

## Loi de comportement du tissu myocardique tenant compte d'une contrainte cinématique induite par la matrice de collagène

Jacques Ohayon, Christian Bourdarias & Stéphane Gerbi

Laboratoire TIMC-IMAG, Equipe DynaCell, Institut A. Bonniot, 38706 La Tronche Cedex, France.

\* LAMA, Université de Savoie, 73376 Le Bourget du Lac Cedex, France.

Jacques.Ohayon@imag.fr

### Résumé :

*Le comportement mécanique du réseau de collagène enrobant les fibres musculaires (FM) est souvent considéré comme isotrope et passif. Or, des études expérimentales ont montré qu'un échantillon de myocarde actif développe des forces dans la direction perpendiculaire aux FM. Nous pensons qu'un tel comportement est dû à une interaction forte entre le réseau de collagène environnant et les FM. De façon à tester cette hypothèse, nous proposons et modélisons un mécanisme d'interaction probable entre les fibrilles inextensibles de collagène et les FM contractiles.*

### Abstract :

*Studies in mammalian hearts shown that during contraction the myocardium develops a significant stress in the muscular cross-fiber direction. We suggested that the collagen network surrounding the muscular fibers could account for this mechanical behavior. To test this hypothesis, we developed a mechanical model for large deformation response of an active, incompressible, hyperelastic and transversely isotropic cardiac tissue, in which we included a coupling effect between the connective tissue and the muscular fibers.*

### Mots-clefs :

**Myocardium : Collagen network : Hyperelastic**

### 1 Introduction

Le comportement mécanique du tissu conjonctif myocardique, constitué principalement de fibrilles passives de collagène et d'élastine, est souvent considéré comme isotrope et passif [1, 2, 3, 4]. Cette hypothèse est contredite par les résultats expérimentaux obtenus par Lin et Yin [5] qui montrent qu'un échantillon de myocarde actif développe des forces dans la direction perpendiculaire aux fibres musculaires (FM). Or, les observations faites sur l'ultrastructure des échantillons testés permettent d'affirmer qu'il n'y a pas de FM dans cette direction. C'est pourquoi, nous pensons qu'il existe une interaction forte entre le réseau de collagène et les FM. Notre hypothèse est confortée par les images obtenues, sur la matrice extracellulaire, en microscopie électronique [6, 7].

Les objectifs de cette recherche sont, d'une part, de proposer et de décrire un mécanisme d'interaction probable entre les fibrilles inextensibles de collagène et les FM contractiles, et d'autre part, de déduire, à l'aide des outils traditionnels de la mécanique des milieux continus, la loi de comportement intégrant un tel couplage.

## 2 Organisation des différents constituants du tissu myocardique

### 2.1 Orientation des fibres musculaires

Le myocarde est constitué de cellules musculaires grossièrement cylindriques de 30  $\mu\text{m}$  de long et de 10  $\mu\text{m}$  de diamètre environ. Ces dernières sont composées de sarcomères qui sont des unités contractiles d'environ 2  $\mu\text{m}$  de longueur à l'état passif. Ces cellules musculaires se ramifient et s'entrelacent, mais chaque cellule est une unité complète entourée par une membrane cellulaire. L'orientation des cellules adjacentes reste voisine et la partie commune de leurs membranes est appelée disque intercalaire. Ce dernier est un ancrage solide entre les cellules de telle sorte que la traction d'une unité contractile puisse être transmise le long de son axe à une unité voisine. Ces cellules mises bout à bout forment des bandelettes myofibrillaires. Un ensemble de ces bandelettes forme la fibre myocardique (ou fibre musculaire, notée FM) de vecteur directeur unitaire moyen  $\mathbf{f}$ . Bien évidemment, la notion de FM individuelle continue n'existe pas en réalité dans ce milieu. Notons que la fonction pompe du cœur est assurée par la contraction de ces FM. Des travaux expérimentaux ont montré que les FM courent en spirales régulières sur des surfaces toroïdales [4, 8, 9, 10].

### 2.2 Organisation du réseau de collagène

Les observations de Robinson et coll. [11] montrent que chaque FM est enrobée d'un tissu constitué d'un grand nombre de fibrilles de collagène protégeant ainsi les sarcomères d'une extension excessive et irréversible. Ces fibrilles de collagène sont enroulées en hélice autour de la surface externe de la FM, formant un réseau entrecroisé. De plus, il apparaît que les FM sont reliées entre elles par un second réseau de fibrilles de collagène. Les images obtenues en microscopie électronique [6, 7, 11] montrent que des fibrilles de collagène, appartenant à ce dernier réseau, enrobent plusieurs FM.

## 3 Loi de comportement du tissu myocardique

### 3.1 Modélisation de l'interaction entre le réseau de collagène et les fibres musculaires

A partir des observations décrites précédemment [6, 7, 11], nous proposons un mécanisme d'interaction entre le réseau de collagène et les FM (Fig.1). Nous supposons que ces dernières sont cylindriques, et que les fibrilles de collagène sont des courroies inextensibles entourant deux FM. Ainsi, les deux FM adjacentes incompressibles se rapprochent durant la contraction. Ce mécanisme pseudo-actif se traduit par la relation  $h(\lambda_f, \lambda_{cf}) = 0$  avec:

$$h(\mathbf{I}_f, \mathbf{I}_{cf}) = 1 - \mathbf{I}_{cf} + (\mathbf{p} - 2)(1 - \mathbf{I}_f^{-1/2}) \frac{a}{D} \quad (1)$$

où  $\mathbf{I}_f$  et  $\mathbf{I}_{cf}$  sont respectivement les rapports d'extension dans les directions parallèle et perpendiculaire aux FM. Dans cette expression  $\mathbf{I}_{cf} = D'/D$  et  $D = 4a + d$  où,  $a$  est le rayon initial de la FM,  $d$  est la distance interne initiale entre deux FM, et  $D'$  est la distance externe entre les deux FM après déformation (voir Fig.1).

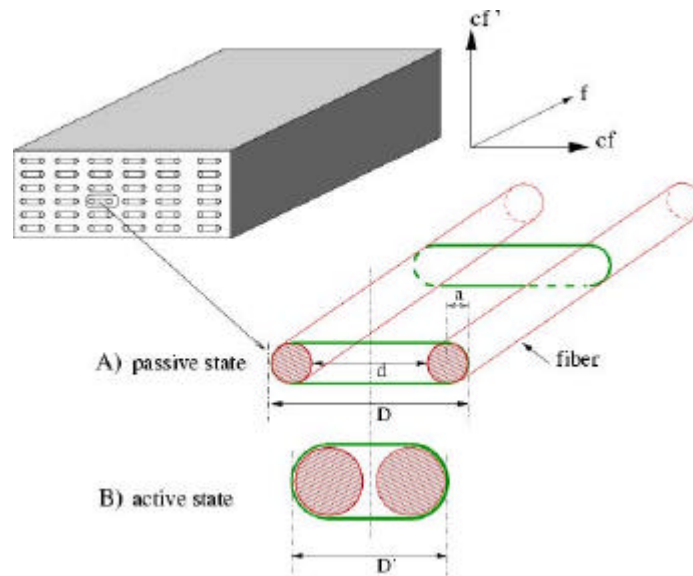


Figure 1 : Schématisations d'un échantillon de myocarde et de l'interaction entre les fibres musculaires (FM) et le réseau environnant. A) Avant contraction, et B) après contraction.

### 3.2 Formulation de la loi de comportement du tissu actif

La figure 2 présente les différents états utilisés pour décrire le comportement actif du tissu vivant. Partant du muscle dans sa configuration passive libre de toutes contraintes (état P où  $\mathbf{t}_P = \mathbf{0}$ ), la contraction musculaire est modélisée à l'aide de deux transformations. Le premier gradient de la transformation  $\mathbf{F}_{PA_0}$  ne modifie pas la cinématique du milieu ( $\mathbf{F}_{PA_0} = \mathbf{I}$ , où  $\mathbf{I}$  est la matrice identité) mais traduit le changement des propriétés mécaniques du myocarde. Ainsi, la fonction d'énergie  $W^*$  du tissu varie durant cette transformation,

$$W^*(E_{PA_0}) = W_{pas}(E_{PA_0}) + \mathbf{b}(t)W_{act}(E_{PA_0}) \quad (2)$$

où  $E_{PA_0}$  est le tenseur des déformations de Green-Lagrange à l'état A<sub>0</sub>, évalué par rapport à l'état initial P, et  $\mathbf{b}(t)$  est une fonction d'activation qui dépend du temps t. Cette fonction d'énergie est constituée d'un terme passif ( $W_{pas}$ ) et d'un terme actif ( $\mathbf{b}W_{act}$ ) qui décrivent respectivement, le comportement du réseau de collagène environnant et le changement de rhéologie du milieu durant la contraction. La deuxième transformation  $\mathbf{F}_{A_0C}$  simule la cinématique de contraction. Pour obtenir le muscle dans sa configuration active et chargée C, nous créons un état intermédiaire A dans lequel la structure se contracte librement (sans chargement externe) sous l'action d'une tension active  $\mathbf{b}T_o$  générée au sein des FM. Cette deuxième transformation, qui s'effectue sans modification des propriétés mécaniques du tissu, est modélisée par le tenseur des contraintes de Cauchy  $\mathbf{t}_C$  suivant,

$$\mathbf{t}_C^* = -p_C \mathbf{I} + \Phi_{PC} \frac{\partial W^*(E_{PC})}{\partial E_{PC}} \Phi_{PC}^T + \mathbf{b}T_o \mathbf{f}_C \otimes \mathbf{f}_C \quad (3)$$

où  $p_C$  est un lagrangien qui permet de satisfaire la relation d'incompressibilité, et  $\mathbf{f}_C$  est le vecteur directeur unitaire de la FM à l'état C.

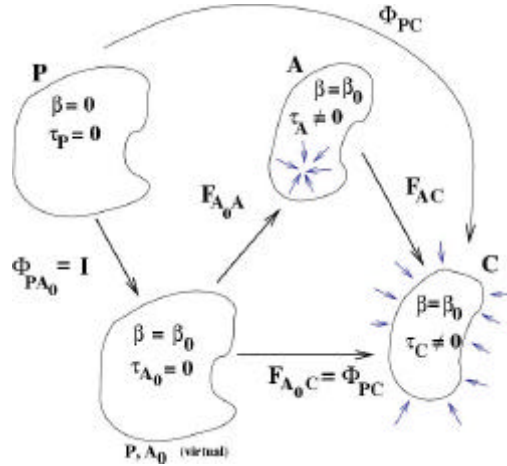


Figure 2 : Description de la rhéologie active du muscle.

### 3.3 Loi de comportement incluant la condition cinématique de couplage

La fonction d'énergie du myocarde intégrant la loi de couplage entre les FM et le réseau de collagène a pour expression [12],

$$W(E_{PH}) = W^*(E_{PH}) + \mathbf{d}_{AH} W_{cin.}(E_{PH}) \quad (4)$$

$$\text{avec } W_{cin.}(E_{PH}) = -\frac{1}{2} q_H h(E_{PH}) \quad (5)$$

$$\text{et } h(E_{PH}) = 1 - I_6^{1/2} + (\mathbf{p} - 2)(1 - I_4^{-1/4}) \frac{a}{D} \quad (6)$$

Dans ces équations, H est un état quelconque du cycle rhéologique (Fig.2), et  $\delta_{AH}$  est une constante égale à 0 si les deux états A et H sont distincts, et égale à 1 si ces états sont identiques. La fonction d'énergie additionnelle  $W_{cin.}$ , nécessaire à la considération de la condition cinématique (Eq.1, ou sous sa forme continue Eq.6), utilise un lagrangien supplémentaire  $q_H$ . Pour ce milieu anisotrope,  $I_4$  et  $I_6$  sont les invariants de la déformation et ont pour expressions  $I_4(\mathbf{E}_{PH}) = (\mathbf{C}_{PH} \mathbf{f}_P) \cdot \mathbf{f}_P$  et  $I_6(\mathbf{E}_{PH}) = (\mathbf{C}_{PH} \mathbf{f}_P^\wedge) \cdot \mathbf{f}_P^\wedge$ , où  $\mathbf{f}_P$  et  $\mathbf{f}_P^\wedge$  sont respectivement les vecteurs directeurs unitaires parallèle et perpendiculaire aux FM à l'état P, et  $\mathbf{C}_{PH}$  est le tenseur des dilatations. Cette interaction engendre des tensions internes pseudo-actives dans la direction des FM ( $T_A^J$ ) et perpendiculairement aux FM ( $T_A^{cf}$ ). Dans nos calculs, la déformée de la structure à l'état actif C est obtenue en deux temps. Dans une première étape, les distributions des contraintes pseudo-actives sont déduites à partir de la simulation du myocarde à l'état A. Dans un deuxième temps, nous appliquons le chargement externe au tissu myocardique actif tout en sachant que ce milieu est soumis aux contraintes pseudo-actives internes précédemment trouvées. Ainsi à l'état C, le tenseur des contraintes de Cauchy incluant le couplage s'écrit,

$$\mathbf{t}_C = \mathbf{t}_C^* + T_A^f f_C \otimes f_C + T_A^{cf} f_C^* \otimes f_C^* \quad (7)$$

où  $f_C$  et  $f_C^*$  sont les vecteurs unitaires respectivement dans les directions parallèle et transverse aux FM à l'état C.

### 3 Résultats et conclusion

Nous simulons une expérience de traction biaxiale sur un échantillon de myocarde de faible épaisseur (de dimensions  $10 \times 10 \times 2 \text{ mm}^3$ ), dans lequel toutes les FM ont la même orientation. Pour ce calcul nous utilisons les fonctions d'énergie suivantes [5]:

$$W_{pas} = C_1^p (e^Q - 1) \quad (8)$$

$$\text{avec } Q = C_2^p (I_1 - 3)^2 + C_3^p (I_1 - 3)(I_4 - 1) + C_4^p (I_4 - 1)^2 \quad (9)$$

$$\text{et } W_{act} = C_1^a (I_1 - 3)(I_4 - 1) + C_2^a (I_1 - 3)^2 + C_3^a (I_4 - 1)^2 + C_4^a (I_1 - 3)^2 \quad (10)$$

où  $C_1^p = 0.292 \text{ kPa}$ ,  $C_2^p = 0.321$ ,  $C_3^p = -0.260$ ,  $C_4^p = 0.201$ ,  $C_1^a = -3.870 \text{ kPa}$ ,  $C_2^a = 4.830 \text{ kPa}$ ,  $C_3^a = 2.512 \text{ kPa}$ ,  $C_4^a = 0.951 \text{ kPa}$  et  $\mathbf{b}=1$ . L'interaction entre les FM et les fibrilles de collagène est mise en évidence lors de ces simulations. La table 1 résume les effets de la géométrie ( $a/D$ ) et de la tension active maximale ( $T_o$ ), sur les contraintes délivrées par l'échantillon de myocarde dans les directions parallèle ( $\mathbf{s}_{11}$ ) et perpendiculaire ( $\mathbf{s}_{22}$ ) aux FM. Ces résultats sont obtenus lors de la simulation d'une traction equibiaxiale où les rapports d'extension dans les deux directions sont  $\mathbf{I}_f = \mathbf{I}_{cf} = 1.2$ . Il apparaît que l'amplitude des contraintes pseudo-actives est très sensible à la variation de la tension active  $T_o$ , mais est quasiment indépendante du paramètre géométrique  $a/D$ . Nous montrons ainsi, que le ventricule gauche dans son fonctionnement normal ( $T_o=45 \text{ kPa}$ , [9]) peut engendrer des contraintes actives non négligeables (de l'ordre de 60% de  $T_o$ ) dans la direction perpendiculaire aux FM. Un tel mécanisme a forcément des répercussions importantes sur le comportement globale de la structure cardiaque.

$a/D$	$T_o$ (kPa)					
		5	15	25	35	45
0.10	$\sigma_{22}/\sigma_{11}$ (%)	50.92	53.73	57.65	60.25	61.90
	$\sigma_{22}$ (kPa)	5.94	11.44	17.78	24.32	30.88
0.15	$\sigma_{22}/\sigma_{11}$ (%)	51.44	54.56	58.60	61.30	63.01
	$\sigma_{22}$ (kPa)	5.97	11.48	17.80	24.31	30.84
0.20	$\sigma_{22}/\sigma_{11}$ (%)	51.94	55.33	59.47	62.25	64.04
	$\sigma_{22}$ (kPa)	6.00	11.51	17.79	24.25	30.73
No kinematic constraint	$\sigma_{22}/\sigma_{11}$ (%)	36.78	19.88	13.62	10.36	8.36
	$\sigma_{22}$ (kPa)	4.32	4.32	4.32	4.32	4.32

Table 1 : Effet du couplage entre les FM et le réseau de collagène lors d'une simulation de traction equibiaxiale d'un échantillon de myocarde actif.

Cette étude montre que la matrice de collagène peut jouer un rôle important sur la performance ventriculaire. Un tel mécanisme d'interaction permet d'expliquer et de mieux comprendre les tensions mesurées dans la direction perpendiculaire aux fibres musculaires lors de la contraction du myocarde [5]. Néanmoins, les observations actuelles sur l'ultrastructure du myocarde [6, 7, 11] ne sont pas suffisantes pour valider avec certitude le mécanisme de couplage postulé dans cette recherche. C'est pourquoi, d'autres études descriptives sur la microstructure du myocarde sont nécessaires. Par ailleurs, nous expliquons le formalisme mathématique utile à l'introduction de contraintes cinématiques au sein de la loi de comportement d'un milieu continu hyperélastique. Une telle approche est prometteuse car elle s'appuie sur des observations réelles et permet d'inclure les données obtenues en microscopie électronique sur l'ultrastructure du tissu biologique.

## Références

- [1] Ohayon J., Chadwick R.S. 1988 Effects of collagen microstructure on the mechanics of the left ventricle. *Biophys. J.* **54** :1077-1088.
- [2] Usyk T.P., Omens J.H., McCulloch A.D. 2001 Regional septal dysfunction in a three-dimensional computational model of focal myofiber disarray. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*,281:506-514.
- [3] Ohayon J., Cai H., Usson Y., Jouk P.S., Azancot A. 2002 A model of the structural and functional development of the normal human fetal left ventricle based on a global growth law. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **5**:113-126.
- [4] Chadwick R.S. 1982 Mechanics of the left ventricle. *Biophys. J.*, **39**:279-288.
- [5] Lin D.H.S., Yin F.C.P. 1998 A multiaxial constitutive law for mammalian left ventricular myocardium in steady-state barium contracture or tetanus. *J. Biomech. Eng.* **120** :504-517.
- [6] Caulfield J.B., Janicki J.S. 1997 Structure and function of myocardial fibrillar collagen. Technology and Health Care, IOS Press **5**:95-113.
- [7] Dolber P.C., Spach M.S. 1993 Conventional and confocal fluorescence microscopy of collagen fibers in the heart. *J. Histochem Cytochem* **41** :465-469.
- [8] Streeter D.D. 1979 Gross morphology and fiber geometry of the heart. In R.M. Berne et al. editor, Handbook of physiology, volume 1, pp 61-112, Bethesda MD.
- [9] Ohayon J., Usson Y., Jouk P.S., Cai H. 1999 Fiber orientation in human fetal heart and ventricular mechanics : a small perturbation analysis. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **2**:83-105.
- [10] Mourad A., Biard L., Caillerie D., Jouk P.S., Raoult A., Szafran N., Usson Y. 2001 Geometrical modeling of the fibre organization in the human left ventricle. In Functional Imaging and Modeling of the Heart, Katila et al. Eds, Springer Verlag LNCS 2230 :32-38.
- [11] Robinson T.F., Factor S.M., Sonnenblick E.H. 1986 The heart as a suction pump. *Scientific American*, **254**:84-91.
- [12] Holzapfel G.A. 2000 Nonlinear Solid Mechanics. John Wiley & Sons, Ltd.