque instant.

Enfin, le potentiel transmembranaire est sauvegardé au niveau de chaque nœud et en chaque instant de stimulation. Le tout est enregistré dans un fichier pour être exploité ultérieurement. Ce simulateur est capable de faire certains calculs directement lors de la simulation : compter le nombre de PA généré, calculer la vitesse de propagation. . .

b Script interface

Il s'est avéré particulièrement complexe de récupérer les valeurs de champ depuis les scripts interprétés par Neuron. Pour résoudre ce problème, nous avons décidé d'écrire un logiciel en langage Python pour lire les résultats obtenus avec OpenMEEG et générer une fonction d'entrée statique en Hoc.

Il prend comme entrée un fichier généré par OpeeMEEG et l'entrée standard pour l'interaction avec l'utilisateur. Son fonctionnement est le suivant :

1. Le script ouvre le fichier passé en argument et lit les valeurs du champ électrique.
2. Il interroge l'utilisateur sur les paramètres de simulation (diamètre de l'axone, durée et amplitude relative de la stimulation)
3. À partir des éléments précédents, le script génère le code de la fonction d'entrée du script Neuron.

Cette méthode permet d'utiliser les capacités de Python pour les entrées/sorties tout en conservant le corps du simulateur en Hoc. Un inconvénient est que cela rajoute une étape. Les dernières versions de Neuron ont apporté la possibilité d'utiliser Python comme langage de script. Cependant, cette fonctionnalité n'était pas encore suffisamment stable et demande la ré-écriture de l'ensemble du simulateur.

c Interface graphique

La simulation complète du modèle demande une série d'opérations complexes : utilisation de plusieurs scripts avec des syntaxes et des paramètres différents, travail dans plusieurs répertoires. . .

Dans le but de simplifier l'utilisation du simulateur et de le rendre accessible, nous avons réalisé une interface graphique gérant l'ensemble de la simulation. C'est un logiciel libre, utilisant Python et GTK (Gimp ToolKit). Ce choix technique permet une bonne portabilité du code. Cette interface graphique permet :

- la définition des différents paramètres du modèle
- la gestion et la réutilisation des résultats intermédiaires
- l'exécution simplifiée des étapes de simulation
- la visualisation des résultats finaux.

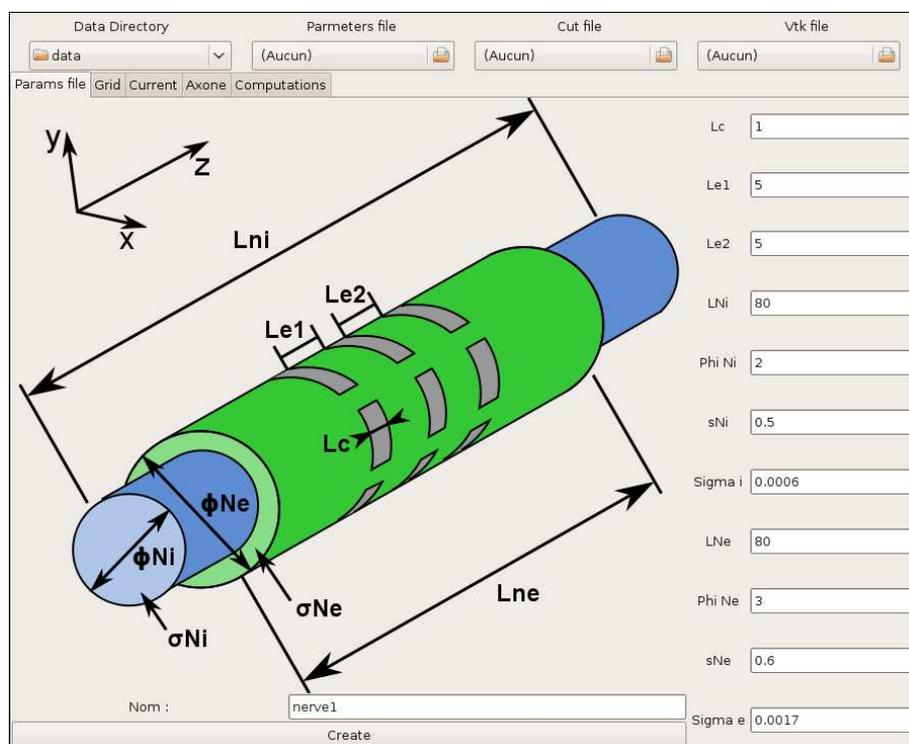
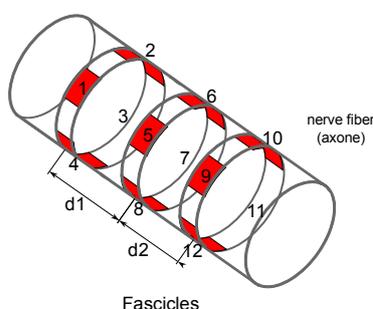


Figure 4.11 – Capture d'écran de l'interface graphique réalisée.

Son fonctionnement est détaillé dans le guide de démarrage rapide fourni en annexe du présent manuscript (Annexe B).

Table 4.2 – Paramètres du modèle de conduction pour un nerf d'un petit mammifère.

| Paramètre | Valeur |
|--------------------------------|--------|
| Longueur des contacts | 0.5mm |
| d1 | 5mm |
| d2 | 5mm |
| Longueur du volume interne | 40mm |
| Diamètre du volume interne | 1.3mm |
| Conductivité du volume interne | 0.6S/m |
| Longueur du volume externe | 40mm |
| Diamètre du volume externe | 1.5mm |
| Conductivité du volume externe | 1.7S/m |

**Figure 4.12** – Schéma d'une électrode *cuff* multipolaire.

4.4 Simulation et Validation

4.4.1 Simulation

Pour illustrer les possibilités de cette chaîne d'outils, nous avons modélisé un nerf de petit mammifère et l'activation de l'un de ses axones (tables 4.2 et 4.3). Nous simulons une stimulation tripolaire avec une impulsion rectangulaire monophasique d'une durée de $500\mu s$. Pour émuler le comportement d'une électrode tripolaire, les pôles 5 à 8 sont utilisés comme cathode et les autres comme deux anodes circulaires (figure 4.12). Tous les paramètres de ces simulations proviennent de la littérature.

Nous simulons une portion suffisamment longue pour pouvoir observer la propagation des PA en dehors des champs électriques générés ainsi que les éventuels phénomènes de blocage. Pour ce faire, nous avons opté pour une longueur d'axone incluant 60 nœuds de Ranvier. La figure 4.13 présente la sortie du modèle. C'est un graphe du

Table 4.3 – Paramètres du modèle d'axone.

| Paramètre | Valeur |
|---------------------|--------------------|
| Diamètre | 10 μm |
| Distance inter-nœud | 1150 μm |
| Nombre de nœuds | 60 |
| Température | 37°C |

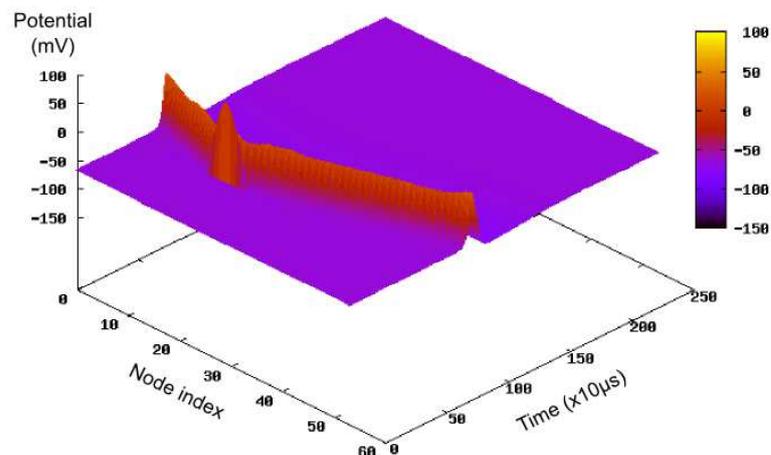


Figure 4.13 – Tracé de la sortie du modèle d'axone. Les anodes sont situées juste avant les nœuds 10 et 30. La cathode est proche du nœud 20. Le point de vue laisse apparaître l'artéfact cathodique à $t=0,5\text{ms}$.

potentiel transmembranaire en fonction du temps et de la position le long de l'axone. L'échelle colorée soutient l'élévation. La position est donnée par l'index des nœuds et le temps est divisé en incréments de $10\mu\text{s}$. Cette représentation permet d'observer la propagation et la forme du potentiel d'action en un seul graphe.

L'artefact visible autour du nœud n°20 et pour $t=500\mu\text{s}$ est dû au déclenchement de la stimulation. Des artefacts similaires mais de signe opposé se produisent au niveau des anodes. Cependant, ils ne sont pas visibles du fait du point de vue du graphe. La forme du potentiel d'action est tracée sur la figure 4.14. Celle-ci présente la valeur du potentiel transmembranaire simulé au nœud 40 qui se trouve en dehors de l'électrode. On y observe les phases caractéristiques d'un PA :

1. la dépolarisation
2. la repolarisation
3. l'hyperpolarisation
4. le retour au potentiel de repos

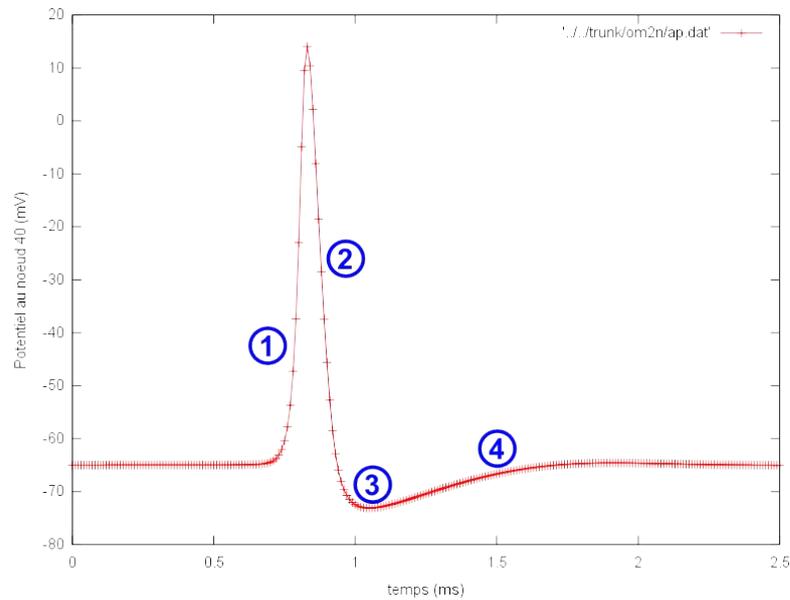


Figure 4.14 – Potentiel transmembranaire au nœud 40.

Pour déterminer le seuil d'activation des axones, pour un profil de stimulation donné (pôles utilisés et pondération des courants), il suffit de faire varier le facteur d'échelle appliqué au courant de stimulation ainsi que les paramètres de l'axone (diamètre principalement). Ainsi, le champ électrique n'a besoin d'être calculé qu'une seule fois alors qu'il s'agit de l'opération nécessitant le plus long temps de calcul. Pour déterminer la répartition spatiale de l'activation il en va de même. Seule la position de l'axone dans le nerf varie. Ceci est simulé en prenant des sous-ensembles différents du champ calculé : ses valeurs le long de z pour des couples (x,y) différents. Il suffit alors de simuler plusieurs fois un même modèle d'axone en faisant varier l'entrée.

4.4.2 Proposition de protocole expérimental et résultats préliminaires

a Principe

L'objectif principal est de créer une plateforme pour tester pratiquement des stratégies de stimulation sélective et les évaluer sur le plan fonctionnel. Il s'agit de tests aigus.

On ne s'intéressera qu'à l'articulation du pied. Celle-ci est mobilisée par plusieurs muscles. Ils sont innervés par le nerf sciatique au travers de ses branches tibiale et péronéale ; il est donc possible d'obtenir des efforts différents sur le pied en activant ces muscles séparément à l'aide de la stimulation sélective du nerf sciatique avant la ramification.

On observe les efforts appliqués au pied de l'animal suivant les 6 axes. Pour ce faire, celui-ci est placé dans une gouttière fixée à un capteur d'effort six axes. Pour s'assurer que ces efforts ne proviennent que de la cheville, le genou est solidarisé avec le bâti. Cette méthode laisse un accès aisé à la cuisse pour la pose de l'électrode. Il est aussi possible de surveiller l'activité des groupes musculaires à l'aide d'EMG de surface.

b Matériel

Dans cette section nous décrirons rapidement le matériel utilisé pour les essais préliminaires.

Stimulation Nous utilisons une électrode cuff multipolaire (figures 4.15 et 4.4). Elle comprend trois rangées de 4 pôles. Une fois en place, chaque rangée doit entourer le nerf avec un angle proche de 90° entre chaque pôle.

Ne disposant pas d'un prototype de stimulateur 12 pôles, nous avons utilisé le stimulateur Stim3D et le logiciel StimManager, tous deux décrits dans la section b. Celui-ci permet d'utiliser 4 cathodes indépendantes et une anode commune. Un boîtier de couplage permet de choisir rapidement à quelle sortie du stimulateur est relié chaque pôle de l'électrode. Pour ces essais, 4 pôles sont reliés aux 4 cathodes, et les huit autres sont reliés à l'anode commune. Le profil de stimulation utilisé est une impulsion rectangulaire suivi d'une décharge passive.

Mesures Les efforts générés ont été mesurés à l'aide d'un capteur six axes (ATI-IA nano 25 SI-125). Ce capteur permet de mesurer les efforts selon les trois translations ainsi que les moments associés. La résolution et le maximum des efforts mesurables correspondent bien aux valeurs attendues. De plus, ce type de capteurs a déjà été utilisé de manière similaire [PCL⁺04]. Le capteur est relié à une carte d'acquisition (National Instruments PCI6259). Plusieurs voies de la carte d'acquisition ont été laissées libres pour permettre d'y connecter des amplificateurs pour des signaux EMG.

Les signaux expérimentaux sont ensuite enregistrés grâce au logiciel MrKick. Il a été conçu pour l'acquisition de signaux biologiques multivoies. Il permet de réaliser certains pré-traitements directement au moment de l'acquisition (ici la moyenne de plusieurs essais successifs) et d'exporter les données au format Matlab.

c Méthodes

Chirurgie La préparation des animaux est identique à celle décrite dans la section a, à l'exception des éléments décrits ci-après.



Figure 4.15 – Électrode placée autour du nerf sciatique.

La cuisse de l'animal est rasée, puis une incision est pratiquée le long de celle-ci. L'abord du nerf sciatique se fait entre les muscles de la cuisse. En les écartant, le nerf est mis au jour, l'électrode est alors glissée autour du nerf. Enfin, l'incision est refermée rapidement pour protéger les tissus et maintenir l'électrode en place.

Expérimentation : Une fois l'électrode en place, on procède à une série de tests de fonctionnement : est-ce que l'on peut obtenir une contraction visible des muscles, les efforts mesurés sont-ils visibles sur le logiciel d'acquisition. . .

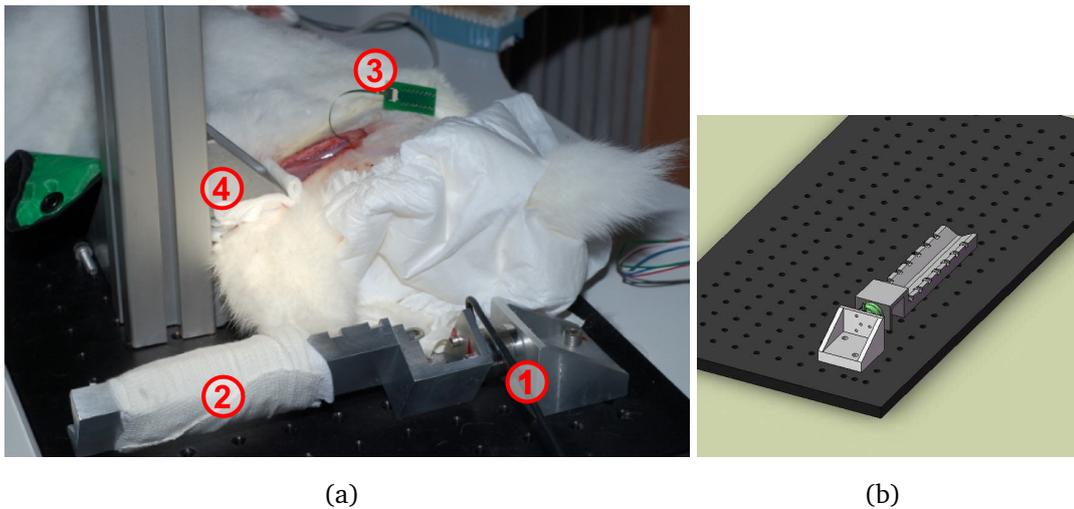


Figure 4.16 – Animal en place pour l'expérience, la pied dans la gouttière (2) fixée au capteur d'efforts (1). Le genou est immobilisé par le dispositif (3). (4) indique le connecteur de l'électrode.

| Paramètre | Valeur |
|-----------------|---------|
| f (Hz) | 50 |
| I (μA) | 40-240 |
| PW (μs) | 100-250 |

Table 4.4 – Paramètres de stimulation utilisés lors des expériences.

Il faut ensuite déterminer les plages utiles sur les paramètres que l'on fait varier, ici l'amplitude de la stimulation et PW la durée de l'impulsion. Pour ce faire, on les fait varier indépendamment pour une fréquence de stimulation fixée. La valeur minimale retenue des paramètres de stimulation est celle entraînant une contraction observable d'un muscle. Leur valeur maximale est celle à partir de laquelle la force générée atteint sa valeur maximale. Enfin, la fréquence est constante, d'une valeur suffisante pour obtenir une contraction tétanique. Ces valeurs sont résumées sur la table 4.4.

Pour chaque configuration des pôles de l'électrode (4 cathodes ou une parmi les 4, et anodes communes), on effectue 5 stimulations courtes (2s) pour chaque couple (I,PW). Une période de repos de quelques dizaines de secondes entre chaque stimulation est prévue pour limiter les effets de la fatigue. Cela permet de construire des courbes de recrutement en force et en moment (figure 4.17). Les 5 essais consécutifs sont moyennés de manière à diminuer le bruit.

d Premiers Résultats

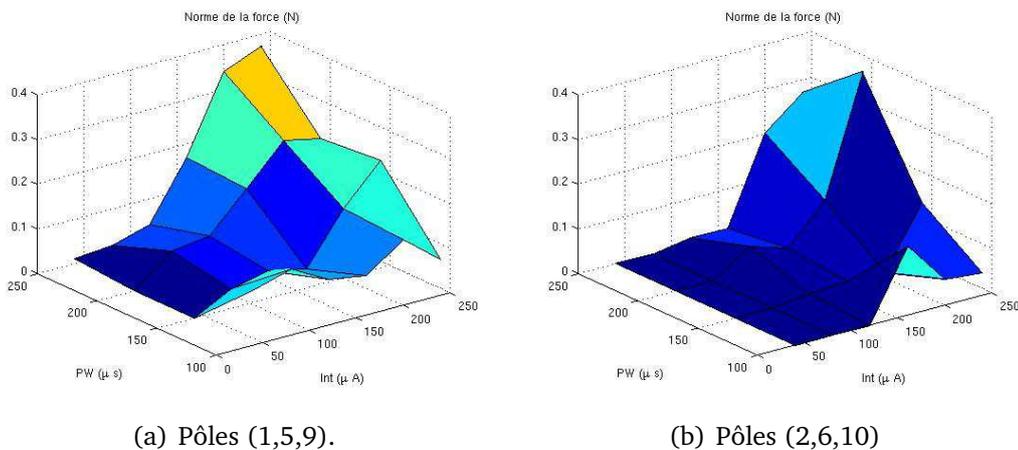


Figure 4.17 – Courbe de recrutement en force (norme de la force 3D).

Les résultats présentés ici sont incomplets. Du fait du premier design de l'électrode, certains pôles ne faisaient pas correctement contact avec le nerf. En effet, une fois ouverte pour être placée autour du nerf, l'électrode n'a pas été suffisamment élastique pour se refermer complètement et faire contact. L'étude d'un nouveau design a été lancée mais n'a pas permis de nouvelles expérimentations dans le temps imparti pour les travaux présentés dans ce manuscrit.

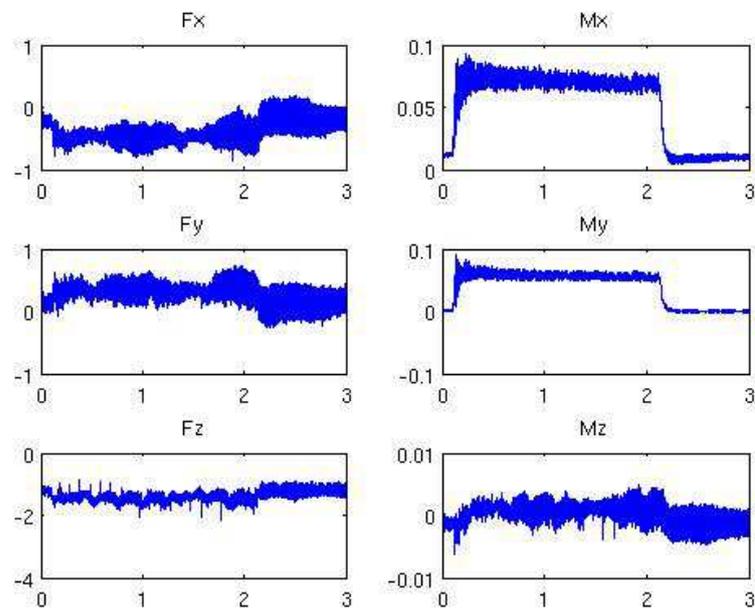
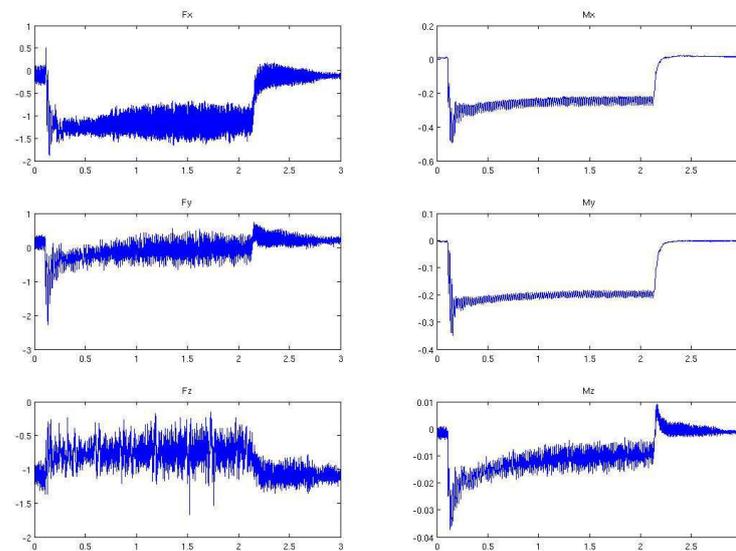
Cependant, les données recueillies permettent de conclure quant à l'intérêt du protocole expérimental proposé et sa capacité à mettre en lumière la sélectivité de stimulation sur le plan fonctionnel. La figure 4.18 montre les données recueillies pour deux couples (I,PW) différents. On peut y observer deux profils d'efforts bien distincts, très probablement dus aux contributions de deux muscles différents. Il devrait donc être possible d'utiliser ce protocole pour mettre en évidence les différences de recrutement entre plusieurs méthodes de stimulation.

De nouvelles expérimentations sont à prévoir. Elles utiliseront un nouveau design d'électrode, pour assurer le contact de tous les pôles, ainsi qu'un stimulateur 12 pôles indépendants, *stim nD*. Une fois le modèle validé sur l'animal avec ce matériel, il faudra envisager des expérimentations per-opératoires humaines pour transposer à l'Homme ces résultats.

Les résultats théoriques de la modélisation peuvent être utilisés pour établir les spécifications des stimulateurs futurs en fonction d'un but de sélectivité. Il est possible de réaliser certaines optimisations à partir du modèle : –sur les courants injectés sur les

différents pôles pour focaliser la stimulation, –sur la forme de l’impulsion de stimulation pour améliorer la sélectivité par type.

Seules deux des quatre cathodes ont répondu. Cependant, ces deux configurations montrent des différences sur les courbes de recrutement obtenues. Il y a donc une focalisation différente du courant dans l’espace suivant la cathode utilisée, et cela se reporte légèrement sur l’activation des muscles. Ce sont, cependant, les mêmes qui sont activés ici. En exploitant l’angle des efforts mesurés, on peut déterminer quels sont les groupes de muscles à l’origine de ceux-ci.

(a) $I=120\mu A, PW=200\mu s$.(b) $I=200\mu A, PW=250\mu s$.**Figure 4.18** – Efforts mesurés sur les six axes pour deux couples de paramètres.

Références bibliographiques

- [BWMJ77] M. H. BRILL, S. G. WAXMAN, J. W. MOORE et R. W. JOYNER : Conduction velocity and spike configuration in myelinated fibres : computed dependence on internode distance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40(8):769–774, Aug 1977.
- [CDM08] A. V CAPARSO, D. M DURAND et J. M MANSOUR : A nerve cuff electrode for controlled reshaping of nerve geometry. *J Biomater Appl*, Nov 2008.
- [DACGY09] M. DJILAS, C. AZEVEDO-COSTE, D. GUIRAUD et K. YOSHIDA : Interpretation of muscle spindle afferent nerve response to passive muscle stretch recorded with thin-film longitudinal intrafascicular electrodes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, Sep 2009.
- [GSTD06] D. GUIRAUD, T. STIEGLITZ, G. TARONI et J.-L. DIVOUX : Original electronic design to perform epimysial and neural stimulation in paraplegia. *J Neural Eng.*, 3(4):276+, December 2006.
- [HC01] M. L. HINES et N. T. CARNEVALE : Neuron : a tool for neuroscientists. *Neuroscientist*, 7(2):123–135, Apr 2001.
- [HD04] K. W. HORCH et G. S. DHILLON, éditeurs. *Neuroprosthetics theory and practice*, volume 2 de *Series on bioengineering & biomedical engineering*. River Edge, NJ : World Scientific, 2004.
- [KCA⁺05] J. KYBIC, M. CLERC, T. ABBOUD, O. FAUGERAS, R. KERIVEN et T. PAPA-DOPOULO : A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24:12–28, jan 2005.
- [PCL⁺04] C.W. PENG, J.J. CHEN, C.C. LIN, P.W. POON, C.K. LIANG et K.P. LIN : High frequency block of selected axons using an implantable microstimulator. *J Neurosci Methods*, 134(1):81–90, 2004.
- [PHKT07] K. H. POLASEK, H. A. HOYEN, M. W. KEITH et D. J. TYLER : Human nerve stimulation thresholds and selectivity using a multi-contact nerve cuff electrode. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15(1):76–82, 2007.
- [RKvK⁺94] NJM RIJKHOFF, EL KOLDEWIJN, PEV van KERREBROECK, FMJ DEBRUYNE et H. WIJKSTRA : Acute animal studies on the use of an anodal block to

- reduce urethral resistance in sacral root stimulation. *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on [see also IEEE Trans. on Neural Systems and Rehabilitation]*, 2(2):92–99, 1994.
- [RWvKD98] N.J. RIJKHOFF, H. WIJKSTRA, P.E. van KERREBROECK et F.M. DEBRUYNE : Selective detrusor activation by sacral ventral nerve-root stimulation : results of intraoperative testing in humans during implantation of a Finetech-Brindley system. *World J Urol*, 16(5):337–41, 1998.
- [SCB95] J.D. SWEENEY, N.R. CRAWFORD et T.A. BRANDON : Neuromuscular stimulation selectivity of multiple-contact nerve cuff electrode arrays. *Med Biol Eng Comput*, 33(3 Spec No):418–25, 1995.
- [TdGR05] C. TAI, W.C. de GROAT et J.R. ROPPOLO : Simulation analysis of conduction block in unmyelinated axons induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng*, 52(7):1323–32, 2005.
- [UR01] A. URANGA et N.J. RIJKHOFF : A modified pulse shape for selective stimulation using anodal block. In R. J. TRIOLO, éditeur : *IFESS 2001, 6th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, page P2.29, Cleveland, Ohio, 2001.
- [VGM93] C. VERAART, W.M. GRILL et J.T. MORTIMER : Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(7):640–53, 1993.
- [VR04] A. VUCKOVIC et N.J. RIJKHOFF : Different pulse shapes for selective large fibre block in sacral nerve roots using a technique of anodal block : an experimental study. *Med Biol Eng Comput*, 42(6):817–24, 2004.
- [VRS04] A. VUCKOVIC, N.J. RIJKHOFF et J.J. STRUIJK : Different pulse shapes to obtain small fiber selective activation by anodal blocking—a simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(5):698–706, 2004.
- [YH93] K. YOSHIDA et K. HORCH : Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(5):492–494, May 1993.
- [YKH09] K. YOSHIDA, G. A M KURSTJENS et K. HENNINGS : Experimental validation of the nerve conduction velocity selective recording technique using a multi-contact cuff electrode. *Med Eng Phys*, Sep 2009.

- [ZRdGT06a] X. ZHANG, J R ROPPOLO, W. C de GROAT et C. TAI : Mechanism of nerve conduction block induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(12 Pt 1):2445–2454, Dec 2006.
- [ZRdGT06b] X. ZHANG, J. R ROPPOLO, W. C de GROAT et C. TAI : Simulation analysis of conduction block in myelinated axons induced by high-frequency biphasic rectangular pulses. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(7):1433–1436, Jul 2006.

Chapitre 5

Conclusions

5.1 Synthèse des contributions

La problématique à laquelle nous tentons de répondre dans cette thèse est double. Nous avons dans un premier temps besoin d'améliorer nos connaissances sur le système urinaire inférieur pour le modéliser et le contrôler. Et dans un second temps, il était nécessaire de résoudre le problème du recrutement sélectif des fibres parasymphatiques. Le modèle du SUI proposé ici s'attache à rendre compte des spécificités des muscles lisses en faisant partie. C'est un modèle multi-échelle, partant des réactions biochimiques dictant l'activation des muscles jusqu'à la physique macroscopique à l'échelle globale du système, en passant par l'intégration à l'échelle de la cellule. Les contributions principales apportées par le modèle présenté sont :

- la dynamique du calcium dans l'activation des cellules des muscles lisses
- l'intégration de la relation force/vitesse au travers de la définition de k_4 et k_7 .
- une définition de f et g (les fonctions d'attachement et de détachement des ponts actine-myosine) qui élimine le besoin d'hypothèse statistique sur $n(y, t)$ (la fraction des ponts attachés).
- un modèle simple des sphincters
- une description du comportement du SUI à l'échelle globale

Ce modèle permet de décrire la miction provoquée par SÉF. Cependant, l'ensemble de ses paramètres proviennent de la littérature. Ces valeurs ne sont pas toutes disponibles chez l'Homme, il sera donc nécessaire de les identifier, tout particulièrement pour les paramètres pouvant varier d'un patient à l'autre. Nous avons proposé une étude numérique du modèle ainsi qu'un protocole pour identifier ces paramètres, dans un premier temps sur l'animal.

La simulation numérique du fonctionnement d'un implant Finetech-Brindley donnent des résultats cohérents avec la littérature. Cependant ses simulations restent qualitatives, l'identification des paramètres permettra la production de résultats quantitatifs. L'étude numérique de la sensibilité aux paramètres a permis de repérer quels sont ceux qui influencent le plus les sorties. Ce sont ceux à identifier en priorité pour obtenir la meilleure précision possible. L'étude de l'influence du rapport cyclique de la commande a montré qu'il est possible d'améliorer les performances d'un implant existant grâce aux simulations. Cela permet d'explorer simplement de nouvelles configurations et de systématiser le réglages des neuroprothèses.

La validation expérimentale du modèle et l'identification de ses paramètres est une étape indispensable pour obtenir des simulations quantitatives et patients-dépendantes. Nous avons proposé dans un premier temps un protocole permettant l'identification d'une partie des paramètres en conditions isométriques sur l'animal. Des mesures ont été réalisées sur trois lapins, le volume de la vessie étant maintenu constant. Les paramètres déterminés comme les plus sensibles dans ces conditions ont été identifiés à partir de ces données. Les résultats de cette identification sur l'animal sont bons, malgré des mesures perturbées.

Enfin, nous avons proposé une suite logicielle basée sur Neuron et OpenMEEG, afin d'étudier la stimulation sélective. Elle permet de simuler le champ électrique généré par une électrode entourant un nerf ainsi que l'éventuelle activation des axones de celui-ci en fonction de leur position et leur diamètre. Nous avons également proposé un protocole expérimental permettant de tester une grande variété de techniques de stimulation sélective dans un cadre commun et de mesurer leur impact fonctionnel. Il est basé sur la stimulation des muscles de la patte du lapin et la mesures des efforts générés au niveau du pied. Les résultats préliminaires obtenus confirment l'intérêt de ce protocole.

5.2 Perspectives

La principale utilisation de ces travaux est l'aide à la conception de neuroprothèses dédiées à la vessie, que ce soit pour déterminer et simuler des stratégies de contrôle de la vessie ou pour établir les paramètres de stimulation les plus efficaces de manière systématique. Ce dernier point est aussi applicable aux systèmes existants.

Les travaux présentés vont permettre un certain nombre de réalisations à court

terme. La première est la simulation des différents types de blocage (anodal et haute-fréquences, de façon symétrique ou non) ainsi que d'autres stratégies de sélectivité, par exemple à l'aide d'électrode intra-fasciculaire. Il sera aussi possible d'optimiser le courant injecté suivant plusieurs critères : la focalisation spatiale, la quantité de charge injectée. . . Enfin, les différents protocoles d'identification proposés peuvent être adaptés à l'Homme, pour des expérimentations per-opératoires. Les mêmes mesures et analyses que chez l'animal seront possibles.

À moyen terme, certaines évolutions sont souhaitables. Une première serait de définir un protocole expérimental pour étudier les contractions non-isométriques de la vessie, dans un premier temps chez l'animal, puis en per-opératoire chez l'Homme. Ceci est indispensable pour identifier l'ensemble des paramètres du modèle de SUI. Il est nécessaire de connaître le volume d'urine dans la vessie et de mesurer le débit instantané.

Il sera aussi nécessaire d'approfondir le lien entre la modélisation de la stimulation sélective et le protocole expérimental afin de valider les hypothèses de la simulation pour les différentes stratégies étudiées. Le modèle peut être utilisé pour étudier la focalisation et le blocage de façon générique. Cependant, comme la composition exacte du nerf n'est pas connue à l'avance de même que la position angulaire de l'électrode, l'effet fonctionnel ne peut être déterminé qu'expérimentalement. Sur l'animal, il est possible de valider le modèle a posteriori en réalisant l'histologie du nerf. Il sera alors possible de simuler le cas expérimental et de comparer simulation et expérimentation.

Enfin, sur un plan plus général certains travaux pourraient venir compléter cette thèse. Grâce à des mesures ENG (Électro-Neuro-Gramme) sur les voies afférentes innervant la vessie, il serait possible d'étudier l'activité des mécano-récepteurs de la paroi et d'en déduire l'état de la vessie. Cette information peut être utilisée pour réaliser une commande en boucle fermée. Elle serait particulièrement utile dans le cas de l'HR. Il serait possible d'appliquer une neuromodulation uniquement lorsqu'une contraction indésirée se produit.

Une autre addition aux éléments proposés serait d'intégrer un modèle du contrôle naturel de la vessie. Il serait alors possible d'étudier la synergie entre les contrôles naturels et artificiel. Cet aspect est particulièrement intéressant dans le cas de certaines pathologies dont les blessures médullaires incomplètes.

Pour finir, il sera possible de réaliser un simulateur global du SUI sous stimulation sélective. Il regrouperait la simulation de l'activation sélective des nerfs en celle du SUI. Une implémentation de ce simulateur serait possible en langage Python, déjà utilisé

dans plusieurs composants, en s'appuyant toujours sur OpenMEEG et Neuron.

Bibliographie de l'auteur

Acceptées

- J. Laforêt, D. Guiraud. **Smooth muscle model for functional electrical stimulation applications.** *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Lyon, Août 2007
- J. Laforêt, D. Guiraud. **Smooth Muscle Model For FES Applications : Simulation of realistic bladder.** *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vancouver, Août 2008
- J. Laforêt, D. Guiraud, C. Azevedo, D. Andreu. **Towards bladder function modeling : FES induced detrusor activity modelling.** *IFESS (International Functional Electrical Stimulation Society)*, Fribourg, Septembre 2008
- J. Laforêt, D. Guiraud, M. Clerc. **A toolchain to simulate and investigate selective stimulation strategies for FES.** *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Minneapolis, Août 2009

En préparation

- J. Laforêt, D. Guiraud, C. Azevedo-Coste, H. Taillades, D. Andreu. **Smooth muscle modeling and experimental identification of parameters : Application to bladder modeling.** *Biological Cybernetics*
- Jacquir, Laforet, Clerc, Guiraud. **Model study for firing a nerve fibre selectively during a NeuroMuscular Electrical Stimulation.** *IEEE Transaction on BioMedical Engineering*

Références bibliographiques

- [AA04] K.-E. ANDERSSON et A. ARNER : Urinary bladder contraction and relaxation : physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 84(3):935–986, Jul 2004.
- [AGS07] D. ANDREU, D. GUIRAUD et G. SOUQUET : Stimulation électrofonctionnelle : vers une architecture distribuée de stimulation neurale. *RS-JESA : Journal Européen des Systèmes Automatisés, Robotique et Handicap*, 41:159–177, 2007.
- [AGS09] D. ANDREU, D. GUIRAUD et G. SOUQUET : A distributed architecture for activating the peripheral nervous system. *Journal of Neural Engineering*, 6(2):026001 (18pp), 2009.
- [APS05] F. ALI, P. D. PARE et C. Y. SEOW : Models of contractile units and their assembly in smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol*, 83(10):825–31, 2005.
- [Bac77] L. H. BACK : Left ventricular wall and fluid dynamics of cardiac contraction. *Mathematical Biosciences*, 36(3-4):257 – 297, 1977.
- [BBG08] T. M BRUNS, N. BHADRA et K. J GUSTAFSON : Variable patterned pudendal nerve stimuli improves reflex bladder activation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 16(2):140–148, Apr 2008.
- [BBG09] T. M BRUNS, N. BHADRA et K. J GUSTAFSON : Intraurethral stimulation for reflex bladder activation depends on stimulation pattern and location. *Neurourol Urodyn*, Mar 2009.
- [Bes00] Julie BESTEL : *MODELE DIFFERENTIEL DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE CONTROLEE. APPLICATION AU SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE*. Thèse de doctorat, Université de Paris 09, 22 octobre 2000.
- [BGB08] T. M BRUNS, K. J GUSTAFSON et N. BHADRA : Reflex bladder activation via pudendal nerve and intraurethral stimulation depends on stimulation

- pattern and location. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008:2760–2763, 2008.
- [BMFC03] A. BALLARO, A. R. MUNDY, C. H. FRY et M. D. CRAGGS : Bladder electrical activity : the elusive electromyogram. *BJU Int*, 92(1):78–84, Jul 2003.
- [BPR82] G. S. BRINDLEY, C. E. POLKEY et D. N. RUSHTON : Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia. *Paraplegia*, 20(6):365–81, 1982.
- [BPRC86] G. S. BRINDLEY, C. E. POLKEY, D. N. RUSHTON et L. CARDOZO : Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia : the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49(10):1104–14, 1986.
- [Bri77] G. S. BRINDLEY : An implant to empty the bladder or close the urethra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40(4):358–69, 1977.
- [BvLVR96] E. H. BASTIAANSEN, J. L. van LEEUWEN, J. VANDERSCHOOT et P. A. REDERT : A myocybernetic model of the lower urinary tract. *J Theor Biol*, 178(2):113–133, Jan 1996.
- [BWMJ77] M. H. BRILL, S. G. WAXMAN, J. W. MOORE et R. W. JOYNER : Conduction velocity and spike configuration in myelinated fibres : computed dependence on internode distance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40(8):769–774, Aug 1977.
- [CDM08] A. V CAPARSO, D. M DURAND et J. M MANSOUR : A nerve cuff electrode for controlled reshaping of nerve geometry. *J Biomater Appl*, Nov 2008.
- [CII83] K. E. CREED, S. ISHIKAWA et Y. ITO : Electrical and mechanical activity recorded from rabbit urinary bladder in response to nerve stimulation. *J Physiol*, 338:149–64, 1983.
- [CVGD08] M. CLERC, R. VELTZ, D. GUIRAUD et J.-L. DIVOUX : The 3d potential induced by functional electrical stimulation with multi-contact cuff electrodes : simulation and validation. *In IFESS 2008, 13th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, pages 331–333, 2008.
- [DACGY09] M. DJILAS, C. AZEVEDO-COSTE, D. GUIRAUD et K. YOSHIDA : Interpretation of muscle spindle afferent nerve response to passive muscle stretch recorded with thin-film longitudinal intrafascicular electrodes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, Sep 2009.

- [dG06] W. C de GROAT : Integrative control of the lower urinary tract : preclinical perspective. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 2:S25–S40, Feb 2006.
- [DWB⁺00] M. S. DAMASER, C. WHITBECK, M. BARRETO, P. HORAN, H. BENNO, L. J. O’CONNOR et R. M. LEVIN : Comparative physiology and biochemistry of rat and rabbit urinary bladder. *BJU Int*, 85(4):519–25, 2000.
- [EM05] H. EL MAKSSOUD : *Modélisation et Identification des Muscles Squelettiques sous Stimulation Electrique Fonctionnelle*. Thèse de doctorat, Université Montpellier 2, 2 décembre 2005.
- [GSTD06] D. GUIRAUD, T. STIEGLITZ, G. TARONI et J.-L. DIVOUX : Original electronic design to perform epimysial and neural stimulation in paraplegia. *J. Neural Eng.*, 3(4):276+, December 2006.
- [HC01] M. L. HINES et N. T. CARNEVALE : Neuron : a tool for neuroscientists. *Neuroscientist*, 7(2):123–135, Apr 2001.
- [HD04] K. W. HORCH et G. S. DHILLON, éditeurs. *Neuroprosthetics theory and practice*, volume 2 de *Series on bioengineering & biomedical engineering*. River Edge, NJ : World Scientific, 2004.
- [HM88] C. M. HAI et R. A. MURPHY : Cross-bridge phosphorylation and regulation of latch state in smooth muscle. *Am J Physiol*, 254(1 Pt 1):C99–106, 1988.
- [Hux57] A. F. HUXLEY : Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem*, 7:255–318, 1957.
- [JGD89] S. P. JOST, J. A. GOSLING et J. S. DIXON : The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat*, 167:103–15, 1989.
- [KCA⁺05] J. KYBIC, M. CLERC, T. ABBOUD, O. FAUGERAS, R. KERIVEN et T. PAPA-DOPOULO : A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24:12–28, jan 2005.
- [KKC⁺02] A. P S KIRKHAM, S. L. KNIGHT, M. D. CRAGGS, A. T M CASEY et P. J R SHAH : Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a finetech-brindley sacral posterior and anterior root stimulator. *Spinal Cord*, 40(6):272–281, Jun 2002.

- [KSL⁺04] M. KOENIGSBERGER, R. SAUSER, M. LAMBOLEY, J.L. BENY et J.J. MEISTER : Ca²⁺ dynamics in a population of smooth muscle cells : modeling the recruitment and synchronization. *Biophys J*, 87(1):92–104, 2004.
- [LGC09] J. LAFORET, D. GUIRAUD et Maureen CLERC : A toolchain to simulate and investigate selective stimulation strategies for fes. *In Proc. 31th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society EMBS 2009*, 2009.
- [MES⁺08] F. MOUNAIM, E. ELZAYAT, M. SAWAN, J. CORCOS et M.M. ELHILALI : New sacral neurostimulation strategy to enhance micturition in paraplegics : Acute dog experiments. *In IFESS 2008, 13th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, pages 22–24, 2008.
- [MS07] F. MOUNAIM et M. SAWAN : Miniature implantable system dedicated to bi-channel selective neurostimulation. *In Proc. IEEE International Symposium on Circuits and Systems ISCAS 2007*, pages 2072–2075, 2007.
- [MSB06] F. MOUNAIM, M. SAWAN et S. BEDARD : Implantable neuro-monitoring system dedicated to enhance the bladder functions. *In Proc. IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference BioCAS 2006*, pages 198–201, 2006.
- [PCL⁺04] C.W. PENG, J.J. CHEN, C.C. LIN, P.W. POON, C.K. LIANG et K.P. LIN : High frequency block of selected axons using an implantable microstimulator. *J Neurosci Methods*, 134(1):81–90, 2004.
- [PEG99] D. PARTHIMOS, D. H. EDWARDS et T. M. GRIFFITH : Minimal model of arterial chaos generated by coupled intracellular and membrane Ca²⁺ oscillators. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 2):H1119–44, 1999.
- [PHKT07] K. H. POLASEK, H. A. HOYEN, M. W. KEITH et D. J. TYLER : Human nerve stimulation thresholds and selectivity using a multi-contact nerve cuff electrode. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15(1):76–82, 2007.
- [Pos09] M. POSSOVER : The sacral lion procedure for recovery of bladder/rectum/sexual functions in paraplegic patients after explantation of a previous finetech-brindley controller. *J Minim Invasive Gynecol*, 16(1):98–101, 2009.
- [RDN⁺03] A. RUFFION, D. DEMBELE, C. N’GOI, N. MOREL-JOURNEL et A. LERICHE : [sacral root neuromodulation for the treatment of urinary incontinence

- reported to detrusor hyperactivity]. *Neurochirurgie*, 49(2-3 Pt 2):377–382, May 2003.
- [Rij04] N.J. RIJKHOFF : Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction : current status and future perspectives. *Childs Nerv Syst*, 20(2):75–86, Feb 2004.
- [RKvK⁺94] NJM RIJKHOFF, EL KOLDEWIJN, PEV van KERREBROECK, FMJ DEBRUYNE et H. WIJKSTRA : Acute animal studies on the use of an anodal block to reduce urethral resistance in sacral root stimulation. *Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on [see also IEEE Trans. on Neural Systems and Rehabilitation]*, 2(2):92–99, 1994.
- [RL05] A. RUFFION et A. LERICHE : Neuromodulation sacrée dans le traitement de l'incontinence urinaire. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 4:49–52, 2005.
- [Rob08] M. M ROBERTS : Neurophysiology in neurourology. *Muscle Nerve*, 38(1):815–836, Jul 2008.
- [RWvKD98] N.J. RIJKHOFF, H. WIJKSTRA, P.E. van KERREBROECK et F.M. DEBRUYNE : Selective detrusor activation by sacral ventral nerve-root stimulation : results of intraoperative testing in humans during implantation of a Finetech-Brindley system. *World J Urol*, 16(5):337–41, 1998.
- [SBS⁺99] J. R. SCHEEPE, S. BROSS, S. SCHUMACHER, P. BRAUN, J. WEISS, P. ALKEN et K. P. JÜNEMANN : Recording the evoked canine detrusor electromyogram. *Neurourol Urodyn*, 18(6):687–695, 1999.
- [SCB95] J.D. SWEENEY, N.R. CRAWFORD et T.A. BRANDON : Neuromuscular stimulation selectivity of multiple-contact nerve cuff electrode arrays. *Med Biol Eng Comput*, 33(3 Spec No):418–25, 1995.
- [sita] Gnuplot. <http://www.gnuplot.info/>.
- [sitb] Openmeeg. <https://gforge.inria.fr/projects/openmeeg/>.
- [sitc] Paraview. <http://www.paraview.org/>.
- [sitd] Pygtk. <http://www.pygtk.org/>.
- [site] Python. <http://www.python.org/>.
- [TdGR05] C. TAI, W.C. de GROAT et J.R. ROPPOLO : Simulation analysis of conduction block in unmyelinated axons induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng*, 52(7):1323–32, 2005.

- [UR01] A. URANGA et N.J. RIJKHOFF : A modified pulse shape for selective stimulation using anodal block. In R. J. TRIOLO, éditeur : *IFESS 2001, 6th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, page P2.29, Cleveland, Ohio, 2001.
- [VBN99] F. VALENTINI, G. BESSON et P. NELSON : [Mathematical model of micturition allowing a detailed analysis of free urine flowmetry]. *Prog Urol*, 9(2):350–60 ; discussion 369–70, 1999.
- [vDRR⁺98] F. van DUIN, P. F. ROSIER, N. J. RIJKHOFF, P. E. van KERREBROEK, F. M. DEBRUYNE et H. WIJKSTRA : A computer model of the neural control of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, 17(3):175–196, 1998.
- [VGM93] C. VERAART, W.M. GRILL et J.T. MORTIMER : Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(7):640–53, 1993.
- [VR04] A. VUCKOVIC et N.J. RIJKHOFF : Different pulse shapes for selective large fibre block in sacral nerve roots using a technique of anodal block : an experimental study. *Med Biol Eng Comput*, 42(6):817–24, 2004.
- [VRS04] A. VUCKOVIC, N.J. RIJKHOFF et J.J. STRUIJK : Different pulse shapes to obtain small fiber selective activation by anodal blocking—a simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(5):698–706, 2004.
- [WS67] W. WOŹNIAK et U. SKOWROŃSKA : Comparative anatomy of pelvic plexus in cat, dog, rabbit, macaque and man. *Anat Anz*, 120(5):457–473, 1967.
- [YCC97] S.N. YU, P.E. CRAGO et H.J. CHIEL : A nonisometric kinetic model for smooth muscle. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 1):C1025–39, 1997.
- [YH93] K. YOSHIDA et K. HORCH : Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(5):492–494, May 1993.
- [YKH09] K. YOSHIDA, G. A M KURSTJENS et K. HENNINGS : Experimental validation of the nerve conduction velocity selective recording technique using a multi-contact cuff electrode. *Med Eng Phys*, Sep 2009.
- [Zah81] G. I. ZAHALAK : A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction. *Mathematical Biosciences*, 55(1-2):89–114, 1981.

-
- [ZRdGT06a] X. ZHANG, J R ROPPOLO, W. C de GROAT et C. TAI : Mechanism of nerve conduction block induced by high-frequency biphasic electrical currents. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(12 Pt 1):2445–2454, Dec 2006.
- [ZRdGT06b] X. ZHANG, J. R ROPPOLO, W. C de GROAT et C. TAI : Simulation analysis of conduction block in myelinated axons induced by high-frequency biphasic rectangular pulses. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(7):1433–1436, Jul 2006.

Annexes

Annexe A

Tables des paramètres

A.1 Variables du modèle de Parthimos et al.

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|-------------|---|--------------|---------------|
| G_{Ca} | Conductance cellulaire des VOCC | $1,29e^{-3}$ | $\mu M/(mVs)$ |
| v_{Ca_1} | Potentiel d'inflexion des VOCC | 100 | mV |
| v_{Ca_2} | Point médian de la sigmoïde d'activation des VOCC | -24 | mV |
| R_{Ca} | Pente maximum de la sigmoïde d'activation des VOCC | 8.5 | mV |
| $G_{Na/Ca}$ | Conductance cellulaire pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | | $\mu M/(mVs)$ |
| $c_{Na/Ca}$ | Point médian pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | 0.5 | μM |
| $v_{Na/Ca}$ | Potentiel d'inflexion pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | -40 | mV |

Le tableau continue sur la page suivante.

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|------------|---|--------|------------------------|
| B | Taux de pompage du RS | 2,025 | $\mu M/s$ |
| c_b | Point médiant de la sigmoïde d'activation de l'ATPase du RS | 1 | μM |
| C | Taux de CICR | 55 | $\mu M/s$ |
| s_c | Point médiant de la sigmoïde d'écoulement de CICR | 2 | μM |
| c_c | Point médiant de la sigmoïde d'activation de CICR | 0.9 | μM |
| D | Taux d'extrusion des pompes à ATPase | 0,24 | s^{-1} |
| v_d | Ordonnée à l'origine de la dépendance au voltage des pompes | -100 | mV |
| R_d | Pente de la dépendance au voltage des pompes | 250 | mV |
| L | Taux de fuite depuis le RS | 0,025 | s^{-1} |
| γ | Facteur d'échelle relatif au mouvement des flux ioniques | | μM |
| $F_{Na/K}$ | Flux total par Na^+-K^+ -ATPase | | $\mu M/s$ |
| G_{Cl} | Conductance cellulaire pour les courants chlorure | | $\mu M mV^{-1} s^{-1}$ |
| v_{Cl} | Potentiel d'inflexion des canaux chlorures | -25 | mV |
| G_K | Conductance cellulaire pour l'écoulement du potassium | | $\mu M mV^{-1} s^{-1}$ |
| v_K | Potentiel d'inflexion pour le potassium | -94 | mV |
| λ | Taux d'ouverture des canaux K_{Ca} | | |
| c_w | Décalage pour la dépendance au calcium des canaux K_{Ca} | | μM |

Le tableau continue sur la page suivante.

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|-----------|--|--------|-----------|
| β | Décalage pour la dépendance au potentiel de membrane des canaux K_{Ca} | | μM^2 |
| v_{Ca3} | Point médian de la sigmoïde d'activation des canaux K_{Ca} | -27 | mV |
| R_K | Pente maximum de la sigmoïde d'activation des canaux K_{Ca} | 12 | mV |
| K_r | Constante de demi-saturation de l'entrée de calcium | 1 | μM |

Table A.1 – Paramètres du modèle et leur valeurs.

A.2 Rappel des équation du modèle vessie+ sphincter

Dynamique du calcium

$$\frac{dCa^{2+}}{dt} = -J_{VOCC} + J_{Na/Ca} - J_{SRuptake} + J_{CICR} - J_{extrusion} + J_{leak} \quad (A.1)$$

Actine et myosine

$$\begin{aligned} \dot{[M]} &= k_7(\dot{\varepsilon}_c)[AM] - k_1([Ca^{2+}])[M] + k_2[M^*] \\ \dot{[M^*]} &= k_1([Ca^{2+}])[M] - \{k_2 + k_3\}[M^*] + k_4(\dot{\varepsilon}_c)[AM^*] \\ \dot{[AM^*]} &= k_3[M^*] - \{k_4(\dot{\varepsilon}_c) + k_5\}[AM^*] + k_6([Ca^{2+}])[AM] \\ \dot{[AM]} &= k_5[AM^*] - \{k_6([Ca^{2+}) + k_7(\dot{\varepsilon}_c)\}[AM] \end{aligned} \quad (A.2)$$

avec :

$$k_1([Ca^{2+}]) = k_6([Ca^{2+}]) = \frac{[Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + C_{k1}^2} \quad (A.3)$$

$$k_4(\dot{\varepsilon}_c) = k_4 + |\dot{\varepsilon}_c| \quad (\text{A.4})$$

$$k_7(\dot{\varepsilon}_c) = k_7 + |\dot{\varepsilon}_c| \quad (\text{A.5})$$

Fonctions d'attachement et de détachement des ponts

$$f(\xi, t) = \begin{cases} k_f k_3 \frac{[M^*]}{[M] + [M^*]}, & 0 < \xi < 1, \\ 0, & \xi \notin [0; 1] \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

$$g(\xi, t) = \begin{cases} k_g k_4 \frac{[AM^*] + k_7/k_4 [AM]}{[AM] + [AM^*]} - f(\xi, t), & \forall \xi \end{cases}$$

Raideur et effort

$$\dot{k}_c = k_{cellule} fl(\varepsilon_c) f - (f + g) k_c \quad (\text{A.7})$$

$$\dot{\sigma}_c = \frac{\sigma_{cellule} fl(\varepsilon_c) f}{2} - (f + g) \sigma_c + k_c \lambda \dot{\varepsilon}_c \quad (\text{A.8})$$

Éléments parallèle et série du modèle mécanique

$$\sigma_s = k_s \varepsilon_s \quad (\text{A.9})$$

$$\sigma_p = \frac{k_e}{k_p} \exp(k_p \varepsilon_p) \quad (\text{A.10})$$

Relation effort-pression

$$P_{ves} = \frac{\sigma e_p}{r_0} \quad (\text{A.11})$$

Sphincter

$$su(t) = su_{max} (1 - E_{sph}(t)) \quad (\text{A.12})$$

$$E_{sph}(t) = h_{pb}(t) * Commande(t) \quad (\text{A.13})$$

Débit

$$Q = su(t) \sqrt{2 \left(\frac{P_{ves}}{\rho} \right)} \quad (\text{A.14})$$

A.3 Paramètres du modèle vessie+sphincter

| Variable | Définition |
|-----------------|--|
| $v_{membrane}$ | Potentiel électrique de la membrane |
| $[Ca^{2+}]_i$ | Concentration de calcium intracellulaire |
| $k_1 = k_6$ | vitesse de réaction dépendant de $[Ca^{2+}]_i$ |
| $[M]$ | Fraction de myosine non-activée |
| $[M^*]$ | Fraction de myosine activée |
| $[AM^*]$ | Fraction des ponts - crossbridges |
| $[AM]$ | Fraction des ponts - latchbridges |
| k_c | Raideur de l'élément contractile |
| σ_c | Effort de l'élément contractile |
| ε_p | Déformation relative de l'élément parallèle |
| ε_c | Déformation relative de l'élément contractile |
| P_{ves} | Pression intravésicale |
| V_{int} | Volume interne de la vessie |

Table A.2 – Variables du modèle

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|------------|---|--------------|-----------------|
| G_{Ca} | Conductance cellulaire des VOCC | $1,29e^{-3}$ | $\mu M / (mVs)$ |
| v_{Ca_1} | Potentiel d'inflexion des VOCC | 100 | mV |
| v_{Ca_2} | Point médian de la sigmoïde d'activation des VOCC | -24 | mV |

Le tableau continue sur la page suivante.

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|-------------|---|--------|---------------|
| R_{Ca} | Pente maximum de la sigmoïde d'activation des VOCC | 8.5 | mV |
| $G_{Na/Ca}$ | Conductance cellulaire pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | | $\mu M/(mVs)$ |
| $c_{Na/Ca}$ | Point médian pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | 0.5 | μM |
| $v_{Na/Ca}$ | Potentiel d'inflexion pour les échanges Na^+/Ca^{2+} | -40 | mV |
| B | Taux de pompage du RS | 2,025 | $\mu M/s$ |
| c_b | Point médiant de la sigmoïde d'activation de l'ATPase du RS | 1 | μM |
| C | Taux de CICR | 55 | $\mu M/s$ |
| s_c | Point médiant de la sigmoïde d'écoulement de CICR | 2 | μM |
| c_c | Point médiant de la sigmoïde d'activation de CICR | 0.9 | μM |
| D | Taux d'extrusion des pompes à ATPase | 0,24 | s^{-1} |
| v_d | Ordonnée à l'origine de la dépendance au voltage des pompes | -100 | mV |
| R_d | Pente de la dépendance au voltage des pompes | 250 | mV |
| L | Taux de fuite depuis le RS | 0,025 | s^{-1} |
| k_2 | vitesse de réaction | 0,2 | s^{-1} |
| k_3 | vitesse de réaction | 0,4 | s^{-1} |
| k_4 | vitesse de réaction | 0,4 | s^{-1} |
| k_5 | vitesse de réaction | 0,02 | s^{-1} |
| k_7 | vitesse de réaction | 0,2 | s^{-1} |
| k_{cm} | Raideur contractile maximale | 100 | |

Le tableau continue sur la page suivante.

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|---------------|--|--------|-----------------|
| k_s | Raideur série | 1000 | |
| σ_{cm} | maximal contractil stress | 4e5 | Pa |
| e_p | Épaisseur de la paroi de la vessie | 0,3 | mm |
| L_{p0} | Longueur au repos de l'élément parallèle (circonférence) | 0.22 | m |
| L_{c0} | Longueur au repos de l'élément contractile | 0.11 | m |
| su_{max} | Aire maximale de la lumière de l'urètre | 7 | mm ² |

Table A.3 – Paramètres du modèle et leur valeurs.

A.4 Paramètres du modèle isométrique adapté au lapin

| Symbole | Paramètre | Valeur | Unité |
|---------------|--|--------|-----------------|
| k_2 | vitesse de réaction | 0,2 | s ⁻¹ |
| k_3 | vitesse de réaction | 0,4 | s ⁻¹ |
| k_{4i} | vitesse de réaction | 0,4 | s ⁻¹ |
| k_5 | vitesse de réaction | 0,02 | s ⁻¹ |
| k_{7i} | vitesse de réaction | 0,2 | s ⁻¹ |
| k_{cm} | Raideur contractile maximale | 100 | |
| k_s | Raideur série | 100 | |
| e_p | Épaisseur de la paroi de la vessie | 0,3 | mm |
| σ_{cm} | Effort contractile maximum | 1500 | Pa |
| k_f | Facteur d'échelle de la fonction d'attachement | 2 | |

Table A.4 – Paramètres du modèle et leur valeurs.

Annexe B

Guide de démarrage rapide de gom2n

B.1 Software Requirements

- OpenMEEG
- NeuRon
- Python (v2.6)
 - Pygtk
 - Scipy
 - Numpy
- Gnuplot

B.2 Installation and Running

Open a terminal and move to the directory of your choice. Then download and unpack gom2n with the following commands :

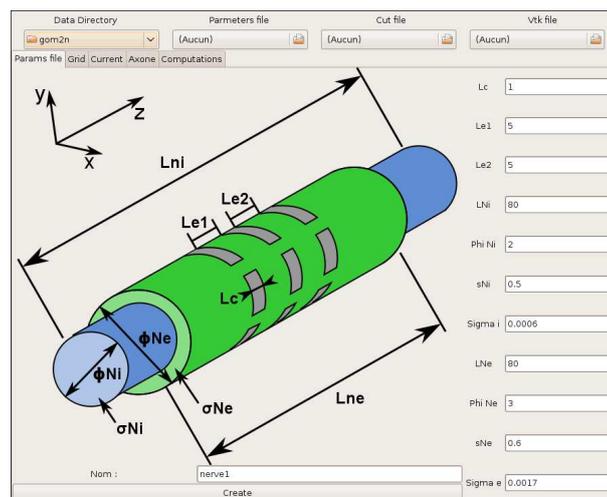
```
*wget / svn*
```

```
tar xvjf gom2n.tar.bz2
```

To run it, move into the newly created subdirectory and run the main script with the python interpreter.

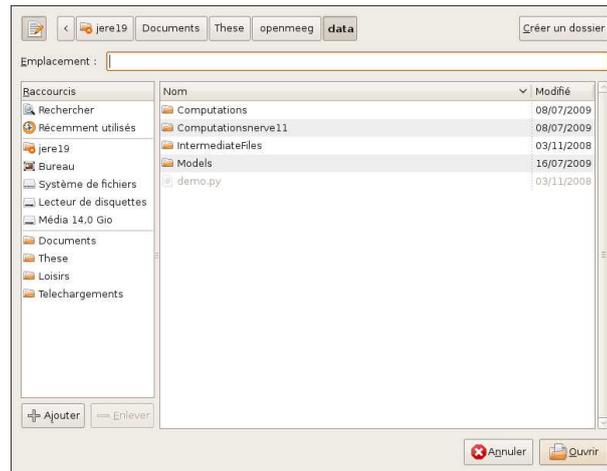
```
cd gom2n
python gom2n.py
```

B.3 Using gOM2N



B.4 Initialisation

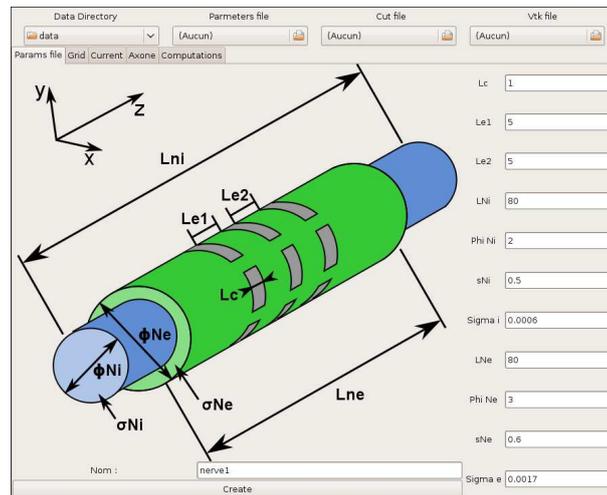
Running the command opens the main window. At launch all parameters are initialised with default values.



First you need to select the "data" directory of your OpenMEEG installation. For this click on the leftmost file selector under "Data directory" and choose the appropriate location. This will be used as base location all openmeeg related files.

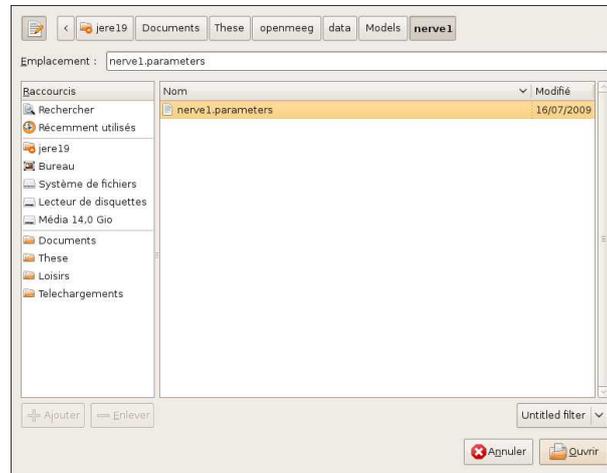
B.5 Nerve model parameters

On the first tab are the parameters of the nerve and electrode model. You can either create a new one, or open an already existing definition.



To create a new model, modify the default values in the form on the first tab. Then choose a name and press "Create". A new parameter file will be created in the appro-

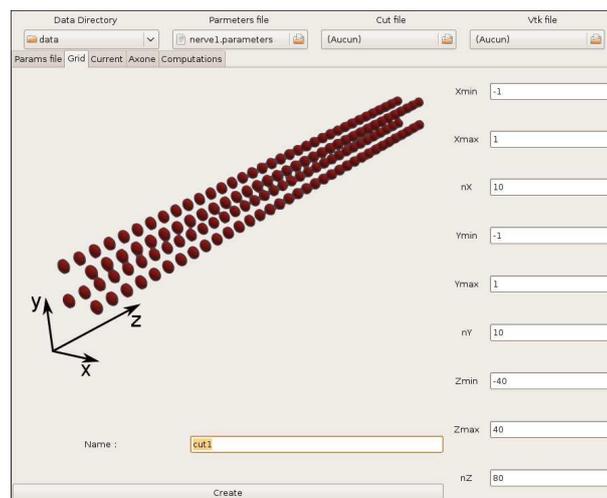
ropriate place with the given name.



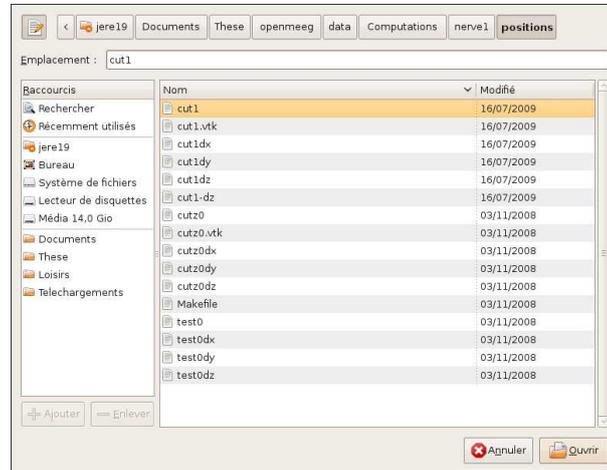
If you want to use an already existing parameter file, click on the file selector under "Parameter file". Then choose the file you wish to use. The values in the form will be updated with the ones of the selected file.

B.6 Discretisation grid

The next step is to define the desired discretisation of the resulting potential fields. It take place on the second tab of the interface.



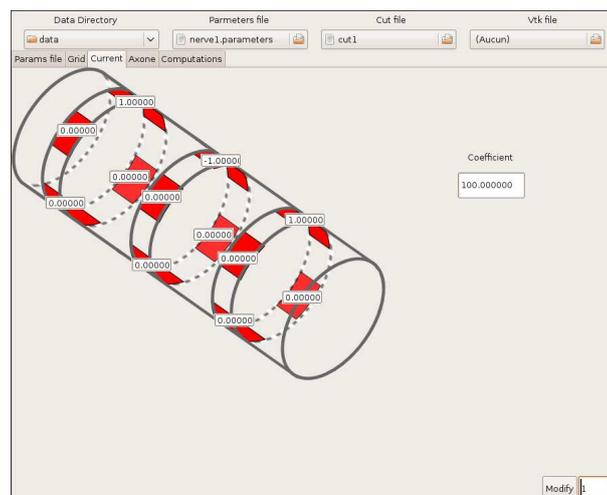
To create a new grid open the "grid" tab. Fill the values : min, max, number of points for each direction. Give it a name and press "Create". The files needed by OpenMEEG are then generated.



If you want to use an already existing grid file, click on the file selector under "Grid file". Then choose the file you wish to use (the one to select is extension-less).

B.7 Current injection vector

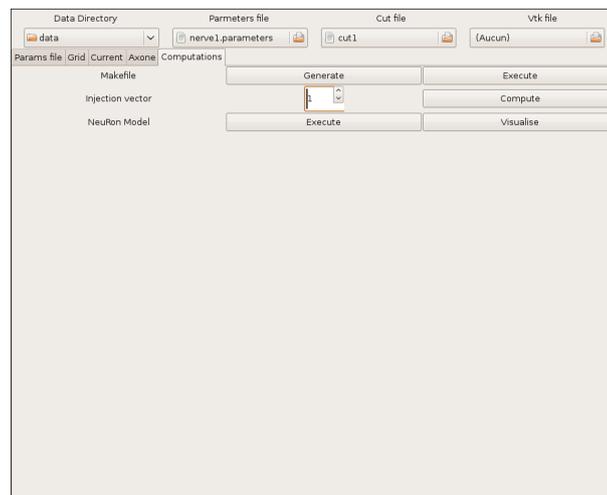
Here we define the current profile that will be injected in the nerve model (on the 3rd tab).



- Choose the vector by its index number using the selector at the bottom right of the tab.
- If needed, edit the values of the vector for each pole or of the associated global multiplier.
- To store the modified vector just press "Modify".

The vectors are stored by gom2n in the file injliste.dat. It is not human readable and shouldn't be modified.

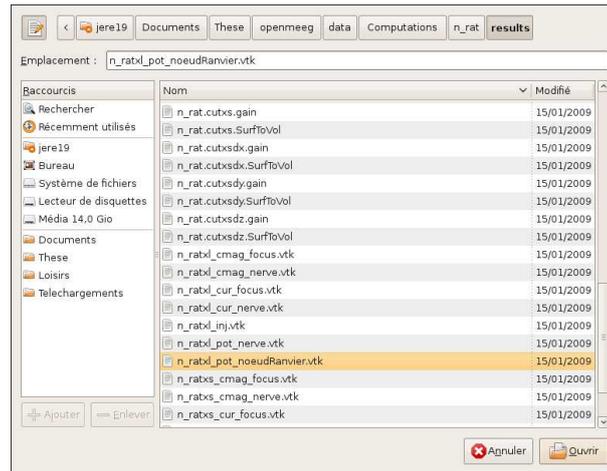
B.8 Computing potential fields



The computation of the fields take four actions in the interface (on the last tab) :

- First to create the *Makefile* needed by openmeeg, press “generate” on the computation tab.
- To execute OpenMEEG with the defined parameters, press "Execute". It will run the command `make all` on the previously generated *Makefile*.
- Select the injection vector you wish to use by its index number.
- Finally, press "compute" to generated the potential fields.

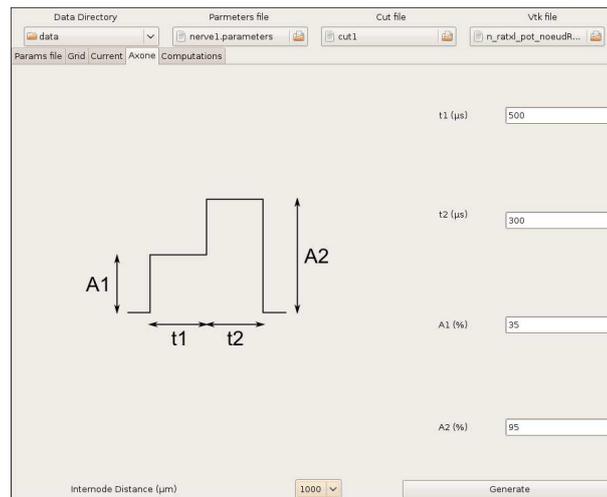
To use multiple injection vectors on the same model just repeat the last two step. To select the field to consider for the next steps proceed as stated below for previously computed fields



To use previously computed potential fields, you need to select an already existing *vtk* file. To do so, use the leftmost file selector on top of the interface. The file match this mask : `*_pot_noeudRanvier.vtk`.

B.9 Axon model

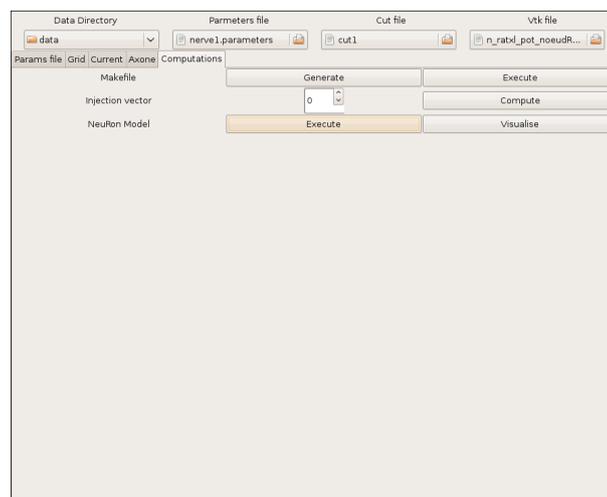
In this section, we will describe how to apply the electrical potential to the nerve model. We will also see how to specify the parameters for the axon and stimulation pulse. It takes place on the "axone" tab of gom2n.



The fields on the right side let you set the duration and relative amplitude of the stimulation pulse. Its shape is shown to the left.

Then you need to set the internode distance using the combobox on the bottom. This parameter should match the discretisation step defined for the z direction.

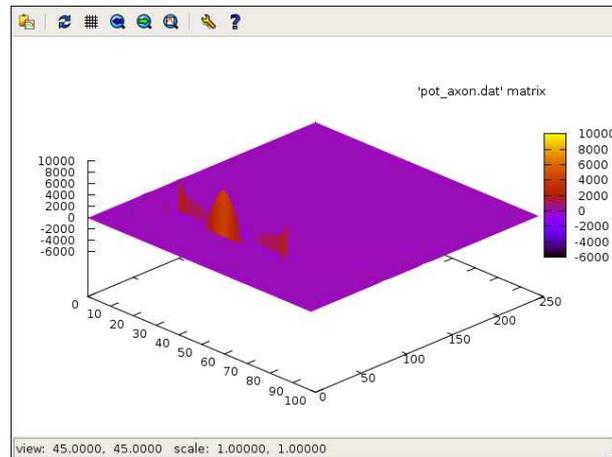
Once the parameters are set, press "generate" to create the source code to be executed by Neuron. Proceed to the "computation" tab to run it.



Just press "execute" on the last line to run the generated Neuron model.

B.10 Visualisation of simulation results

If Gnuplot is installed on your system, you can visualise the simulation output by pressing "Visualise" on the last line on the "computation" tab.



It will open a new Gnuplot window showing a plot of transmembrane potential of the axone against time and node index.

Note : you can visualise the vtk files using Paraview.

Références bibliographiques

- [1] Maureen Clerc, Romain Veltz, David Guiraud, and Jean-Louis Divoux. The 3d potential induced by functional electrical stimulation with multi-contact cuff electrodes : simulation and validation. In *IFESS 2008, 13th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, pages 331–333, 2008.
- [2] M. L. Hines and N. T. Carnevale. Neuron : a tool for neuroscientists. *Neuroscientist*, 7(2) :123–135, Apr 2001.
- [3] J. Laforet, D. Guiraud, and Maureen Clerc. A toolchain to simulate and investigate selective stimulation strategies for fes. In *Proc. 31th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society EMBS 2009*, 2009.
- [4] Gnuplot. <http://www.gnuplot.info/>.

[5] Openmeeg. <https://gforge.inria.fr/projects/openmeeg/>.

[6] Paraview. <http://www.paraview.org/>.

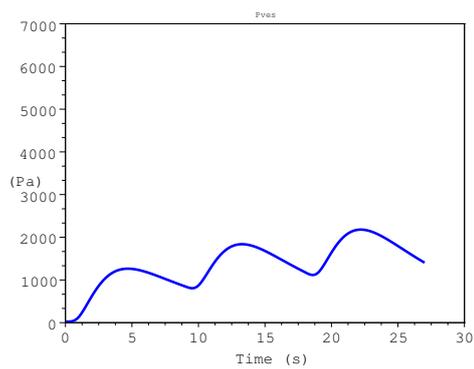
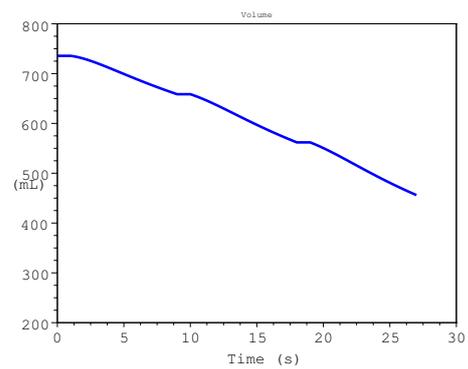
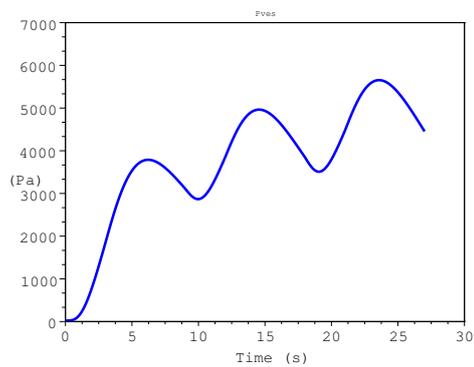
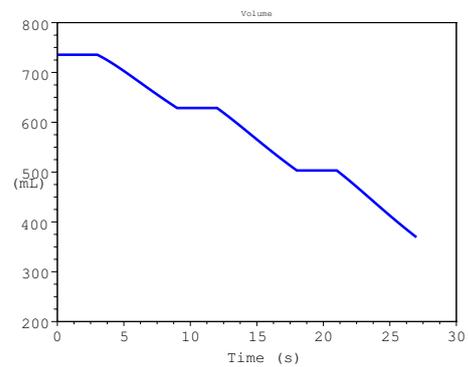
[7] Pygtk. <http://www.pygtk.org/>.

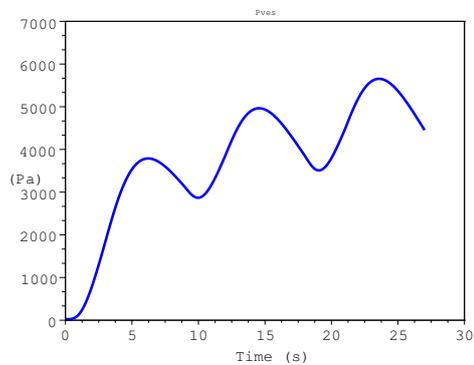
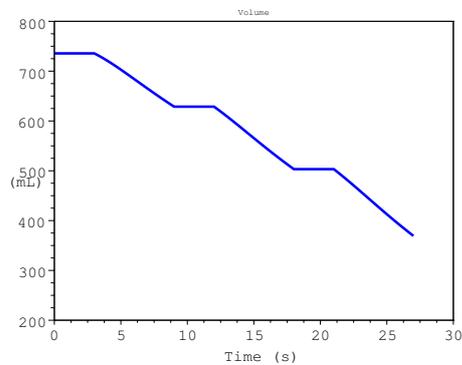
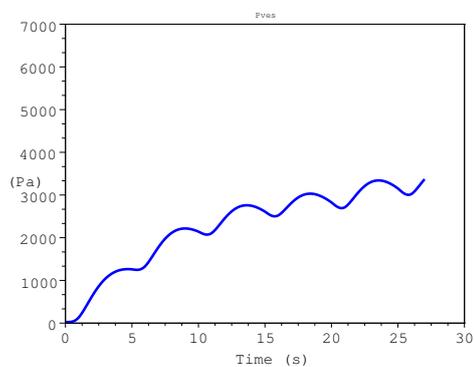
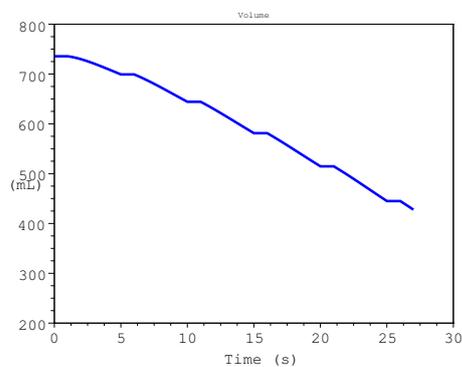
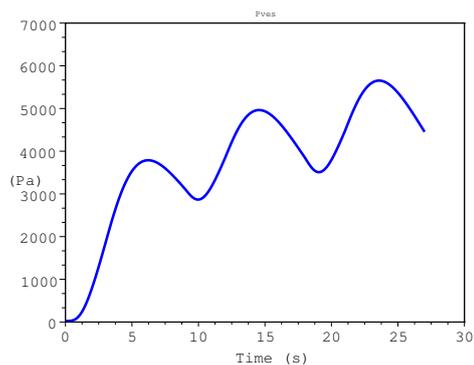
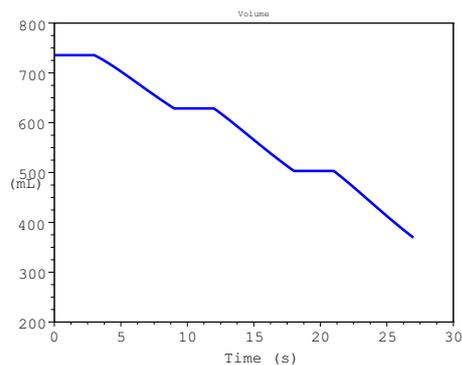
[8] Python. <http://www.python.org/>.

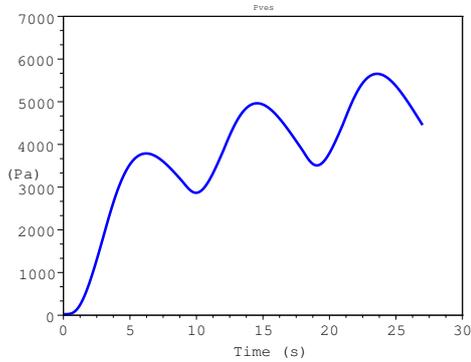
Annexe C

Résultats expérimentaux

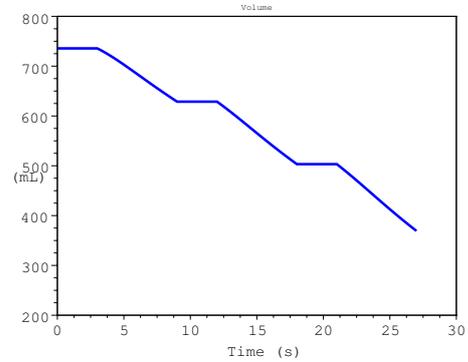
C.1 Simulations de l'influence des paramètres de la commande intermittante

(a) Pression pour $t=(1.8)$ (b) Volume pour $t=(1.8)$ (c) Pression pour $t=(1.6)$ (d) Volume pour $t=(1.6)$ **Figure C.1 – Courbes des sorties du modèles.**

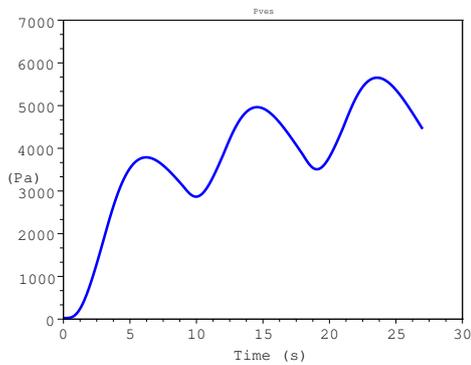
(a) Pression pour $t=(2\ 8)$ (b) Volume pour $t=(2\ 8)$ (c) Pression pour $t=(1\ 4)$ (d) Volume pour $t=(1\ 4)$ (e) Pression pour $t=(2\ 6)$.(f) Volume pour $t=(2\ 6)$.**Figure C.2** – Courbes des sorties du modèles.



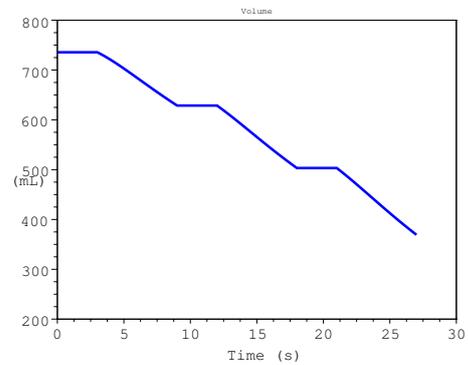
(a) Pression pour $t=(3\ 8)$



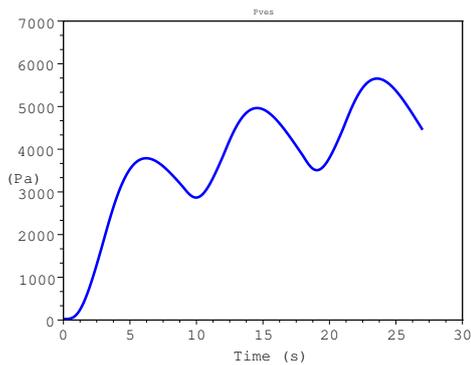
(b) Volume pour $t=(3\ 8)$



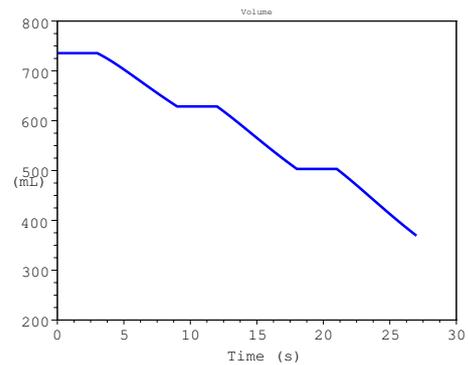
(c) Pression pour $t=(2\ 4)$



(d) Volume pour $t=(2\ 4)$

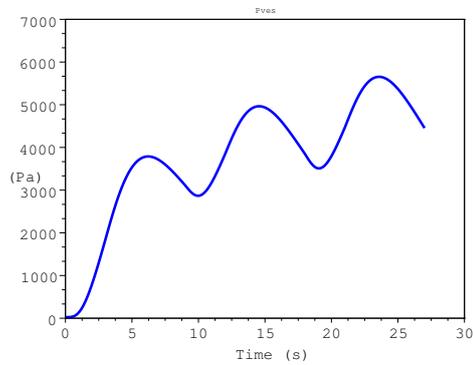
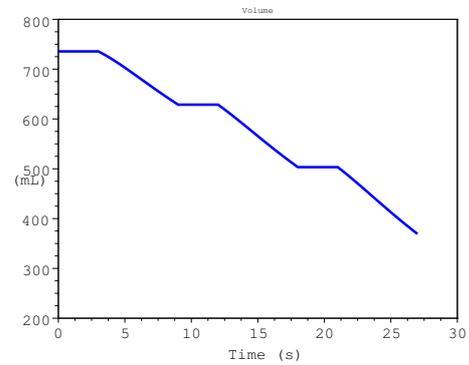
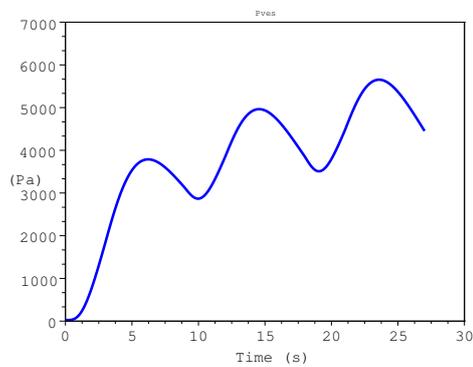
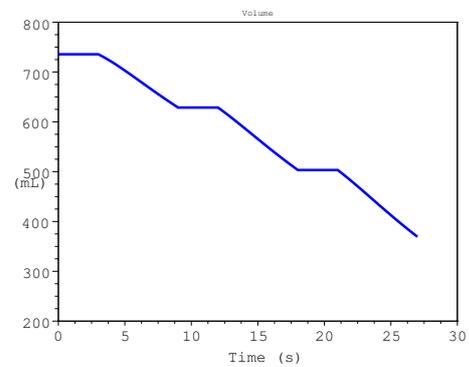
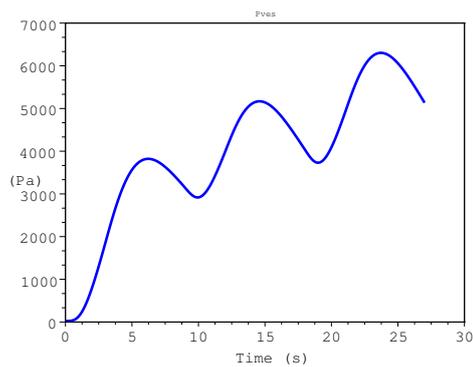
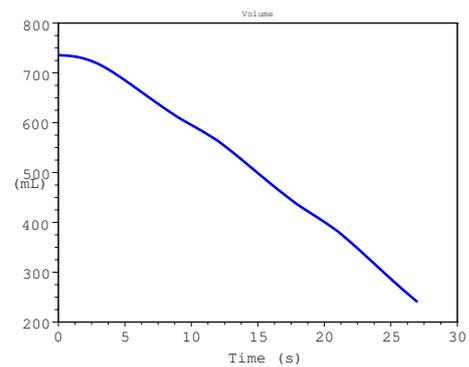


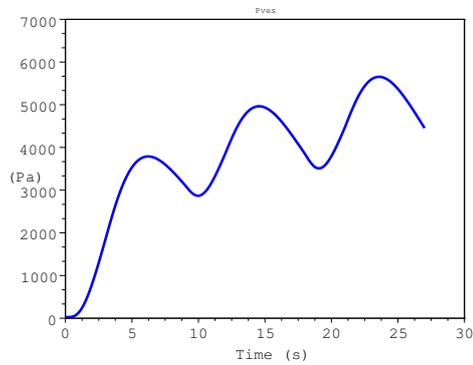
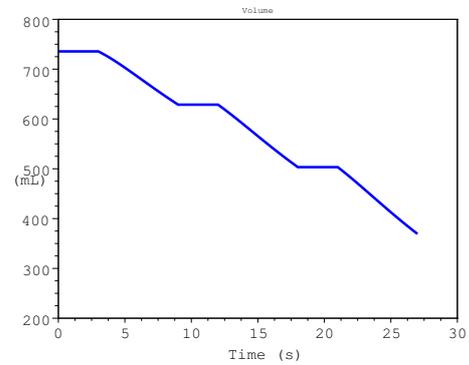
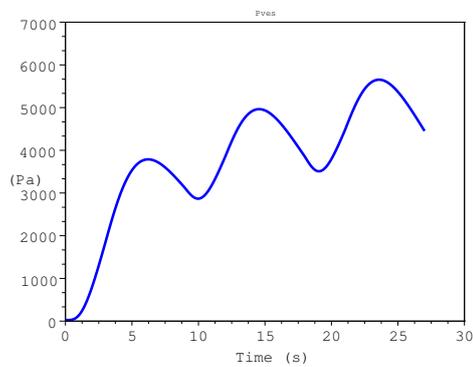
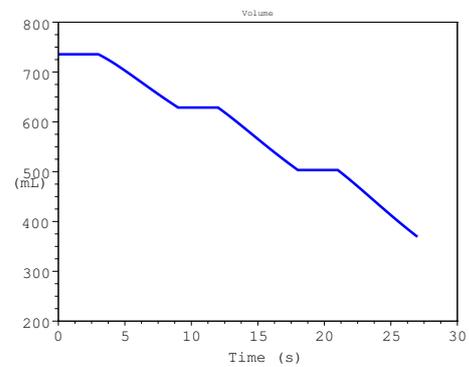
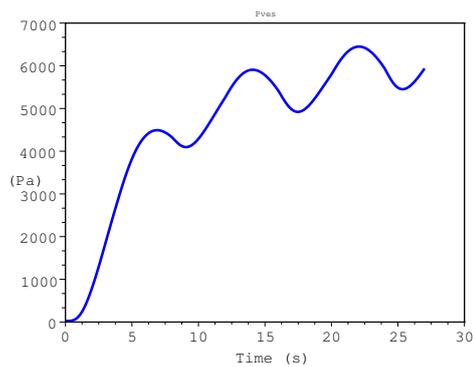
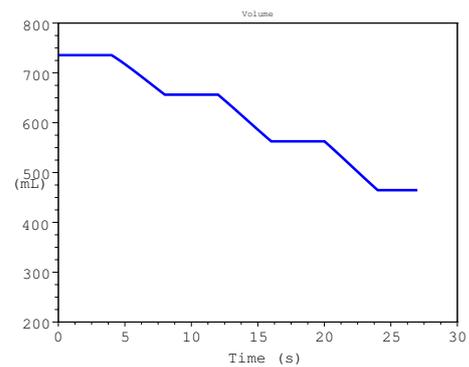
(e) Pression pour $t=(1\ 2)$.



(f) Volume pour $t=(1\ 2)$.

Figure C.3 – Courbes des sorties du modèles.

(a) Pression pour $t=(4.8)$ (b) Volume pour $t=(4.8)$ (c) Pression pour $t=(3.6)$.(d) Volume pour $t=(3.6)$.(e) Pression pour $t=(3.6)$ et sélectivité.(f) Volume pour $t=(3.6)$ et sélectivité.**Figure C.4** – Courbes des sorties du modèles.

(a) Pression pour $t=(4,6)$ (b) Volume pour $t=(4,6)$ (c) Pression pour $t=(3,4)$ (d) Volume pour $t=(3,4)$ (e) Pression pour $t=(4,4)$ (f) Volume pour $t=(4,4)$ **Figure C.5** – Courbes des sorties du modèles.

C.2 Résultats d'identification

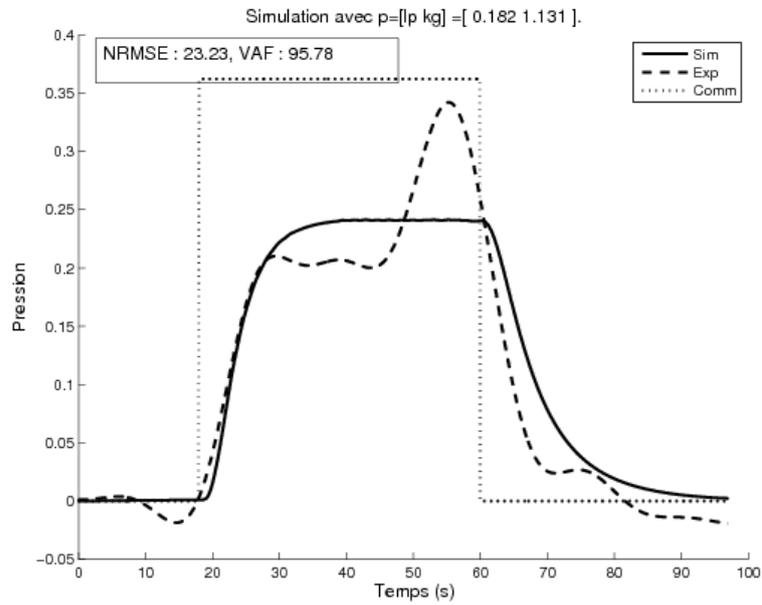


Figure C.6 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 1, essai 1).

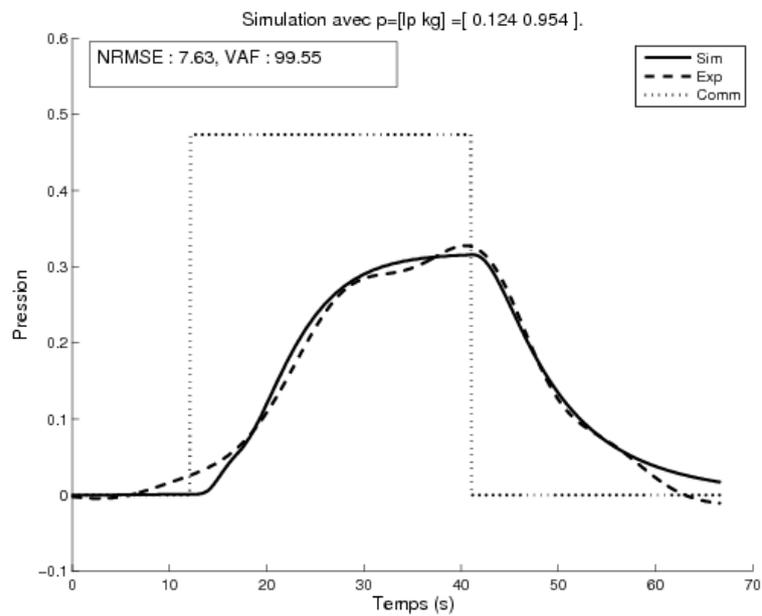


Figure C.7 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 1, essai 2).

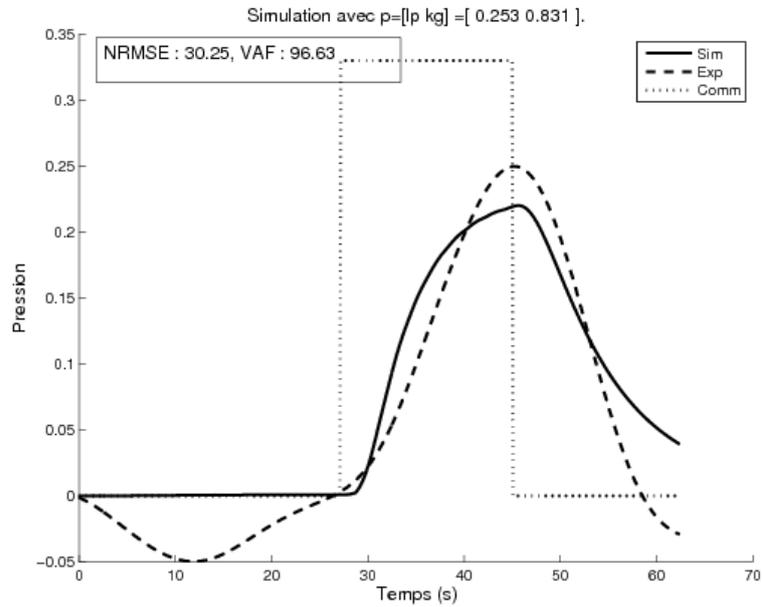


Figure C.8 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 1, essai 3).

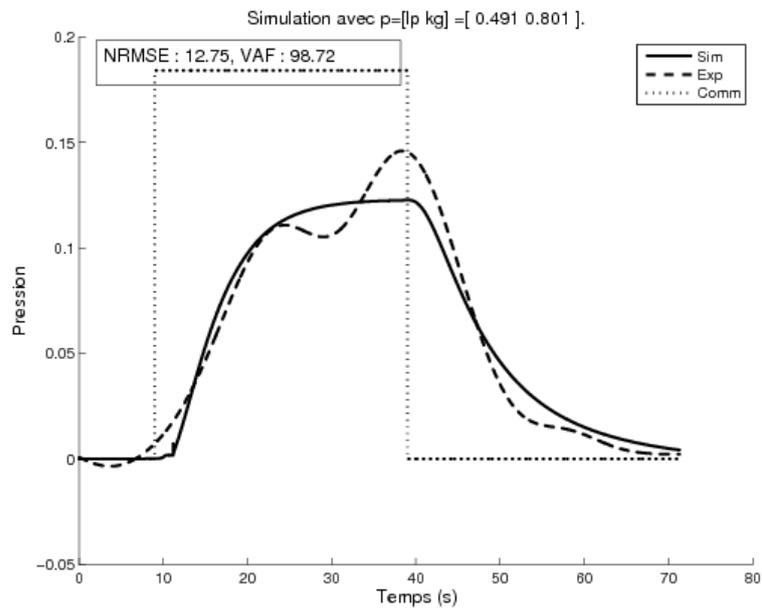


Figure C.9 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 2, essai 1).

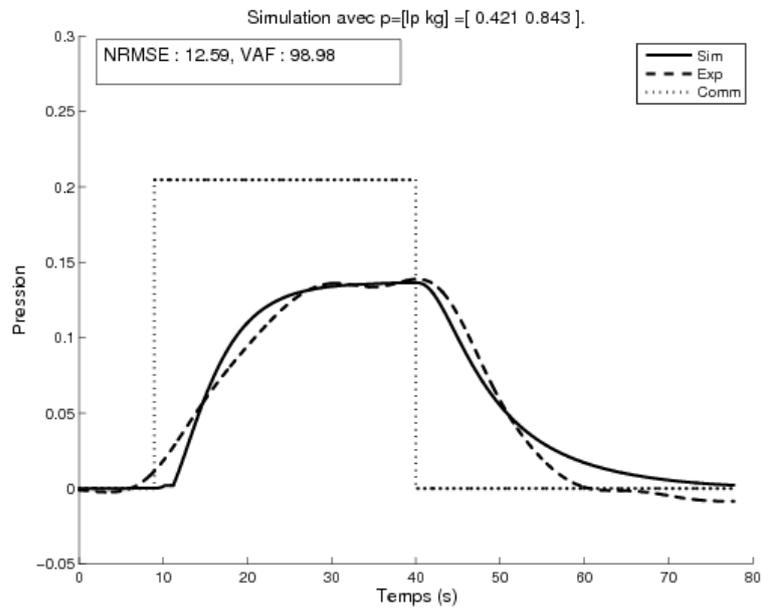


Figure C.10 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 2, essai 2).

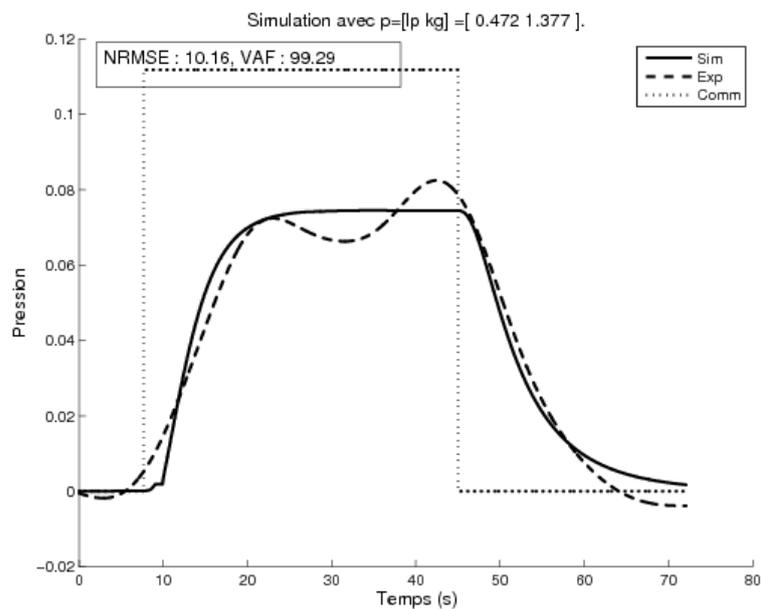


Figure C.11 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 2, essai 3).

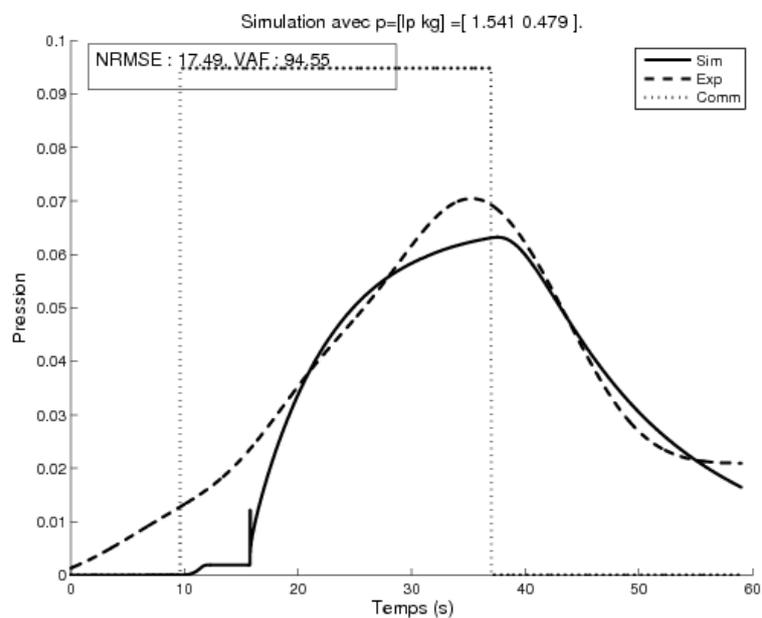


Figure C.12 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 2, essai 4).

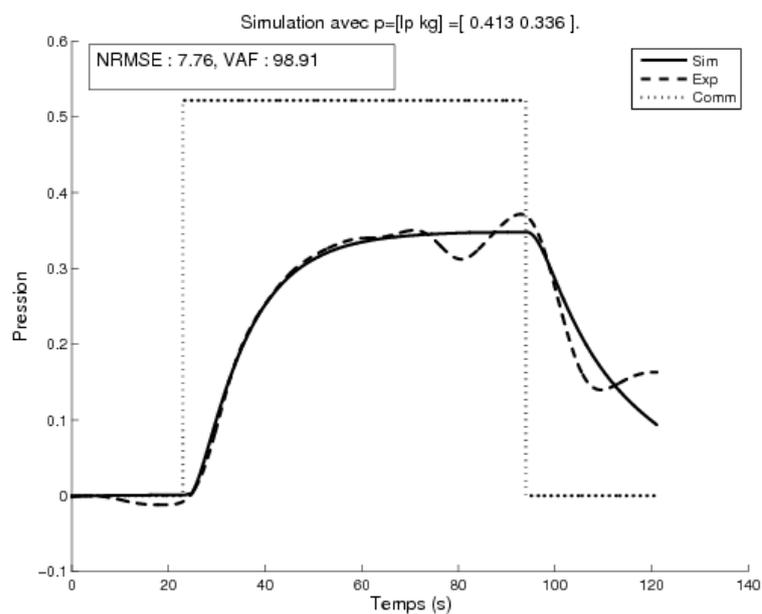


Figure C.13 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 3, essai 1).

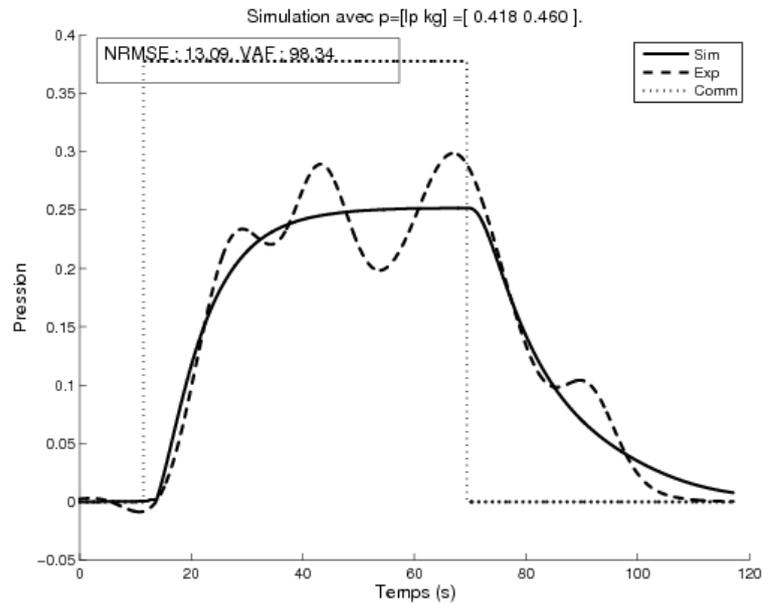


Figure C.14 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 3, essai 2).

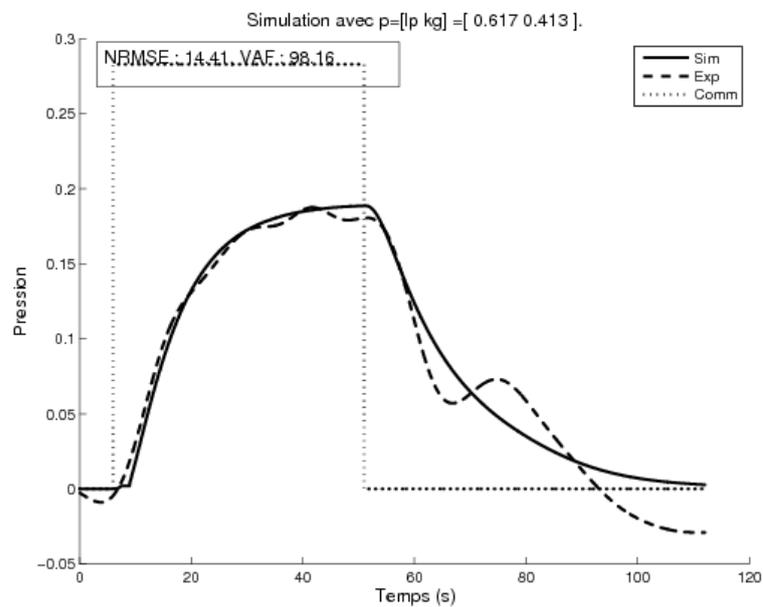


Figure C.15 – Pressions expérimentale et simulée (Lapin 3, essai 3).

C.3 Mesures d'efforts

Les configurations des pôles utilisées sont :

Configuration 1 Cathodes : (5,6,7,8), Anodes : (1,2,3,4,9,10,11,12).

Configuration 2 Cathode : 5, Anodes : (1,9).

Configuration 3 Cathode : 6, Anodes : (2,10).

Les unités des grandeurs indiquées dans cette annexe sont les suivantes : I : μA , PW : μs . La fréquence de stimulation est de 50Hz.

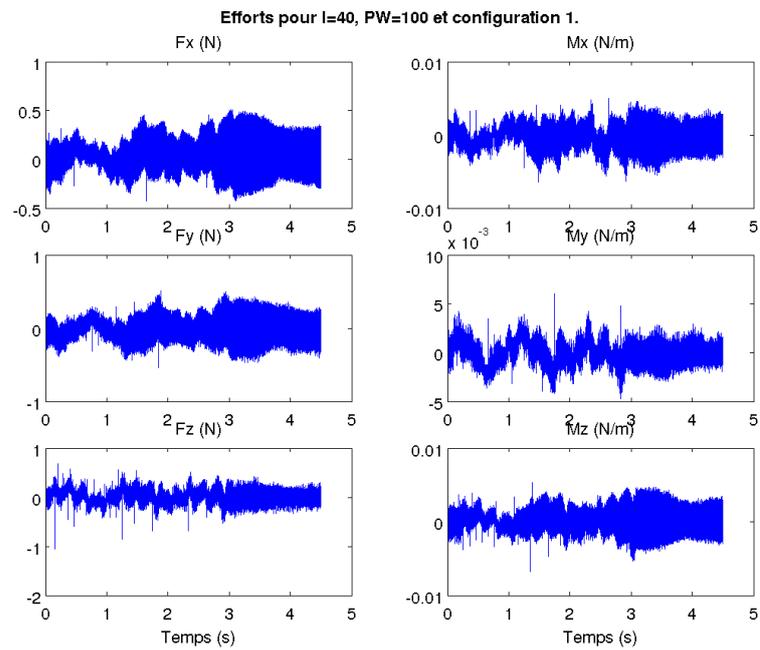


Figure C.16 – Efforts pour I=40, PW= 100 et configuration 1.

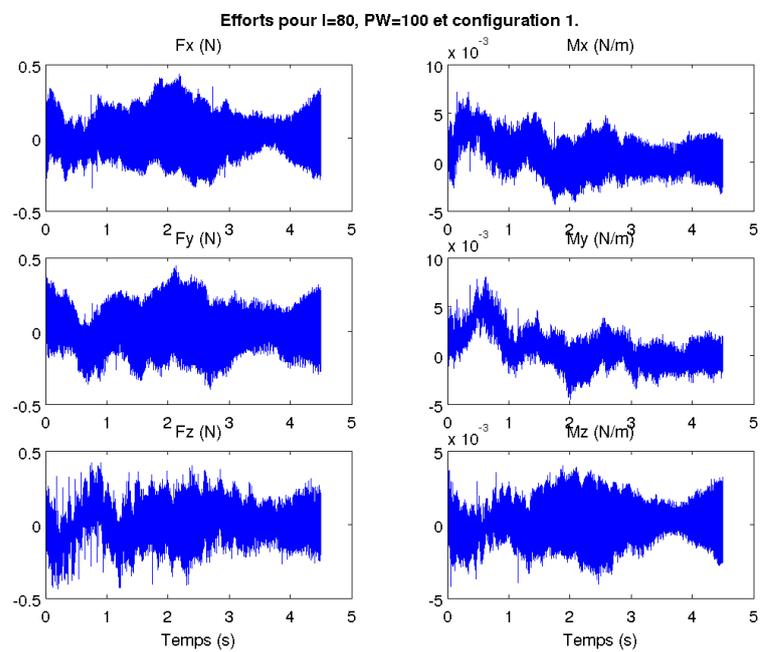


Figure C.17 – Efforts pour I=80, PW= 100 et configuration 1.

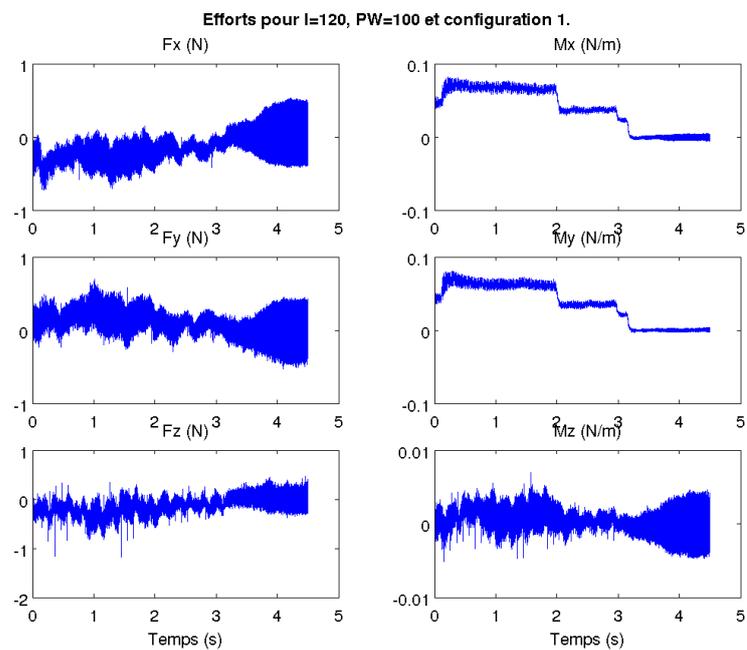


Figure C.18 – Efforts pour I=120, PW=100 et configuration 1.

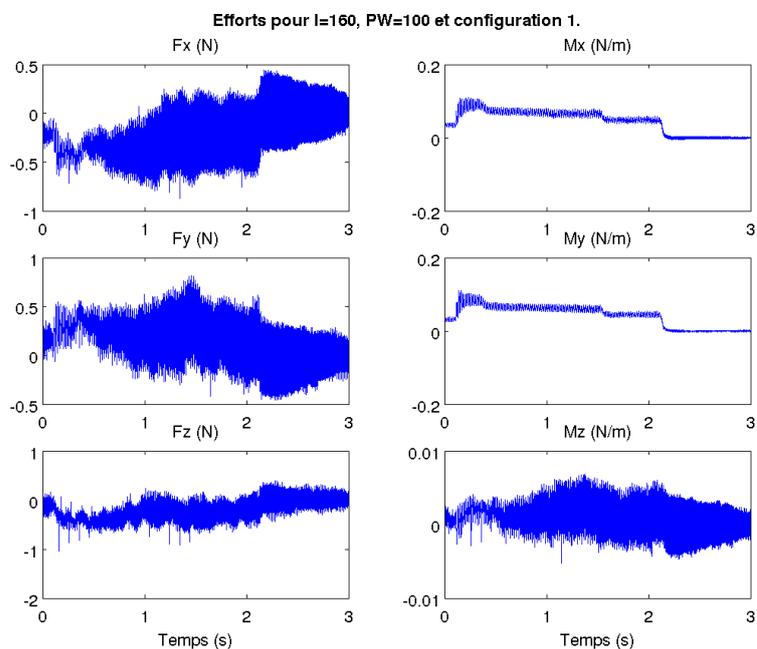


Figure C.19 – Efforts pour I=160, PW=100 et configuration 1.

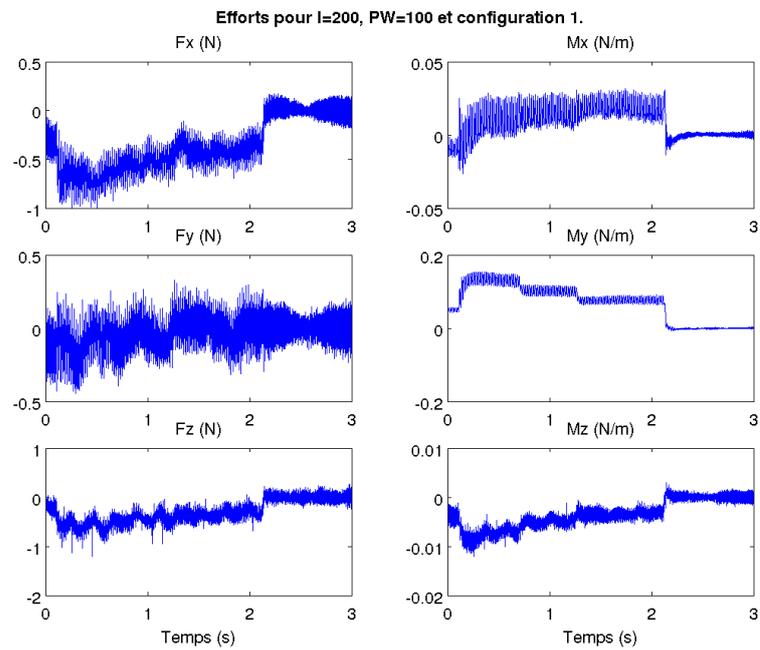


Figure C.20 – Efforts pour I=200, PW=100 et configuration 1.

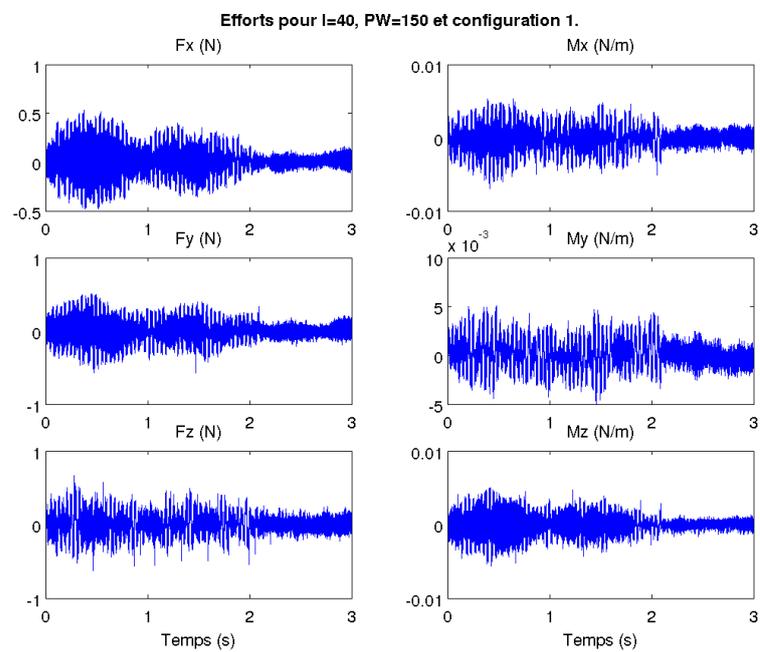


Figure C.21 – Efforts pour I=40, PW=150 et configuration 1.

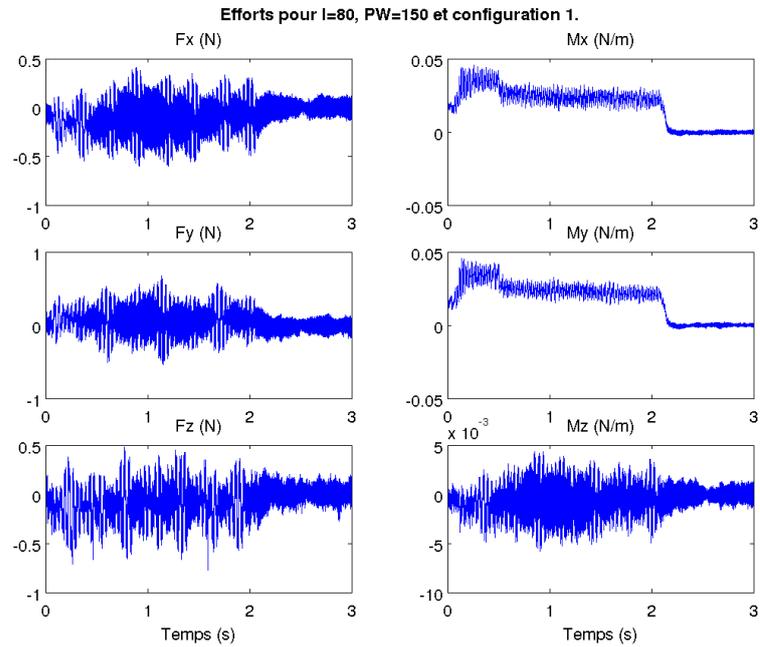


Figure C.22 – Efforts pour I=80, PW=150 et configuration 1.

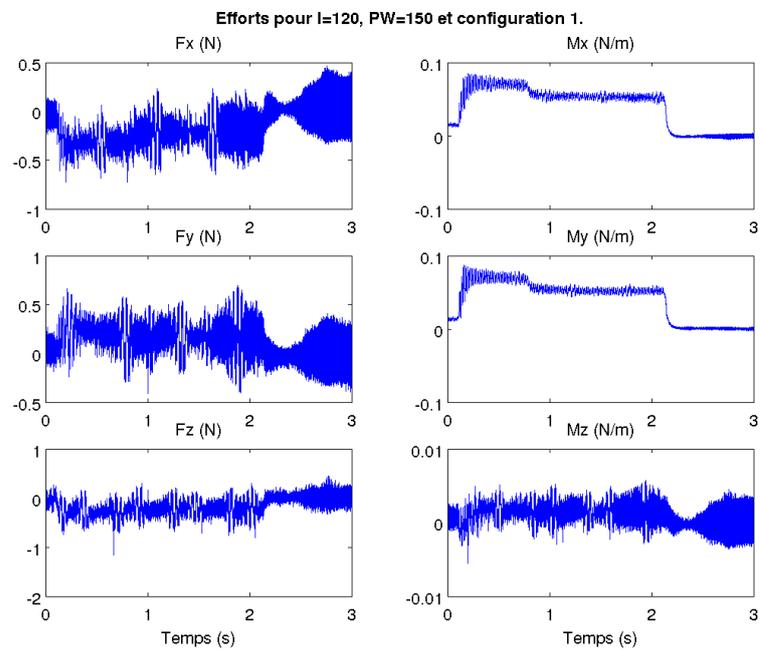


Figure C.23 – Efforts pour I=120, PW=150 et configuration 1.

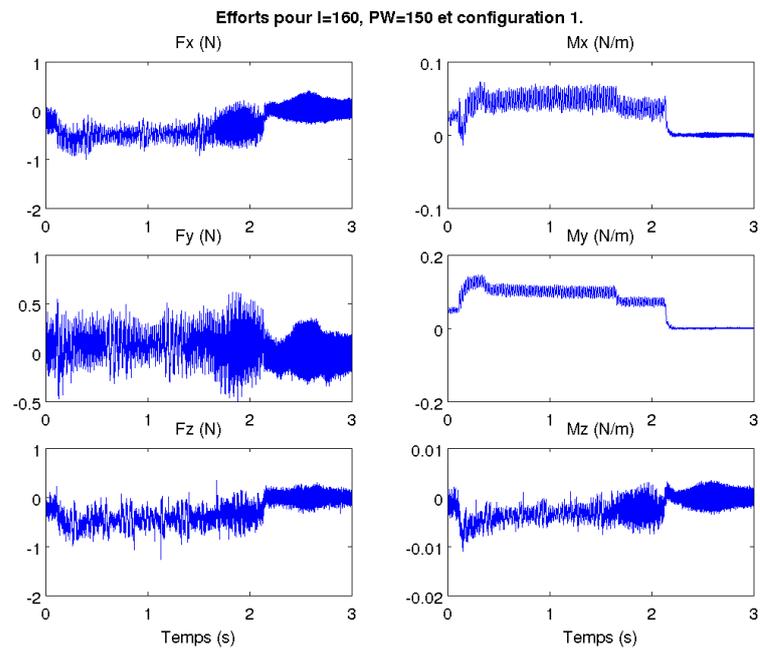


Figure C.24 – Efforts pour I=160, PW=150 et configuration 1.

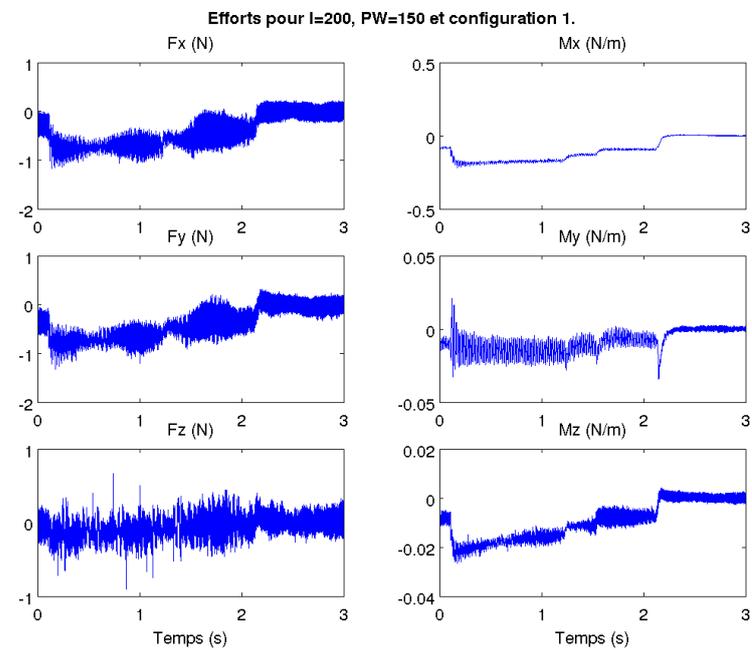


Figure C.25 – Efforts pour I=200, PW=150 et configuration 1.

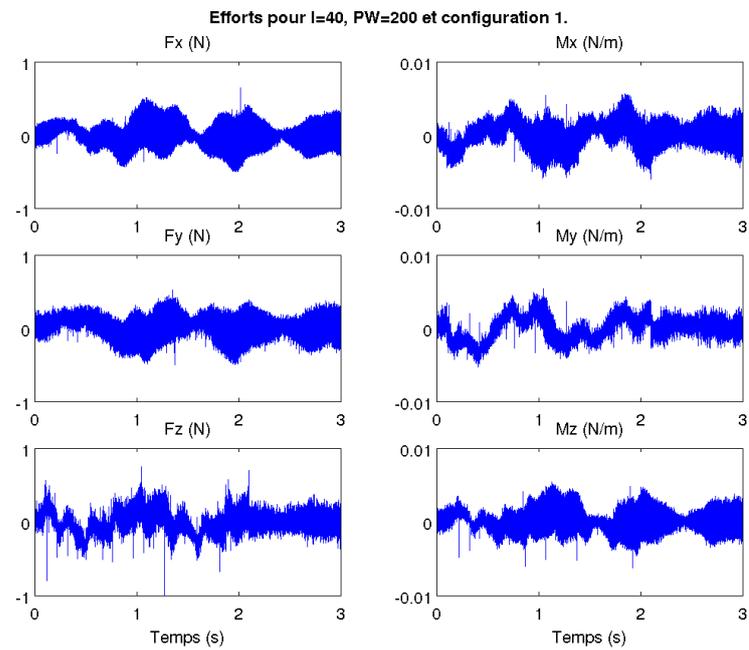


Figure C.26 – Efforts pour I=40, PW=200 et configuration 1.

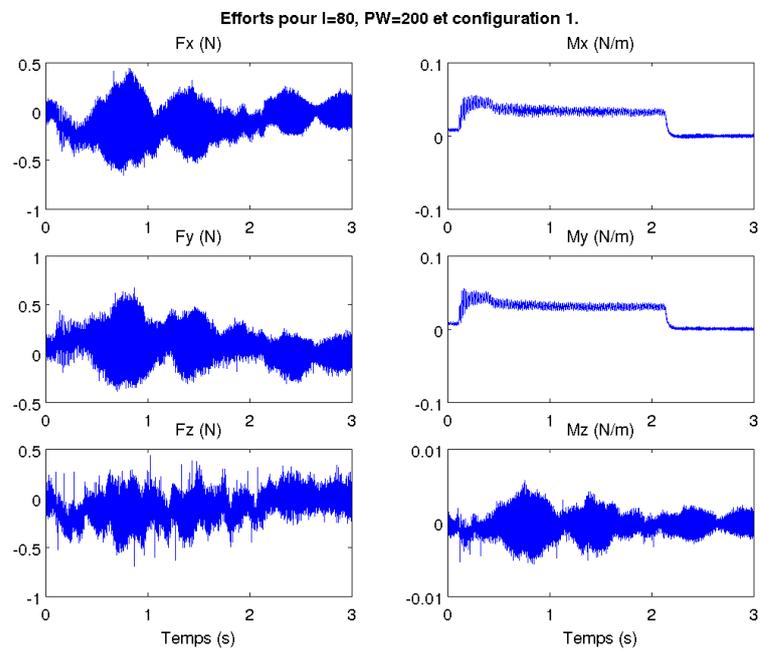


Figure C.27 – Efforts pour I=80, PW=200 et configuration 1.

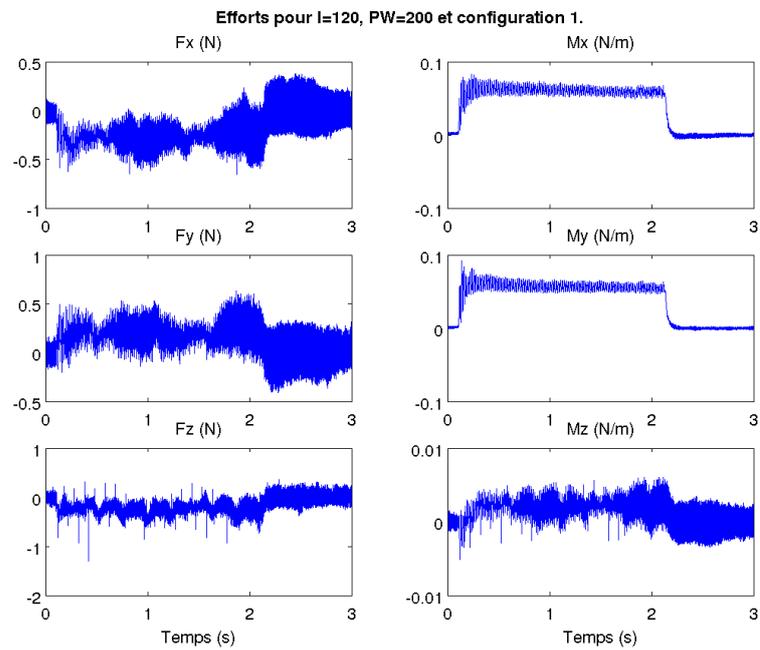


Figure C.28 – Efforts pour I=120, PW=200 et configuration 1.

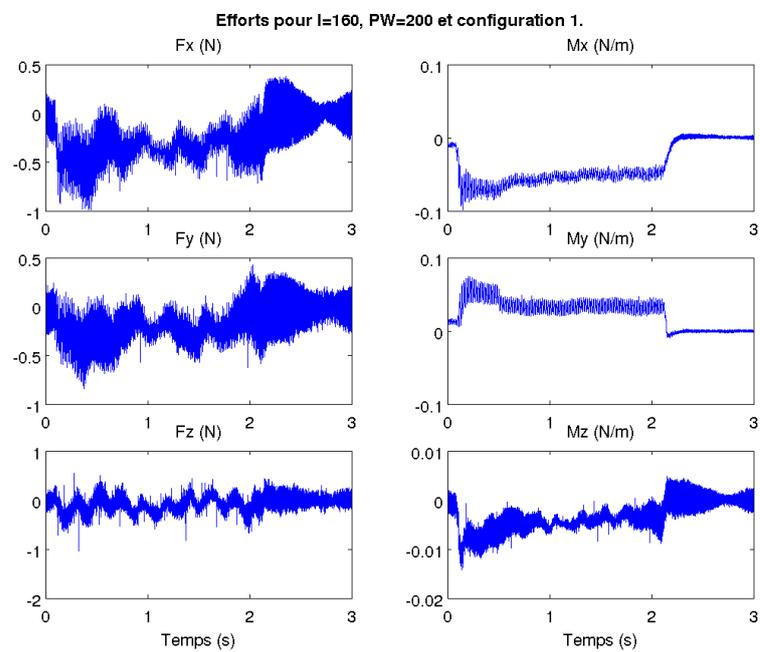


Figure C.29 – Efforts pour I=160, PW=200 et configuration 1.

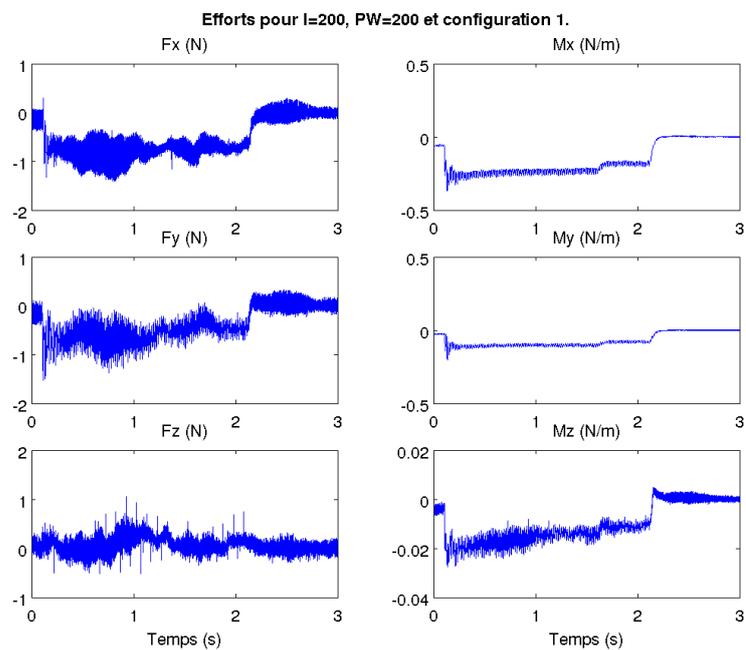


Figure C.30 – Efforts pour I=200, PW=200 et configuration 1.

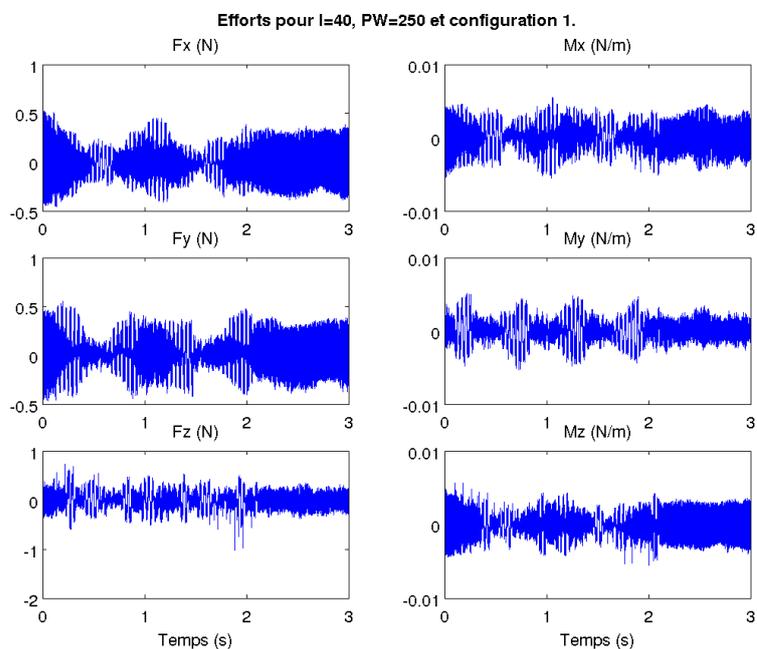


Figure C.31 – Efforts pour I=40, PW=250 et configuration 1.

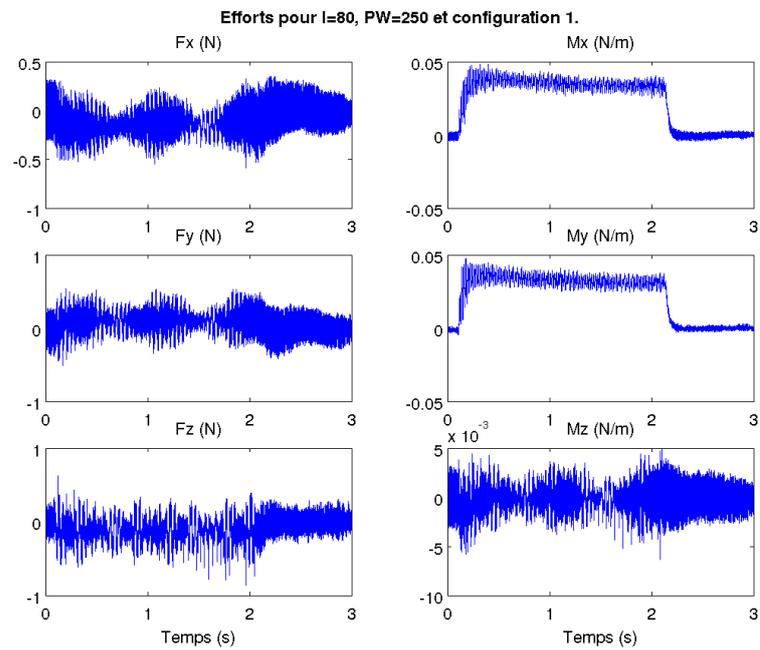


Figure C.32 – Efforts pour I=80, PW=250 et configuration 1.

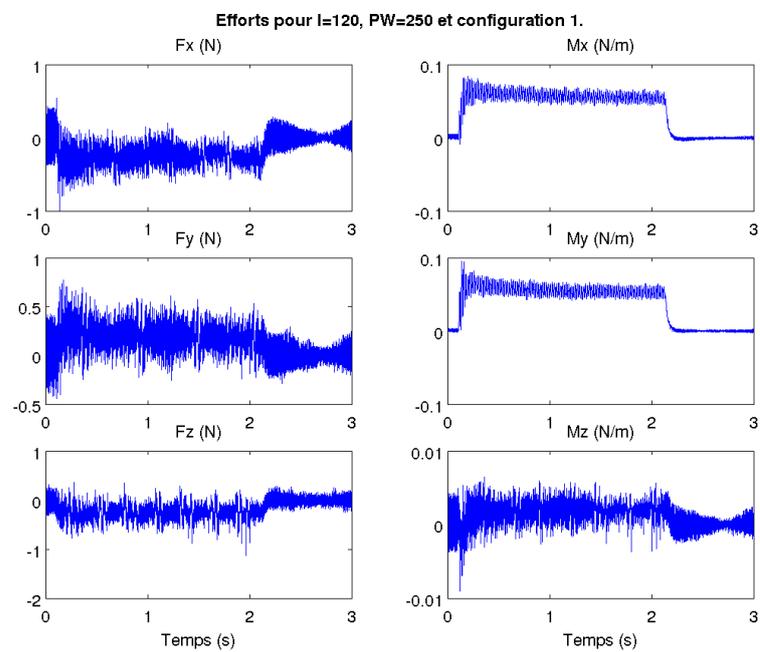


Figure C.33 – Efforts pour I=120, PW=250 et configuration 1.

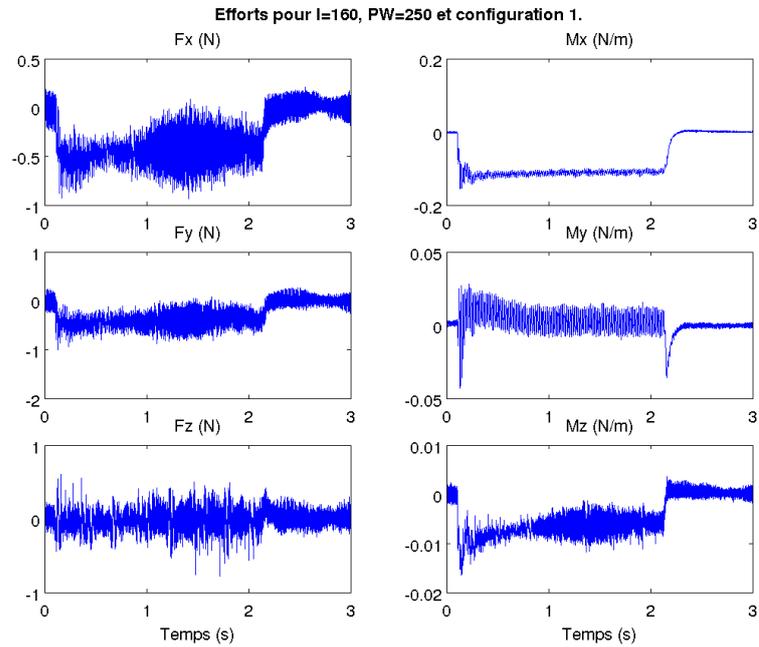


Figure C.34 – Efforts pour I=160, PW=250 et configuration 1.

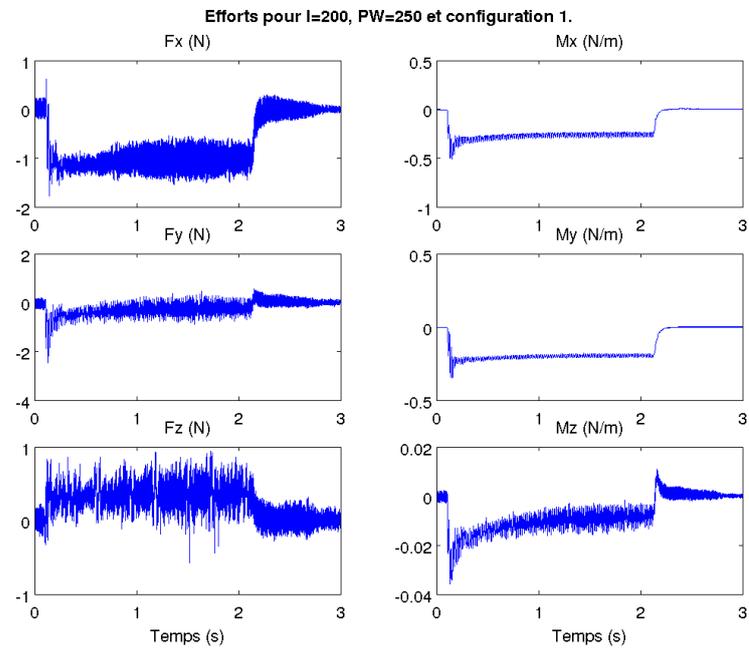


Figure C.35 – Efforts pour I=200, PW=250 et configuration 1.

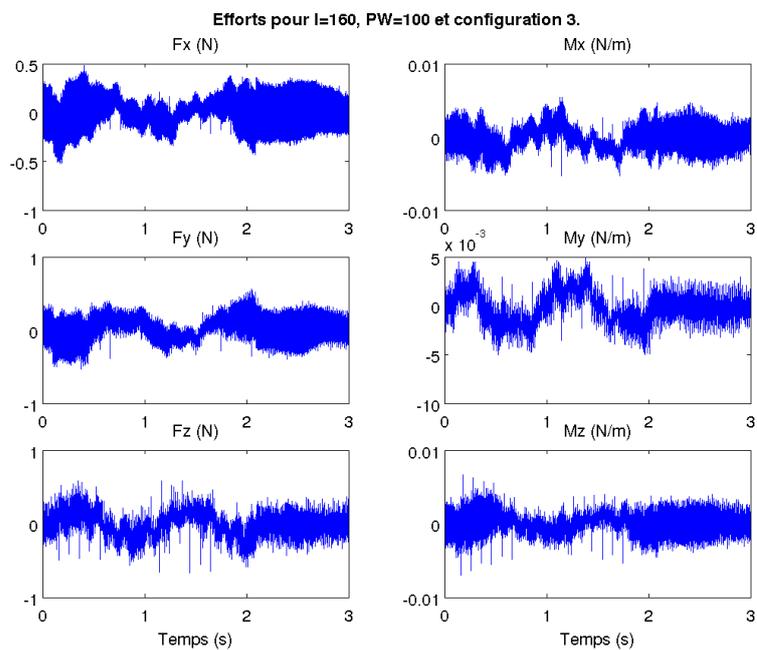


Figure C.36 – Efforts pour I=160, PW=100 et configuration 2.

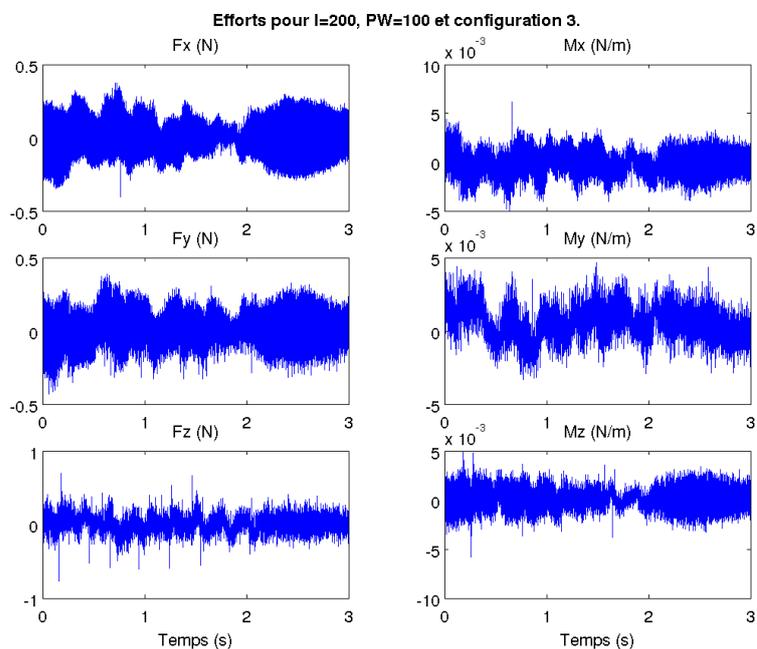


Figure C.37 – Efforts pour I=200, PW=100 et configuration 2.

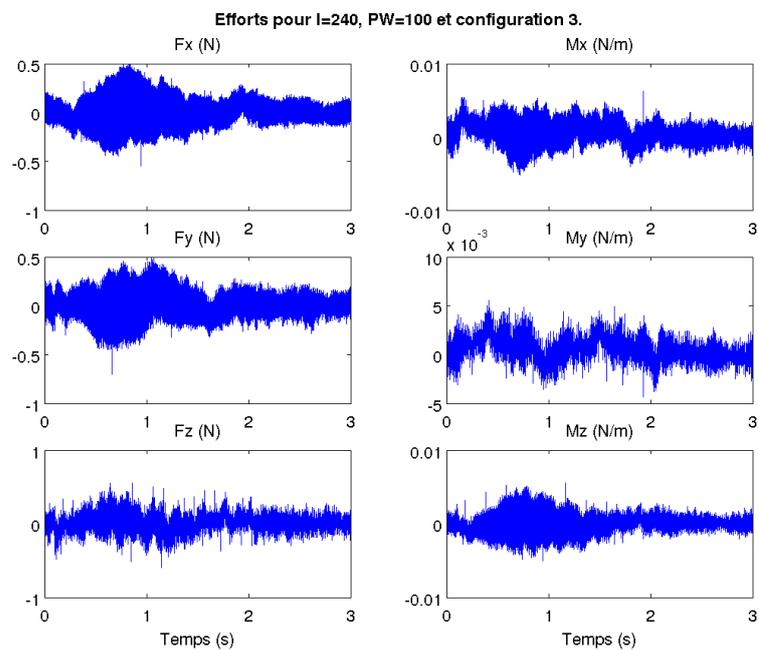


Figure C.38 – Efforts pour I=240, PW=100 et configuration 2.

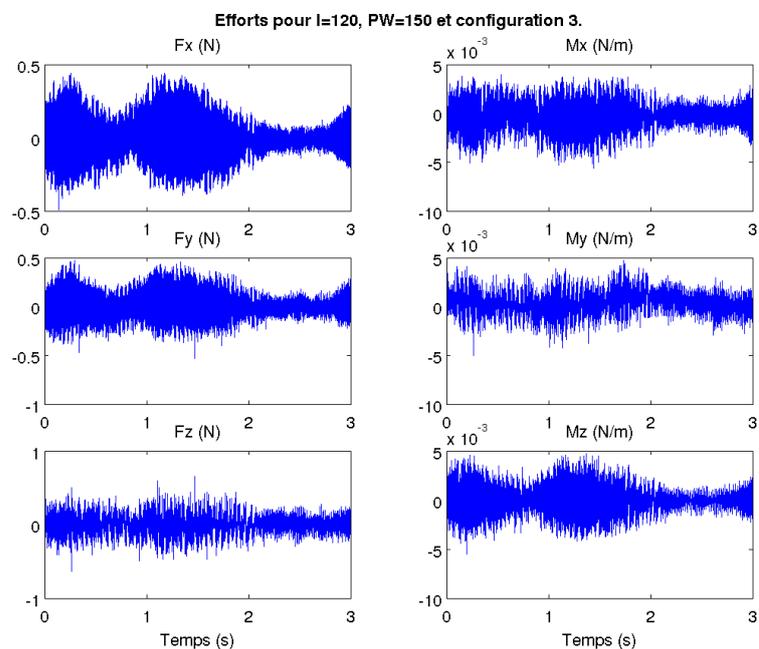


Figure C.39 – Efforts pour I=120, PW=150 et configuration 2.

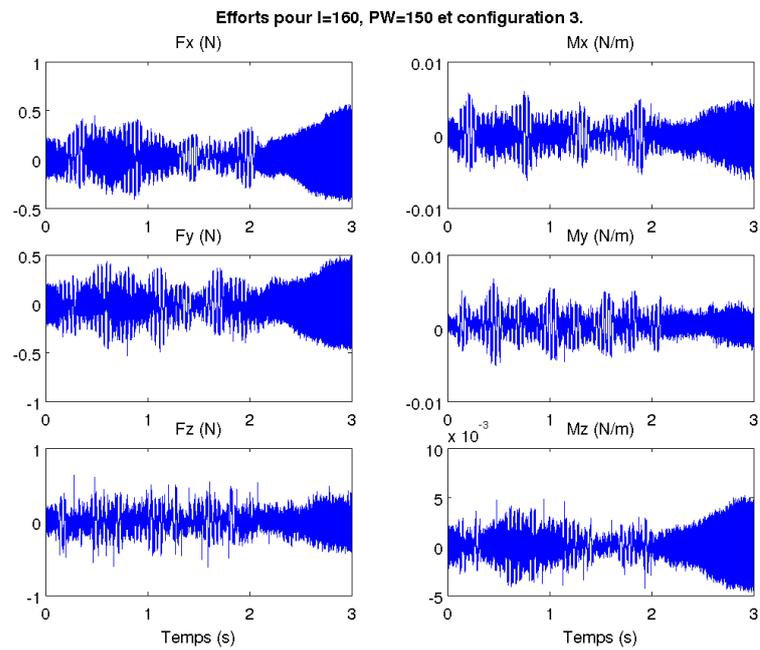


Figure C.40 – Efforts pour I=160, PW=150 et configuration 2.

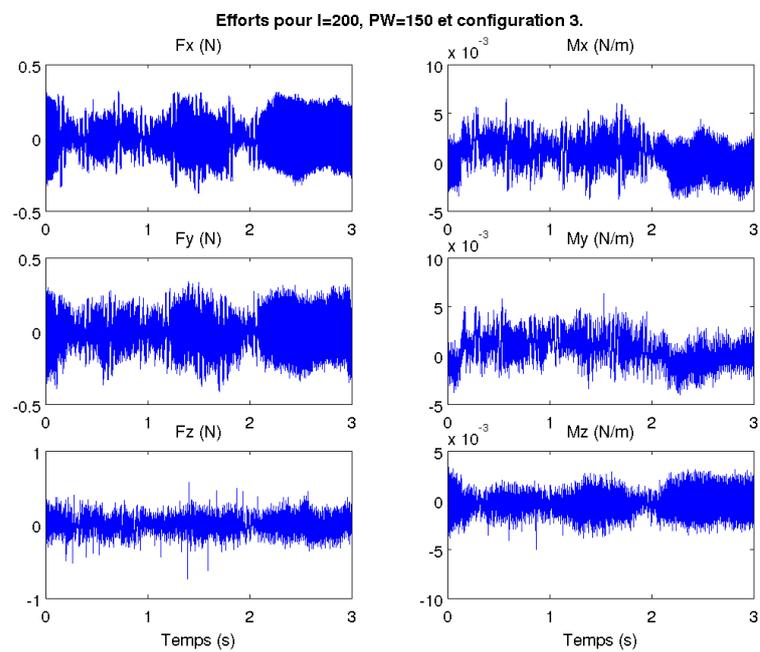


Figure C.41 – Efforts pour I=200, PW=150 et configuration 2.

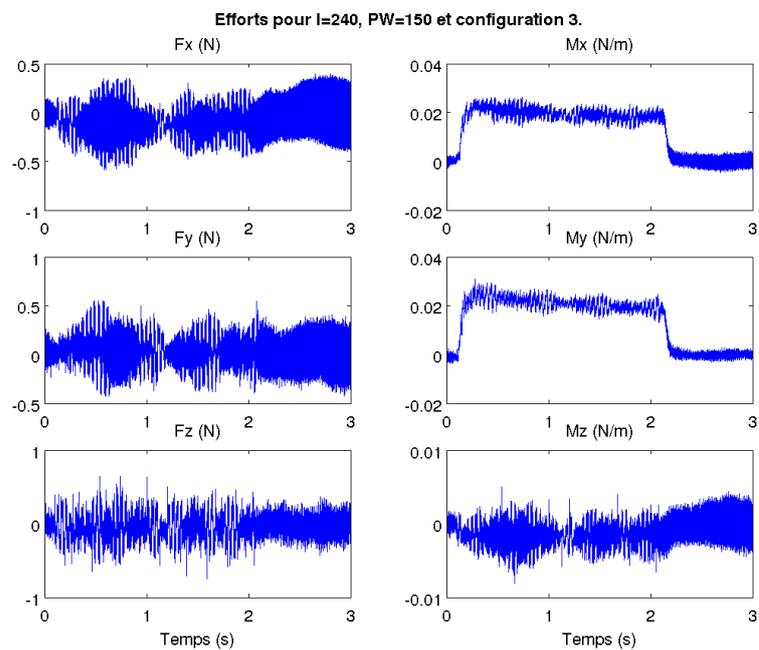


Figure C.42 – Efforts pour I=240, PW=150 et configuration 2.

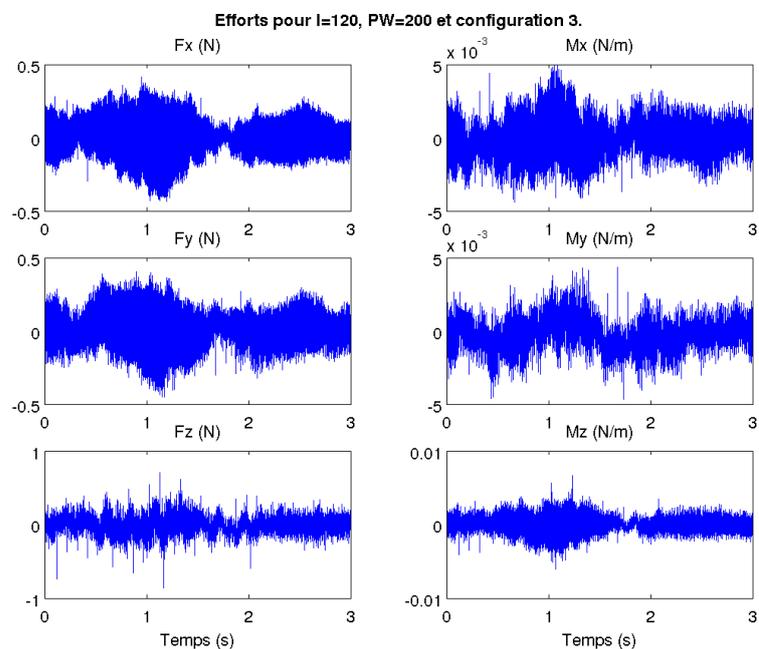


Figure C.43 – Efforts pour I=120, PW=200 et configuration 2.

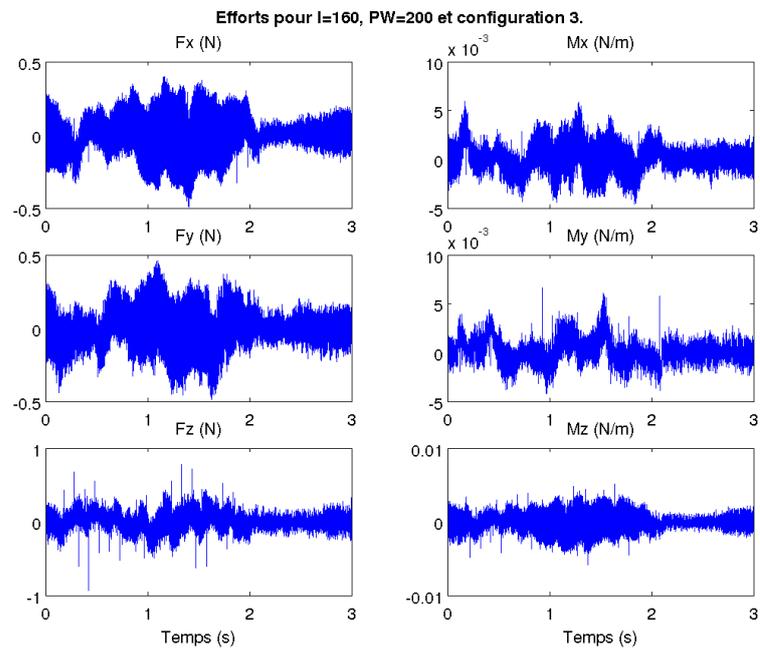


Figure C.44 – Efforts pour I=160, PW=200 et configuration 2.

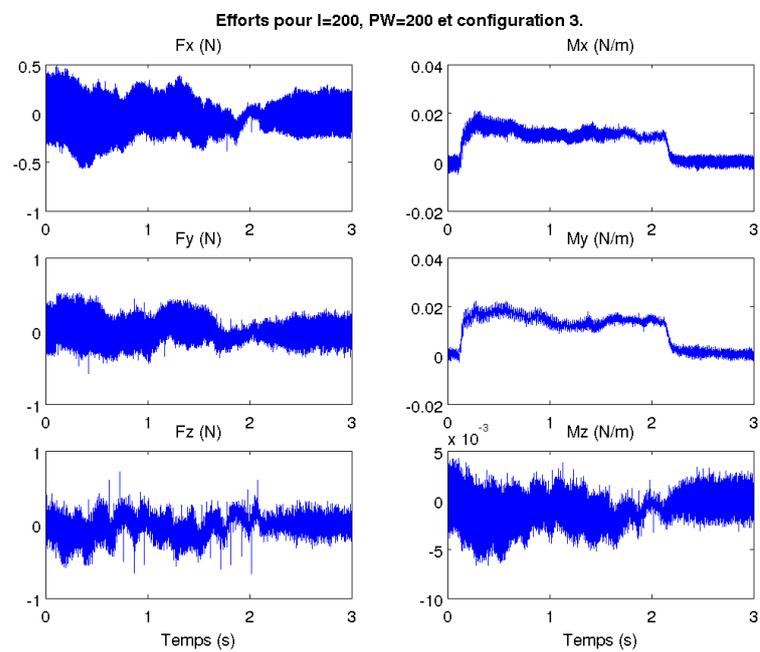


Figure C.45 – Efforts pour I=200, PW=200 et configuration 2.

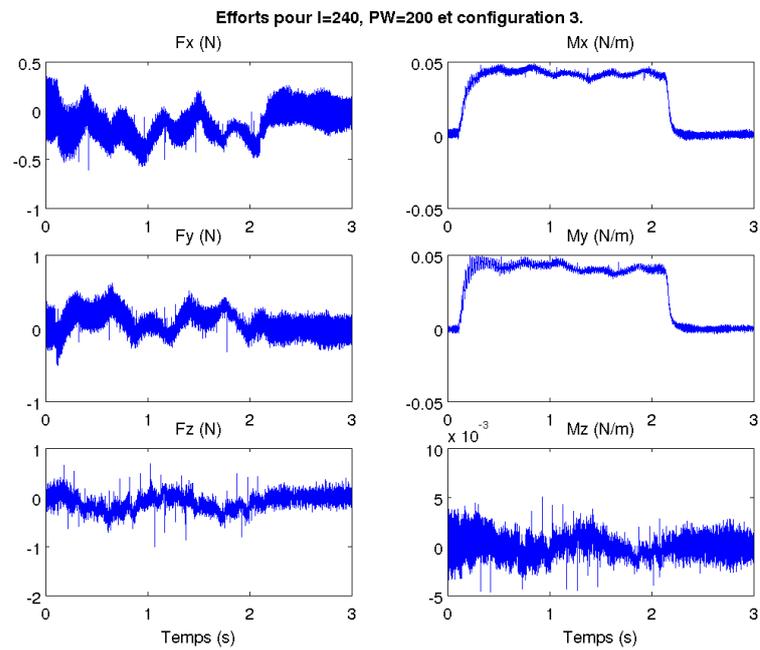


Figure C.46 – Efforts pour I=240, PW=200 et configuration 2.

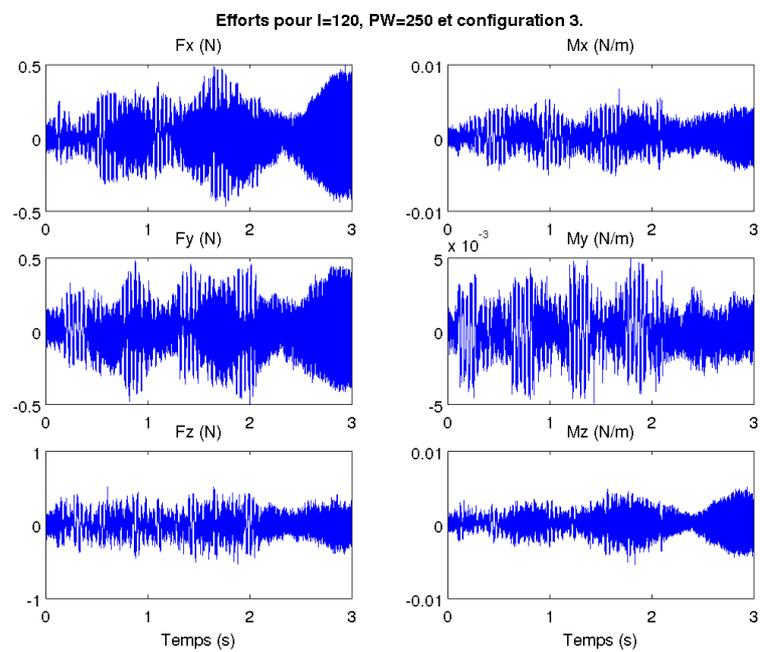


Figure C.47 – Efforts pour I=120, PW=250 et configuration 2.

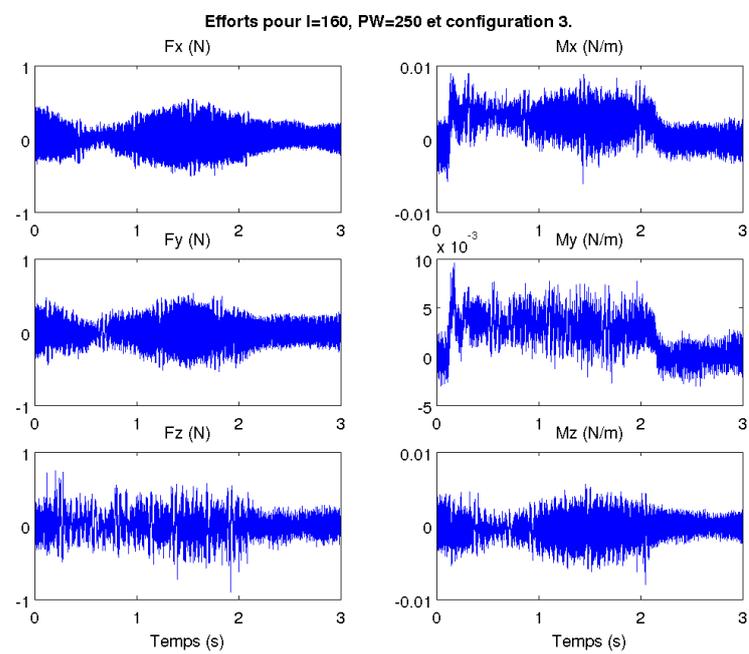


Figure C.48 – Efforts pour I=160, PW=250 et configuration 2.

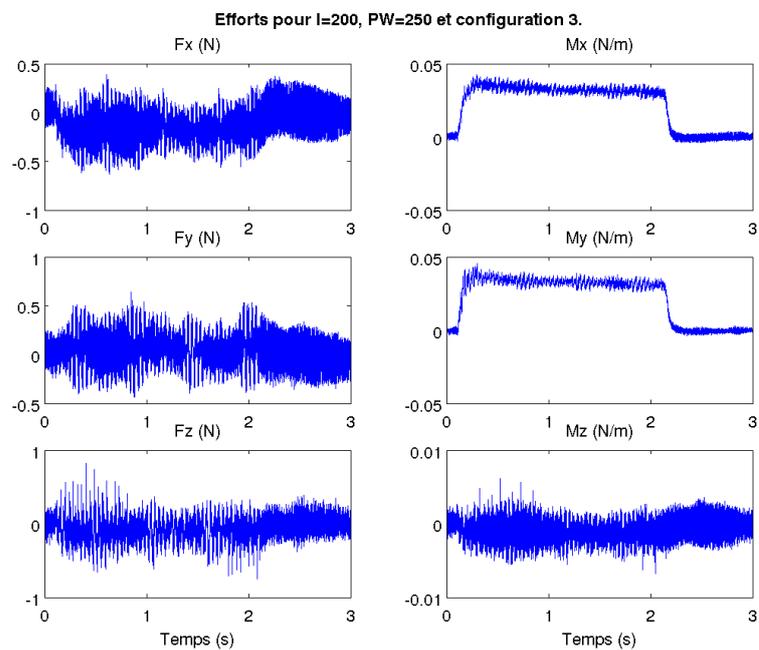


Figure C.49 – Efforts pour I=200, PW=250 et configuration 2.

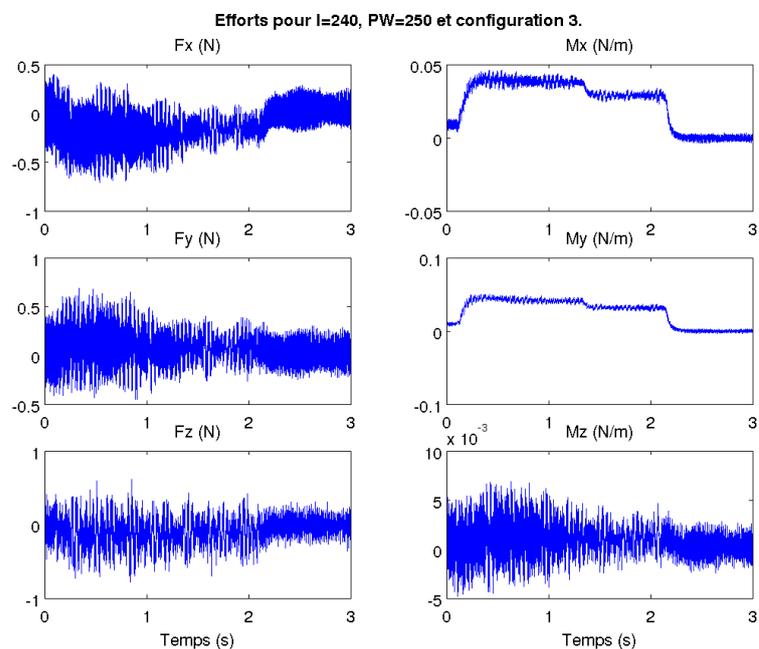


Figure C.50 – Efforts pour I=240, PW=250 et configuration 2.

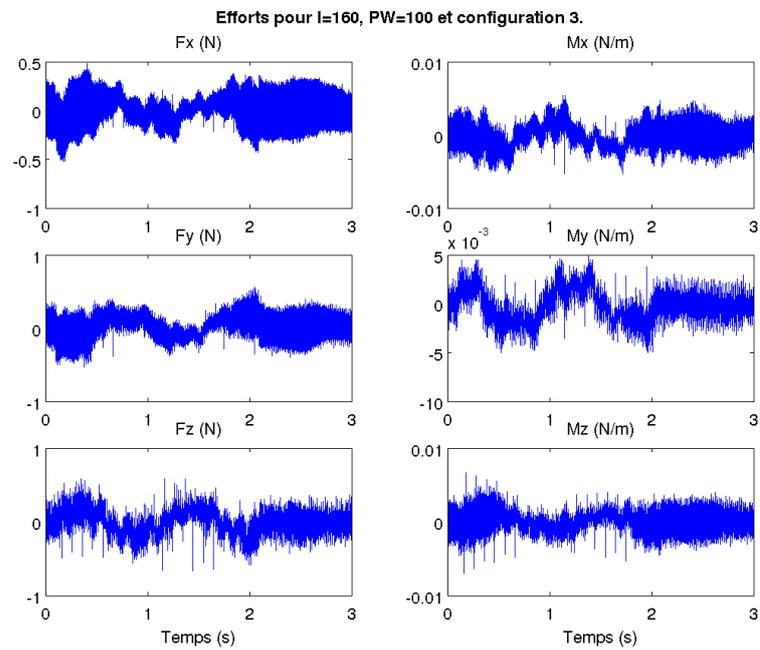


Figure C.51 – Efforts pour I=160, PW=100 et configuration 3.

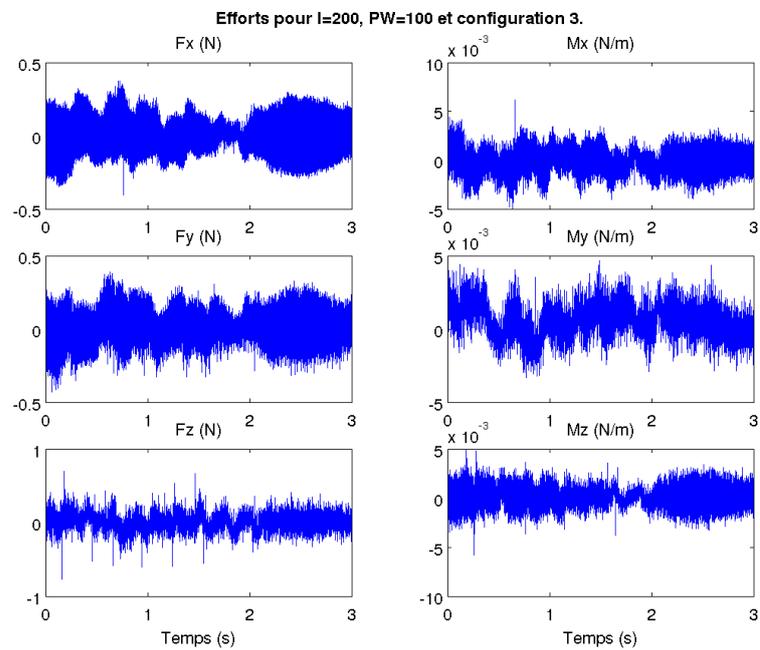


Figure C.52 – Efforts pour I=200, PW=100 et configuration 3.

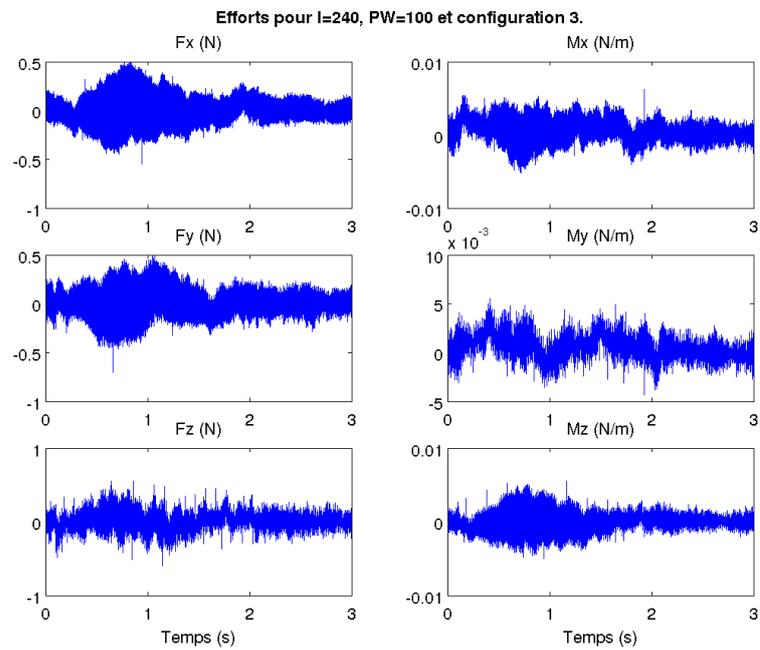


Figure C.53 – Efforts pour I=240, PW=100 et configuration 3.

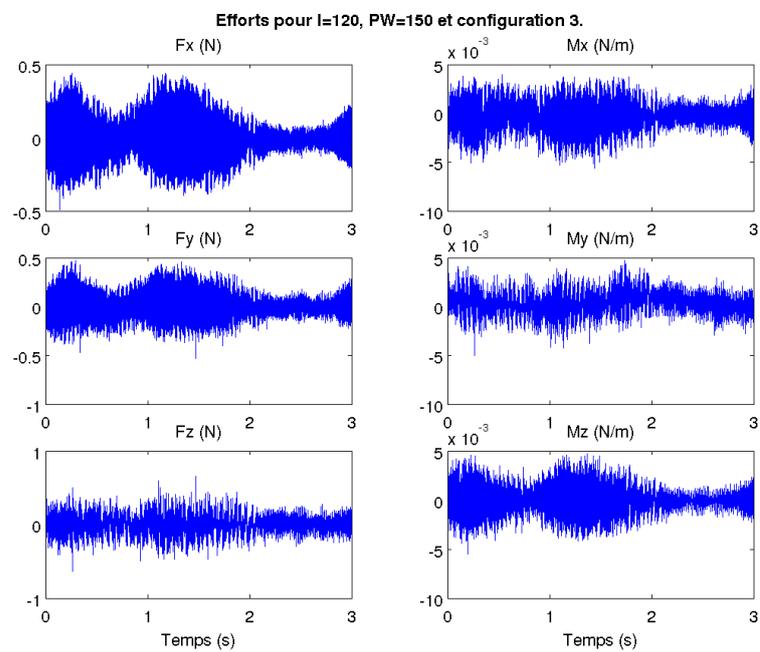


Figure C.54 – Efforts pour I=120, PW=150 et configuration 3.

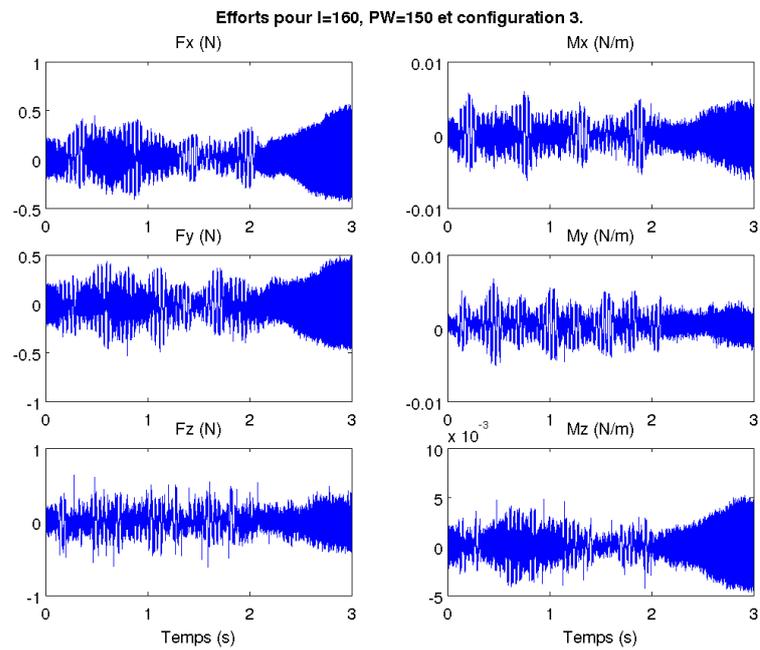


Figure C.55 – Efforts pour I=160, PW=150 et configuration 3.

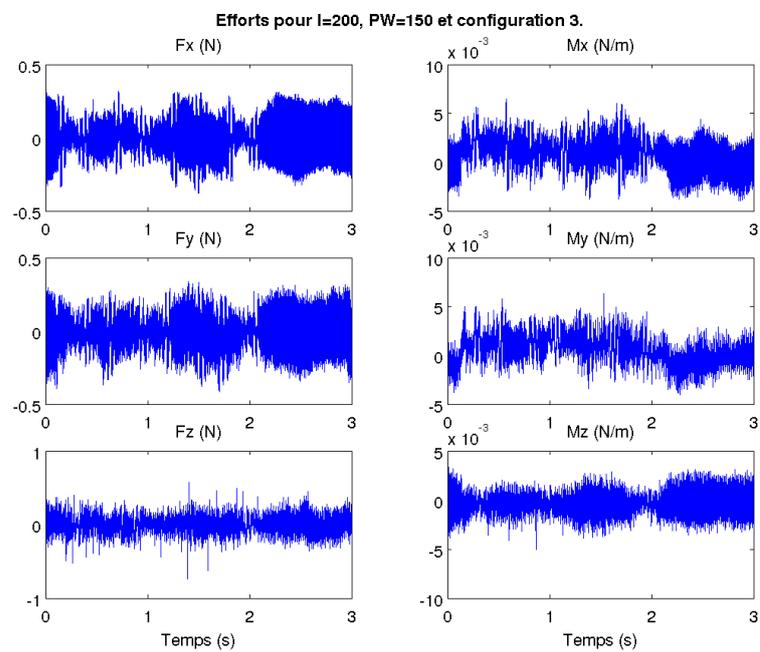


Figure C.56 – Efforts pour I=200, PW=150 et configuration 3.

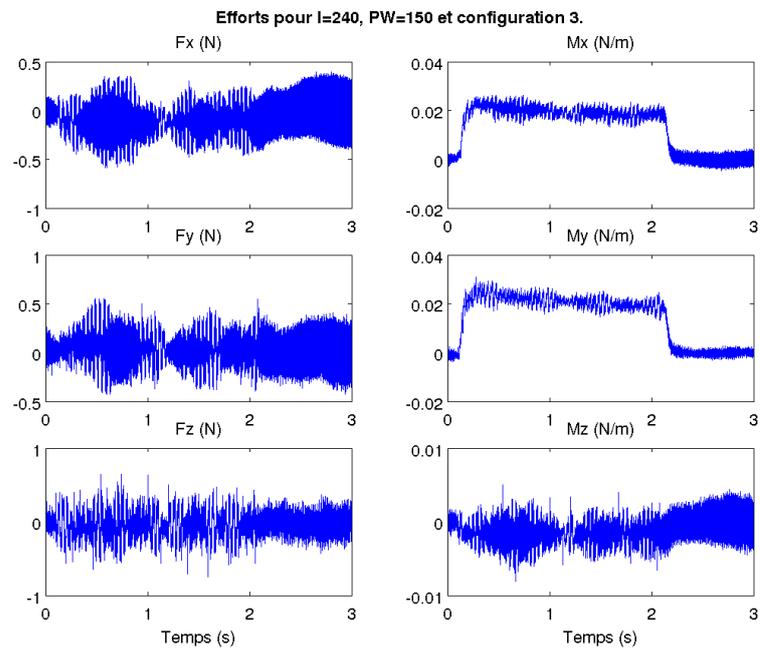


Figure C.57 – Efforts pour I=240, PW=150 et configuration 3.

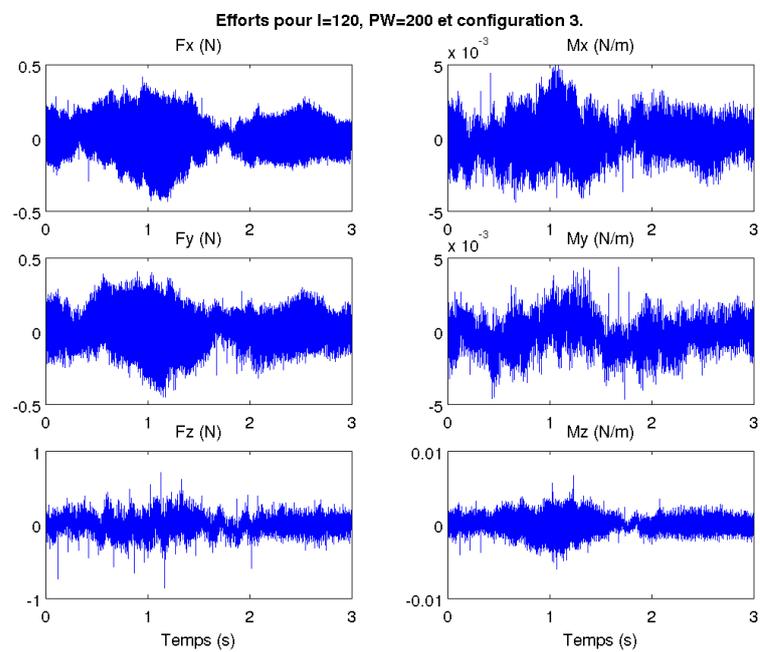


Figure C.58 – Efforts pour I=120, PW=200 et configuration 3.

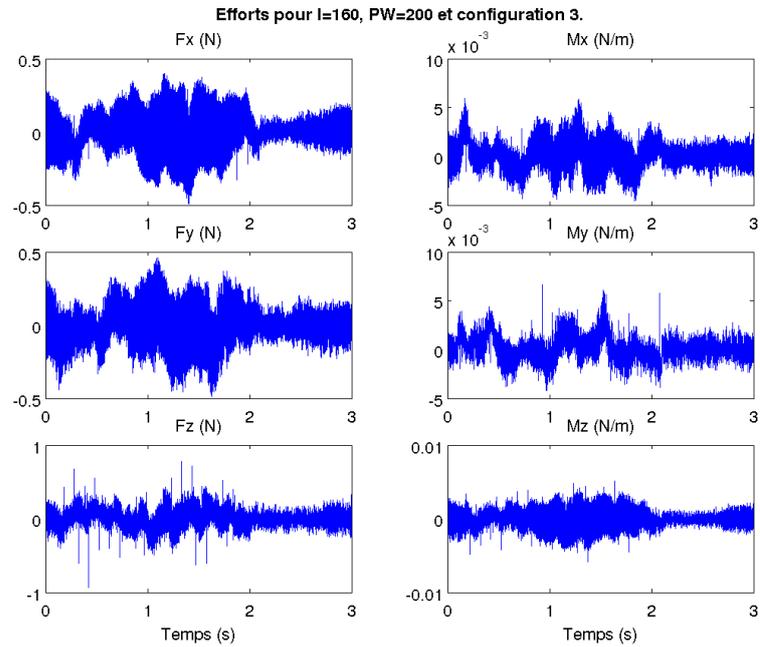


Figure C.59 – Efforts pour I=160, PW=200 et configuration 3.

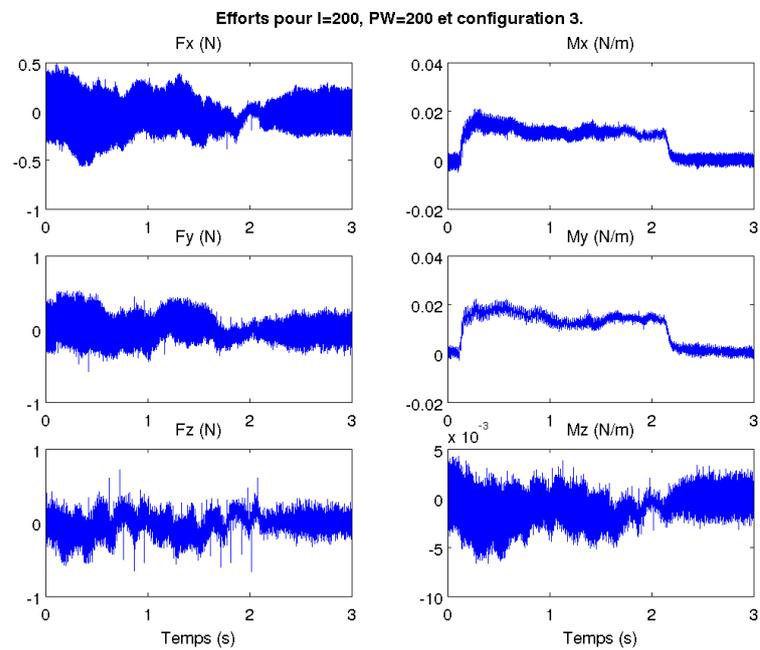


Figure C.60 – Efforts pour I=200, PW=200 et configuration 3.

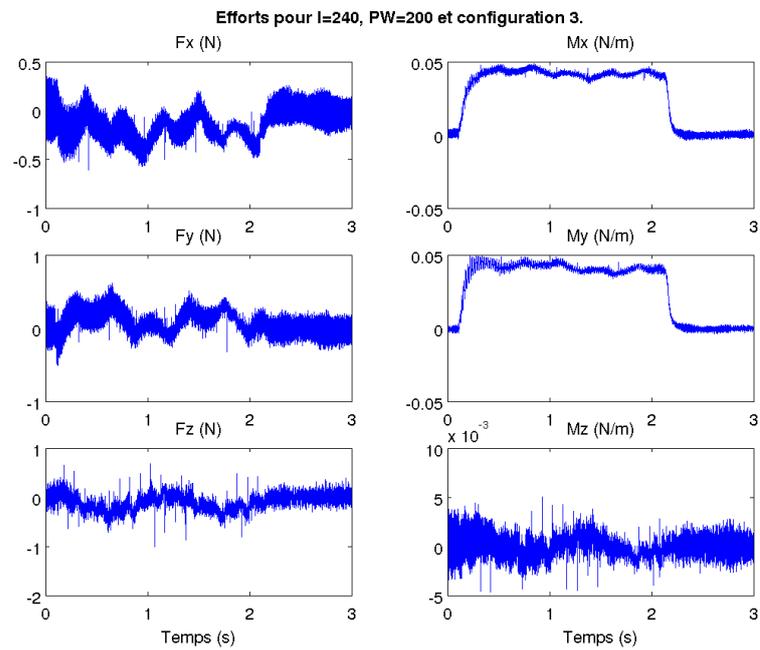


Figure C.61 – Efforts pour I=240, PW=200 et configuration 3.

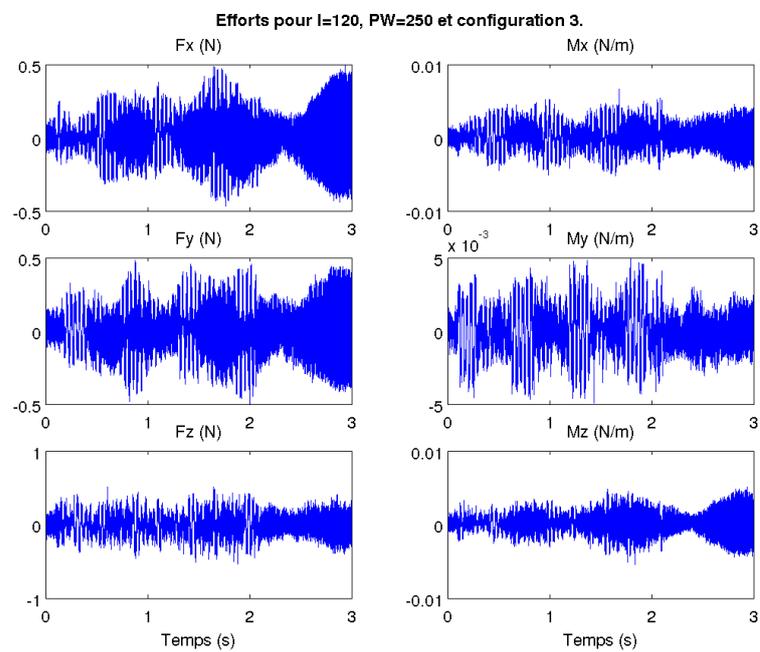


Figure C.62 – Efforts pour I=120, PW=250 et configuration 3.

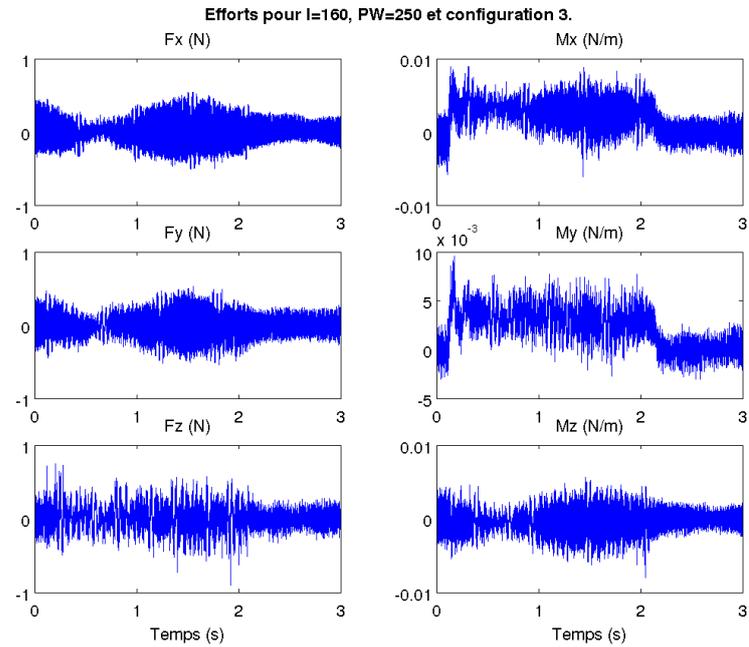


Figure C.63 – Efforts pour I=160, PW=250 et configuration 3.

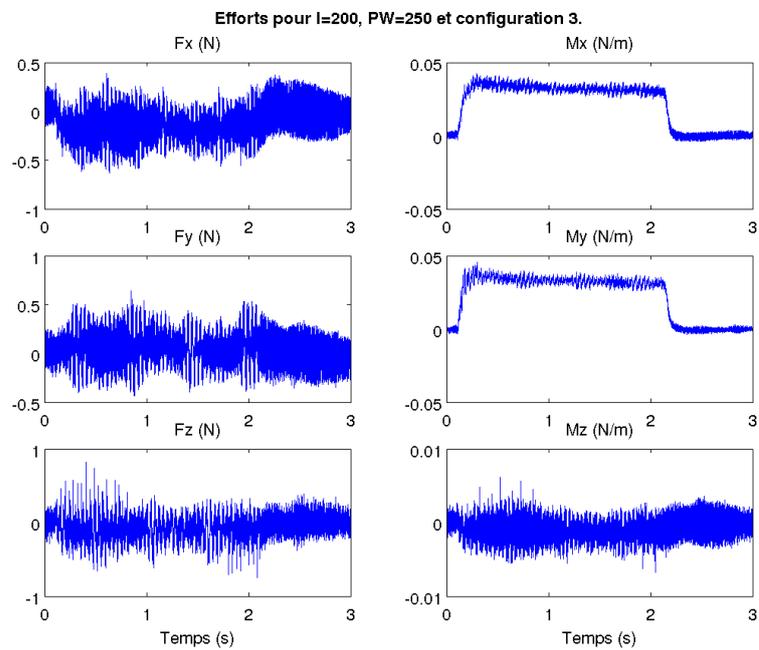


Figure C.64 – Efforts pour I=200, PW=250 et configuration 3.

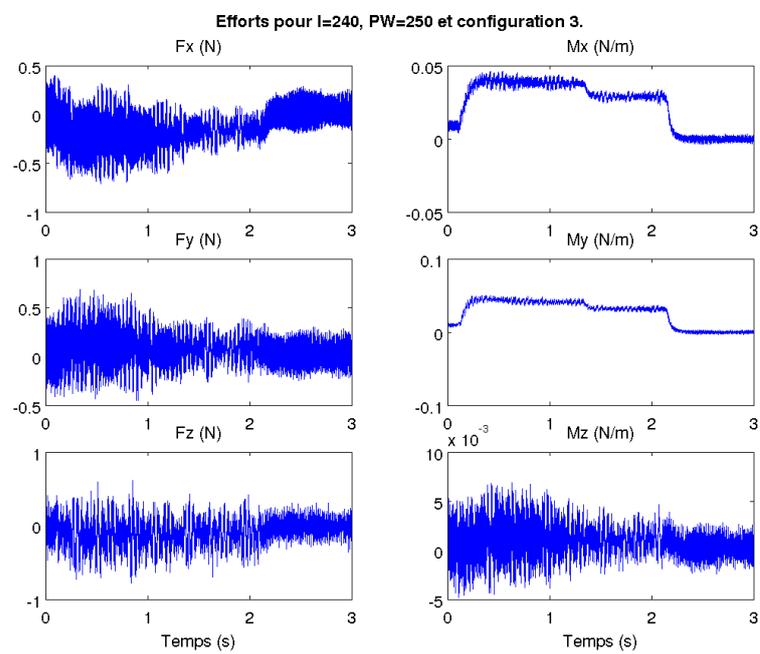


Figure C.65 – Efforts pour I=240, PW=250 et configuration 3.

Titre : Le système urinaire inférieur : modélisation et validation expérimentale. Étude de son activation sélective.

Résumé : Le système urinaire inférieur (SUI) réalise le stockage et l'évacuation de l'urine. C'est un système dont le contrôle est complexe et le fonctionnement global insuffisamment décrit. Chez les blessés médullaires deux déficiences du contrôle de la vessie sont communes : l'hyper-réflexie (HR) et la dyssynergie detrusor-sphincter. La stimulation électrofonctionnelle peut être utilisée pour contrer l'HR et rétablir artificiellement un contrôle synergique à condition de pouvoir activer indépendamment le sphincter strié et le detrusor. Globalement, cela nécessite aussi une meilleure connaissance du système à stimuler.

La contribution apportée par cette thèse se scinde en trois parties : la modélisation du SUI et notamment du detrusor, la validation expérimentale de ce modèle et enfin l'étude du recrutement sélectif en stimulation électrique multi-polaire.

Le modèle du SUI proposé ici s'attache à rendre compte des spécificités des muscles lisses en faisant partie. C'est un modèle multi-échelle, partant des réactions biochimiques dictant l'activation des muscles jusqu'à la physique macroscopique à l'échelle globale du système, en passant par l'intégration à l'échelle de la cellule.

Nous avons réalisé une étude numérique sur l'implémentation de ce modèle et en avons tiré les paramètres les plus sensibles. Nous avons enfin validé expérimentalement notre modèle sur l'animal et nous avons identifié les paramètres principaux utilisés pour simuler la contraction isovolumique .

Enfin, nous avons mis en place une chaîne logicielle pour simuler la stimulation électrique sélective multi-polaire, ainsi que des techniques de recrutement inverse. Nous proposons un protocole expérimental pour évaluer fonctionnellement ces méthodes sur l'animal.

Mots clés : Modélisation, vessie, muscle lisse, stimulation électrofonctionnelle, identification, sélectivité

Title : The lower urinary tract : modeling and experimental validation. Study of its selective activation.

Abstract : The Lower Urinary Tract (LUT) stores and evacuates urine. Its neural control is complex and its mechanisms are scarcely described. Among patients with Spinal Cord Injury (SCI) two deficiencies with respect to bladder control are common : detrusor over-activity (DOA) and detrusor-sphincter dyssynergia. Functional Electrical Stimulation (FES) can be used to counteract DOA and artificially manage the bladder. However it requires a better understanding of the system and to be able to activate selectively the detrusor and the striated sphincter.

The contribution of this thesis can be divided in three parts : the development of a LUT model particularly focused on the detrusor, the experimental validation of this model, and finally the study of the recruitment in selective multi-polar electrical stimulation. The LUT model proposed here takes into account the specificity of the smooth muscle (the detrusor). It is a multi-scale model. It describes the system from the biochemical reactions of the muscle activation to the macroscopical physics at the global scale of the bladder+sphincter system. A study of model sensitivity with respect to its main parameters was conducted using a numerical implementation. Identification and validation of the referred model was performed based on animal experiments in isometric condition. Finally, we set up a toolchain to simulate selective multi-polar electrical stimulation and inverse recruitment techniques. Simulations results are presented and an experimental protocol to evaluate functionally these methods on animal model is proposed.

Keywords : Modeling, bladder, smooth muscle, functional electrical stimulation , identification, selectivity

Discipline : Génie Informatique, Automatique et Traitement du signal

Intitulé et adresse du laboratoire :

Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier (LIRMM)

UMR CNRS / Université Montpellier II, No. 5506

161 rue Ada, 34092 Montpellier, France.