



HAL
open science

MODELISATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU COEUR ET DE SA REGULATION PAR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Karima Djabella

► **To cite this version:**

Karima Djabella. MODELISATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU COEUR ET DE SA REGULATION PAR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME. Automatique / Robotique. Université Paris Sud - Paris XI, 2008. Français. NNT: . tel-00335673

HAL Id: tel-00335673

<https://theses.hal.science/tel-00335673>

Submitted on 30 Oct 2008

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.



THÈSE DE DOCTORAT

SPECIALITE : PHYSIQUE

*Ecole Doctorale « Sciences et Technologies de l'Information des Télécommunications
et des Systèmes »*

Présentée par :

Karima DJABELLA

Sujet :

**MODELISATION DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CŒUR ET DE SA
REGULATION PAR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME**

Soutenue le 30 juin 2008 devant les membres du jury :

M. Yacine CHITOUR

M. Jean Pierre FRANÇOISE

M. Mayer LANDAU

Mme. Béatrice LAROCHE

M. Yvon LESSARD

M. Michel SORINE

Table des matières

0	Introduction générale	1
1	Elements d'électrophysiologie cardiaque	7
1.1	Activité électrique à l'échelle de la cellule cardiaque	7
1.1.1	La cellule cardiaque	7
1.1.1.1	Propriété électrique de la membrane : le transport ionique	8
1.1.1.2	Propriété mécanique du cytoplasme : les stocks de calcium	11
1.1.2	Le potentiel cardiaque	13
1.1.2.1	Potentiels des cellules nodales et du tissu conducteur . . .	13
1.1.2.2	Potentiels auriculaire et ventriculaire	14
1.1.3	Couplage excitation-contraction	16
1.1.4	Effets de la fréquence d'excitation	17
1.1.5	Contrôle par le système nerveux autonome	17
1.2	Activité électrique à l'échelle du cœur	19
1.3	Courbe de restitution	21
1.4	Approche de modélisation	23
1.4.1	Propriété d'excitabilité	23
1.4.2	Choix du modèle	23
1.4.3	Variables d'état	24
1.4.4	Analyse qualitative : bifurcations	24
1.5	Conclusion	25
2	Revue des modèles dynamiques de l'activité électrique cardiaque	27
2.1	Classification des modèles de l'activité électrique cardiaque	27
2.2	Exemples de modèles physiologiques	30
2.2.1	Modèle d'Endresen et al.	31
2.2.2	Modèle de Nygren et al.	39
2.2.3	Modèle de Di Francesco-Noble	39
2.2.4	Modèle de ten Tusscher et al.	40
2.2.5	Modèle de Shannon et al.	41
2.3	Exemples de modèles réduits de membrane	43
2.3.1	Modèle de FitzHugh-Nagumo	43
2.3.2	Modèle de van Capelle-Durrer	45
2.3.3	Modèle de Aliev-Panfilov	47
2.3.4	Modèle de Ventura et al.	49
2.3.5	Modèle de Mitchell-Schaeffer	51

2.3.6	Etude comparative	56
2.4	Conclusion	58
3	Modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker	59
3.1	Structure du modèle	60
3.2	Formulation du modèle	61
3.3	Résultats	65
3.3.1	Le modèle réduit de cellules	65
3.3.2	Résultats de simulations	66
3.3.2.1	Utilisation du MRC comme une cellule du nœud sinusal	67
3.3.2.2	Utilisation du MRC comme une cellule de l'atrium	68
3.3.2.3	Utilisation du MRC comme une cellule de fibres de Purkinje	73
3.3.2.4	Utilisation du MRC comme une cellule du ventricule	75
3.3.3	Analyse de sensibilité	80
3.3.4	Validation du modèle réduit de cellules	84
3.4	Contrôle de l'activité pacemaker du MRC	87
3.4.1	Courants responsables de la dépolarisation diastolique : Analyse de bifurcation	88
3.4.2	Structure de bifurcation	91
3.5	Minimalité de la représentation d'état : étude par la méthode des perturbations singulières	92
3.6	Conclusion	100
4	Extension du modèle de Mitchell-Schaeffer à la capacité pacemaker	103
4.1	Analyse du modèle de MS	104
4.1.1	Points d'équilibre	106
4.1.2	Etude des comportements asymptotiques	107
4.1.3	Non-existence de solutions périodiques	108
4.2	Analyse du modèle de MS modifié	110
4.2.1	Plans de phase et diagrammes de bifurcation	110
4.2.2	Bistabilité et bassins d'attraction	114
4.3	Validation du modèle de MS modifié	115
4.3.1	Origine des oscillations	115
4.3.2	Bistabilité	116
4.3.3	Activité pacemaker	117
4.4	Couplage de cellules pacemaker et non-pacemaker	117
4.5	Modèle de membrane général	118
4.6	Conclusion	121
5	Applications des modèles de l'activité électrique cardiaque	123
5.1	Commande en boucle fermée multiéchelle du système cardiovasculaire	124
5.1.1	Physiologie du cœur	124
5.1.2	La circulation du sang	127
5.1.3	Physiologie du système nerveux autonome	128
5.1.4	Perturbation induite par la verticalisation	130
5.1.5	Modèle en boucle fermée du SCV	130

5.1.5.1	Modèle de la pompe cardiaque	131
5.1.5.2	Modèle du système vasculaire	133
5.1.5.3	Modèle de l'arc baro-réflexe	135
5.1.5.4	Commande électro-mécanique	137
5.1.5.5	Modélisation du passage à l'orthostatisme	138
5.1.6	Validation du modèle	139
5.2	Courbe de restitution par l'électrocardiogramme	141
5.3	Modélisation et simulation numérique d'un électrocardiogramme : application dans Cardiosense3D	143
5.4	Conclusion	146
Conclusion générale		147
A Propriétés du modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker		149
B Théorèmes utiles		155
Bibliographie		i

Remerciements

J'aimerais, avant toute autre personne, remercier M. Michel Sorine, directeur de recherche à l'INRIA-Rocquencourt, qui m'a accueillie dans son projet SIgnaux et SYstèmes en PHysiologie et ingéneriE (SISYPHE) et a dirigé cette thèse.

Je remercie M. Jean pierre Françoise et M. Yvon Lessard qui ont accepté d'en être les rapporteurs.

Je remercie M. Yacine Chitour qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie Mme. Béatrice Laroche et M. Mayer Landau pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie Mme. Marie Puyraimond et M. Mohamed Djabella pour leur travail de relecture rigoureux.

Je remercie mes parents et tous ceux que j'aime pour leur soutien et leur réconfort.

Et enfin je remercie toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'auront prodiguée conseils et support tout au long de ces trois années.

Acronymes

E-C	excitation-contraction
RS	réticulum sarcoplasmique
ATP	adénosine tri-phosphate
ADP	adénosine di-phosphate
Pi	phosphate inorganique
ECG	électrocardiogramme
A-V	atrio-ventriculaire
PDM	potentiel diastolique maximal
PP	prépotentiel
PS	potentiel seuil
PRA	période réfractaire absolue
PRR	période réfractaire relative
PRE	période réfractaire effective
CICR	processus de libération de calcium par le RS sous l'effet du calcium
RYR2	récepteur à la ryanodine
AM	actine-myosine
SNA	système nerveux autonome
ECG	électrocardiogramme
DI	intervalle diastolique
APD	durée du potentiel d'action
BCL	période de stimulation
HH	Hodgking-Huxley
FHN	FitzHugh-Nagumo
vCD	van Capelle-Durrer

MRC	Modèle Réduit de Cellules
AP	Aliev-Panfilov
VMD	Ventura et al.
MS	Mitchell-Schaeffer
PM	pacemaker
NPM	non-pacemaker
BH	bifurcation de Hopf
PL	point limite
MSm	Mitchell-Schaeffer modifié
SN	nœud-col
SNIC	nœud-col sur un cercle invariant
SCV	système cardiovasculaire
NTS	noyau du tractus solitaire
SNA	système nerveux autonome
EC	élément contractile
SE	élément élastique
PE	élément passif

Chapitre 0

Introduction générale

La biologie fait appel depuis toujours à des modèles, que ce soit des modèles descriptifs, non formalisés, ou des modèles analogiques issus de la physique (le cœur est une pompe, la membrane est un condensateur). Cependant, ce champ d'application des mathématiques se heurte aux difficultés suivantes : haute complexité des phénomènes, interdépendance des structures biologiques, difficulté de l'expérimentation *in vivo* et variabilité entre les individus.

La reconstitution d'un modèle à l'échelle d'un organe entier à partir des échelles microscopiques est d'un développement récent : les prédictions de ces modèles, bien que réalistes, donnent encore principalement lieu à des interprétations qualitatives.

Contexte de la thèse

Le contexte général de la thèse est le développement de modèles physiologiques de l'activité électrique cardiaque cellulaire qui présentent un compromis entre l'exactitude des comportements électrophysiologiques et l'ordre faible et/ou la simplicité du système dynamique.

Le projet Sisyphe s'intéresse depuis de nombreuses années à la modélisation du système cardiovasculaire. Les travaux de recherche sur ce sujet ont abouti à un modèle dynamique de l'activité contractile du muscle cardiaque. Dès lors, il est apparu que le comportement mécanique (contraction) du muscle est étroitement lié aux propriétés électriques cellulaires (excitation). En outre, le projet Sisyphe fait partie de l'action d'envergure nationale CardioSens3D de l'INRIA, dont l'objectif est le développement d'outils logiciels (simulateur cardiaque) permettant de modéliser l'activité électro-mécanique du cœur. En fait, il s'agit d'applications à base d'image et de traitement du signal où les modèles 3D du cœur et les problèmes direct et inverse associés sont considérés. L'action CardioSens3D nécessite alors des modèles physiologiques, d'une part réalistes afin de représenter les phénomènes physiologiques importants ; l'électrophysiologie, la contraction et la relaxation mécanique..., et d'autre part assez simples et d'ordres faibles pour résoudre des problèmes cliniques liés au diagnostic et à la thérapie de pathologies cardiaques.

Mon travail s'inscrit dans le cadre de cette action, pour la poursuite des travaux déjà

faits sur la modélisation de la contraction cardiaque contrôlée (Julie Bestel, 2000). Un aspect complémentaire de la thèse est la mise en œuvre de la boucle fermée du système cardiovasculaire en tenant compte de l'arc baro-réflexe (barorécepteur+système nerveux autonome) et le couplage excitation-contraction (concentration de calcium sur la tropnine).

Objectif de la thèse

La cellule cardiaque, structure biologique de base de l'organe cœur, représente un système dynamique très complexe. Les modèles qui existent dans la littérature (une excellente base de données des modèles les plus connus est <http://www.cellml.org/examples/repository/index.html>), quoique précis (complets) et prédictifs, sont représentés par des systèmes d'équations différentielles d'ordre très élevé faisant intervenir un grand nombre de paramètres non physiologiques. Par ailleurs, ces modèles reconstituent l'activité électrique d'un seul type de cellule cardiaque.

Étant donné le contexte de la thèse, nous voulons développer des modèles de l'activité électrique cardiaque cellulaire dont la structure est moins complexe (d'ordre réduit) sans pour autant affecter les caractères réaliste (physiologique) et prédictif. En outre, nous voulons utiliser, si possible, la même structure de modèle pour représenter l'activité électrique des divers types de cellule cardiaque que nous allons utiliser. Cela simplifiera l'identification des paramètres dans les modèles de cœur numériques (cœur 3D de CardioSense3D ou autres modèles réduits multi-cellulaires). Cela semble possible car nous constatons que les principaux phénomènes électriques (excitabilité, oscillation) sont décrits par un petit nombre de grandeurs physiologiques (courants ioniques).

Dans cette optique, nous voulons que nos modèles de l'activité électrique cardiaque puissent être utilisés principalement,

- d'une part, en tant que commande de la contraction cardiaque (entrée du modèle de contraction de CardioSense3D).
- d'autre part, pour calculer les sorties du modèle 3D accessibles à la mesure comme l'électrocardiogramme et la courbe de restitution. L'assimilation de ces données dans le modèle permettra d'estimer des paramètres caractéristiques de l'état physiopathologique du cœur.

Organisation du manuscrit

Le manuscrit est organisé en deux grandes parties : la première partie (chapitres 1 et 2) contient une revue des connaissances des mécanismes cellulaires responsables des propriétés électrophysiologiques ainsi que de quelques modèles dynamiques de l'activité électrique cardiaque afin de donner un aperçu, d'une part sur les différentes approches de modélisation dans ce domaine, et d'autre part sur la caractérisation des éléments de base qu'un modèle physiologique d'ordre réduit peut tenir en compte. La seconde partie (chapitres 3, 4 et 5) valorise les connaissances physiologiques et mathématiques de la première

partie, en les utilisant dans le développement de nouveaux modèles de l'activité électrique cardiaque cellulaire mieux adaptés pour les problèmes direct et inverse.

Dans le Chapitre 1, nous commençons par une étude de la physiologie de la cellule cardiaque. Les principaux mécanismes responsables de l'activité électrique y sont expliqués, comme le transport d'espèces ioniques à travers la membrane cellulaire (courants membranaires), le couplage excitation-contraction (dynamique du calcium intracellulaire), le contrôle nerveux.... Cette activité s'observe à différents niveaux. Au niveau de la cellule, elle est représentée par le potentiel d'action (mesure invasive) et au niveau du cœur, elle est représentée par un potentiel de surface dont la mesure correspond à l'examen médical de l'électrocardiogramme (mesure non invasive). Nous donnons les caractéristiques de ces deux mesures. Dans la seconde partie du chapitre, nous présentons l'approche de modélisation et les outils d'analyse du comportement qualitatif considérés.

Dans le Chapitre 2, nous commençons par établir une classification des modèles de l'activité électrique, puis nous décrivons quelques modèles issus de la littérature qui serviront dans l'élaboration des modèles et/ou la validation des résultats obtenus dans les chapitres 3 et 4. En particulier, nous nous attarderons dans la description du modèle d'Endresen et al. dans le cas des modèles physiologiques et du modèle de Mitchell-Schaeffer dans le cas des modèles d'ordre réduit.

Dans le Chapitre 3, nous établissons le modèle réduit de cellule cardiaque pacemaker et non-pacemaker à partir d'un modèle physiologique de membrane (modèle d'Endresen et al.) auquel nous avons greffé un modèle de compartiments pour la dynamique du calcium intracellulaire. Nous obtenons un modèle différentiel de huit variables d'état capable de reproduire l'activité électrique de quatre types de cellule cardiaque. Ensuite, nous étudions l'origine de l'activité pacemaker à travers une analyse en terme de bifurcations. L'initiation ou l'arrêt de l'activité pacemaker normale apparaît au travers d'un phénomène de bifurcation de Hopf contrôlé par des courants membranaires dédiés, et plus particulièrement par le courant de fuite de calcium. Enfin, le modèle actuel avec ses 8 variables d'état reste assez complexe à utiliser (identification de paramètres surtout). Cependant, bien qu'il évolue dans trois échelles de temps différentes (dépolariation super-rapide, repolarisation rapide et repolarisation lente), l'application de la technique des perturbations singulières (théorème de Tikhonov) n'a pas permis de réduire la dimension du modèle.

Dans le Chapitre 4, nous étendons les propriétés du modèle de Mitchell-Schaeffer à la capacité pacemaker. Tout d'abord, nous commençons par démontrer que ce dernier n'admet pas de solution périodique. Puis, à l'aide de représentations dans le plan de phase et de diagrammes de bifurcation, nous montrons que le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié exhibe un comportement périodique qui résulte d'une bifurcation de Hopf sous ou super-critique (excitabilité de classe II). Par ailleurs, nous constatons sur les diagrammes de bifurcation la présence d'une bifurcation nœud-col sur cercle invariant (excitabilité de classe I). Ensuite, nous analysons le résultat du couplage de deux cellules de Mitchell-Schaeffer modifié de types pacemaker et non-pacemaker. Enfin, nous proposons un modèle général de membrane duquel quatre modèles d'ordre réduit issus de la littérature peuvent

être déduits.

Dans le Chapitre 5, nous présentons trois applications utilisant les modèles de l'activité électrique cardiaque cellulaire développés. Il s'agit de l'élaboration de la commande multiéchelle en boucle fermée du système cardiovasculaire; où le couplage excitation-contraction à l'échelle de la cellule est considéré à travers une commande électro-mécanique qui agit au niveau du muscle cardiaque, de la reconstitution d'une courbe de restitution macroscopique à base d'enregistrements électrocardiographiques et la mise en relation de cette dernière avec un modèle mathématique établi au niveau cellulaire, et enfin de la reconstitution de signaux électrocardiogrammes qui représente le problème direct en électrophysiologie cardiaque.

Communications scientifiques

Les travaux présentés dans ce mémoire ont donné lieu à différentes communications scientifiques internationales :

K. Djabella, M. Sorine, "A differential model of excitation-contraction coupling in a cardiac cell for multicycle simulations", *Proceedings of the 3rd European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC)*, 11(1), 4185-4190. Prague, 2005.

K. Djabella, C. Médigue, M. Sorine, "A differential model of the baroreflex control of the cardiovascular system during a tilt test", *Proceedings of the 44th IEEE Decision and Control Conference and European Control Conference (CDC & ECC)*, 903-908, Seville, 2005.

K. Djabella, M. Sorine. "A reduced differential model for cardiac action potentials". *SIAM conference on the Life Sciences*, North Carolina, 2006.

K. Djabella, M. Sorine, "A reduced differential model of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers", *Proceedings of the 28th IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, 4167-4170, New York, 2006.

K. Djabella, M. Sorine, "A differential model of controlled cardiac pacemaker cell", *Proceedings of the 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems (MCBMS)*, 459-464, Reims, 2006.

K. Djabella, M. Sorine, "Reduction of a cardiac pacemaker cell model using singular perturbation theory", *Proceedings of the European Control Conference (ECC)*, Kos, 2007.

K. Djabella, M. Landau, M. Sorine, "Bifurcation analysis of the control mechanism of pacemaker activity in a mathematical cardiac cell model" *Proceedings of the 7th IFAC Symposium on Nonlinear Control System (NOLCOS)*, Pretoria, 2007.

K. Djabella, M. Landau, M. Sorine, "A two-variable model of cardiac action potential

with controlled pacemaker activity and ionic current interpretation", *Proceedings of the 46th IEEE Decision and control Conference (CDC)*, New Orleans, 2007.

K. Djabella, M. Sorine, "Cardiac Cell Modelling : Bifurcation Analysis of a Reduced Differential Model", *Tendances dans les applications mathématiques en Tunisie, Algérie, Maroc (TAMTAM)*, Alger, 2007.

H. Delingette, M. Sermesant, JM Peyrat, N. Ayache, K. Rhode, R. Razavi, E. McVeigh, D. Chapelle, J. Sainte-Marie, Ph. Moireau, M. Fernandez, J-F. Gerbeau, K. Djabella, Q. Zhang, M. Sorine, " CardioSens3D : Patient-Specific Cardiac Simulation", *Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, Washington, 2007.

Chapitre 1

Elements d'électrophysiologie cardiaque

Sommaire

1.1	Activité électrique à l'échelle de la cellule cardiaque	7
1.2	Activité électrique à l'échelle du cœur	19
1.3	Courbe de restitution	21
1.4	Approche de modélisation	23
1.5	Conclusion	25

Dans ce chapitre, nous présentons, tout d'abord, les éléments de l'électrophysiologie cardiaque relatifs aux mécanismes régissant l'activité électrique à l'échelle de la cellule et du cœur, auxquels on se reportera systématiquement dans l'élaboration et la validation des modèles. Ensuite, nous abordons le contexte de notre modélisation et nous donnons quelques remarques préliminaires sur la modélisation à l'aide de systèmes dynamiques.

1.1 Activité électrique à l'échelle de la cellule cardiaque

L'activité électrique cardiaque cellulaire est à l'origine de la contraction myocardique. On parle de *couplage excitation-contraction (couplage E-C)*. Dans ce qui suit, nous présentons les caractéristiques des cellules cardiaques, le couplage E-C et le rôle du système nerveux autonome dans la modification de la fonction cardiaque.

1.1.1 La cellule cardiaque

Le cœur comporte des cellules qui initient et propagent l'excitation : les cellules nodales et les cellules du tissu conducteur, ainsi que des cellules qui répondent à l'excitation par une contraction : les cellules du myocarde ou cardiomyocytes.

L'unité de la cellule cardiaque est assurée par la membrane cellulaire qui sépare l'intérieur de la cellule (le cytoplasme) du milieu extérieur (à la cellule). L'ensemble des échanges entre la cellule et le milieu extérieur est contrôlé par la membrane.

Structurellement, la membrane cellulaire est composée d'une double couche de molécules (des phospholipides), et est transpercée par des protéines dont le rôle est d'assurer

le flux de substances à travers la membrane (FIG. 1.1.1). Pour une telle protéine, le transport d'une substance est le résultat d'un processus chimique lui permettant de capter cette substance par une de ses extrémités et de libérer la même substance par l'autre extrémité. Cette activité est en général spécifique et orientée : un type de protéine est spécialisé dans le transport d'une substance précise et effectue ce transport dans un seul sens (de l'intérieur vers l'extérieur ou le contraire). Ces protéines peuvent avoir un comportement soit passif, soit actif, tous deux obéissants au principe du gradient de concentration (le flux de substance s'effectue de la zone de concentration élevée vers une zone de concentration faible).

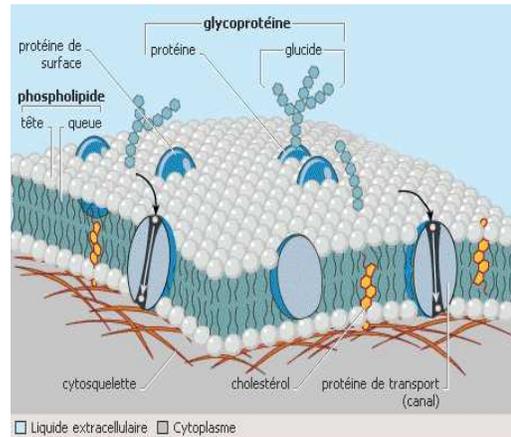


FIG. 1.1.1 – *Membrane cellulaire*

L'intérieur de la cellule, le cytoplasme (FIG. 1.1.2), comporte des myofibrilles avec des unités répétitives ou sarcomères (limité par des stries Z) présentant en alternance des filaments d'actine (filament mince) et de myosine (filament épais), le système T (tubule transverse), le reticulum sarcoplasmique (RS) (tubule longitudinal) et des mitochondries. Le système T est fait d'invaginations de la membrane cellulaire perpendiculairement aux myofibrilles. Le RS, qui "court" parallèlement aux myofibrilles, est formé de compartiments fermés de deux sortes : la citerne (réservoir de calcium) et le réseau sarcotubulaire.

La composition chimique du cytoplasme diffère de celle du milieu extérieur. En particulier, d'importantes différences de concentration ioniques ont lieu, la cellule est plus concentrée en ions négatifs que le milieu extérieur (le milieu intracellulaire est fortement concentré en ions potassium K^+ et faiblement concentré en ions sodium Na^+ et calcium Ca^{2+} , comparativement au milieu extracellulaire). Ces différences de concentrations induisent une différence de potentiel entre le cytoplasme et le milieu extérieur, *le potentiel membranaire*, et l'on dit que la cellule est polarisée.

1.1.1.1 Propriété électrique de la membrane : le transport ionique

Les modèles récents de membrane classent les protéines membranaires chargées du transport ionique selon deux catégories : les canaux ioniques et les transporteurs. La dynamique de l'ensemble des flux ioniques membranaires intervenant dans le potentiel membranaire est complexe. Par conséquent, on se limite à la modélisation du transport ionique membranaire de trois principales espèces ioniques : le sodium Na^+ , le potassium

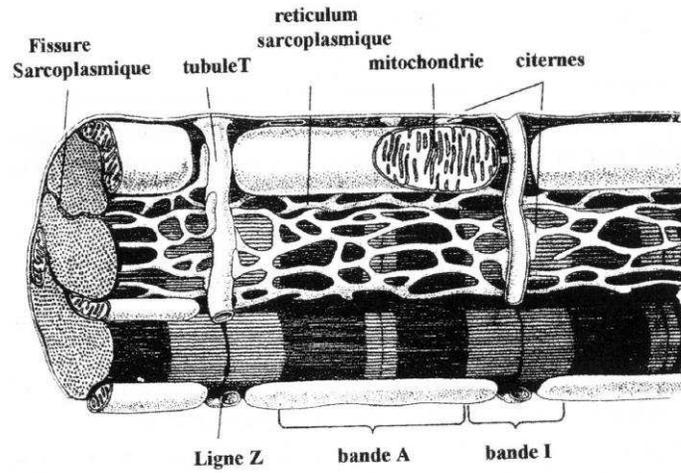


FIG. 1.1.2 – Structure du muscle

K^+ et le calcium Ca^{2+} (FIG. 1.1.3).

Les canaux ioniques

Un canal ionique laisse passer dans un sens donné une espèce ionique conformément à son gradient électrochimique. Il s'agit d'un transport passif car il ne nécessite aucun apport en énergie.

Le comportement d'un canal ionique est simplement modélisé par une résistance. Le courant I_X d'ions X à travers le canal ionique associé est fonction de son gradient électrochimique, il est défini par la loi d'Ohm non-linéaire suivante,

$$I_X = g_X \Psi(V - V_X) \quad (1.1)$$

où g_X est la conductance, V le potentiel membranaire et V_X le potentiel de pile de conduction de l'ion X . g_X dépend du potentiel membranaire (bien qu'elle dépend aussi des concentrations intra et extracellulaire en X dans certains modèles ioniques). V_X est donné par la loi de Nernst en fonction des concentrations intra et extracellulaire $[X]_i$, $[X]_e$ en ions X ,

$$V_X = \frac{RT}{z_X F} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i} \quad (1.2)$$

Où R , T , F et z_X désignent, respectivement, la constante des gaz parfaits, la température, la constante de Faraday et la valence de l'ion X .

L'état dans lequel se trouve un canal ionique revêt une certaine marge aléatoire. Ces protéines étant très densément réparties sur la membrane leur comportement global obéit à des règles déterministes. Cependant, il apparaît que deux canaux ioniques du même type peuvent avoir des comportements sensiblement différents (pour des raisons de mutations lors de leurs synthèses), impliquant un certain aspect probabiliste dans le comportement d'un ensemble de canaux ioniques. Cet aspect a été pris en compte pour modéliser le comportement des canaux ioniques [CCR02].

Un canal ionique est considéré actif (on parle alors de probabilité d'activation ou d'ouverture du canal) dans la mesure où sa conductivité varie en fonction du potentiel membranaire; il peut en particulier être inactif (probabilité d'inactivation ou de fermeture). En introduisant la variable dite de porte h , qui représente la probabilité d'ouverture du canal tel que $0 \leq h \leq 1$, et la conductivité maximale \bar{g}_X , on définit la conductance g_X comme suit :

$$g_X = \bar{g}_X h \quad (1.3)$$

Dans la plupart des modèles ioniques [HH52], [LR94b], [tTNNP04], le comportement de h est établi de façon phénoménologique et obéit à une cinétique du premier ordre.

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V) - h}{\tau_h(V)} \quad (1.4)$$

où h_∞ et τ_h sont, respectivement, la probabilité d'ouverture du canal à l'état stationnaire et la constante de temps caractéristique.

Les transporteurs

Le rôle principal des transporteurs est de rétablir, entre deux potentiels membranaires successifs, les concentrations des espèces ioniques à leurs valeurs normales. Il en existe deux sortes : les pompes et les échangeurs.

Les pompes

Les pompes sont des protéines membranaires qui peuvent faire entrer et sortir des espèces à contre-courant de leurs gradients électrochimiques. L'énergie nécessaire à leur fonction est directement fournie par le métabolisme cellulaire, précisément par les molécules d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) dont l'hydrolyse constitue la source énergétique de la cellule.

L'exemple type de pompe est la pompe $Na^+/K^+ - ATPase$. Pour une molécule d'ATP hydrolysée, cette pompe fait rentrer deux ions potassium K^+ et sortir trois ions sodium Na^+ dans le même temps. Au repos la cellule est fortement concentrée en potassium et faiblement concentrée en sodium. A la fin du potentiel membranaire, la cellule s'est enrichie en sodium et appauvrie en potassium (suite à l'ouverture du canal ionique sodium rentrant, lors de la dépolarisation, et du canal ionique potassium sortant, pendant la repolarisation). L'activation de la pompe Na^+/K^+ permet alors à la cellule de retrouver ses concentrations initiales en sodium et potassium.

L'activité de cette pompe est liée aux concentrations $[K]_{i,e}$ et $[Na]_{i,e}$ ainsi qu'au potentiel membranaire et à l'ATP. Elle est traversée par un courant d'intensité I_{NaK} .

$$I_{NaK} = \Phi(V, [K]_{i,e}, [Na]_{i,e}, ATP) \quad (1.5)$$

Les courants en ions sodium, $I_{Na,NaK}$ et en ions potassium, $I_{K,NaK}$, à travers cette pompe sont calculés à partir de ce courant,

$$I_{Na,NaK} = 3I_{NaK} \quad , \quad I_{K,NaK} = -2I_{NaK} \quad (1.6)$$

Ce qui permet de réactualiser les concentrations intra et extracellulaire en sodium et potassium.

Les échangeurs

Les échangeurs réalisent un transport ionique actif à travers la membrane mais n'utilisent pas directement l'énergie issue du métabolisme cellulaire; l'énergie est fournie par un ion qui suit son gradient électrochimique. Ce phénomène s'appelle transport couplé, car il couple un canal ionique à un transporteur membranaire et utilise l'énergie de l'un pour activer l'autre.

L'exemple type d'échangeur est l'échangeur Na^+/Ca^{2+} . il permet d'échanger trois ions sodium Na^+ contre un ion calcium Ca^{2+} . L'activation de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} permet alors à la cellule de retrouver ses concentrations initiales en sodium et calcium.

Le flux ionique à travers cet échangeur est calculé par une loi explicite prenant en compte les concentrations intra et extracellulaire des ions qui le traversent ainsi que le potentiel membranaire.

$$I_{NaCa} = \Lambda(V, [Ca]_{i,e}, [Na]_{i,e}) \quad (1.7)$$

Les courants en ions sodium, $I_{Na,NaCa}$ et en ions calcium, $I_{Ca,NaCa}$, à travers ce transporteur sont calculés à partir de ce courant,

$$\begin{aligned} I_{Na,NaCa} &= -3I_{NaCa}, \quad I_{Ca,NaCa} = 2I_{NaCa} \quad \text{si } V < 3V_{Na} - 2V_{Ca} \\ I_{Na,NaCa} &= 3I_{NaCa}, \quad I_{Ca,NaCa} = -2I_{NaCa} \quad \text{si } V > 3V_{Na} - 2V_{Ca} \end{aligned} \quad (1.8)$$

1.1.1.2 Propriété mécanique du cytoplasme : les stocks de calcium

Dans le cytoplasme, le calcium est toxique et sa concentration doit rester faible, elle est d'environ $10^{-7} M$. Une augmentation de cette concentration à $10^{-6} M$ initie la contraction. Bien que l'origine de cette augmentation est due à l'entrée du calcium dans la cellule, la majeure partie provient des stocks de calcium dans le cytoplasme. On distingue plusieurs mécanismes de régulation de cette concentration :

Les tampons

Les tampons sont des protéines capables de stocker le calcium libre intracellulaire. Parmi ces tampons, il y a la *troponine* et la *calmoduline* qui font partie du dispositif de la contraction; elles captent le calcium au delà d'une certaine concentration ce qui active la contraction. La réaction chimique qui régit ce processus est donnée ci-dessous par exemple pour la troponine,



ce qui se traduit par l'équation dynamique suivante,

$$\frac{dCa_{Tn}}{dt} = k_{on}^{Tn} Ca_i (B_{max}^{Tn} - Ca_{Tn}) - k_{off}^{Tn} Ca_{Tn} \quad (1.10)$$

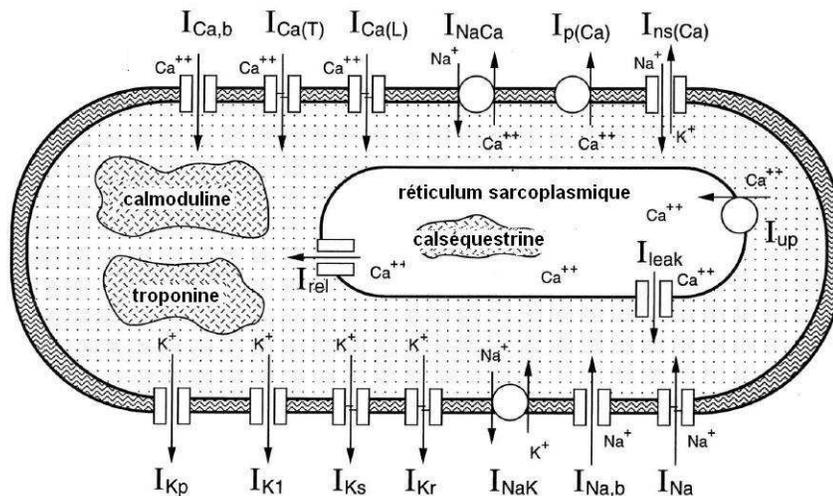


FIG. 1.1.3 – Schéma descriptif de cellule cardiaque [LR94b].

où k_{on}^{Tn} et k_{off}^{Tn} sont les taux de réactions directe et inverse et B_{max}^{Tn} est la capacité maximale de stockage de calcium sur la troponine.

Par ailleurs, d'autres tampons peuvent être en compétition, par exemple les tampons de myosine ayant une grande affinité avec le calcium et le magnésium, leurs dynamiques sont représentées par les équations suivantes,

$$\frac{dCa_{M-Ca}}{dt} = k_{on}^M Ca_i (B_{max}^M - Ca_{M-Ca} - Ca_{M-Mg}) - k_{off}^M Ca_{M-Ca} \quad (1.11)$$

$$\frac{dCa_{M-Mg}}{dt} = k_{on}^M Mg_i (B_{max}^M - Ca_{M-Ca} - Ca_{M-Mg}) - k_{off}^M Ca_{M-Mg} \quad (1.12)$$

Le réticulum sarcoplasmique (RS)

Cet organite, qui représente un grand réservoir de calcium, contient une molécule tampon la *calséquestrine*. Lors de la dépolarisation, un flux entrant de Ca^{2+} pénètre la cellule. Conjointement le RS relâche du calcium dans le milieu intracellulaire en utilisant deux canaux ioniques (les canaux de largage et de fuite du calcium). Ces deux événements coordonnés entraînent ensuite la contraction, car ce calcium est à l'origine de la formation des ponts actine-myosine qui provoquent le raccourcissement des sarcomères. Lors de la repolarisation, le RS récupère le calcium par la pompe Ca^{2+} . A l'intérieur du RS, le calcium est stocké par la *calséquestrine*.

Le contenu du RS en calcium est quantifiable à l'aide des flux d'alimentation (pompe) et de soutirage (largage et fuite). L'équation de bilan est donnée par,

$$\frac{dCa_{SRT}}{dt} = J_{up} - J_{rel} - J_{leak} \quad (1.13)$$

1.1.2 Le potentiel cardiaque

Les différences de concentration des ions sodium, potassium et calcium entre les milieux intra et extracellulaire et leur variation transitoire en raison des modifications des conductances membranaires à ces ions expliquent l'existence des différences de potentiel électrique entre les deux faces de la membrane des cellules cardiaques.

Dans cette optique, La membrane constitue une fine couche isolante séparant les milieux intra et extracellulaire qui sont conducteurs. Elle peut dès lors être considérée comme un condensateur de capacité C_m . En effet, la charge totale transférée q , pour obtenir une différence de potentiel V est telle que,

$$q = VC_m \quad (1.14)$$

En dérivant cette équation nous obtenons,

$$\frac{dq}{dt} = C_m \frac{dV}{dt} = -I_{ion} \quad (1.15)$$

où I_{ion} représente la somme de tous les courants membranaires. Cette équation constitue la base des modèles physiologiques décrivant l'activité électrique des cellules cardiaques.

Pour les cellules excitables (tissus myocardique, nodal et conducteur), il existe deux types de potentiel : le potentiel de repos et le potentiel d'action. Pour décrire plus facilement le déroulement d'un potentiel cardiaque au cours du temps, on distingue cinq phases numérotées de 0 à 4 (voir FIG. 1.1.4 et FIG. 1.1.5). Les phases 0, 1, 2 et 3 appartiennent au potentiel d'action, la phase 4 au potentiel de repos des cardiomyocytes ou à la dépolarisation diastolique des cellules douées d'automatisme. pour le potentiel d'action :

- phase 0 : (ou montée du potentiel d'action) Elle correspond à une dépolarisation rapide de l'ordre de la milliseconde, excepté pour les cellules nodales qui ont une phase 0 beaucoup plus lente. On la caractérise par dV/dt maximale. On appelle "overshoot" la partie de la phase 0 comprise entre le potentiel zéro et le sommet du potentiel d'action,
- phase 1 : (appelée pointe ou spike) Elle représente une phase de repolarisation initiale rapide plus ou moins marquée selon les tissus cardiaques,
- phase 2 : (phase de repolarisation lente) Elle est caractérisée par un "plateau" plus ou moins rectangulaire selon le tissu cardiaque et l'espèce animale,
- phase 3 : Elle correspond à la phase de repolarisation finale.

Le potentiel d'action reflète l'excitabilité des cellules cardiaques. Cette dernière est le résultat des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire à travers des canaux contrôlés par des portes d'activation et d'inactivation.

1.1.2.1 Potentiels des cellules nodales et du tissu conducteur

Les cellules nodales sont groupées en deux petits amas cellulaires appelés nœud sinusal et atrio-ventriculaire (A-V), ils constituent le tissu nodal. Le tissu conducteur est constitué du faisceau de His, qui part du nœud A-V et après un tronc commun se divise en deux branches, droite et gauche, situées de part et d'autre de la cloison interventriculaire (voir FIG. 1.2.1). Chaque branche se ramifie dans le ventricule correspondant pour constituer le réseau de Purkinje.

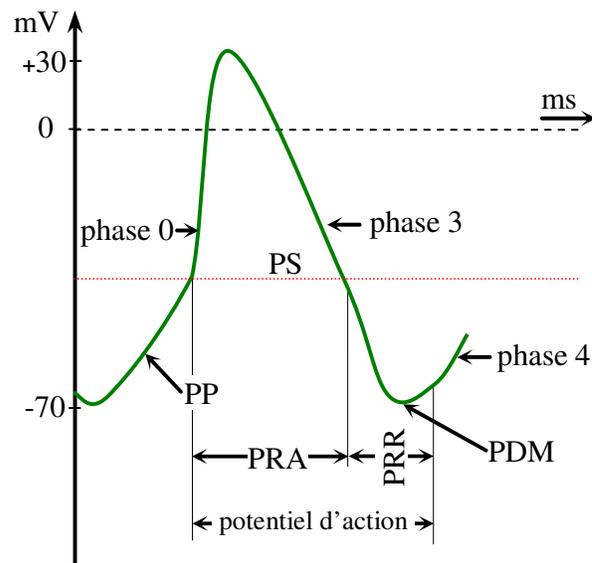


FIG. 1.1.4 – Pente de dépolarisation diastolique et potentiel d'action d'une cellule du nœud sinusal.

Le potentiel d'action des cellules nodales est triangulaire. Il est caractérisé par une phase 0 plus lente due à un courant calcique entrant. D'autre part, les cellules nodales ne présentent ni de potentiel de repos stable ni de phase 1. A partir d'une valeur initiale (PDM : potentiel diastolique maximal), la membrane se dépolarise lentement, ce qui se traduit sur le tracé par une montée progressive de la ligne de base (PP : prépotentiel ou pente de dépolarisation diastolique) jusqu'à un certain seuil (PS : potentiel de seuil) à partir duquel se déclenche un nouveau potentiel d'action. Cette dépolarisation diastolique spontanée explique l'automatisme cardiaque.

Chaque potentiel d'action du nœud sinusal produit normalement un battement cardiaque, ce qui signifie que la fréquence des impulsions de ce pacemaker détermine la fréquence des battements. Celle-ci peut être ralentie lorsque

- la pente du PP diminue,
- le PS se déplace à des valeurs moins négatives,
- le PDM devient plus négatif, de sorte que la remontée du PP débute plus bas, ou que
- la repolarisation suivant le potentiel d'action a un décours temporel plus lent.

Les trois premières situations ont en commun le fait que le seuil est atteint plus tard.

Le potentiel d'action des cellules du tissu conducteur est de type sigmoïde, il possède également une pente de dépolarisation diastolique mais de moins en moins visible au fur et à mesure que l'on s'éloigne du nœud A-V.

1.1.2.2 Potentiels auriculaire et ventriculaire

Les cellules myocardiques auriculaires ont deux types de potentiel d'action ; les uns sont grossièrement triangulaires, et les autres ont un décours sigmoïde ou polyphasique avec, après la pointe initiale, une encoche suivie d'un plateau.

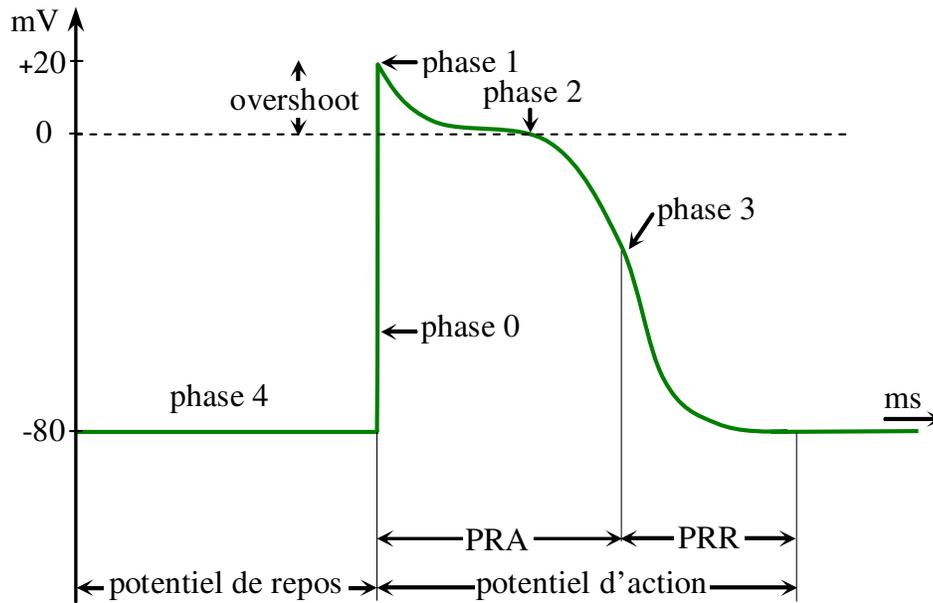


FIG. 1.1.5 – *Potentiel de repos et potentiel d'action d'une cellule ventriculaire.*

Les cellules ventriculaires ont elles aussi plusieurs types de potentiel d'action; les cellules de l'épicaire (paroi recouvrant l'extérieur du ventricule) à la différence des cellules de l'endocarde (paroi recouvrant l'intérieur du ventricule) ont une pointe suivie d'un dôme après le sommet de leur potentiel d'action. Les cellules M (cellules situées dans les couches intermédiaires du myocarde) ont une morphologie voisine de celle des cellules épicaïriques mais deux caractéristiques les différencient des cellules épicaïriques et endocardiïques; 1) leur dV/dt maximale est plus forte, 2) la durée de leur potentiel d'action augmente considérablement lorsque la fréquence cardiaque diminue.

Le myocarde actif des oreillettes et des ventricules possède des canaux Na^+ rapides, qui permettent une entrée brève mais brutale du sodium, déclenchant un potentiel d'action caractérisé par une montée relativement rapide (phase 0), comparativement au potentiel pacemaker. Entre les potentiels d'action successifs, on note un potentiel de repos stable, ce qui signifie qu'il ne se produit ni de prépotentiel, ni, de ce fait, d'excitation spontanée.

La montée du potentiel d'action ou dépolarisation d'un cardiomyocyte ventriculaire est due à une entrée d'ions sodium, le plateau à une entrée de calcium contrebalancée par une sortie de potassium, la partie terminale du potentiel d'action ou repolarisation à une sortie de potassium.

La durée relativement longue du potentiel d'action myocardique sous forme d'un plateau a un rôle important. Les parties du myocarde excitées en premier sont encore réfractaires lorsque l'excitation parvient aux dernières parties du myocarde, ce qui empêche celle-ci de tourner en rond dans le myocarde (ré-entrée). Il existe deux périodes réfractaires; La période réfractaire absolue (PRA), elle représente l'intervalle de temps compris entre le début du potentiel d'action et à peu près la moitié de la phase 3. Pendant cette période, il est impossible d'obtenir un nouveau potentiel d'action, même anormal. Cette période est suivie par la période réfractaire relative (PRR), pendant laquelle un début de réponse commence progressivement à apparaître. On appelle période réfractaire effective

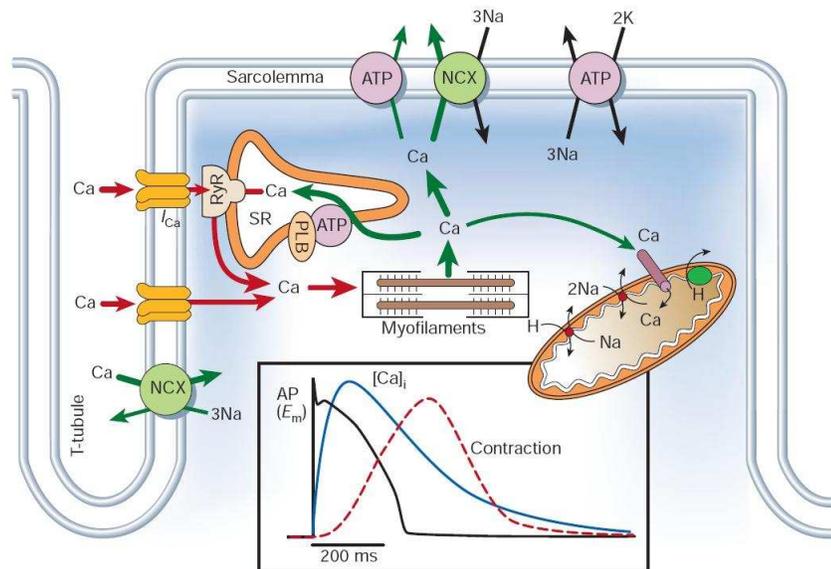


FIG. 1.1.6 – Le couplage E-C. Dans la cellule, le potentiel d'action précède la contraction cardiaque, elle-même précédée par une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire qui atteint son maximum pendant le plateau du potentiel d'action. Le couplage E-C met en jeu une cascade d'événements au cours desquels le calcium joue un rôle essentiel en permettant la formation des ponts actine-myosine à l'origine de la contraction [Ber02].

(PRE) l'intervalle de temps au bout duquel on obtient un potentiel d'action propagé. Sa durée correspond à celle de la PRA plus environ la moitié de la PRR. Les périodes réfractaires sont dues aux états d'inactivation par lesquels passent les canaux sodiques et calciques avant de retrouver les uns après les autres leur état de disponibilité initial.

1.1.3 Couplage excitation-contraction

La dépolarisation membranaire se propage le long du sarcolemme des cardiomyocytes y compris à l'intérieur des cellules par l'intermédiaire des tubules T. Ceci provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (de type L) du sarcolemme et des tubules T.

Le calcium entré par ces canaux dans la cellule se fixe sur des récepteurs à la ryanodine RyR2 qui sont les canaux calciques ligand-dépendants situés dans la membrane des citernes du RS, ce qui provoque leur ouverture. Le résultat est la libération massive du calcium contenu dans le RS.

Ce processus est connu sous le nom de "calcium-induced calcium release, CICR" ; la libération du calcium des citernes du RS est dépendante de la concentration intracellulaire en calcium, elle suit le gradient de concentration en Ca^{2+} entre le RS et le cytosole [Fab83]. Le calcium libéré dans le cytoplasme se fixe sur la troponine-C, ce qui libère le site réservé sur l'actine à la tête de myosine.

Ainsi, des liaisons actine-myosine (AM) peuvent se former, qu'on appelle ponts d'union ; en présence d'ATP elles se forment effectivement, et pour chaque pont AM la tête de

myosine peut pivoter et ainsi entraîner le mouvement relatif des deux filaments l'un par rapport à l'autre. Le filament épais reste fixe, le filament mince glisse sur lui, et il n'y a aucun changement de longueur des filaments; le changement de longueur du sarcomère provient du recouvrement graduel des extrémités du filament mince.

Pour que la relaxation ait lieu, il faut que le Ca^{2+} quitte les sarcomères et que la concentration intracellulaire en Ca^{2+} retourne à sa valeur normale. Une partie de ce calcium (20%) est expulsée hors de la cellule grâce aux échangeurs Na^+/Ca^{2+} , mais la majeure partie est recaptée par le RS (80%) grâce à des pompes situées sur la membrane du RS. Le calcium est retenu dans le RS par la calséquestrine (FIG. 1.1.6).

On comprend maintenant que la contraction cardiaque est un mécanisme actif, qui nécessite de l'ATP et du calcium; des changements de concentration en ces espèces auront naturellement des répercussions sur l'intensité de la contraction (amplitude de la force, longueur du raccourcissement). Ce sont ces variations de l'état actif que nous appelons *changement de contractilité*.

1.1.4 Effets de la fréquence d'excitation

En dehors de tout contrôle nerveux, des réflexes simples peuvent avoir lieu dans la cellule cardiaque pour lesquels on parle de régulation intrinsèque ou d'autoregulation.

Escalier négatif ou de Woodworth

On observe une diminution de l'intensité de la contraction dans les deux cycles qui suivent une accélération cardiaque, pour des fréquences assez élevées. Le phénomène s'explique par le fait que la diffusion du Ca^{2+} du réseau sarcotubulaire vers la citerne est trop lente par rapport à la durée entre deux stimulations pour que la citerne soit suffisamment remplie quand ses canaux s'ouvrent.

Escalier positif ou de Bowditch

On observe une augmentation de l'intensité de la contraction quand la fréquence de stimulation augmente. Ce phénomène vient du fait que, quand la fréquence augmente, il y a plus d'ions Ca^{2+} qui sortent de la citerne RS que d'ions qui y sont ramenés par les pompes actives, ce qui conduit à une accumulation de calcium dans le sarcolemme. Cet effet est aussi connu sous le nom de *l'effet treppe*.

1.1.5 Contrôle par le système nerveux autonome

Le cœur possède une innervation neurovégétative orthosympathique et parasymphatique dont le rôle est l'adaptation de la fonction cardiaque à la demande variable de l'organisme. Les nerfs vagues innervent le nœud sinusal, le nœud A-V et les oreillettes. Les nerfs sympathiques innervent toutes les régions du cœur et principalement le myocarde. Leur action s'exerce par l'intermédiaire de neurotransmetteurs; à savoir l'acétycholine pour le système parasymphatique et la noradrénaline pour l'orthosympathique. Ces deux neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire: cholinergiques pour l'acétycholine et adrénergique pour l'adrénalines.

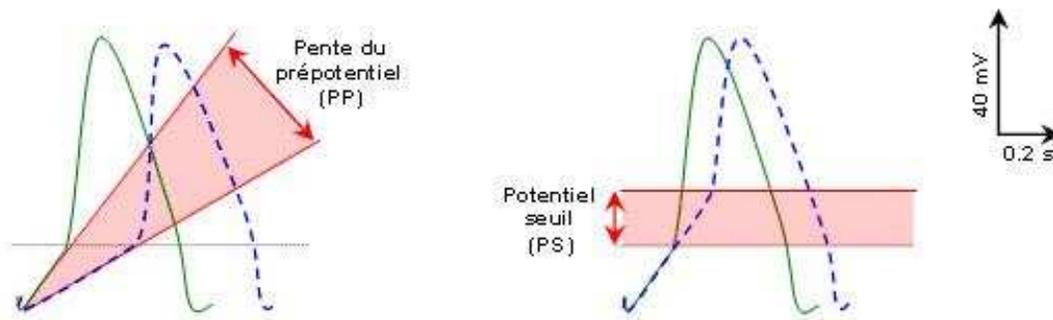


FIG. 1.1.7 – *Modification de la fréquence cardiaque par modification de la pente du prépotentiel (à gauche) et par modification du potentiel seuil d'automatisme (à droite) : stimulation sympathique (courbes en vert).*

Les effets observés du contrôle

Les deux branches efférentes du système nerveux autonome (SNA) ont des effets antagonistes ; une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal, ralentit le coeur.

Ces voies ont des temps d'action très différents : la voie sympathique, cardioaccélé-ratrice, est efficace en une dizaine de battements cardiaques, tandis que le délai d'action du coup de frein vagal transmis par la voie parasympathique est quasi instantané, de l'ordre du battement. Les caractéristiques suivantes de la fonction cardiaque peuvent être modifiées de manière nerveuse :

Effet chronotrope

La modulation de la fréquence cardiaque par la voie sympathique se traduit essentiellement par un redressement de la pente de la phase de dépolarisation diastolique lente du potentiel d'action, réduisant la durée du cycle cardiaque, c'est l'effet chronotrope positif (FIG. 1.1.7). La modulation parasympathique a l'effet opposé, c'est l'effet chronotrope négatif (FIG. 1.1.8a).

Effet dromotrope

La vitesse de conduction de l'excitation dans le nœud A-V (appréciable sur l'électrocardiogramme de surface par la durée de l'intervalle PR), est aussi sous la dépendance du SNA : une stimulation sympathique augmente cette vitesse, c'est l'effet dromotrope positif. Tandis qu'une stimulation parasympathique la diminue, c'est l'effet dromotrope négatif.

Effet bathmotrope

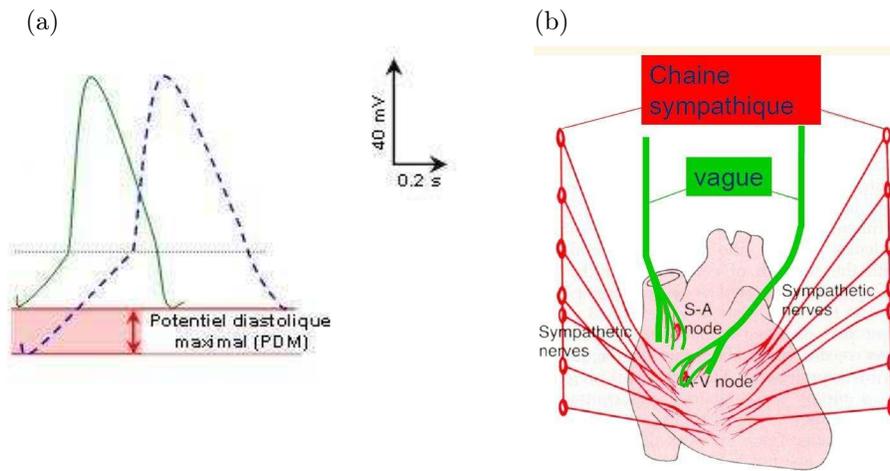


FIG. 1.1.8 – (a) : Modification de la fréquence cardiaque par augmentation (moins négatif) du potentiel diastolique maximal : stimulation parasympathique (courbe en bleu). (b) : Répartition des terminaisons du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, au niveau du cœur.

L'hyperstimulation sympathique engendre l'hyperexcitabilité de la fibre myocardique par la diminution de la période réfractaire, c'est l'effet bathmotrope positif.

Effet lusitrope

Une stimulation sympathique engendre l'accélération de la relaxation par stimulation de la pompe ATPase calcique du réticulum sarcoplasmique qui assure le repompage calcique après la phase de contraction, c'est l'effet lusitrope positif.

Effet inotrope

L'augmentation de la contractilité est due à l'augmentation de l'entrée de Ca^{2+} induite par une stimulation sympathique, c'est l'effet inotrope positif. En revanche, il y a peu ou pas, de terminaisons nerveuses parasympathiques ventriculaires, et donc peu d'effet inotrope direct parasympathique (FIG. 1.1.8b).

Pour résumer l'effet du SNA sur le rythme cardiaque : le vague augmente la durée du cycle cardiaque par rapport à sa valeur sans contrôle, le sympathique le diminue. Quand le cœur est dénervé, le cycle dure 0.5 seconde, alors qu'il est environ de 1 seconde en conditions physiologiques normales ; l'état basal est donc un état de tonus parasympathique (action du vague prédominante).

1.2 Activité électrique à l'échelle du cœur

L'onde du potentiel d'action cardiaque se propage dans tout le cœur en suivant le parcours schématisé suivant (voir FIG. 1.2.1) :

- Initiation dans le nœud sinusal,
- propagation dans les oreillettes ; droite puis gauche,

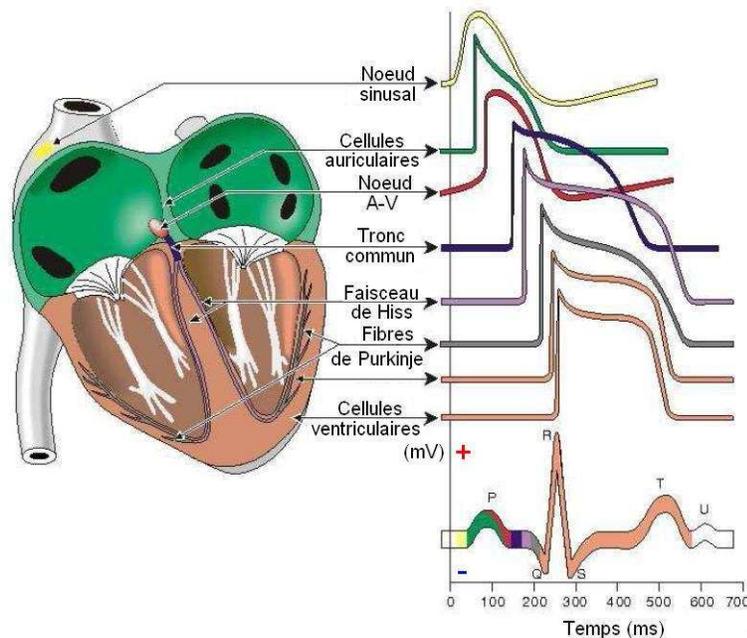


FIG. 1.2.1 – Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque. Tracé d'un ECG représentant l'activité électrique cardiaque globale.

- passage par le nœud atrio-ventriculaire,
- propagation dans le tissu de conduction rapide,
- propagation dans les ventricules.

L'excitation du cœur naît normalement au niveau du nœud sinusal, localisé en haut de l'oreillette droite, qui constitue *le pacemaker du cœur*. La propagation de l'excitation s'étend à partir de ce point aux deux oreillettes, droite puis gauche et au nœud atrio-ventriculaire et aboutit, après avoir cheminé le long du faisceau de His et de ses deux branches (Tawara), au réseau de Purkinje qui conduit l'excitation au myocarde ventriculaire. Là, elle parcourt le myocarde de l'intérieur vers l'extérieur et de la pointe jusqu'à la base. Il est à noter que le profil du potentiel d'action est différent selon la classe de cellules cardiaques considérée (voir FIG. 1.2.1).

Le nœud sinusal tient le rôle prépondérant dans l'excitation normale du cœur (rythme sinusal : 60-100 battements/min). Ceci tient au fait que les autres parties de ce système ont une fréquence propre plus basse que celle du nœud sinusal (à cause de leurs PP et repolarisation plus lents). Si la propagation de l'impulsion sinusale se trouve interrompue, la fréquence propre des parties distales du système excitateur et conducteur va s'imposer ; le cœur bat alors au rythme du nœud A-V (40-55 battements/min), ou à une fréquence encore plus basse fixée par un pacemaker (ventriculaire) dit tertiaire (25-40 battements/min).

La somme des activités électriques élémentaires représentées par chacun des potentiels d'action cellulaires constitue l'activité électrique cardiaque globale. Elle est représentée, à l'échelle de l'organe entier (le cœur), par un tracé appelé électrocardiogramme ou ECG.

Le tracé de l'ECG peut renseigner sur la position du cœur, la fréquence cardiaque, la genèse et le rythme des excitations, ainsi que sur les perturbations éventuelles, mais il

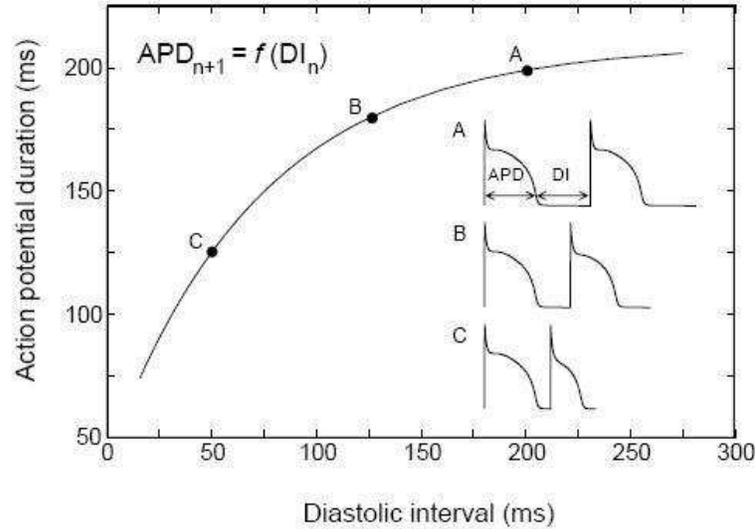


FIG. 1.3.1 – *Allure de la courbe de restitution. Au point C (resp. A), où la pente est supérieure à 1 (resp. inférieure à 1), il se produit des alternances (resp. il n'y a pas d'alternances)* [JC05].

n'apporte aucune information directe sur la contraction, ni sur la fonction "pompe" du cœur.

L'ECG est interprété en terme d'amplitude et d'intervalles de temps reliés à des états cliniquement identifiés. Une période d'ECG est, ainsi, divisée en plusieurs intervalles et comporte des déflexions appelées ondes. On distingue (voir FIG. 1.2.1) :

- L'onde P, représente la dépolarisation auriculaire partant du nœud sinusal,
- le complexe QRS, correspond à la dépolarisation des ventricules,
- le segment QT, correspond au plateau des potentiels d'action ventriculaire,
- L'onde T, est due à la repolarisation des ventricules,
- L'onde U, généralement absente, est due à des postpotentiels d'origine souvent pathologique.

1.3 Courbe de restitution

La restitution est une relation entre deux durées d'intervalle : l'intervalle entre la fin d'un potentiel d'action et le début du potentiel suivant (DI : diastolic interval), et la durée du prochain potentiel d'action (APD : action potential duration). Cette relation est donnée par [ND68],

$$APD_{n+1} = f(DI_n) \quad (1.16)$$

où f est une fonction de type exponentiel.

Les changements dans l'APD liés à des changements de fréquence d'excitation de la cellule peuvent être des causes déterminantes des arythmies cardiaques [Kar94], [GOW97]. Si un tissu cardiaque est périodiquement excité par des stimuli qui sont très rapprochés l'un de l'autre, il répond avec une séquence alternée de courte et de longue durées de potentiel d'action. Ces séquences longue-courte alternées de l'APD sont appelées alter-

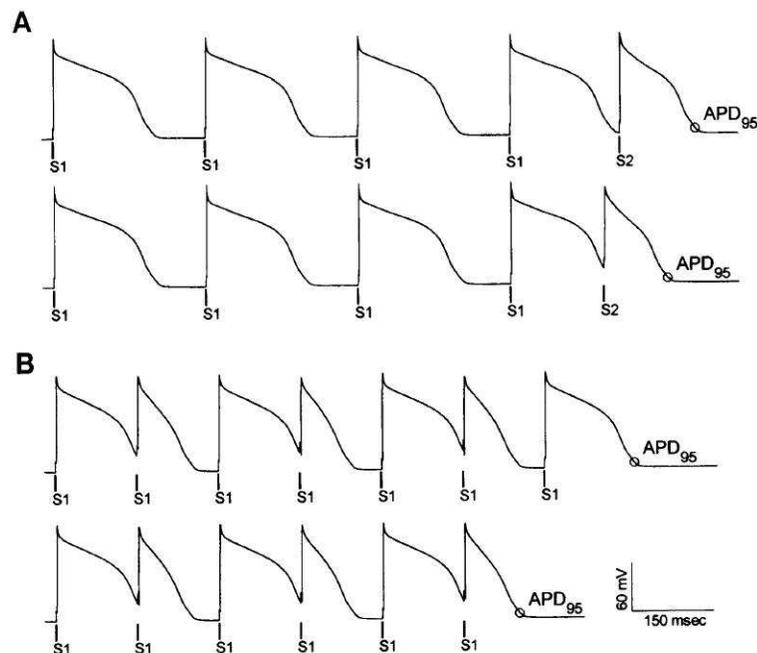


FIG. 1.3.2 – Protocoles d'enregistrement de la courbe de restitution. A : Protocole standard S1-S2. B : Protocole dynamique [KRG98].

nances. Elles sont provoquées par des contractions ventriculaires prématurées et peuvent causer une fibrillation ventriculaire qui peut se traduire par un arrêt cardiaque soudain.

La pente de la courbe de restitution est un indicateur important de la présence ou de l'absence d'alternances [GWSG84]. Quand la fréquence d'excitation est suffisamment basse pour que la pente de la courbe de restitution soit inférieure à 1, une APD normal se produit. Cependant, quand la fréquence d'excitation est suffisamment rapide pour que la pente de la courbe de restitution soit supérieure à 1, des alternances se produisent.

Protocoles d'enregistrement

Deux protocoles de stimulation de la cellule cardiaque sont utilisés pour l'obtention de la courbe de restitution [KRG98].

Le protocole standard S1-S2

Il consiste à stimuler la cellule avec un stimulus test de type S2 après un nombre de stimuli standards de type S1. Cette procédure est répétée plusieurs fois tout en diminuant progressivement la longueur de l'intervalle S1-S2 (BCL : basic cycle length) jusqu'à ce que l'émission d'un potentiel, en réponse au stimulus S2 prématuré, soit bloquée. La durée du potentiel d'action APD_{95} est mesurée entre le moment de l'émission du stimulus S2 et le moment où la cellule est à 95% repolarisée. DI est égale à la différence entre l'intervalle S1-S2 (période de stimulation) et l' APD_{95} en réponse au dernier stimulus S1 (FIG. 1.3.2A).

Le protocole dynamique

Il consiste à stimuler la cellule avec une période constante. Après 50 stimuli avec cette période, la stimulation est arrêtée et l' APD_{95} en réponse au dernier stimulus est mesurée. Cette procédure est répétée plusieurs fois tout en diminuant progressivement la période de stimulation jusqu'à obtention d'alternances. Dans ce cas, la stimulation est arrêtée deux fois pour mesurer directement l' APD_{95} des long et court potentiels d'action (FIG. 1.3.2B).

1.4 Approche de modélisation

1.4.1 Propriété d'excitabilité

Les modèles de l'activité électrique cardiaque partagent une propriété commune connue sous le nom de *propriété d'excitabilité*. Cette propriété se retrouve aussi bien dans la description de l'activité d'une cellule isolée que dans un ensemble de cellules. Une dynamique excitable est une dynamique lente-rapide qui possède un point stationnaire attractif dont le bassin d'attraction est subdivisé en deux parties : pour une donnée initiale qui appartient à la première partie, l'orbite associée va rapidement au point stationnaire, pour une donnée initiale qui appartient à la deuxième région, l'orbite décrit une longue incursion dans le portrait de phase avant d'atteindre le point stationnaire [Fra05]. Pour une cellule cardiaque, cette incursion matérialise l'émission d'un potentiel d'action.

Par ailleurs, la caractérisation de l'excitabilité est aussi géométrique. Un milieu est excitable lorsqu'il possède cette propriété pour certaines valeurs des paramètres du système dynamique. Selon la complexité du système, l'excitabilité peut donner naissance à un ensemble de comportements comme les oscillations et le «bursting». Les équations décrivant l'activité électrique cardiaque indiquent de façon implicite la présence d'un seuil appelé *seuil d'excitabilité*.

1.4.2 Choix du modèle

Dans la littérature, on trouve deux types de modèle de l'activité électrique cardiaque. Le premier type de modèle est représenté par un système dynamique faisant intervenir des variables d'état qui expriment des grandeurs physiologiques (potentiel membranaire, concentrations, variables de porte) ou non (grandeurs rendant compte uniquement des phénomènes d'excitabilité membranaire). Le second type de modèle est représenté par une formule analytique qui exprime le potentiel membranaire [vOJ05].

Parmi ces deux types de modèle, nous avons choisi la représentation dynamique de l'activité électrique cardiaque. D'une part, en s'appuyant sur les bases physiques des phénomènes électriques pouvant aider à l'interprétation de mesure et d'autre part en tenant compte des comportements qualitatifs des phénomènes d'excitabilité tout en essayant de garder un lien avec la physiologie. Ainsi, nous voulons un modèle d'une complexité "raisonnable". Par ailleurs, dans l'étape de modélisation, notre intérêt s'est porté sur le fait qu'il existe, dans la littérature, des modèles appropriés ainsi que l'expertise correspondante. Par conséquent, nous avons choisi de prendre comme point de départ quatre

modèles (voir chapitres 3 et 4) que nous avons modifié.

Plusieurs éléments interviennent dans l'analyse d'un système dynamique (topologie de l'espace des phases et sa dimension et la non-linéarité des équations). Pour un système donné, il n'existe pas de résultats généraux permettant de prédire la dynamique. Cependant, le développement, ces dernières années, de techniques mathématiques issues de la théorie des bifurcations ou de méthodes perturbatives a permis une avancée significative dans l'étude de ces modèles.

1.4.3 Variables d'état

Le potentiel d'action reflète l'activité électrique cardiaque à l'échelle de la cellule. Ainsi, il représente une variable d'état incontournable. Dans le cas des modèles physiologiques (voir chapitre 2), la description fine des grandeurs biologiques intervenant dans l'activité électrique permet de comprendre certains comportements physiologiques et/ou pathologiques. En particulier, une description fine de la dynamique de l'ion Ca^{2+} permet de coupler un modèle de potentiel d'action à un modèle mécanique du myocarde. Cependant, les modèles résultants sont très complexes et comportent un grand nombre de variables d'état. Par conséquent, on se limite aux variables d'état dites d'intérêt tel que le potentiel membranaire et la concentration de calcium sur la troponine, en faisant intervenir un minimum de variables d'état intermédiaires.

Dans le cas des modèles réduits à courants ioniques, dont l'avantage principal est leur petit nombre de paramètres et de variables d'état (trois variables d'état au maximum, dont une représentant le potentiel membranaire), pour représenter toutes les variables d'intérêt, on augmente le nombre de variables d'état pour tenir compte de la dynamique du calcium (ce travail n'est pas présenté dans cette thèse et il représente une perspective).

1.4.4 Analyse qualitative : bifurcations

L'ensemble des comportements dynamiques d'un système peut être déterminé, via la notion d'équivalence topologique. Une application intéressante de cette théorie concerne la classification de l'excitabilité neuronale. Un premier critère, suggéré par Hodgkin [Hod48], divise l'excitabilité en deux classes en fonction de la fréquence d'émergence des oscillations :

- la classe I d'excitabilité neuronale, où les solutions sont obtenues avec une fréquence arbitrairement petite. Cette fréquence croît avec l'intensité de l'input.
- la classe II d'excitabilité neuronale, où les oscillations apparaissent à une fréquence donnée qui dépend faiblement du courant appliqué.

Cette classification a été reprise, en terme de bifurcation, par Rinzel et Ermentrout [RE89], [Erm96] et largement développée par Izhikevich et Hoppensteadt [Izh00], [HI97]. La transition de l'état de repos vers les oscillations détermine la classe d'excitabilité neuronale. Le plus souvent, la classe I correspond à une bifurcation nœud-col sur cercle invariant et la classe II à une bifurcation de Hopf. On trouvera dans [Izh00] une étude détaillée des bifurcations de codimension 1 relatives à l'apparition et/ou à la disparition des oscillations et ainsi que de l'état de repos. Bien qu'imparfaite, cette classification conduit à un ensemble de propriétés computationnelles spécifiques selon la classe à laquelle appartient le neurone. Ces propriétés concernent la sensibilité à certaines fréquences, l'effet de seuil

et la capacité de synchronisation. Pour les neurones de classe I, le seuillage s'opère dans l'espace direct, l'espace des phases, alors que, pour les neurones de classe II, cet effet intervient dans l'espace des fréquences. Il va sans dire que cette classification est aussi valable dans le cas des cellules cardiaques.

Les modèles de l'activité électrique cardiaque sont complexes (voir chapitre 2 pour une revue sommaire des différents modèles existants) et il est rarement possible d'obtenir une expression analytique pour la solution du système dynamique. Lorsque l'étude analytique ne peut être envisagée, nous aurons recours à une étude du comportement qualitatif des solutions, dans le plan de phase, à l'aide de méthodes géométriques, et en terme de bifurcations, afin de faire apparaître les éléments fondamentaux de la dynamique de l'activité électrique cardiaque.

1.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons abordé la propriété d'excitabilité des cellules cardiaques. Du point de vue physiologique, cette propriété est régie par des propriétés dynamiques de la membrane. Le comportement des protéines membranaires contrôlant les flux ioniques à travers la membrane peut être affecté par une modification des conditions extérieures. Du point de vue mathématique, la propriété d'excitabilité décrit la capacité d'un milieu excitable à présenter une grande excursion dans le plan de phase lorsqu'il est soumis à une perturbation finie.

La seconde propriété des cellules cardiaques est qu'elles sont contractiles. Leur contraction est assurée par des organites cellulaires, les sarcomères, qui sont au repos dans un état long et peuvent passer dans un état court. Le passage de l'état long à l'état court est commandé par l'augmentation de la concentration intracellulaire en ion calcium. Cette augmentation est directement liée au potentiel d'action de sorte d'une cellule cardiaque se contracte lorsqu'elle passe à l'état excité. Le potentiel d'action est ainsi la commande de la contraction du muscle cardiaque.

Enfin, la contractilité et l'excitabilité des cellules cardiaques sont sous contrôle nerveux celui du système nerveux autonome.

Chapitre 2

Revue des modèles dynamiques de l'activité électrique cardiaque

Sommaire

2.1	Classification des modèles de l'activité électrique cardiaque .	27
2.2	Exemples de modèles physiologiques	30
2.3	Exemples de modèles réduits de membrane	43
2.4	Conclusion	58

L'objectif de la modélisation en électrophysiologie cardiaque est de reproduire quantitativement et/ou qualitativement les mesures expérimentales. Lorsque les modèles synthétisent l'ensemble des données électrophysiologiques connues, ils conduisent à un système complexe, difficilement analysable mathématiquement. On peut chercher à obtenir ou à concevoir un modèle d'ordre réduit.

Dans ce chapitre, nous avons proposé une classification des modèles de l'activité électrique cardiaque en mettant en évidence deux familles ; la famille des modèles physiologiques et celle des modèles réduits de membrane. Ensuite, pour chaque famille, nous avons présenté des exemples issus de la littérature qui serviront dans l'élaboration des modèles et/ou la validation des résultats obtenus dans les chapitres suivants.

2.1 Classification des modèles de l'activité électrique cardiaque

Dans la littérature, il existe plusieurs modèles décrivant l'activité électrique cardiaque. Ces modèles peuvent être classés en deux catégories : les modèles physiologiques et les modèles réduits de membrane (voir FIG. 2.1.1).

Les modèles physiologiques sont étroitement liés aux techniques d'enregistrement des données expérimentales, ils tentent d'intégrer le maximum d'information afin de rendre compte des phénomènes électrophysiologiques les plus importants et les plus compliqués. Ils sont développés dans le but de remplacer, un jour, les cellules réelles dans les différentes

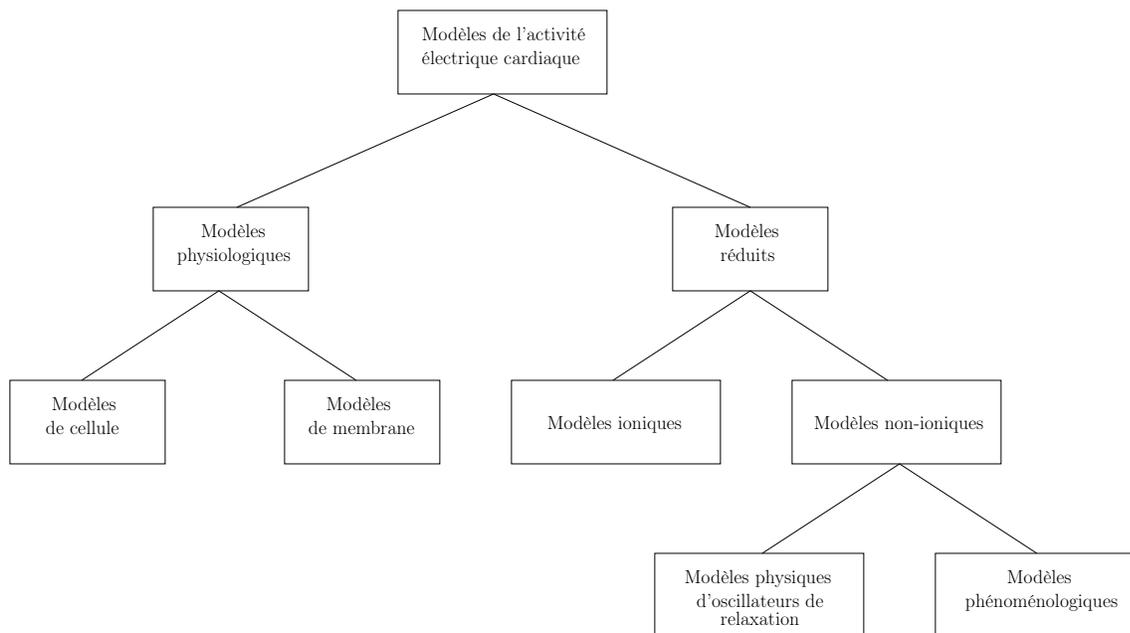


FIG. 2.1.1 – Classification des modèles de l'activité électrique cardiaque.

études pharmacologiques et de servir comme modèles prédictifs pour de nouvelles pathologies. Ces modèles sont divisés en deux groupes ; les modèles de cellule et de membrane. Les modèles de cellule intègrent les propriétés de la membrane et du milieu intracellulaire par contre les modèles de membrane, comme leur nom l'indique, intègrent uniquement les propriétés de la membrane.

Du fait de la complexité grandissante qui caractérise les modèles physiologiques, des modèles d'ordre réduit ont été établis. Ces modèles sont divisés en deux groupes ; les modèles ioniques ou non.

Les modèles ioniques représentent des simplifications des modèles physiologiques de membrane. Ils reproduisent les propriétés d'excitabilité de la membrane en considérant deux phénomènes électriques importants ; la dépolarisation et la repolarisation, qui sont caractérisées par deux échelles de temps différentes. Ceci permet de regrouper les différents courants membranaires en deux groupes ; les courants de dépolarisation et de repolarisation. Généralement, ces modèles sont obtenus en utilisant des techniques de réduction telle que la méthode des perturbations singulières [IKS78]. Les modèles ioniques sont d'ordre deux ou trois, une des variables d'état représente le potentiel membranaire et les autres sont des variables de portes qui régissent la dynamique des courants ioniques.

Les modèles non-ioniques sont divisés en deux catégories ; les modèles issus de la physique et les modèles phénoménologiques. La première catégorie est caractérisée par une analogie avec les modèles d'oscillateurs de relaxation. Il s'agit de circuits électriques capables d'évoluer alternativement entre deux états de fonctionnement d'énergies différentes grâce à une source d'énergie extérieure. L'énergie s'accumule puis s'évacue d'un unique réservoir (un condensateur par exemple). En plus du réservoir, l'oscillateur peut nécessiter un dispositif déclenchant le "remplissage" et la "vidange" du réservoir. Parmi les modèles d'oscillateurs de relaxation, on peut citer le circuit RLC avec coefficient d'amortissement négatif de Van der Pol [Van26] et le circuit RLC avec diode de Nagumo [NAY62]. Ces cir-

cuits, représentés par des équations différentielles d'ordre deux, permettent de reproduire qualitativement le potentiel membranaire. La deuxième catégorie de modèles est basée sur la description de l'excitabilité (régime périodique ou non) et de l'inexcitabilité (état réfractaire) membranaire. Il s'agit d'approcher le comportement des modèles physiologiques de membrane en utilisant les méthodes géométriques. Le modèle de FitzHugh (dit de FitzHugh-Nagumo) appartient à cette catégorie [Fit61], il représente une simplification du modèle d'Hodgkin-Huxley à l'aide de la représentation des nullclines d'une version réduite de ce dernier dans le plan, et l'analyse des dynamiques lentes-rapides [Fra05].

Présentation historique

Le potentiel d'action, tel que présenté au chapitre 1, a fait l'objet de nombreuses études et caractérisations depuis la mise en évidence de l'activité électrique cardiaque par Einthoven au début du siècle dernier [Ein01]. Une première étape est franchie en 1952 par Hodgkin et Huxley, qui ont publié, après la validation expérimentale de leur travaux, leur théorie ionique de la genèse du potentiel d'action au niveau membranaire pour l'axone géant du calamar [HH52]. Le modèle originel modélise le potentiel d'action à partir de trois courants ioniques, principalement dus au sodium (courant entrant responsable de la dépolarisation) et au potassium (courant sortant responsable de la repolarisation) et un faible courant de fuite dû au chlore. Ce travail a permis d'établir les bases de l'électrophysiologie actuelle. Il incita, entre autre, l'extrapolation du modèle d'Hodgkin-Huxley à d'autres cellules excitables, notamment aux cellules cardiaques. Une synthèse de ces principaux modèles est donnée dans les paragraphes suivants [Bar03], [Fra05].

En 1962, Noble propose la première adaptation aux cellules cardiaques [Nob62]. Ce modèle provient de l'étude des cellules du réseau de Purkinje qui sont de grandes tailles et donc plus faciles à étudier. Ce premier modèle reprend la décomposition ionique introduite par Hodgkin et Huxley. Il a été par la suite affiné par McAllister, Noble et Tsien qui proposent une modélisation de la dépolarisation à partir de trois courants sortant de potassium (trois canaux ioniques) et deux courants rentrant de calcium [MNT75].

Le premier modèle pour le ventricule chez les mammifères est proposé en 1977 par Beeler et Reuter [BR77]. Cette description a subi plusieurs améliorations dont la plus significative en 1991 par Luo et Rudy [LR94a].

Tous ces modèles présentent le même inconvénient, ils ne modélisent que des canaux ioniques et par conséquent ne permettent pas d'expliquer le retour des concentrations en sodium et potassium à leur niveau initial.

Une seconde étape est marquée en 1985 par Di Francesco et Noble qui introduisent une modélisation des pompes et des échangeurs [DN85]. Leur modèle décrit la dépolarisation par le canal sodium rapide et la repolarisation par trois canaux à potassium et deux canaux à calcium. Deux transporteurs sont modélisés, la pompe Na^+/K^+ et l'échangeur Na^+/Ca^{2+} dont l'action permet aux concentrations en sodium, potassium et calcium de retrouver leurs états initiaux.

Une troisième étape importante est marquée en 1994 par le second modèle de Luo et Rudy qui dans un modèle de cellule ventriculaire, ont pris en compte les mécanismes intracellulaires de la régulation du calcium [LR94a, LR94b]. Ce modèle prend en compte à la fois l'effet tampon de la troponine (directement liée à la contraction myocardique) et

celui du RS ; un troisième tampon, la *calmoduline*, est également considéré.

Durant les treize dernières années, ce modèle a été constamment amélioré. En ce qui concerne les cellules ventriculaires, Zeng et al. [ZLRR95] proposent une description améliorée des canaux ioniques potassium pour la repolarisation. Shaw et Rudy [SR97] proposent des adaptations du modèle simulant des dysfonctionnements pathologiques, tel que l'ischémie. Colleen et al. [CCR02] proposent une version probabiliste du modèle, certains canaux ioniques ayant un fonctionnement aléatoire.... Tous ces modèles sont issus d'expérimentations sur les cellules ventriculaires d'animaux. Récemment, ten Tusscher a proposé un modèle adapté aux cellules ventriculaires de l'homme [tTNNP04].

Pour le nœud sinusal, le modèle le plus couramment utilisé est celui de Zhang. Ce dernier décrit les potentiels d'action à la périphérie et au centre du nœud sinusal de lapin, en tenant compte des hétérogénéités fonctionnelle, anatomique et électrophysiologique des deux types de cellule automatique [ZHH⁺00].

En ce qui concerne les cellules auriculaires, les modèles de référence sont ceux de Nygren et de Courtemanche. Le premier est basé sur une formulation classique d'Hodgkin-Huxley couplée à un modèle de compartiment pour décrire les changements de concentrations dans le cytoplasme et le RS [NFF⁺98]. Le second est une version adaptée du modèle de Luo-Rudy II [CRN98]. Les deux modèles reproduisent des observations expérimentales obtenues sur les cellules auriculaires humaines.

Par ailleurs, bien que le modèle d'Hodgkin-Huxley demeure la base des modèles physiologiques les plus récents du potentiel cardiaque, d'autres tentatives de modélisation du potentiel d'action des cellules excitables ont été effectuées sur des bases différentes. Parmi ces modèles citons plus particulièrement celui de Bonhoeffer-Van der pol basé sur les équations différentielles de Van der pol décrivant la relaxation non linéaire des oscillateurs [Van26], généralisées par Bonhoeffer, en 1948, à la cellule nerveuse sous forme d'une paire d'équations différentielles non linéaires présentant soit un point singulier stable, soit un cycle limite. Ce modèle de Bonhoeffer-Van der pol qui a seulement deux variables d'état représentatives de l'excitabilité et l'inexcitabilité de la cellule a été modifié par FitzHugh et Nagumo, en 1961, et l'analyse géométrique dans le plan de phase a conduit à une bonne compréhension de la dynamique.

Nous précisons qu'il existe d'autres modèles dans la littérature que ceux cités précédemment, et dans ce qui suit nous allons nous intéresser de plus près à quelques-uns en particulier.

2.2 Exemples de modèles physiologiques

On aborde dans cette section, les modèles issus des expérimentations, qui tentent de tenir compte des connaissances physiologiques complexes afin de représenter le plus fidèlement possible l'activité électrique cardiaque à l'échelle de la cellule.

Une connaissance très fine de la structure physique de la membrane et de ses propriétés peut contribuer à améliorer notre compréhension du potentiel d'action et des pathologies liées à ses modifications. Parallèlement, les mécanismes intracellulaires mis en œuvre dans le couplage E-C sont d'une extrême complexité et leur compréhension permet d'éviter des dysfonctionnements qui ont des conséquences importantes [Ber02]. Par conséquent, de plus en plus de connaissances sont intégrées dans les modèles physiologiques ce qui

conduit à des modèles très complexes avec beaucoup de variables d'état et de paramètres. Par ailleurs, comme ils sont issus des expérimentations, ces modèles comportent plusieurs équations descriptives (ad-hoc) et sont généralement utilisés pour ne représenter qu'un seul type de cellule cardiaque.

Il existe de nombreux modèles physiologiques et il n'est pas possible de tous les citer. Dans ce qui suit, nous allons nous intéresser à cinq modèles qui nous ont servi dans la modélisation et/ou dans la validation du modèle obtenu au Chapitre 3. Il s'agit, suivant le parcours d'une onde de potentiel membranaire dans le cœur, du modèle de Endresen et al. pour les cellules du nœud sinusal, du modèle de Nygren et al pour les cellules auriculaires, du modèle de Di Francesco-Noble pour les cellules des fibres de Purkinje et des modèles de ten Tusscher et al. et Shannon et al. pour les cellules ventriculaires.

2.2.1 Modèle d'Endresen et al.

Le modèle d'Endresen et al. représente un modèle physiologique de membrane d'une cellule du nœud sinusal de lapin, il fait intervenir trois espèces ioniques ; le sodium, le calcium et le potassium, leurs courants respectifs et l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et la pompe Na^+/K^+ . Bien qu'il ne tient pas compte des effets de captage et de largage du calcium par le RS et des différents tampons de calcium intervenant dans la contraction myocardique, ce modèle présente plusieurs avantages. Il permet d'exprimer le potentiel membranaire en fonction des concentrations ioniques intra et extracellulaire, il dérive des principes fondamentaux de la physique et des lois de conservation, et il reproduit le potentiel membranaire des cellules pacemaker du nœud sinusal [EHHM00].

Le modèle d'Endresen et al. est représenté par le système d'équations différentielles suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_K}{FV} \\ \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV} \\ \frac{dCa_i}{dt} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca}}{2FV_C} \\ \frac{dx}{dt} = \frac{1}{\tau_K} \cosh\left(\frac{V-V_x}{V_T/2}\right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 + \tanh\left(\frac{V-V_x}{V_T/2}\right) \right] - x \right\} \\ \frac{dh}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} \cosh\left(\frac{V-V_h}{V_T/2}\right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 - \tanh\left(\frac{V-V_h}{V_T/2}\right) \right] - h \right\} \end{array} \right. \quad (2.1)$$

Avec,

$$V = \frac{FV}{C} \{K_i - K_e + 2(Ca_i - Ca_e) + Na_i - Na_e\} \quad (2.2)$$

Dans ce modèle les équations des courants ioniques, des échangeurs et des pompes sont dérivés des lois de distribution de Boltzmann, et des hypothèses de Markov et d'Onsager. En ce qui concerne les équations de porte, elles découlent des travaux d'Ehrenstein et Lecar.

Dans ce qui suit, nous détaillons les éléments de modélisation qui ont permis d'aboutir au modèle d'Endresen et al.

Les courants membranaires

Les canaux ioniques sont contrôlés par des portes, il s'agit des segments de la protéine transmembranaire qui constituent le canal et qui se déplacent sous l'influence des varia-

tions du potentiel membranaire.

Variable de porte

On suppose que les canaux ioniques sont soit complètement ouverts soit complètement fermés et qu'ils fluctuent d'une manière aléatoire entre ces deux états selon un processus de Markov, décrit par une dynamique de premier-ordre [EL77],

$$F \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} O \quad (2.3)$$

Les taux α et β sont fonctions du potentiel membranaire et contrôlent les transitions entre les états ouvert (O) et fermé (F) de la porte. Le taux de passage du canal de l'état fermé à l'état ouvert est α , et β représente le taux de passage du canal de l'état ouvert à l'état fermé.

Soit g la probabilité que le canal est à l'état ouvert. Alors, nous pouvons supposer que le flux ionique à travers un ensemble de canaux est contrôlé par une porte dont la position est exprimé par la variable g tel que,

$$\frac{dg}{dt} = \alpha(1 - g) - \beta g \equiv \frac{g_\infty - g}{\tau} \quad (2.4)$$

où $g_\infty = \frac{\alpha}{\alpha+\beta}$ et $\tau = \frac{1}{\alpha+\beta}$ désignent l'état stationnaire de la probabilité du canal à l'état ouvert et le temps de relaxation, respectivement.

Supposons que la différence d'énergie entre la position ouverte et fermée est donnée par,

$$\Delta G = G_o - G_f \equiv q(V_g - V) \quad (2.5)$$

où q est la charge que la porte, généralement $q \approx \pm 4e$ avec e la charge élémentaire. Le terme qV représente la variation de l'énergie potentielle électrique due à la redistribution de la charge durant la transition, et le terme qV_g représente la différence de l'énergie mécanique de conformation entre les deux états. A l'équilibre, $dg/dt = 0$, le rapport des probabilités pour qu'un canal ionique soit à l'état ouvert ou fermé est,

$$\frac{g_\infty}{1 - g_\infty} = \frac{\alpha}{\beta} \quad (2.6)$$

Cette relation est connue sous le nom d'équation de balance locale [Ons31]. Le même rapport est donné par une distribution de Boltzmann [EHHM00],

$$\frac{g_\infty}{1 - g_\infty} = \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right) \quad (2.7)$$

Alors, en combinant les équations (2.5) et (2.7), nous obtenons,

$$g_\infty = \left[1 + \exp\left(\frac{4e(V_g - V)}{kT}\right)\right]^{-1} \quad (2.8)$$

Le choix le plus simple pour α et β est,

$$\alpha = \lambda \exp\left(-\frac{2e(V_g - V)}{kT}\right) \quad (2.9)$$

$$\beta = \lambda \exp\left(+\frac{2e(V_g - V)}{kT}\right) \quad (2.10)$$

où λ est une constante tel que le temps de relaxation est maximal au potentiel où $g_\infty = 1/2$.

Le temps de relaxation est donné par,

$$\tau = \frac{1}{\alpha + \beta} = \left[2\lambda \cosh\left(\frac{2e(V_g - V)}{kT}\right)\right]^{-1} \quad (2.11)$$

Courants ioniques et transporteurs

Soit un courant d'intensité i à travers un canal ionique à 1-dimension de longueur d , dont la surface A varie en fonction de la position, $A = A(x)$. Par définition, on considère que $x = -d/2$ est l'intérieur et $x = d/2$ est l'extérieur de la membrane.

Un simple mouvement de diffusion est décrit par la loi empirique de Fick suivante,

$$\vec{\phi}_d = -ukT\nabla[S] \quad (2.12)$$

où $\vec{\phi}_d$ est le flux ionique de diffusion, $[S]$ la concentration des ions, u la mobilité, T la température absolue et k la constante de Boltzmann.

D'autre part, la loi empirique d'Ohm décrit le mouvement des particules chargées dans un champ électrique,

$$\vec{\phi}_e = -zeu[S]\nabla U \quad (2.13)$$

où z est la valence, e la charge élémentaire et U le potentiel électrique.

En combinant les équations (2.12) et (2.13), on obtient l'équation de Nernst-Planck pour le flux d'ions total dû aux forces électrique et de diffusion.

$$\vec{\phi}_t = -ukT \exp\left(-\frac{zeU}{kT}\right) \nabla \left[[S] \exp\left(\frac{zeU}{kT}\right) \right] \quad (2.14)$$

Le potentiel d'équilibre de Nernst, pour lequel le flux est nul $\vec{\phi}_t = 0$, est donné par,

$$V_S = U_i - U_e = \frac{kT}{ze} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad (2.15)$$

où U_i , U_e , $[S]_e$, et $[S]_i$ représentent les potentiels et les concentrations intra et extracellulaire.

Considérant $\phi_t = \phi_t(x)$ la composante x du flux $\vec{\phi}_t$, les autres composantes du flux

sont négligeables à condition que la variation de A en fonction de x soit lisse et lente. Pour un écoulement stationnaire, le courant i doit être le même à travers toute la surface, indépendamment de la position x . Alors, le flux ϕ_t est inversement proportionnel à la surface [EHHM00], tel que

$$i = ze\phi_t A = \text{const} \quad (2.16)$$

A partir de cette équation, on tire ϕ_t et on le remplace dans l'équation (2.14). En multipliant de part et d'autre l'équation résultante par le terme $\exp(ze(U - U_0)/kT)$, et en introduisant la constante de tension U_0 choisie comme suit,

$$U\left(-\frac{d}{2}\right) = U_0 + \frac{V}{2}, \quad U\left(\frac{d}{2}\right) = U_0 - \frac{V}{2} \quad (2.17)$$

On obtient,

$$\frac{i}{A} \exp\left(\frac{ze(U - U_0)}{kT}\right) = -zeukT \frac{d}{dx} \left[[S] \exp\left(\frac{ze(U - U_0)}{kT}\right) \right] \quad (2.18)$$

U , $[S]$ et A sont fonction de x , tandis que toutes les autres quantités sont constantes. En intégrant cette équation entre $x = -\frac{d}{2}$ et $x = \frac{d}{2}$, on obtient

$$i = -\frac{zeukT}{I} \left[[S]_e \exp\left(-\frac{zeV}{2kT}\right) - [S]_i \exp\left(\frac{zeV}{2kT}\right) \right] \quad (2.19)$$

avec,

$$I = \int_{-d/2}^{d/2} \frac{1}{A} \exp\left(\frac{ze(U - U_0)}{kT}\right) dx \quad (2.20)$$

Si on extrait le facteur $\sqrt{[S]_e[S]_i}$, et on écrit le rapport de concentrations en terme de potentiel de Nernst défini par l'équation (2.15), l'équation (2.19) peut être réécrite de la manière suivante,

$$\begin{aligned} i &= \frac{zeukT}{I} \sqrt{[S]_e[S]_i} \left[\sqrt{\frac{[S]_i}{[S]_e}} \exp\left(\frac{zeV}{2kT}\right) - \sqrt{\frac{[S]_e}{[S]_i}} \exp\left(-\frac{zeV}{2kT}\right) \right] \\ &= \frac{2zeukT}{I} \sqrt{[S]_e[S]_i} \sinh\left(\frac{ze(V - V_S)}{2kT}\right) \end{aligned} \quad (2.21)$$

L'équation (2.21) représente le résultat général issu de la combinaison des lois de Fick et d'Ohm.

L'intégrale I dépend du potentiel $U = U(x)$ et de la surface $A = A(x)$. Généralement, on fait l'hypothèse que $U(x)$ est linéaire par rapport à x , $U(x) = -\frac{V}{d}x + U_0$, et que la surface est constante, $A(x) = A_0$. Alors, l'équation (2.21) prend la forme suivante,

$$i = (ze)^2 u \sqrt{[S]_e[S]_i} \frac{A_0 V \sinh\left(\frac{ze(V - V_S)}{2kT}\right)}{d \sinh\left(\frac{zeV}{2kT}\right)} \quad (2.22)$$

Remarquons que cette relation se simplifie à l'équation d'Ohm usuelle dans le cas particulier où $[S]_i = [S]_e$ pour $V_S = 0$ dans l'équation (2.15).

Dans le cas général, sans doute le plus réaliste, où l'intégrale I est calculée d'une manière exacte, est celui d'un canal ionique ayant une surface constante A_0 , excepté pour une courte et étroite constriction à son milieu, avec une surface A_p beaucoup plus petite que A_0 . Un exemple caractérisant les canaux ioniques, est celui d'un cylindre creux de rayon 3 \AA et de longueur 5 \AA . En outre, si on suppose un champ électrique constant partout dans le canal, et si la longueur de la constriction est ϵd , alors on obtient

$$I = \frac{2dkT}{zeV} \left[\frac{1}{A_0} \sinh \left(\frac{zeV}{2kT} \right) + \left(\frac{1}{A_p} - \frac{1}{A_0} \right) \sinh \left(\frac{\epsilon zeV}{2kT} \right) \right] \quad (2.23)$$

Le développement limité d'ordre 1 au voisinage de $V = 0$ donne,

$$I_0 = d \left[\frac{1 - \epsilon}{A_0} + \frac{\epsilon}{A_p} \right] \approx \frac{\epsilon d}{A_p} \quad (2.24)$$

L'approximation précédente n'est valable que quand la contribution de la constriction domine l'intégrale, ce qui est le cas, par exemple, quand le rapport A_p/A_0 est de l'ordre de ϵ^2 . Alors, prendre $I = I_0$ constante représente une bonne approximation, ce qui donne

$$i = k_S \sinh \left(\frac{ze(V - V_S)}{2kT} \right) \quad (2.25)$$

où k_S est indépendant de V tel que $k_S = 2zeukT \frac{A_p}{\epsilon d} \sqrt{[S]_e [S]_i}$.

Dans le cas des ions de sodium et potassium, considérer la racine carrée des concentrations $\sqrt{[S]_e [S]_i}$ comme étant constante représente une bonne approximation. Par contre, dans le cas des ions de calcium, les changements relatifs des concentrations durant un potentiel d'action sont plus significatifs. Cependant, dans ce qui suit, nous considérons $k_S = \text{constante}$ dans les trois cas.

Canaux de potassium

Le flux d'ions est donné par l'équation (2.25) et est régulé par une porte représentée par la probabilité des canaux à l'état ouvert g_K . Alors, le courant membranaire à travers les canaux de potassium est donné par,

$$i_K = k_K g_K \sinh \left(\frac{e(V - V_K)}{2kT} \right) \quad (2.26)$$

avec,

$$\frac{dg_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} \cosh \left(\frac{2e(V - V_{gK})}{kT} \right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{2e(V - V_{gK})}{kT} \right) \right] - g_K \right\} \quad (2.27)$$

où $\tau_K = 1/2\lambda$ est la valeur maximale du temps de relaxation, k_K représente le paramètre de conductance et V_K est donné par l'équation (2.15). L'équation (2.27) est obtenue à partir des équations (2.4), (2.8), (2.11) et en utilisant la transformation suivante,

$$\frac{1}{2}(1 + \tanh \chi) = \frac{1}{1 + \exp(-2\chi)} \quad (2.28)$$

Canaux de calcium et sodium

Les canaux calciques et sodiques ont un mécanisme d'inactivation en plus du mécanisme d'activation. On peut considérer ces deux mécanismes comme deux processus de Markov indépendants ou d'une manière équivalente à deux portes, qui sont sensibles au potentiel. Un ion peut passer au travers si et seulement si les deux portes sont au moins légèrement ouvertes. Le mécanisme d'activation est très rapide, avec une constante de temps de l'ordre de millisecondes. Alors, on utilise l'état stationnaire de la probabilité des canaux ouverts (Eq. 2.8) pour le représenter. Par ailleurs, la constante de temps maximale du mécanisme d'inactivation des canaux de calcium et sodium est du même ordre de grandeur que la constante de temps maximale du mécanisme d'activation des canaux potassiques, typiquement quelques centaines de millisecondes, alors

$$\begin{aligned} i_{Ca} &= k_{Ca} g_{Ca} d_{\infty} \sinh\left(\frac{e(V - V_K)}{kT}\right) \\ d_{\infty} &= \frac{1}{2} \left[1 + \tanh\left(\frac{2e(V - V_d)}{kT}\right) \right] \\ \frac{dg_{Ca}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Ca}} \cosh\left(\frac{2e(V - V_{g_{Ca}})}{kT}\right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 - \tanh\left(\frac{2e(V - V_{g_{Ca}})}{kT}\right) \right] - g_{Ca} \right\} \end{aligned} \quad (2.29)$$

et

$$\begin{aligned} i_{Na} &= k_{Na} g_{Na} m_{\infty} \sinh\left(\frac{e(V - V_K)}{2kT}\right) \\ m_{\infty} &= \frac{1}{2} \left[1 + \tanh\left(\frac{2e(V - V_m)}{kT}\right) \right] \\ \frac{dg_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} \cosh\left(\frac{2e(V - V_{g_{Na}})}{kT}\right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 - \tanh\left(\frac{2e(V - V_{g_{Na}})}{kT}\right) \right] - g_{Na} \right\} \end{aligned} \quad (2.30)$$

où k_{Ca} et k_{Na} sont les conductances des courants calcique et sodique respectivement, V_{Ca} et V_{Na} sont donnés par l'équation (2.15), V_d et V_m sont les potentiels de seuils des mécanismes d'activations, et $V_{g_{Ca}}$ et $V_{g_{Na}}$ sont les potentiels de seuils des mécanismes d'inactivations.

Les mécanismes d'activation et d'inactivation fonctionnent de la même manière mais différent en deux aspects seulement. Le premier aspect, c'est l'ordre de grandeur des constantes de temps. Le second aspect, est la charge de la porte, dans l'équation (2.5), elle vaut $+4e$ dans un cas et $-4e$ dans l'autre.

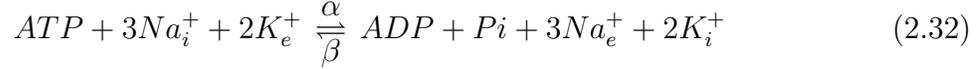
Les deux équations (2.27) et (2.29) ont des dynamiques presque identiques mais opposées. Il est possible de faire le lien entre la variable d'inactivation du calcium et la variable d'activation du potassium en utilisant l'équation suivante,

$$g_K + g_{Ca} = 1 \quad (2.31)$$

ce qui permet de réduire le nombre de variables d'état de un dans le modèle.

La pompe Na^+/K^+

La pompe Na^+/K^+ -ATPase représente un système de transport actif qui maintient les concentrations en sodium et potassium des milieux extra et intracellulaire à leurs valeurs d'équilibre. Il s'agit d'une pompe électrogénique puisque pour chaque molécule d'ATP consommée, 2 ions K^+ entrent dans la cellule et 3 ions Na^+ sont éjectés. Le bilan est donc d'une charge positive qui sort, créant un courant de pompe sortant. La réaction chimique suivante décrit le mode de fonctionnement de la pompe (hydrolyse de l'ATP) [Cha78],



L'énergie nécessaire pour le mouvement de 3 ions Na^+ et 2 ions K^+ contre leur gradient électrochimique est

$$\Delta G_{Na} = -3e(V - V_{Na}) \quad (2.33)$$

$$\Delta G_K = +2e(V - V_K) \quad (2.34)$$

où V_{Na} et V_K sont donné par l'équation (2.15). Ce résultat est indépendant du mécanisme d'hydrolyse d'ATP. Par conséquent, l'énergie totale ou l'énergie de Gibbs est,

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta G_{ATP} + \Delta G_{Na} + \Delta G_K \\ &= e(V_{ATP} + 3V_{Na} - 2V_K - V) \end{aligned} \quad (2.35)$$

où ΔG_{ATP} est l'énergie libre associée à l'hydrolyse d'ATP tel que $V_{ATP} = \Delta G_{ATP}/e$. Notons que ΔG doit être négative. Cependant, la somme $\Delta G_{Na} + \Delta G_K$ peut être positive, tandis que ΔG_{ATP} est grande et négative. Alors, une part de l'énergie issue de l'hydrolyse d'ATP augmente l'énergie libre des ions de sodium et potassium.

En pratique, la pompe atteint rapidement la saturation. Par conséquent, on choisit la somme des taux de réactions directe et inverse constante.

$$\alpha + \beta = \lambda \quad (2.36)$$

A l'équilibre, la réaction dans le sens direct doit se produire aussi fréquemment que la réaction dans le sens inverse, tel que

$$\frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right) \quad (2.37)$$

Résoudre les équations (2.36) et (2.37) pour α et β donne,

$$\alpha = \frac{\lambda \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right)}{1 + \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right)} \quad (2.38)$$

$$\beta = \frac{\lambda}{1 + \exp\left(-\frac{\Delta G}{kT}\right)} \quad (2.39)$$

La différence

$$\alpha - \beta = \lambda \frac{\exp\left(-\frac{\Delta G}{2kT}\right) - \exp\left(\frac{\Delta G}{2kT}\right)}{\exp\left(-\frac{\Delta G}{2kT}\right) + \exp\left(\frac{\Delta G}{2kT}\right)} = \lambda \tanh\left(-\frac{\Delta G}{2kT}\right) \quad (2.40)$$

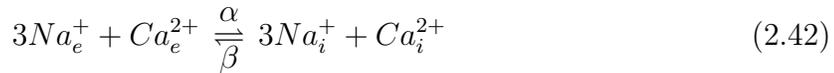
donne le courant de pompe pour une cellule ayant M pompes,

$$\begin{aligned} i_{NaK} &= Me(\alpha - \beta) \\ &= k_{NaK} \tanh\left(\frac{e(V + 2V_K - 3V_{Na} - V_{ATP})}{2kT}\right) \end{aligned} \quad (2.41)$$

où $k_{NaK} = Me\lambda$.

L'échangeur Na^+/Ca^{2+}

L'échangeur Na^+/Ca^{2+} permet de maintenir les concentrations ioniques de sodium et calcium à leurs valeurs normales. Le sens des échanges ioniques résulte des équilibres entre les forces électrique et de diffusion des ions qui varient en fonction du potentiel membranaire. La réaction chimique suivante décrit le mode de fonctionnement de l'échangeur [Mul77],



L'énergie est fournie par le gradient électrochimique du sodium et calcium. Ainsi, l'énergie produite lors de l'entrée de 3 ions Na^+ est utilisée pour éjecter 1 ion Ca^{2+} tel que,

$$\Delta G_{Na} = +3e(V - V_{Na}) \quad (2.43)$$

$$\Delta G_{Ca} = -2e(V - V_{Ca}) \quad (2.44)$$

Alors, l'énergie totale est donnée par l'équation suivante,

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta G_{Na} + \Delta G_{Ca} \\ &= e(V - 3V_{Na} + 2V_{Ca}) \end{aligned} \quad (2.45)$$

les taux de réactions directe et inverse dans (2.42) sont aussi déterminés par l'équation (2.37). Cependant, dans le cas présent, la saturation est moins rapide et par ailleurs ΔG varie autour de 0. Alors, on choisit α et β tel que [Mul81],

$$\alpha = \lambda \exp\left(-\frac{e(V - 3V_{Na} + 2V_{Ca})}{2kT}\right) \quad (2.46)$$

$$\beta = \lambda \exp\left(+\frac{e(V - 3V_{Na} + 2V_{Ca})}{2kT}\right) \quad (2.47)$$

Pour une cellule ayant N échangeurs, le courant est donné par

$$\begin{aligned} i_{NaCa} &= -Ne(\alpha - \beta) \\ &= k_{NaCa} \sinh\left(\frac{e(V - 3V_{Na} + 2V_{Ca})}{2kT}\right) \end{aligned} \quad (2.48)$$

Pour des raisons de simplicité, on fait l'hypothèse que $k_{NaCa} = 2Ne\lambda$ est constant [Mul81].

2.2.2 Modèle de Nygren et al.

Le modèle de Nygren et al. représente un modèle physiologique d'une cellule auriculaire humaine. Il consiste en un circuit électrique équivalent (cf. Chapitre 3) de type Hodgkin-Huxley pour le sarcolemme couplé à un modèle de compartiment pour le cytosole qui tient compte des variations des concentrations ioniques dans le cytoplasme et le RS. Le modèle est, en partie, basé sur le modèle de Lindblad et al. de cellule auriculaire de lapin [LMCG96], laquelle diffère de la cellule auriculaire humaine au niveau de certains courants de repolarisation [NFF⁺98]. L'accent est mis sur le rôle fonctionnel des courants de potassium pendant la repolarisation. Le modèle est décrit par l'ensemble des équations différentielles suivantes,

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{Na}+I_{K1}+I_{K,s}+I_{K,r}+I_t+I_{sus}+I_{CaL}+I_{NaCa}+I_{NaK}+I_{pCa}+I_{bCa}+I_{bNa}-I_{stim}}{C_m} \\
 \frac{dN_{ac}}{dt} = \frac{N_{ab}-N_{ac}}{\tau_{Na}} + \frac{I_{Na}+I_{bNa}+3I_{NaCa}+3I_{NaK}+\Phi_{Na,en}}{Vol_c F} \\
 \frac{dK_c}{dt} = \frac{K_b-K_c}{\tau_K} + \frac{I_t+I_{sus}+I_{K1}+I_{K,s}+I_{K,r}-2I_{NaK}}{Vol_c F} \\
 \frac{dCa_c}{dt} = \frac{Ca_b-Ca_c}{\tau_{Ca}} + \frac{I_{CaL}+I_{bCa}+I_{pCa}-2I_{NaCa}}{2Vol_c F} \\
 \frac{dN_{ai}}{dt} = -\frac{I_{Na}+I_{bNa}+3I_{NaCa}+3I_{NaK}+\Phi_{Na,en}}{Vol_i F} \\
 \frac{dK_i}{dt} = -\frac{I_t+I_{sus}+I_{K1}+I_{K,s}+I_{K,r}-2I_{NaK}}{Vol_i F} \\
 \frac{dCa_i}{dt} = -\frac{-I_{di}+I_{bCa}+I_{pCa}-2I_{NaCa}+I_{up}-I_{rel}}{2Vol_i F} - \frac{dO}{dt} \\
 \frac{dO}{dt} = 0.08\frac{dO_{TC}}{dt} + 0.16\frac{dO_{TMgC}}{dt} + 0.045\frac{dO_C}{dt} \\
 \frac{dCa_d}{dt} = -\frac{I_{CaL}-I_{di}}{2Vol_d F} \\
 \frac{dO_L}{dt} = k_{on}^L Ca_i(1-O_L) - k_{off}^L O_L, \quad L \in \{C, TC\} \\
 \frac{dO_{TMgCa}}{dt} = k_{on}^{TMgCa} Ca_i(1-O_{TMgCa} - O_{TMgMg}) - k_{off}^{TMgCa} O_{TMgCa} \\
 \frac{dO_{TMgMg}}{dt} = k_{on}^{TMgMg} Mg_i(1-O_{TMgCa} - O_{TMgMg}) - k_{off}^{TMgMg} O_{TMgMg} \\
 \frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty - x}{\tau_x}, \quad x \in \{d_L, f_{L1}, f_{L2}, h_1, h_2, m, r, s, r_{sus}, s_{sus}, n, p_a\} \\
 \frac{dO_{Calseq}}{dt} = k_{on}^{Calseq} C_{a,rel}(1-O_{Calseq}) - k_{off}^{Calseq} O_{Calseq} \\
 \frac{dC_{a,rel}}{dt} = \frac{I_{tr}-I_{rel}}{2Vol_{rel} F} - 31\frac{dO_{Calseq}}{dt} \\
 \frac{dC_{a,up}}{dt} = \frac{I_{up}-I_{tr}}{2Vol_{up} F} \\
 \frac{dF_1}{dt} = r_{recov}(1-F_1-F_2) - r_{act}F_1 \\
 \frac{dF_2}{dt} = r_{act}F_1 - r_{inact}F_2
 \end{array} \right. \quad (2.49)$$

Bien que le modèle n'est pas complètement à base de données expérimentales obtenues sur les cellules auriculaires humaines (s'agissant des courants membranaires ou de la dynamique du calcium intracellulaire), il est capable de reproduire avec une très bonne précision le potentiel d'action de ces dernières.

2.2.3 Modèle de Di Francesco-Noble

Le modèle de Di Francesco-Noble représente un modèle physiologique d'une cellule de fibre de Purkinje. Il est le prolongement des travaux de McAllister et al. sur l'activité électrique des cellules du même type [MNT75]. Il est basé sur la formulation d'Hodgkin-Huxley pour les équations décrivant la dynamique des portes et les résultats expérimentaux de Noble-Tsien [NT69] et Beeler-Reuter [BR70] concernant les mécanismes des courants membranaires et la dynamique du calcium intracellulaire. Le modèle est décrit par

l'ensemble des équations différentielles suivantes [DN85],

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{f,Na}+I_{f,K}+I_{Na}+I_K+I_{K1}+I_{to}+I_{si,Na}+I_{si,Ca}+I_{si,K}+I_{NaCa}+I_{NaK}+I_{bCa}+I_{bNa}+I_{stim}}{C_m} \\ \frac{dK_c}{dt} = -P(K_c - K_b) + \frac{I_K+I_{K1}+I_{to}+I_{f,K}+I_{si,K}-2I_{NaK}}{FV_i} \\ \frac{dK_i}{dt} = \frac{I_K+I_{K1}+I_{to}+I_{f,K}+I_{si,K}-2I_{NaK}}{FV_i} \\ \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na}+I_{f,Na}+I_{bNa}+I_{si,Na}+3I_{NaK}+\frac{n_{NaCa}}{n_{NaCa}-2}I_{NaCa}}{FV_i} \\ \frac{dCa_i}{dt} = -\frac{I_{si,Ca}+I_{bCa}-\frac{2}{n_{NaCa}-2}I_{NaCa}+I_{up}-I_{rel}}{2FV_i} \\ \frac{dCa_{rel}}{dt} = \frac{I_{tr}-I_{rel}}{2FV_{rel}} \\ \frac{dCa_{up}}{dt} = \frac{I_{up}-I_{tr}}{2FV_{up}} \\ \frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty-x}{\tau_x}, \quad x \in \{d, f, f_2, h, m, s, p, r, x_1, y\} \end{array} \right. \quad (2.50)$$

Le modèle de Di Francesco-Noble regroupe tout les résultats fondamentaux publiés avant 1985 sur l'activité électrique de la cellule de Purkinje, et intègre de nouveaux éléments, tel que les pompes et les échangeurs qui permettent d'expliquer le retour à l'équilibre des concentrations ioniques, et le RS pour mieux rendre compte de la diffusion et de la distribution du calcium intracellulaire. Cependant, bien que le modèle reproduit les résultats expérimentaux en ce qui concerne les courants membranaires et le calcium intracellulaire, il ne permet pas de retrouver des allures de potentiels d'action polyphasiques avec, après la pointe initiale, une encoche suivie d'un dôme [MNT75].

2.2.4 Modèle de ten Tusscher et al.

Le modèle de ten Tusscher et al. représente un modèle physiologique de cellule cardiaque ventriculaire humaine. Il est établi à partir de mesures expérimentales sur la plupart des principaux courants ioniques, et il inclut une dynamique de base pour le calcium. Il permet de reproduire le potentiel d'action de trois types de cellule ventriculaire : endocardiale, épiscopiale et des cellules M, et montre que les différences dans les morphologies peuvent être expliquées par certaines caractéristiques de deux courants de potassium, le courant sortant transitoire et le courant redresseur retardé lent, qui diffèrent d'un type de cellule à un autre. Le modèle est décrit par l'ensemble des équations différentielles suivantes [tTNNP04] :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{Na}+I_{K1}+I_{to}+I_{Kr}+I_{Ks}+I_{CaL}+I_{NaCa}+I_{NaK}+I_{pCa}+I_{pK}+I_{bCa}+I_{bNa}+I_{stim}}{C_m} \\ \frac{dK_i}{dt} = -\frac{I_{K1}+I_{to}+I_{Kr}+I_{Ks}-2I_{NaK}+I_{pK}+I_{stim}-I_{ax}}{FV_C} \\ \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na}+I_{bNa}+3I_{NaK}+3I_{NaCa}}{FV_C} \\ \frac{dCa_{i\text{total}}}{dt} = -\frac{I_{CaL}+I_{pCa}+I_{bCa}-2I_{NaCa}}{2FV_C} + J_{leak} - J_{up} + J_{rel} \\ \frac{dCa_{sr\text{total}}}{dt} = \frac{V_C}{V_{SR}}(-I_{leak} + I_{up} - I_{rel}) \\ \frac{dx}{dt} = k_x \frac{x_\infty-x}{\tau_x}, \quad x \in \{d, f, f_{Ca}, g, h, m, j, r, s, x_s, x_{r1}, x_{r2}\} \end{array} \right. \quad (2.51)$$

Ce modèle propose une description réaliste des différents courants membranaires à l'aide d'expressions dérivées de données expérimentales récentes sur les myocytes ventriculaires humains. Il reproduit l'effet treppe, les courbes de restitution de potentiel d'action et de vitesse de conduction, et il est approprié pour la simulation d'ondes spirales réentrantes en dimension deux dans l'épicarde. Cependant, il n'est pas complètement à base

de résultats expérimentaux sur les tissus humains, le courant de calcium de type L ainsi que les équations décrivant la dynamique du calcium intracellulaire sont obtenus à partir d'expériences sur les animaux. Ces équations sont simples car le modèle suppose que le mécanisme du CICR dépend uniquement de la concentration de calcium dans le RS à travers une fonction de saturation et utilise une pompe de calcium unidirectionnelle au niveau du RS sensible uniquement au calcium intracellulaire à travers une fonction de saturation. Par ailleurs, le modèle comporte beaucoup de variables d'état représentant des portes.

$$J_{rel} = \left(a_{rel} \frac{Ca_{sr}^2}{b_{rel}^2 + Ca_{sr}^2} + c_{rel} \right) dg \quad , \quad J_{up} = \frac{V_{maxup}}{1 + K_{up}^2 / Ca_i^2} \quad (2.52)$$

2.2.5 Modèle de Shannon et al.

Le modèle de Shannon et al. représente un modèle physiologique d'une cellule ventriculaire de lapin, il inclut une description très fine, à base de résultats expérimentaux, de la dynamique du calcium intracellulaire. l'objectif étant de développer un modèle qui :

- préserve l'équilibre électro-chimique du milieu intracellulaire en s'opposant à l'accumulation d'ions et en assurant un équilibre réaliste des flux de calcium,
- reflète avec précision le mécanisme du CICR en tenant compte des états transitoires des canaux RyR2 du RS,
- utilise des paramètres réalistes en particulier en ce qui concerne la dynamique du calcium intracellulaire,
- rend compte du couplage E-C en décrivant la dynamique du calcium sur la troponine-C.

L'activité ATPasique du RS est traditionnellement représentée par une relation unidirectionnelle de type Hill [LR94b]. Cependant, il est bien connu que la pompe est une enzyme potentiellement réversible qui est capable de faire la médiation entre les flux unidirectionnels entrant et sortant, bien que le taux net ne s'inverse physiologiquement jamais. Dans le modèle de Shannon et al. J_{up} représente le flux de calcium à travers la pompe du RS, il est donné par l'équation suivante qui tient compte de la concentration du calcium de part et d'autre de la membrane du RS (comme décrit dans [Seg76]),

$$J_{up} = Q_{10-SRCaP} \frac{V_{max} \left(\frac{Ca_i}{K_{mf}} \right)^H - V_{max} \left(\frac{Ca_{SR}}{K_{mr}} \right)^H}{1 + \left(\frac{Ca_i}{K_{mf}} \right)^H + \left(\frac{Ca_{SR}}{K_{mr}} \right)^H} \quad (2.53)$$

En ce qui concerne le mécanisme du CICR, le modèle suppose que le largage du calcium par le RS se fait au niveau du compartiment jonction et que ce dernier est sensible uniquement à la concentration de calcium de ce compartiment. Par ailleurs, pour des raisons d'assouplissement de temps de calcul et d'allègement des équations descriptives et d'état, le modèle utilise seulement quatre variables d'état pour décrire l'état du canal calcique du RS (RyR2). Durant un cycle de largage de calcium, les RyR2 sont principalement dans un état fermé (R). Lors de la dépolarisation, le calcium entre dans la cellule (compartiment jonction) et se fixe sur les RyR2 ayant pour résultat leur transition à l'état ouvert (O). Le calcium se fixe aussi sur les sites d'inactivation lents ayant pour résultat une transition

de l'état ouvert à l'état inactif (I). Lorsque le calcium diminue, les RyR2 passent dans un état de repos inactif (RI) avant de retrouver leur état fermé. J_{rel} représente le flux de calcium sortant du RS sous l'influence du mécanisme du CICR, il est donné par l'équation suivante,

$$J_{rel} = K_s O (Ca_{SR} - Ca_{jct}) \quad (2.54)$$

Le modèle de Shannon et al. est décrit par l'ensemble des équations différentielles suivantes [SWP⁺04],

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{K1} + I_{to,s} + I_{to,f} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{Cl} + I_{bCl}}{C_m} \\ \frac{dNa_T}{dt} = I_{Na} + I_{bNa} + I_{NaCa} - I_{NaK} \\ \frac{dNa_{SL-SL}}{dt} = k_{on}^{Na_{SL-SL}} Na_{SL} (B_{max}^{Na_{SL-SL}} - Na_{SL-SL}) - k_{off}^{Na_{SL-SL}} Na_{SL-SL} \\ \frac{dNa_{jct-jct}}{dt} = k_{on}^{Na_{jct-jct}} Na_{jct} (B_{max}^{Na_{jct-jct}} - Na_{jct-jct}) - k_{off}^{Na_{jct-jct}} Na_{jct-jct} \\ \frac{dNa_{cytosole}}{dt} = k_{on}^{Na_{cytosole}} Na_i (B_{max}^{Na_{cytosole}} - Na_{cytosole}) - k_{off}^{Na_{cytosole}} Na_{cytosole} \\ \frac{dCa_T}{dt} = I_{CaL} + I_{bCa} - I_{pCa} - I_{NaCa} \\ \frac{dCa_L}{dt} = k_{on}^{Ca_L} Ca_{jct} (B_{max}^{Ca_L} - Ca_L) - k_{off}^{Ca_L} Ca_L, \quad L \in \{SL, SLHigh, Indo-1, Fluo-3\} \\ \frac{dCa_{SL-L}}{dt} = k_{on}^{Ca_{SL-L}} Ca_{SL} (B_{max}^{Ca_{SL-L}} - Ca_{SL-L}) - k_{off}^{Ca_{SL-L}} Ca_{SL-L}, \quad L \in \{SL, SLHigh, Indo-1, Fluo-3\} \\ \frac{dCa_L}{dt} = k_{on}^{Ca_L} Ca_i (B_{max}^{Ca_L} - Ca_L) - k_{off}^{Ca_L} Ca_L, \quad L \in \{Tr-C, Tr-C_{Ca}, Tr-C_{Mg}, M_{Ca}, M_{Mg}, Cal, SR, Indo-1, Fluo-3\} \\ \frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty} - x}{\tau_x}, \quad x \in \{d, f, h, m, j, X_s, X_r\} \\ \frac{df_{CaB}}{dt} = 1.7 Ca_i (1 - f_{CaB}) - 11.9 f_{CaB} \\ \frac{dCa_{SRT}}{dt} = J_{up} - J_{rel} - J_{leak} \\ \frac{dCa_{Calseq}}{dt} = k_{on}^{Ca_{Calseq}} Ca_{SR} (B_{max}^{Ca_{Calseq}} - Ca_{Calseq}) - k_{off}^{Ca_{Calseq}} Ca_{Calseq} \\ \frac{dR}{dt} = (k_{im} RI - k_{iSRCa} Ca_{jct} R) - (k_{oSRCa} Ca_{jct}^2 R - k_{om} O) \\ \frac{dO}{dt} = (k_{oSRCa} Ca_{jct}^2 R - k_{om} O) - (k_{iSRCa} Ca_{jct} O - k_{im} I) \\ \frac{dI}{dt} = (k_{iSRCa} Ca_{jct} O - k_{im} I) - (k_{om} I - k_{oSRCa} Ca_{jct}^2 RI) \\ \frac{dRI}{dt} = (k_{om} I - k_{oSRCa} Ca_{jct}^2 RI) - (k_{im} RI - k_{iSRCa} Ca_{jct} R) \end{array} \right. \quad (2.55)$$

Il inclut les nouveaux éléments suivants :

- un compartiment sub-sarcolemme en plus des compartiments jonction et cytosole pour permettre aux protéines au niveau de la membrane d'être sensible aux concentrations d'ions qui diffèrent de celles du cytosole.
- utilisation de paramètres réalistes dans la description du mécanisme de stockage du calcium par les tampons.
- une pompe de calcium réversible au niveau du RS.
- un modèle de largage de calcium du RS tenant compte des deux fonctions d'inactivation et d'adaptation ainsi que du rôle important de la charge en calcium du RS.

2.3 Exemples de modèles réduits de membrane

Les modèles réduits de membrane sont issus des schémas réductionnels qui utilisent les différentes échelles de temps intervenant dans la dynamique et l'importance relative des variables. Ainsi, ils permettent une analyse géométrique dans le plan de phase conduisant à une bonne compréhension de la dynamique. Par ailleurs, ils permettent de reproduire, en plus de la propriété essentielle d'excitabilité, certaines propriétés qualitatives et quantitatives de la membrane des cellules cardiaques ; l'allure du potentiel d'action cardiaque, l'activité rythmique et la courbe de restitution.

Dans cette partie, nous allons rappeler, dans l'ordre chronologique, cinq modèles ; deux à courants ioniques et trois phénoménologiques. Chacun d'entre eux a des avantages et des inconvénients. Cependant, ils ont tous contribué à l'étude et à la compréhension des phénomènes de propagation de potentiel d'action.

2.3.1 Modèle de FitzHugh-Nagumo

Au-delà des simulations numériques, l'étude du modèle d'Hodgking-Huxley (HH) se révèle difficile. Cette difficulté provient de la dimension de l'espace des phases. La lecture phénoménologique des équations de HH proposée par FitzHugh-Nagumo (FHN) conduit à une description de l'activité électrique de la membrane d'une cellule cardiaque isolée à l'aide des équations suivantes [Fit61, NAY62]

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = c(v - v^3/3 + h + I_{stim}(t)) \\ \frac{dh}{dt} = -(v - a + bh)/c \end{cases} \quad (2.56)$$

où $1 - 2b/3 < a < 1$, $0 < b < 1$, $b < c^2$, v est le potentiel membranaire, h une variable, dite de recouvrement et I_{stim} une entrée de stimulation de type échelon. L'intérêt de ce modèle est de permettre une description qualitative du modèle de HH tout en se prêtant à une analyse géométrique dans le plan de phase. De plus, l'utilisation des résultats classiques sur les systèmes en dimension deux est rendue possible.

La dynamique de la variable v est qualifiée rapide tandis que celle de la variable h est qualifiée lente (exceptée au voisinage de la nullcline v). Les équations des nullclines v et h pour le système (2.56) sont définies par,

$$h = -v + v^3/3 - I_{stim}(t) \quad (2.57)$$

$$h = (a - v)/b \quad (2.58)$$

Considérons une donnée initiale $(v(0), h(0))$ pour laquelle $\dot{v} \neq 0$. La première composante du champ de vecteurs est alors très grande et la deuxième composante peut être considérée comme nulle en première approximation. Ceci conduit au fait que la solution est très proche d'un segment de droite parallèle à $h = 0$ parcouru à très grande vitesse. Cette dynamique persiste jusqu'à ce que la solution percute la nullcline v . Sur cette nullcline, la dynamique lente devient prépondérante et fait lentement remonter la solution le long de la branche. Arrivée à un certain point (seuil d'excitabilité), la dynamique lente devient négligeable et la dynamique rapide prend le dessus et ramène brutalement la solution en sens contraire suivant un segment de droite à nouveau parallèle à l'axe $h = 0$ jusqu'à ce qu'elle percute la branche stable de la nullcline v . Une fois sur la nullcline, la dynamique

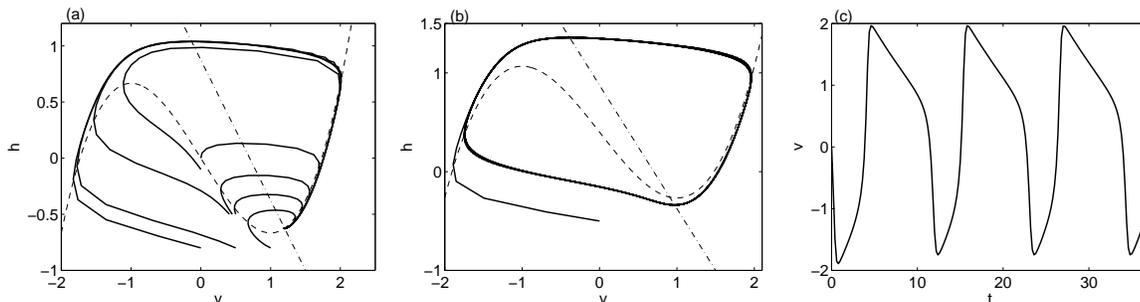


FIG. 2.3.1 – Représentation, dans le plan de phase (v, h) , de deux régimes caractéristiques du modèle de FitzHugh-Nagumo (2.56). Nous avons représenté, pour chaque graphique, la nullcline v (courbe en N) et la nullcline h (droite). Ces figures indiquent : (a) un régime excitable (les paramètres sont $a = 0.7$, $b = 0.8$, $c = 3$, $I_{stim} = 0$), (b) un régime périodique donné par le cycle limite stable ($a = 0.7$, $b = 0.8$, $c = 3$, $I_{stim} = -0.4$). (c) : Tracés du potentiel d'action dans le cas du régime périodique.

lente ramène doucement la solution vers le point initial dans le cas du régime périodique (FIG. 2.3.1b) ou vers le point d'équilibre stable dans le cas excitable (FIG. 2.3.1a).

Par ailleurs, le modèle de FitzHugh-Nagumo est également représenté par les équations suivantes, qui sont obtenues en utilisant un changement de variables (cf. Chapitre 4).

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = f(v) - h + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = bv - \gamma h \end{cases} \quad (2.59)$$

où $f(v) = v(a - v)(v - 1)$, $0 < a < 1$, $b > 0$ et $\gamma \geq 0$. Les travaux portant sur l'étude de ces équations sont considérables et nous invitons le lecteur à consulter les références données dans [KS98] et [Mur89].

Les équations des nullclines v et h pour le système (2.59) sont définies par,

$$h = f(v) + I_{stim}(t) \quad (2.60)$$

$$h = b/\gamma v \quad (2.61)$$

La fonction f joue un rôle fondamental puisqu'elle détermine l'excitabilité du système dans le sens où, pour h dans son état de repos $h = h_\infty$ (une droite), le système $\dot{v} = f(v, h_\infty)$ admet trois états stationnaires : un état de repos stable et un état excité stable, séparé par un état instable jouant le rôle de seuil. h_∞ assure la stabilité globale de l'état de repos (FIG. 2.3.2a) ou sa déstabilisation (FIG. 2.3.2b) ou encore la persistance de la bistabilité (FIG. 2.3.2c). Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres comportements peuvent apparaître.

D'un point de vue physiologique, le modèle de FHN (Eq. 2.56 ou 2.59) reproduit deux éléments essentiels de la dynamique d'une membrane cellulaire cardiaque, l'excitabilité et les oscillations, dont une représentation graphique est donnée en FIG. 2.3.1a ou 2.3.2a et 2.3.1b ou 2.3.2b, respectivement. La transition entre ces deux régimes utilise le courant injecté, noté I_{stim} , comme paramètre de bifurcation. Les oscillations apparaissent au travers d'une bifurcation de Hopf [BG97].

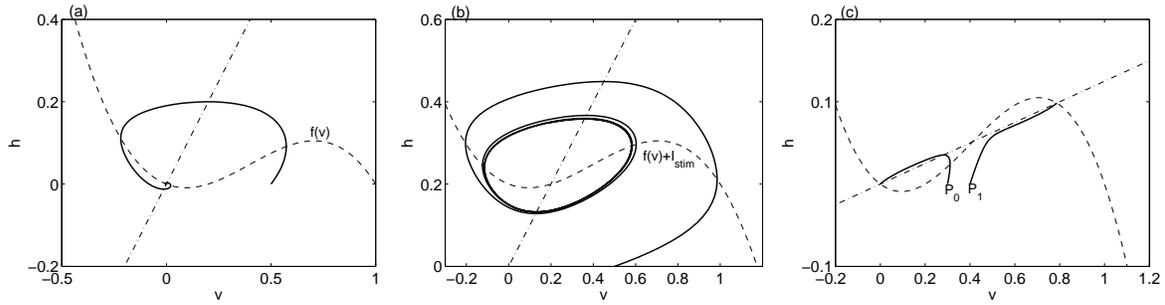


FIG. 2.3.2 – Représentation, dans le plan de phase (v, h) , de trois régimes caractéristiques du modèle de FitzHugh-Nagumo (2.59). Nous avons représenté, pour chaque graphique, la nullcline v (courbe en S) et la nullcline h (droite). Nous avons tracé, figures (a) et (b), une solution de valeur initiale $(0.5, 0)$ et en (c) deux solutions de valeurs initiales $P_0 = (0.3, 0)$ et $P_1 = (0.4, 0)$. Ces figures indiquent : (a) un régime excitable (les paramètres sont $a = 0.2$, $b = \text{gamma} = 0.1$, $I_{stim} = 0$), (b) un régime périodique donné par le cycle limite stable ($a = 0.2$, $b = \text{gamma} = 0.1$, $I_{stim} = 0.2$) et (c) un régime bistable ($a = 0.2$, $b = 0.1$, $\text{gamma} = 0.8$, $I_{stim} = 0$).

2.3.2 Modèle de van Capelle-Durrer

Le modèle de van Capelle-Durrer (vCD) consiste en deux équations différentielles ordinaires, qui décrivent la dynamique du potentiel membranaire v et de la variable de porte h [vCD80],

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -(I_1(v) + (1 - h)(I_0(v) - I_1(v)) + I_{stim}(t))/C \\ \frac{dh}{dt} = (h_\infty(v) - h)/\tau \end{cases} \quad (2.62)$$

Les deux courants I_0 et I_1 représentent les courants entrant et sortant d'une cellule de capacité membranaire C . Ils correspondent aux courants de sodium et potassium respectivement. I_{stim} est un courant de stimulation de type train d'impulsions (courant injecté par microélectrode par exemple).

En posant $f(v) = I_0(v) - I_1(v)$ et $g(v) = I_1(v)$, le modèle de vCD s'écrit

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -(g(v) + (1 - h)f(v) + I_{stim}(t))/C \\ \frac{dh}{dt} = (h_\infty(v) - h)/\tau \end{cases} \quad (2.63)$$

Où $f(v)$ est une fonction composée d'une cubique centrale entre deux lignes droite, $g(v)$ et $h_\infty(v)$ sont des fonctions linéaires par morceaux. Elles sont définies comme suit (voir le tableau (2.2) pour les valeurs des paramètres) [LLMJ90],

$$f(v) = \begin{cases} q_{if1} + a_{f1}(v - v_{f1}) & \text{si } v < v_{f1} \\ q_{it1} + a(v - v_{t1} - b)(v - v_{t1})^2 & \text{si } v_{f1} \leq v \leq v_{f2} \\ a_{f2}(v - v_{na}) & \text{si } v > v_{f2} \end{cases}$$

$$g(v) = \begin{cases} a_{g1}(v - v_k) - sp12 & \text{si } v < v_{g1} \\ q_{ig1} + a_{g2}(v - v_{g1}) - sp12 & \text{si } v_{g1} \leq v \leq v_{g2} \\ q_{ig2} + a_{g3}(v - v_{g2}) - sp12 & \text{si } v > v_{g2} \end{cases}$$

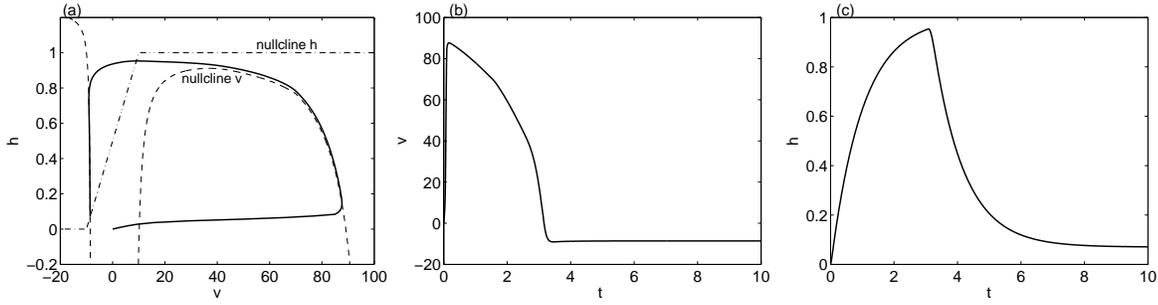


FIG. 2.3.3 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (2.63) en réponse à un stimulus d'amplitude 500 et de durée 0.1 u.t.. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable de porte en fonction du temps, en réponse au même stimulus.

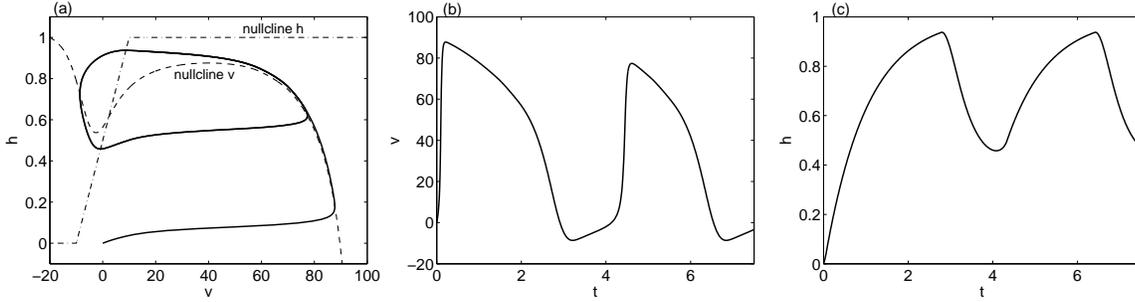


FIG. 2.3.4 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (2.63) pour le régime périodique ($I_{stim} = 0$). (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable de porte en fonction du temps.

$$h_{\infty}(v) = \begin{cases} 0 & \text{si } v < -v_h \\ 0.5(v/v_h + 1) & \text{si } -v_h \leq v \leq v_h \\ 1 & \text{si } v > v_h \end{cases}$$

Comportement asymptotique

Le comportement qualitatif des solutions, dans le plan de phase, est complètement déterminé à l'aide des nullclines v et h .

En posant $I_{stim}(t) = 0$ et pour $f(v) \neq 0$, la nullcline v est définie par,

$$h = 1 + \frac{g(v)}{f(v)} \quad (2.64)$$

La nullcline h est définie par,

$$h = h_{\infty}(v) \quad (2.65)$$

Les figures 2.3.3a et 2.3.4a représentent, dans le plan de phase (v, h) , les nullclines et une trajectoire du potentiel d'action solution de l'équation (2.63) dans le cas du régime excitable et périodique respectivement. Dans le cas du régime excitable, il y a un seul point d'équilibre stable. Les trajectoires, après avoir parcouru une grande excursion dans le plan de phase matérialisant un potentiel d'action, tendent vers le point d'équilibre attracteur.

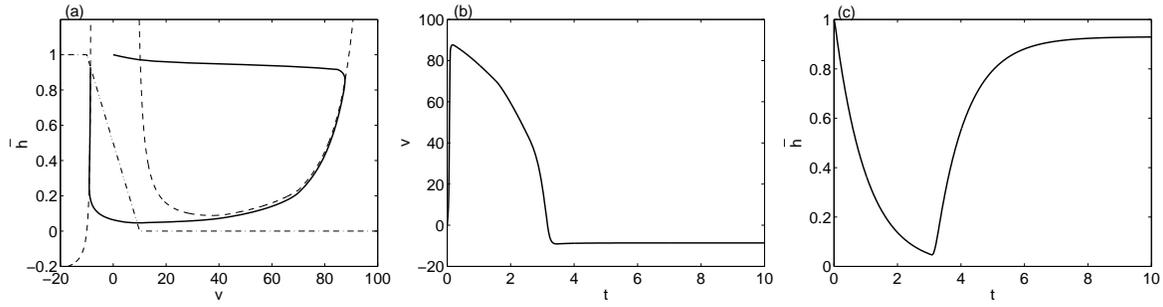


FIG. 2.3.5 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, \bar{h}) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (2.66) en réponse à un stimulus d'amplitude 500 et de durée 0.1 u.t.. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable de porte en fonction du temps, en réponse au même stimulus.

Dans le cas du régime périodique, on constate la disparition du point d'équilibre stable et l'apparition d'un point d'équilibre instable. Les trajectoires ne tendent pas vers le point d'équilibre instable mais l'encerclent formant ainsi un cycle limite stable. La transition entre ces deux régimes utilise le paramètre, noté q_{it1} , comme paramètre de bifurcation. Les oscillations apparaissent au travers d'une bifurcation de Hopf [LLMJ90].

La variable h varie entre 0 (porte ouverte) et 1 (porte fermée). En effectuant le changement de variable $\bar{h} = 1 - h$, afin d'obtenir un comportement physiologique pour la porte, le modèle de vCD devient,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -(g(v) + \bar{h}f(v) + I_{stim}(t))/C \\ \frac{dh}{dt} = (1 - h_{\infty}(v) - \bar{h})/\tau \end{cases} \quad (2.66)$$

Les équations des nullclines v et \bar{h} sont définie par (où $I_{stim}(t) = 0$ et $f(v) \neq 0$),

$$\bar{h} = \frac{g(v)}{f(v)} \quad (2.67)$$

$$\bar{h} = 1 - h_{\infty}(v) \quad (2.68)$$

Le modèle de vCD (Eq. 2.66) a, dans le cas du régime excitable, un comportement qualitatif équivalent à celui du modèle de Mitchell-Schaeffer ; les deux modèles à courants ioniques ont, dans le plan de phase, des trajectoires et des courbes de nullclines très semblables (voir FIG. 2.3.5 et 2.3.12). De plus, ils sont, tous les deux, caractérisés par un seul attracteur stationnaire.

2.3.3 Modèle de Aliev-Panfilov

Le modèle d'Aliev-Panfilov (AP) consiste en deux équations différentielles ordinaires, qui décrivent la dynamique du potentiel membranaire v et de la variable de recouvrement h [AP96],

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -kv(v - a)(v - 1) - vh + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = \varepsilon(v, h)(-h - kv(v - a - 1)) \end{cases} \quad (2.69)$$

avec $\varepsilon(v, h) = \varepsilon_0 + \mu_1 h / (v + \mu_2)$, et I_{stim} une entrée de stimulation de type train d'impulsions.

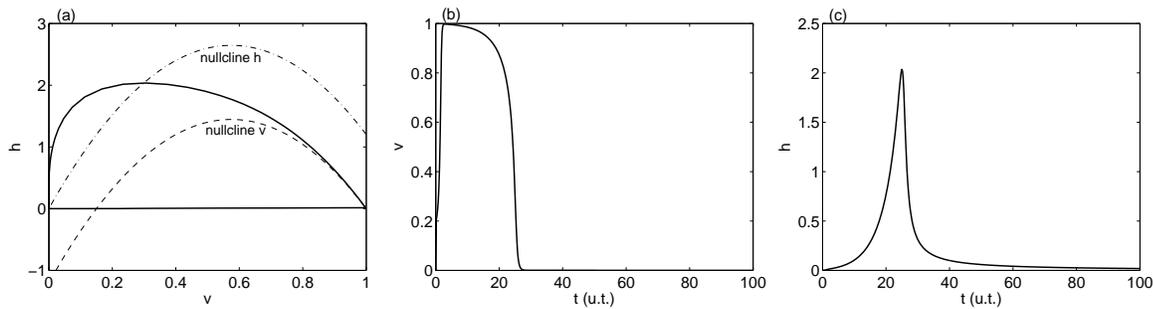


FIG. 2.3.6 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (2.69) en réponse à un stimulus d'amplitude 2 et de durée 0.1 u.t.. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable de recouvrement respectivement en fonction du temps, en réponse au même stimulus.

Les variables v , h et t sont adimensionnées. Les valeurs physiologiques du potentiel membranaire et les valeurs réelles du temps sont obtenues en utilisant les changements de variables suivants,

$$V [mV] = 100v - 80, \quad t [ms] = 12.9t [u.t.] \quad (2.70)$$

où -80 mV représente le potentiel de repos (V_{repos}), et 100 mV l'amplitude du potentiel d'action.

Comportement asymptotique

Les variables v et h ont des dynamiques rapide et lente respectivement. Leur comportement asymptotique est complètement déterminé à l'aide des nullclines correspondantes. En posant $I_{stim}(t) = 0$ et pour $v \neq 0$, la nullcline v est définie par,

$$h = -k(v - a)(v - 1) \quad (2.71)$$

En supposant $\varepsilon(v, h) > 0$, la nullcline h est définie par,

$$h = -kv(v - a - 1) \quad (2.72)$$

La fonction $\varepsilon(v, h)$ n'intervient pas dans la définition de la nullcline h , car elle est seulement utilisée pour ajuster la courbe de restitution aux résultats expérimentaux, à travers les deux paramètres μ_1 et μ_2 .

Comme le montre la figure 2.3.6, les deux nullclines sont pratiquement en parallèle dans tout le plan de phase (v, h) . Les branches de la nullcline v sont complètement définies dans la région du plan de phase $v > 0$, ceci permet d'éviter l'hyper-repolarisation qui se produit dans le modèle de FHN (FIG. 2.3.1a).

Courbe de restitution

Le modèle de AP permet de représenter une courbe de restitution qui colle bien aux résultats expérimentaux obtenus par Elharrar et Surawicz pour les cellules myocardiques

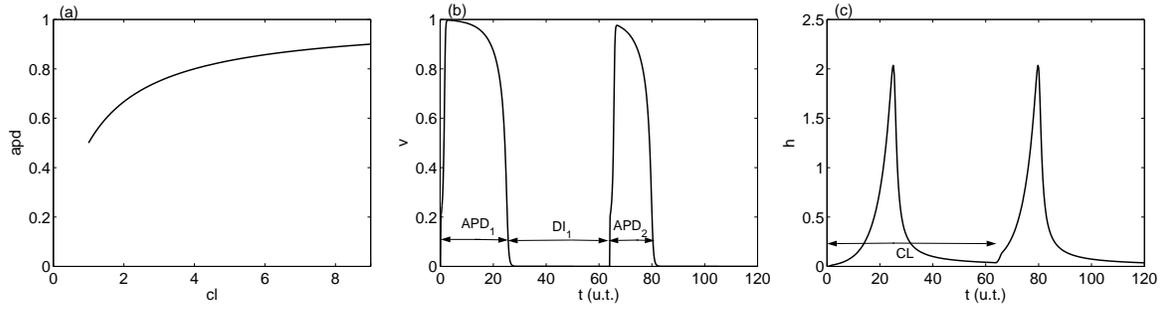


FIG. 2.3.7 – (a) : Courbe de restitution approchée par le modèle d'Aliev-Panfilov (Eq. 2.74). (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable de recouvrement respectivement en fonction du temps, en réponse à une séquence de deux stimuli.

canines [ES83]. Cette courbe de restitution vérifie la relation suivante entre la durée du potentiel d'action (APD) et la période de stimulation (CL) :

$$APD = \frac{CL}{k_1 CL + k_2} \quad (2.73)$$

En utilisant le changement de variables $apd = APD/APD_1$ et $cl = CL/APD_1$, où APD_1 est la durée du potentiel d'action en réponse à un seul stimulus. La relation précédente est transformée en une équation de droite,

$$1/apd = k_1 + k_2/cl \quad (2.74)$$

Le paramètre k_2 , qui représente la pente de la droite, est responsable des propriétés de restitution dans le cas de petites périodes de stimulation. k_1 traduit les propriétés de restitution dans le cas de grandes périodes de stimulation. Leurs valeurs numériques sont $k_1 = 1.016$ et $k_2 = 1.059$.

2.3.4 Modèle de Ventura et al.

Le modèle de Ventura et al. (VMD) représente un modèle générique pour les systèmes excitables à deux variable d'état, car il permet d'exhiber les deux classes (I et II) des régimes excitables rencontrés dans la littérature [VMD02]. La classe I correspond à une bifurcation nœud-col sur cercle invariant à travers laquelle l'état de repos disparaît laissant la place à un régime oscillatoire (cycle limite) résultant de la collision du col et du nœud stable. La classe II correspond a une bifurcation de Hopf, à travers laquelle l'état de repos perd sa stabilité donnant naissance à un régime oscillatoire représenté par une orbite périodique. Le modèle consiste en le système d'équations différentielles ordinaires suivant où la variable v représente le potentiel membranaire,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = h \\ \frac{dh}{dt} = \mu_0 + \mu_1 v + \mu_2 h + \frac{1}{\varepsilon} v h - v^2 h - v^3 \end{cases} \quad (2.75)$$

Afin de reproduire ces deux régimes d'excitabilité, le modèle (Eq. 2.75) est construit à partir de deux modèles issus de la littérature ; le modèle introduit dans [EMG98] et le

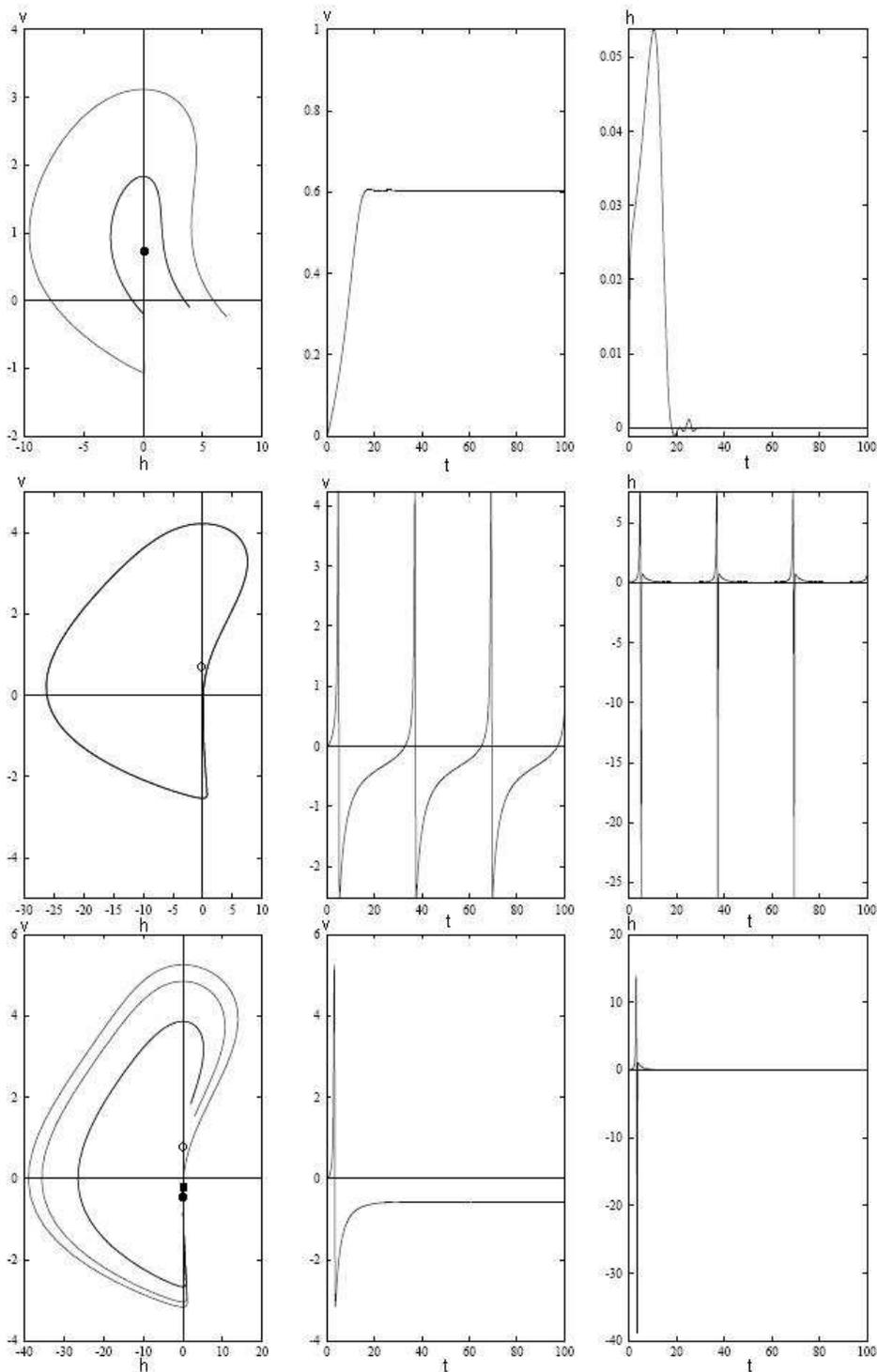


FIG. 2.3.8 – Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des trajectoires solutions du système (2.75) et les tracés des variables d'état en fonction du temps pour $\mu_1 = 0.2$ et $\mu_2 = -4$, $\mu_1 = 0.2$ et $\mu_2 = -1$, $\mu_1 = 0.5$ et $\mu_2 = 0$ du haut vers le bas. Les cercles pleins (resp. creux) représentent des points d'équilibre stables (resp. instables), le carré représente un col.

modèle décrit dans [AP90]. Le premier modèle, donné par le système d'équations différentielles ci-dessous, permet de reproduire un comportement qualitatif qui exhibe trois points d'équilibre ; un stable, un instable et un col. Dans ce modèle, le régime oscillatoire a lieu grâce à la collision du point d'équilibre stable avec le col à travers une bifurcation nœud-col sur cercle invariant. La variété stable du col agit en tant que seuil pour les perturbations du nœud attracteur, ceci est caractéristique du régime d'excitabilité de classe I.

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = h \\ \frac{dh}{dt} = \varepsilon_1 + v - h + vh + \varepsilon_2 v^2 - v^3 \end{cases} \quad (2.76)$$

Le second modèle (Eq. 2.77), représenté ci-dessous, correspond à la forme normale de Bogdanov-Takens d'ordre trois où les coefficients des termes quadratiques sont mis à zéro. Ce système à un unique point d'équilibre stable en $(v, h) = (0, 0)$ et permet d'exhiber en même temps un pli et une bifurcation de Hopf.

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = h \\ \frac{dh}{dt} = \frac{1}{\varepsilon}vh - v^2h - v^3 \end{cases} \quad (2.77)$$

Dans la figure 2.3.8, nous représentons les portraits de phase du système (Eq. 2.75) pour $\mu_0 = 0.1$ et $\varepsilon = 0.2$. Pour $\mu_1 = 0.2$ et $\mu_2 = -4$, le système exhibe un seul point d'équilibre stable vers lequel toutes les trajectoires convergent. En fixant μ_1 et en augmentant μ_2 , une bifurcation de Hopf se produit donnant naissance à un comportement oscillatoire (excitabilité de classe II). Ce régime oscillatoire est interrompu par une bifurcation nœud-col sur cercle invariant qui se produit lorsqu'on augmente μ_1 . Dans ce cas, le système exhibe trois points d'équilibre ; un stable, un instable et un col (excitabilité de classe I).

Alors, on distingue trois situations différentes (FIG. 2.3.8), la première situation correspond à l'existence d'un point d'équilibre stable, la deuxième à l'existence d'un cycle limite stable et un point d'équilibre instable et la troisième situation à l'existence de trois points d'équilibre ; un stable, un instable et un col.

Le modèle de VMD est capable de reproduire des allures de potentiels membranaires réalistes à partir soit de données expérimentales soit d'un signal de potentiel produit par un autre système excitable [VMD02]. Le processus d'identification utilise la forme générale suivante,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = h \\ \frac{dh}{dt} = A + Bv + Ch + Dvh - Ev^2h - Fv^3 \end{cases} \quad (2.78)$$

2.3.5 Modèle de Mitchell-Schaeffer

Le modèle de Mitchell-Schaeffer (MS) consiste en deux équations différentielles ordinaires, qui décrivent la dynamique du potentiel membranaire* v et de la variable de porte†

*La variable v est adimensionnée et varie entre 0 et 1. Il faut utiliser le changement de variable $V [mV] = v_{min} + v(v_{max} - v_{min})$ pour retrouver des valeurs physiologiques du potentiel membranaire, prendre par exemple, $v_{min} = -70 mV$ et $v_{max} = 30 mV$.

†La variable h est adimensionnée et varie entre 0 (porte fermée) et 1 (porte ouverte).

h [MS03] [CS06],

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_{in}} h v^2 (1 - v) - \frac{v}{\tau_{out}} + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & \text{si } v < v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}} & \text{si } v > v_{gate} \end{cases} \end{cases} \quad (2.79)$$

Ils est caractérisé par trois courants I_{in} , I_{out} et I_{stim} qui représentent les courants entrant, sortant et de stimulation respectivement, tel que :

- I_{in} caractérise tous les courants qui tendent à dépolariser la membrane (principalement du sodium et du calcium), il est défini par $I_{in} = \frac{hC(v)}{\tau_{in}}$. Où la fonction cubique $C(v) = v^2(1 - v)$ décrit le caractère voltage-dépendant du courant entrant et qui découle, sous une forme modifiée, du modèle de Fenton-Karma[‡] [FK98] (qui, lui même, découle d'une simplification du modèle de Beeler-Reuter [BR77] ou de Luo-Rudy-I [LR91]). Ce courant est contrôlé par la porte et son intensité est pondérée par la constante de temps τ_{in} qui correspond à durée de la phase de dépolarisation.
- I_{out} caractérise tous les courants qui tendent à repolariser la membrane (principalement du potassium), il est défini par $I_{out} = -\frac{v}{\tau_{out}}$. Ce courant n'est pas contrôlé par la porte et son intensité est pondérée par la constante de temps τ_{out} qui correspond à la durée de la phase de repolarisation finale.
- I_{stim} caractérise un courant externe de type train d'impulsions.

La dynamique de la variable de porte dépend du potentiel de seuil v_{gate} , et de deux constantes de temps τ_{close} et τ_{open} qui correspondent aux durées des phases de plateau (période réfractaire absolue) et de repos (période réfractaire relative) respectivement.

Comportement asymptotique

Selon l'hypothèse [MS03] : $\tau_{in} \ll \tau_{out} \ll \tau_{open}, \tau_{close}$, la dynamique de la variable v est plus rapide que celle de la variable h . Par ailleurs, l'allure des trajectoires dans le plan de phase (v, h) , et par conséquent, l'allure du potentiel d'action correspondante sont largement déterminées par les isoclines verticale ($dv/dt = 0$) et horizontale ($dh/dt = 0$), et de leurs intersections qui représentent les points d'équilibres.

En posant $I_{stim}(t) = 0$ et pour $v \neq 0$, nous utilisons l'équation de l'isocline verticale pour calculer h en fonction de v ,

$$h = \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \frac{v}{C(v)} = \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \frac{1}{v(1-v)} \quad (2.80)$$

Pour v en fonction de h ,

$$v = v_{\pm}(h) = \frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{1}{4} - \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} h^{-1}} \quad (2.81)$$

Notons que dv/dt est positive pour $v_-(h) < v < v_+(h)$ et négative pour $v < v_-(h)$ ou $v > v_+(h)$. La valeur minimum de h , qui satisfait les équations (2.80) et (2.81) de la nullcline v , est défini par $h_{min} = 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}$.

En utilisant l'équation de l'isocline horizontale, nous calculons la nullcline h

[‡]Le modèle de Fenton-Karma comporte trois variables d'état, le potentiel membranaire et deux variables de porte. Il comprend trois courants, qui correspondent grossièrement au sodium, calcium et potassium et reproduit quantitativement le comportement de restitution des modèles plus physiologiques.

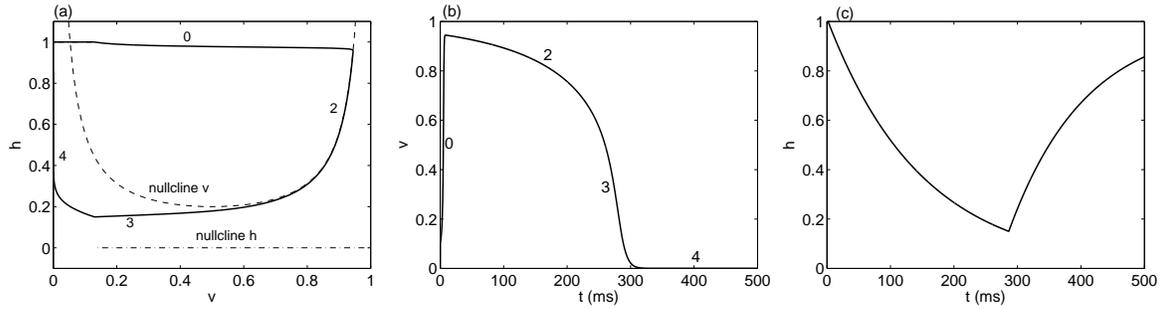


FIG. 2.3.9 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (4.1) en réponse à un courant de stimulation d'amplitude 1 et de durée 0.1 ms ($v_{stim} = 0.1$). Les quatre phases du potentiel d'action sont numérotées. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte respectivement en fonction du temps, en réponse au même stimulus.

$$h = \begin{cases} 1 & \text{si } v < v_{gate} \\ 0 & \text{si } v > v_{gate} \end{cases} \quad (2.82)$$

Réponse à un stimulus

A partir de l'équilibre stable[§] $(v, h) = (0, 1)$, un courant de stimulation est appliqué pour augmenter le potentiel. Considérant que la durée du stimulus est petite par rapport à τ_{in} , alors le potentiel augmente à la valeur

$$v_{stim} \approx \int I_{stim}(t) dt \quad (2.83)$$

et les variations de h peuvent être négligées.

De plus, prendre $v_{stim} > v_-(1)$, signifie que l'état $(v_{stim}, 1)$, qui suit immédiatement la stimulation, se trouve entre les deux branches de la nullcline v (Eq. 2.81) tel que $dv/dt > 0$. Ceci permet au stimulus d'augmenter le potentiel membranaire au-delà du seuil d'excitabilité conduisant ainsi à la génération d'un potentiel d'action.

Pour décrire le décours d'un potentiel membranaire au cours du temps, nous distinguons quatre phases numérotées de 1 à 4. Les phases 1, 2 et 3 appartiennent au potentiel d'action, la phase 4 au potentiel de repos (voir FIG. 2.3.12).

phase 0 : Après la stimulation, I_{in} domine I_{out} , et le potentiel augmente rapidement jusqu'à atteindre la valeur de la nullcline $v = v_+(1)$. Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{in} et les variations de h , durant ce temps, sont négligeables. C'est la phase de dépolarisation.

phase 2 : La porte se ferme ($v > v_{gate}$), le potentiel suit son parcours sur la nullcline v , ce qui traduit une balance entre le courant entrant et le courant sortant, donc $v(t) = v_+(h(t))$. Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{close} . C'est la phase de repolarisation lente.

[§]Voir le chapitre 5 pour une analyse détaillée des comportements asymptotiques.

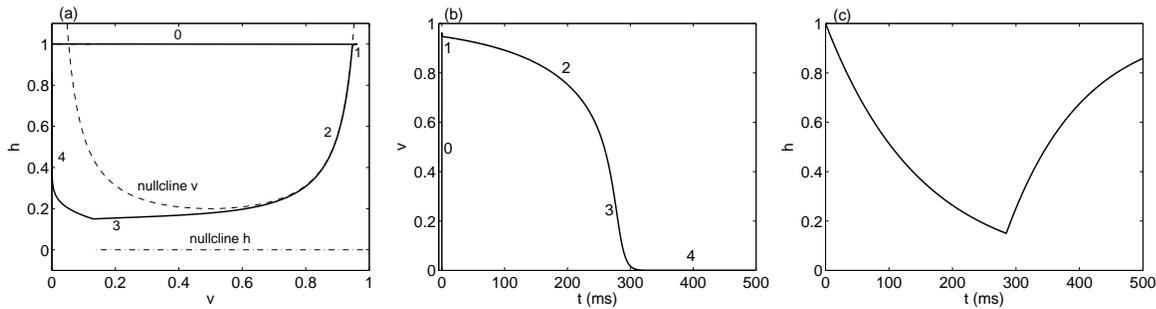


FIG. 2.3.10 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (4.1) en réponse à un courant de stimulation d'amplitude 9.46 et de durée 0.1 ms ($v_{stim} = 0.946$). Les cinq phases du potentiel d'action sont numérotées. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte respectivement en fonction du temps, en réponse au même stimulus.

phase 3 : Lorsque la variable de porte atteint la valeur h_{min} , la solution décroît en-dessous de la nullcline v . Par conséquent, I_{out} domine I_{in} et le potentiel décroît vers le potentiel de repos $v = 0$. Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{out} . C'est la phase de repolarisation finale.

phase 4 : Le potentiel garde des valeurs faibles et la porte se reactive lentement. Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de τ_{open} . C'est la phase du potentiel de repos.

Certains décours des potentiels d'action cardiaques physiologiques comportent 5 phases (selon les tissus cardiaques), les quatre précédentes et la phase de repolarisation rapide, qui se produit juste après la phase de dépolarisation. Dans le modèle de MS, cette phase, numérotée 1, peut être représentée dans le cas particulier où $v_-(1) \ll v_{stim} \approx v_+(1)$. Durant cette phase $v(t) > v_+(1)$, le potentiel diminue rapidement ($dv/dt < 0$). Cette phase a lieu à l'échelle de temps de l'ordre de $\tau_{in} - \Delta t_{stim}$, avec Δt_{stim} durée du courant de stimulation (voir FIG. 2.3.11).

Courbe de restitution

Le modèle de MS permet d'exprimer une formule explicite pour la courbe de restitution, elle est définie par

$$APD_{n+1} = F(DI_n) = \begin{cases} \tau_{close} \ln \left(\frac{1 - (1 - h_{min}) e^{-\frac{DI_n}{\tau_{open}}}}{h_{min}} \right), & n \in \mathbb{N}^* \quad \text{si } DI_n > DI_{seuil} \\ 0 & \text{si } DI_n < DI_{seuil} \end{cases} \quad (2.84)$$

et $APD_1 = APD_{max} = \tau_{close} \ln \left(\frac{1}{h_{min}} \right)$.

APD_1 représente la plus longue durée du potentiel d'action, elle est approximativement égale à la durée de la phase 2 et elle correspond au temps nécessaire à la variable h pour décroître depuis sa valeur initiale $h = 1$ à la valeur $h = h_{min}$ conformément à l'équation différentielle ordinaire qui décrit sa dynamique pour $v > v_{gate}$ (Eq. 4.1).

DI_{seuil} , la valeur minimum de DI , correspond au temps nécessaire à la variable h , qui

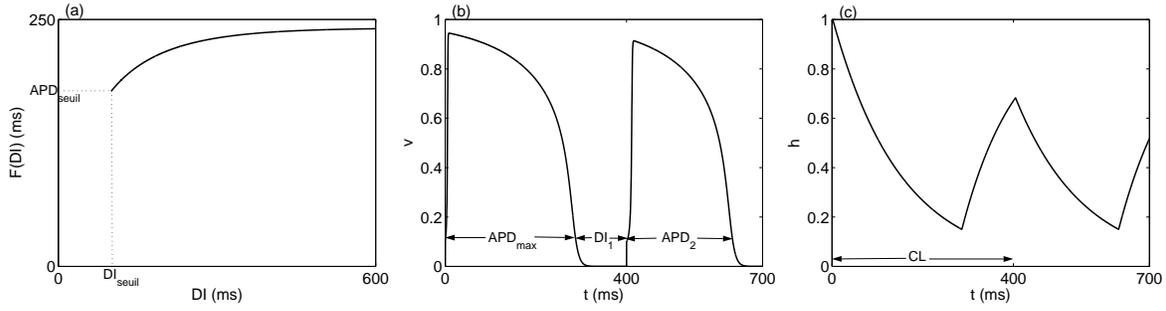


FIG. 2.3.11 – (a) : Courbe de restitution dérivée du modèle de MS. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte respectivement en fonction du temps, en réponse à une séquence de deux stimuli ($v_{stim} = 0.1$).

vaut initialement h_{min} , pour atteindre la valeur h_{seuil} , elle est définie par

$$DI_{seuil} = \tau_{open} \ln \left(\frac{1 - h_{min}}{1 - h_{seuil}} \right) \quad (2.85)$$

La valeur minimum d'APD correspondante est,

$$APD_{seuil} = \tau_{close} \ln \left(\frac{h_{seuil}}{h_{min}} \right) \quad (2.86)$$

où $h_{seuil} = \frac{h_{min}}{4v_{stim}(1-v_{stim})}$, est la valeur de la variable h au-delà de laquelle ($h(CL) > h_{seuil}$), pour un v_{stim} donné, un potentiel d'action est engendré.

La courbe de restitution (Eq. 2.84) est semblable à la courbe de restitution exponentielle généralement utilisée [GWSG84], définie par

$$APD_{n+1} = F(DI_n) = a - be^{-DI_n/c}, \quad n \in \mathbb{N} \quad (2.87)$$

Dans la limite d'un DI grand et en utilisant l'approximation $\ln(1+z) \approx z$ pour z petit, l'équation (2.84) prend la form précédente, tel que $a = APD_{max}$, $b = \tau_{close}(1 - h_{min})$, et $c = \tau_{open}$. Cependant, les équations (2.84) et (2.87) sont considérablement différentes dans la limite d'un DI petit.

Le Modèle de MS revisité par Keener

Le modèle de MS a été reconsidéré par Keener [Kee], afin de le rendre compatible avec les modèles physiologiques du point de vue formulation des équations mathématiques. Il s'ensuit le modèle suivant,

$$\begin{cases} C_m \frac{dv}{dt} = g_{Na} h m^2(v)(v_{Na} - v) + g_K(v_K - v) + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = a_h(v)(1 - h) - b_h(v)h \end{cases} \quad (2.88)$$

où,

$$m(v) = \begin{cases} 0 & \text{si } v < 0 \\ v & \text{si } 0 < v < 1 \\ 1 & \text{si } v > 1 \end{cases} \quad (2.89)$$

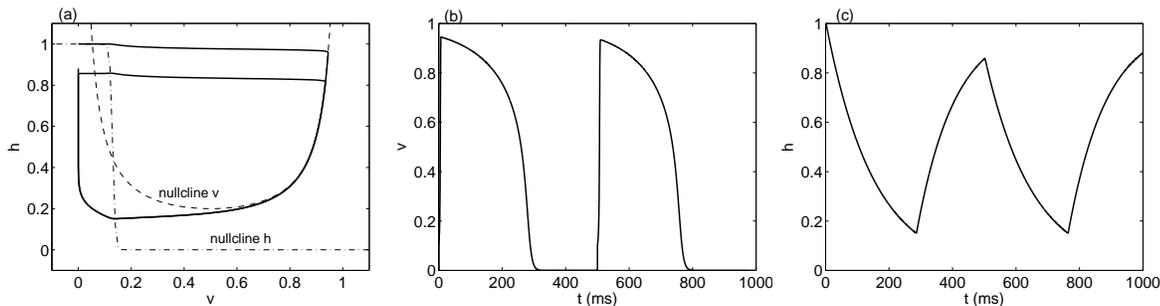


FIG. 2.3.12 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des nullclines et d'une trajectoire solution du système (2.88) adapté au modèle de MS. (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte respectivement, en fonction du temps.

Les équations des nullclines v et h sont définies par ($I_{stim} = 0$),

$$h = \frac{g_K}{g_{Na} m^2(v)(v_{Na} - v)} \quad (2.90)$$

$$h = \frac{a(v)}{a(v) + b(v)} \quad (2.91)$$

Pour retrouver le modèle de MS d'origine (Eq. 4.1) à partir du modèle précédent (Eq. 2.88), il suffit de prendre $\frac{g_{Na}}{C_m} = \frac{1}{\tau_{in}}$, $\frac{g_K}{C_m} = \frac{1}{\tau_{out}}$, $v_{Na} = 1$, $v_K = 0$ et $f(v) = \frac{1}{2}(1 + \tanh(k(v - v_{gate})))$ tel que

$$a(v) = \frac{1 - f(v)}{\tau_{open} + (\tau_{close} - \tau_{open})f(v)}, \quad b(v) = \frac{f(v)}{\tau_{open} + (\tau_{close} - \tau_{open})f(v)} \quad (2.92)$$

pour $k \rightarrow \infty$, le modèle (Eq. 2.88) se réduit exactement au modèle de MS.

2.3.6 Etude comparative

Les modèles réduits de membrane cardiaque à deux variables d'état, que nous venons de décrire, ont tous des avantages et des inconvénients. Le modèle de FHN qui décrit bien les phénomènes d'excitabilité, ne permet pas de représenter des allures de potentiels d'action physiologiques. Le modèle de vCD qui permet de représenter les potentiels d'action des cellules cardiaques pacemaker (PM) et non-pacemaker (NPM), n'est pas approprié pour résoudre les problèmes inverses. Le modèle de AP qui permet d'améliorer l'allure du potentiel d'action de FHN et de retrouver certaines propriétés quantitatives telle que la courbe de restitution, utilise une paramétrisation Ad-hoc difficile à interpréter. Le modèle de VMD qui permet d'exhiber toutes les classes d'excitabilité, représente un modèle purement phénoménologique car il est construit à partir de deux champs de vecteurs permettant au système d'exhiber un seul point d'équilibre stable qui résulte de la disparition d'un cycle limite et de trois points d'équilibre. Le modèle de MS qui est à la fois assez complexe pour reproduire la courbe de restitution, et assez simple pour que son comportement puisse être analysé analytiquement, est dédié uniquement à reproduire les potentiels d'action des cellules cardiaques non-pacemaker. D'autres éléments de comparaison sont illustrés dans le tableau (2.1).

Propriétés des modèles	FHN	vCD	AP	VMD	MS
Nombre de variables d'état	2	2	2	2	2
Nombre de paramètres	4	22	4	4	5
Simplicité des équations	✓	✗	✓	✓	✓
Approprié aux problèmes inverses	✓	✗	✓	✓	✓
Paramètres physiologiques	✗	✗	✗	✗	✓
Modèle à courants ioniques	✗	✓	✗	✗	✓
Variables physiologiques	✗	✓	✗	✗	✓
Allure de potentiel d'action physiologique	✗	✓	✓	✓	✓
Régime excitable	✓	✓	✓	✓	✓
Régime périodique	✓	✓	✗	✓	✗
Courbe de restitution	✗	✗	✓	✗	✓
Classe d'excitabilité	II	II	II	I et II	-

TAB. 2.1 – Table de comparaison des modèles réduits de membrane.

Modèle de vCD			Modèle de MS		
Paramètres	PM	NPM	Paramètres	PM	NPM
C	0.05	0.05	τ_{in}	-	0.3 ms
τ	1	1	τ_{out}	-	6 ms
v_{f1}	-14.28	-4.3	τ_{open}	-	120 ms
q_{if1}	-15.83	7.84	τ_{close}	-	150 ms
v_{f2}	60.24	43.75	v_{gate}	-	0.13
v_{t1}	-5	0			
a_{f1}	2	2			
a_{f2}	2.2406	1.7227			
			Modèle de AP		
q_{it1}	-7	12	Paramètres	PM	NPM
v_{na}	100	100	λ	-	0.15
v_{g1}	0	0	ε_0	-	0.002
q_{ig1}	2	5	μ_1	-	0.2
v_{g2}	70	70	μ_2	-	0.3
q_{ig2}	15	12	k	-	8
v_k	-10	-10			
sp_{12}	-2	0			
			Modèle de VMD		
a	0.0011	0.0035	Paramètres	PM	NPM
b	82.5	60	ε	0.2	0.2
v_h	10	10	μ_0	0.1	0.1
a_{g1}	0.2	0.5	μ_1	0.2	0.2
a_{g2}	0.1857	0.1	μ_2	-1	-4
a_{g3}	0.3125	0.35			

TAB. 2.2 – Table des paramètres.

En outre, nous constatons que le régime périodique est obtenu, que se soit dans le modèle de FHN ou dans le modèle de vCD, en transformant le point d'équilibre stable en un point d'équilibre instable permettant ainsi la formation d'un cycle limite stable. Cependant, bien que cette transformation s'effectue au travers d'un choix judicieux des valeurs de deux paramètres, notés I_{stim} dans le modèle de FHN et q_{it1} dans le modèle de vCD, utilisés comme paramètres de bifurcation et que les oscillations apparaissent au travers d'une bifurcation de Hopf, ces deux paramètres interviennent différemment dans les équations décrivant les deux modèles. D'un point de vue physiologique, I_{stim} apparaît comme un courant externe constant permanent qui ne dépend pas du potentiel membranaire par contre, le paramètre q_{it1} représente la densité d'un courant contrôlé par la porte. Enfin, contrairement à tous les autres modèles, le modèle de VMD permet d'exhiber des bifurcations de codimension 2.

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons porté notre attention sur certains modèles physiologiques et réduits de l'activité électrique cardiaque. En ce qui concerne les modèles physiologiques, d'une part, nous avons montré que ces derniers sont complexes, très coûteux en terme de nombre de variables d'état et qu'ils sont dédiés à représenter qu'un seul type de cellule cardiaque. D'autre part, nous nous sommes attardés dans la description du modèle d'Endresen et al., de ten Tusscher et al. et de Shannon et al., car ces trois modèles vont nous servir dans l'élaboration du modèle physiologique réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker présenté dans le chapitre suivant.

Les modèles réduits de membrane à deux variables d'état, décrits dans ce chapitre, sont très utiles car ils permettent d'établir une analyse géométrique dans le plan de phase. Les non-linéarités qu'ils comportent constituent la source principale de leur diversité dynamique ; le comportement périodique, qui correspond à la présence d'un cycle limite et le comportement excitable, qui correspond à la présence d'un attracteur stationnaire. Par ailleurs, bien qu'ils soient du même ordre, ces modèles n'ont pas les mêmes propriétés, alors on peut chercher à les représenter par un unique modèle qui tire profit des avantages de chacun d'entre-eux. En outre, d'après le tableau (2.1), nous pouvons constater que certains sont plus intéressants que d'autres. C'est le cas du modèle de MS ; qui représente un modèle à courants ioniques, simple, approprié aux problèmes inverses et assez complexe pour reproduire les propriétés de restitution. Cependant, il ne permet pas de reproduire le comportement périodique. Ceci fera l'objet du Chapitre 4.

Chapitre 3

Modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker

Sommaire

3.1	Structure du modèle	60
3.2	Formulation du modèle	61
3.3	Résultats	65
3.4	Contrôle de l'activité pacemaker du MRC	87
3.5	Minimalité de la représentation d'état : étude par la méthode des perturbations singulières	92
3.6	Conclusion	100

Un modèle de la cellule cardiaque tient compte de la structure de la cellule, de l'environnement ionique interne et externe et des propriétés dynamiques de la membrane. Ce modèle cellulaire (et membranaire) sert à étudier différents phénomènes à caractère local portant sur les courants ioniques et sur le transport actif (incluant l'accumulation ionique). Les principales questions d'intérêt sont l'excitabilité (seuil), l'automaticité et la modification des propriétés membranaires par des agents chimiques (catécholamines, acétylcholine).

Par conséquent, dans ce chapitre, nous proposons un modèle physiologique réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker, qui résulte du couplage d'un modèle de membrane avec un modèle pour la dynamique du calcium intracellulaire. Ensuite, nous présentons les différents résultats numériques obtenus lors de l'analyse du modèle, à savoir : les résultats de simulation et de validation ainsi qu'une analyse de bifurcation pour déterminer le rôle des courants membranaires dans l'activité pacemaker. Enfin, ce modèle bien qu'il soit constitué d'un nombre de variables d'état très inférieur relativement aux modèles physiologiques rencontrés dans la littérature, demeure cependant toujours assez complexe pour permettre un couplage avec le modèle mécanique du cœur. Afin d'y remédier, nous utilisons la théorie des perturbations singulières pour séparer les échelles de temps dans le système et ainsi réduire sa dimension.

3.1 Structure du modèle

Le modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker consiste en un circuit électrique équivalent de type RC (résistance-capacitance) décrivant les propriétés électriques de la membrane et un modèle en compartiment décrivant la dynamique du calcium intracellulaire.

En effet, la membrane constitue une fine couche isolante séparant les milieux intra et extracellulaire qui sont conducteurs. Elle peut dès lors être considérée comme un condensateur. Par ailleurs, en première approximation, un canal ionique peut être considéré comme un conducteur ohmique. Cette hypothèse constitue, en général, une bonne approximation de la réalité expérimentale (cf. Section 1.1.1.1) et sera considérée dans ce chapitre. L'ensemble des canaux ioniques d'un type donné présent dans la membrane est électriquement équivalent à une résistance montée en série avec une pile dont le potentiel correspond au potentiel de Nernst (potentiel de pile de concentrations) de l'ion pour lequel les canaux sont sélectifs. Les résistances sont variables car il s'agit de canaux sensibles aux variations du potentiel membranaire. Les transporteurs sont considérés comme des générateurs de courant. Le circuit équivalent de la membrane correspond donc à un circuit composé d'un condensateur avec, en parallèle, une branche pour chaque type de canal ionique et transporteur.

Le milieu intracellulaire est représenté par un modèle en compartiment. Ce dernier est composé d'une série de compartiments inter-connectés permettant un transfert de matière en fonction de la différence de concentration en calcium entre les différents compartiments.

Précisément, notre modèle tient compte, au niveau de la membrane, de trois types de canaux ioniques qui correspondent au sodium, calcium et potassium et de deux transporteurs qui correspondent à l'échangeur sodium-calcium et à la pompe sodium potassium. Au niveau intracellulaire, le modèle comprend un compartiment *jonction*, situé sous la membrane face au réticulum sarcoplasmique, un compartiment pour le RS à l'intérieur duquel il y a le compartiment pour la protéine calséquestrine, et enfin deux compartiments pour les deux protéines calmoduline et troponine-C (FIG. 3.1.1).

Le modèle que nous avons développé est un modèle physiologique de membrane auquel nous avons greffé un modèle en compartiments pour la dynamique du calcium intracellulaire. Le modèle obtenu est un modèle à courants ioniques dérivé des principes fondamentaux de la physique ; principes de conservation de la masse et de la charge. L'objectif de la modélisation étant d'obtenir un modèle de cellules réaliste et assez simple, nous avons pour cela utilisé trois modèles de la littérature (cf. Section 2.2). Le premier modèle est celui d'Endresen et al. [EHHM00]. Il constitue le modèle de membrane duquel nous avons emprunté les équations des courants ioniques, des pompes et des échangeurs. Le second modèle est celui de ten Tusscher et al. [tTNNP04], duquel nous avons emprunté les équations pour la dynamique du calcium dans le RS (mécanisme du CICR). Le troisième modèle est celui de Shannon et al. [SWP⁺04], duquel nous avons emprunté les équations des courants de largage et du recaptage de calcium du RS, qui ont été adaptées aux besoins de notre modèle, et aussi les paramètres permettant de caractériser la dynamique des différents stocks de calcium.

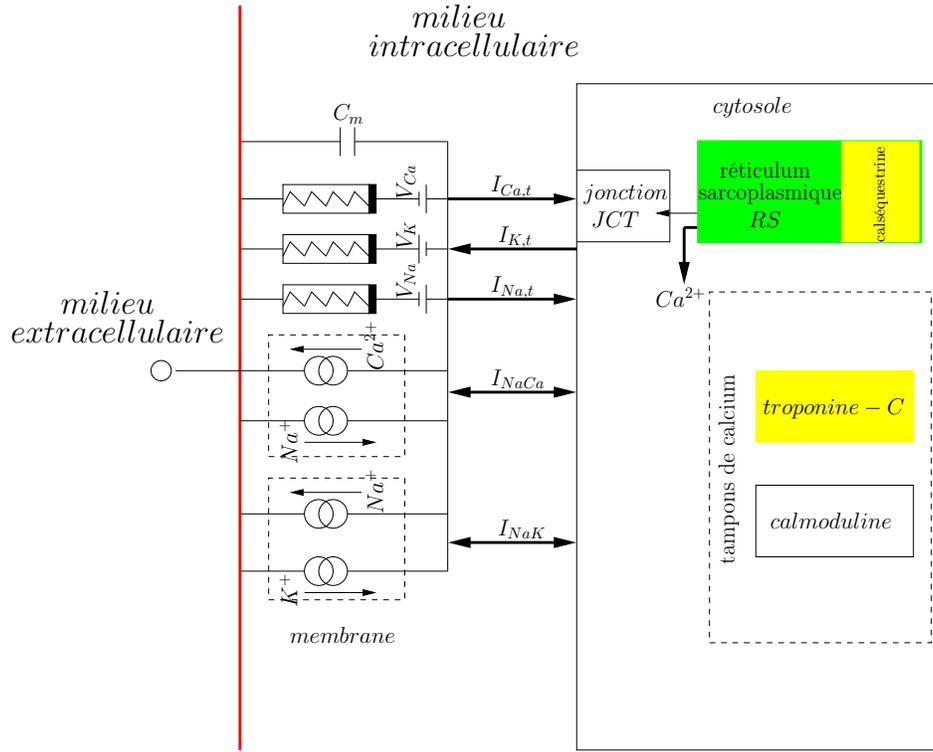


FIG. 3.1.1 – Structure du modèle réduit de cellules cardiaques : représentation du circuit électrique équivalent pour la membrane et les différents tampons de Ca^{2+} que comporte le cytoplasme.

3.2 Formulation du modèle

Le potentiel membranaire V d'une cellule isolée peut être décrit par l'équation différentielle suivante,

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (3.1)$$

Où I_{stim} est le courant de stimulation, C_m la capacité de la membrane et I_{ion} la somme de tous les courants membranaires tel que [tTNNP04],

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{bNa} + I_{NaK} + I_{CaL} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{NaCa} + I_{K1} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{to} + I_{pK} \quad (3.2)$$

Où I_{Na} est le courant sodique entrant, I_{bNa} est le courant sodique de fond entrant, I_{NaK} est le courant de pompe, I_{CaL} est le courant calcique de type L (inactivation lente) entrant, I_{pCa} et I_{pK} sont les courants de plateau calcique et potassique respectivement, I_{bCa} est le courant calcique de fond entrant, I_{NaCa} est le courant de l'échangeur, I_K est le courant potassique sortant, il est constitué de trois composantes ; la première I_{Kr} rapide, la deuxième I_{Ks} plus lente, et la troisième I_{to} transitoire, I_{K1} est un courant potassique entrant, il présente une rectification dans le sens entrant dite anormale.

On suppose que l'activité électrique est totalement et complètement décrite par 5 courants ; $I_{K,t}$, $I_{Na,t}$, $I_{Ca,t}$, qui représentent les sommes de tous les courants à travers les

Notations	Définitions
V	potentiel membranaire
$I_{X,t}$	courant ionique X total
I_{NaCa}	courant de l'échangeur Na^+/Ca^{2+}
I_{NaK}	courant de la pompe Na^+/K^+
g_K	porte d'activation du potassium
g_{Na}	porte d'inactivation du sodium
d_∞	porte d'activation rapide du calcium
m_∞	porte d'activation rapide du sodium
J_{rel}	flux de largage du calcium par le RS
J_{up}	flux de pompe de recaptage du calcium dans le RS
J_{leak}	flux de fuite du calcium du RS
X_i	concentration intracellulaire de l'ion libre X
X_e	concentration extracellulaire de l'ion libre X
Ca_T	concentration de calcium totale dans la cellule
Ca_{SR}	concentration de calcium libre dans le RS
θ_{Tn}	fraction des sites de Troponine liés au calcium
θ_{Cal}	fraction des sites de Calmoduline liés au calcium
Ca_{iJCT}	concentration de calcium dans la jonction

TAB. 3.1 – Notations utilisées dans les équations du modèle

canaux ioniques K^+ , Na^+ , Ca^{2+} respectivement [HKOR01], et les courants des échangeurs Na^+/Ca^{2+} et des pompes Na^+/K^+ .

$$\begin{cases} I_{Na,t} &= I_{Na} + I_{bNa} \\ I_{Ca,t} &= I_{CaL} + I_{pCa} + I_{bCa} \\ I_{K,t} &= I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{pK} \end{cases} \quad (3.3)$$

Les courants membranaires sont dérivés des principes de base de la physique et sont directement tirés du modèle d'Endresen et al. [EHHM00] (cf. Section 2.2.1). Ils sont donnés ci-dessous

$$I_{K,t} = \bar{I}_K \cdot g_K \cdot \sinh\left(\frac{z_K(V - V_K)}{2RT/F}\right) \quad (3.4)$$

$$I_{Na,t} = \bar{I}_{Na} \cdot g_{Na} \cdot m_\infty \cdot \sinh\left(\frac{z_{Na}(V - V_{Na})}{2RT/F}\right) \quad (3.5)$$

$$I_{Ca,t} = [\bar{I}_{Ca} \cdot (1 - g_K) \cdot d_\infty + \bar{I}_{b,Ca}] \cdot \sinh\left(\frac{z_{Ca}(V - V_{Ca})}{2RT/F}\right) \quad (3.6)$$

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \cdot \tanh\left(\frac{V + 2V_K - 3V_{Na} - V_{ATP}}{2RT/F}\right) \quad (3.7)$$

$$I_{NaCa} = \bar{I}_{NaCa} \cdot \sinh\left(\frac{V + 2V_{Ca} - 3V_{Na}}{2RT/F}\right) \quad (3.8)$$

où $g_{Ca} = 1 - g_K$ et V_X sont les potentiels de piles de concentrations, donnés par l'équation de Nernst

$$V_X = \frac{RT}{z_X F} \log \left| \frac{X_e}{X_i} \right|, \quad X \in \{Ca, Na, K\} \quad (3.9)$$

g_K et g_{Na} représentent les probabilités que les canaux ioniques K^+ et Na^+ soient à l'état ouvert, mécanismes d'activation/désactivation et d'inactivation respectivement. Leurs évolutions temporelles sont données par

$$\frac{dg_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} \cosh \left(\frac{V - V_{gK}}{RT/2F} \right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_{gK}}{RT/2F} \right) \right] - g_K \right\} \quad (3.10)$$

$$\frac{dg_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} \cosh \left(\frac{V - V_{gNa}}{RT/2F} \right) \left\{ \frac{1}{2} \left[1 - \tanh \left(\frac{V - V_{gNa}}{RT/2F} \right) \right] - g_{Na} \right\} \quad (3.11)$$

d_∞ et m_∞ représentent les probabilités d'ouverture à l'état stationnaire des canaux ioniques Ca^{2+} et Na^+ (mécanismes d'activation/désactivation), elles sont définies par

$$d_\infty = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_d}{RT/2F} \right) \right] \quad (3.12)$$

$$m_\infty = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_m}{RT/2F} \right) \right] \quad (3.13)$$

Les équations différentielles pour le potentiel membranaire et les concentrations ioniques intracellulaires, en application des lois de conservation de la charge, sont données par

$$\frac{dV}{dt} = - \frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{stim}}{C_m} \quad (3.14)$$

$$\frac{dK_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K,t} - I_{stim}}{FV_C} \quad (3.15)$$

$$\frac{dNa_i}{dt} = \frac{-I_{Na,t} - 3I_{NaK} - 3I_{NaCa}}{FV_C} \quad (3.16)$$

$$\frac{dCa_i}{dt} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} - \sum_{b \in I_B} \frac{dCa_{ib}}{dt} - \frac{V_{SR}}{V_C} \frac{dCa_{SRT}}{dt} \quad (3.17)$$

où $I_B = \{Tn, Cal\}$ représente un sous ensemble des stocks de calcium dans le cytosole, il inclut la troponine et la calmoduline .

Les équations (3.15-3.16) peuvent être résolues par rapport aux trois courants ioniques ($I_{stim} = 0$), comme suit

$$I_{K,t} = -FV_C \frac{dK_i}{dt} + 2I_{NaK} \quad (3.18)$$

$$I_{Na,t} = -FV_C \frac{dNa_i}{dt} - 3I_{NaK} - 3I_{NaCa} \quad (3.19)$$

$$I_{Ca,t} = 2I_{NaCa} - 2FV_C \left(\frac{dCa_i}{dt} + \sum_{b \in I_B} \frac{dCa_{ib}}{dt} + \frac{V_{SR}}{V_C} \frac{dCa_{SRT}}{dt} \right) \quad (3.20)$$

Soit Ca_T la concentration totale du calcium dans le cytosole, elle est représentée par l'équation algébrique suivante,

$$Ca_T = Ca_i + \sum_{b \in I_{B'}} Ca_{ib} + \frac{V_{SR}}{V_C} Ca_{SRT} \quad (3.21)$$

où $I_{B'} = I_B \cup \{JCT\}$ est l'ensemble complet des stocks de calcium dans le cytosole qui inclut la jonction. Ca_{SRT} représente la concentration de calcium totale dans le RS, elle est définie par,

$$\frac{dCa_{SRT}}{dt} = \frac{V_C}{V_{SR}} (-J_{leak} - J_{rel} + J_{up}) \quad (3.22)$$

Alors, l'équation (3.20) peut être réécrite comme suit,

$$I_{Ca,t} = 2I_{NaCa} - 2FV_C \frac{dCa_T}{dt} \quad (3.23)$$

En substituant dans (3.14), on trouve

$$\frac{dV}{dt} = \frac{FV_C}{C_m} \left(\frac{dNa_i}{dt} + \frac{dK_i}{dt} + 2 \frac{dCa_T}{dt} \right) \quad (3.24)$$

qu'on peut réécrire comme suit,

$$\frac{d}{dt} \left[V - \frac{FV_C}{C_m} (Na_i + K_i + 2Ca_T) \right] = 0 \quad (3.25)$$

On intègre cette équation pour retrouver l'équation algébrique suivante,

$$V - \frac{FV_C}{C_m} \{Na_i + K_i + 2Ca_T\} = V_{ext} \quad (3.26)$$

avec,

$$V_{ext} = -\frac{FV_C}{C_m} (Na_e + K_e + 2Ca_e) \quad (3.27)$$

Alors, on peut exprimer la concentration totale de calcium dans le milieu intracellulaire en fonction des concentrations intra et extra-cellulaire des autres espèces ioniques et garder le potentiel membranaire comme variable d'état.

$$Ca_T = Ca_e + \frac{C_m}{2FV_C} V + \frac{1}{2} (Na_e - Na_i + K_e - K_i) \quad (3.28)$$

Les trois flux intervenant dans le mécanisme du CICR (Eq. 3.22), les flux de largage et de fuite du calcium des citernes du RS et le flux de recaptage du calcium dans le RS, sont définis par,

$$J_{rel} = K_{rel} \cdot d_\infty \cdot (Ca_{SR} - Ca_{iJCT}) \quad (3.29)$$

$$J_{leak} = K_{leak} \cdot (Ca_{SR} - Ca_{iJCT}) \quad (3.30)$$

$$J_{up} = Q_{up} \cdot J_{max} \cdot \frac{\left(\frac{Ca_i}{K_{mf}} \right) \left| \frac{Ca_i}{K_{mf}} \right|^{H-1} - \left(\frac{Ca_{SR}}{K_{mr}} \right) \left| \frac{Ca_{SR}}{K_{mr}} \right|^{H-1}}{1 + \left| \frac{Ca_i}{K_{mf}} \right|^H + \left| \frac{Ca_{SR}}{K_{mr}} \right|^H} \quad (3.31)$$

Ces équations sont tirés directement du modèle de Shannon et al. Cependant, en ce qui concerne le courant de largage, nous avons utilisé une version modifiée dans laquelle nous décrivons l'état des canaux RyR en utilisant uniquement une seule variable, qui sert aussi à décrire l'état des canaux calciques de la membrane (d_∞).

Les stocks de calcium dans le cytosole et dans le RS sont modélisés comme suit,

$$\frac{dCa_{ib}}{dt} = k_b^{on}|Ca_i|_+(B_b - Ca_{ib}) - k_b^{off}Ca_{ib}, \quad b \in I_B \quad (3.32)$$

$$\frac{dCa_{SRb}}{dt} = k_{SR}^{on}|Ca_{SR}|_+(B_{SR} - Ca_{SRb}) - k_{SR}^{off}Ca_{SRb} \quad (3.33)$$

où la fonction $|x|_+ = \max(x, 0)$ est utilisée de sorte que les concentrations Ca_{ib} et Ca_{SR} restent dans les ensembles $[0, B_b]$ et $[0, B_{SR}]$ respectivement, tel que B_b et B_{SR} représentent les capacités maximales de stockage.

En utilisant le changement de variable $\theta_b = \frac{Ca_{ib}}{B_b}$, on représente les fractions de protéines θ_b attachées au calcium,

$$\frac{d\theta_b}{dt} = k_b^{on}|Ca_i|_+(1 - \theta_b) - k_b^{off}\theta_b, \quad b \in I_B \quad (3.34)$$

Le stockage du calcium dans la jonction et dans le RS par la calséquestrine est rapide. Alors, on utilise l'approximation quasi-statique des équations (3.32 et 3.33) pour modéliser ces quantités, tel que

$$Ca_{iJCT} = \frac{B_{JCT}|Ca_i|_+}{|Ca_i|_+ + K_{JCT}} \quad (3.35)$$

$$Ca_{SRb} = \frac{B_{SR}|Ca_{SR}|_+}{|Ca_{SR}|_+ + K_{SR}} \quad (3.36)$$

En combinant les relations (3.36) et (3.21), on retrouve une équation du second degré pour Ca_{SR} , en fonction des variables d'état,

$$Ca_{SRT} = \frac{V_C}{V_{SR}} \left(Ca_T - Ca_i - \sum_{b \in I_{B'}} Ca_{ib} \right) = Ca_{SR} + \frac{B_{SR}|Ca_{SR}|_+}{|Ca_{SR}|_+ + K_{SR}} \quad (3.37)$$

Formellement, pour $Ca_{SR} < 0$ (ce cas n'est pas important car l'inconnue représente une concentration, qui est une grandeur positive), on trouve $Ca_{SR} = Ca_{SRT}$ contradiction car, on a $Ca_{SRT} \geq 0$ par construction. Pour $Ca_{SR} \geq 0$, l'unique solution positive est,

$$Ca_{SR} = \frac{-(B_{SR} + K_{SR} - Ca_{SRT}) + \sqrt{(B_{SR} + K_{SR} - Ca_{SRT})^2 + 4K_{SR}Ca_{SRT}}}{2} \quad (3.38)$$

3.3 Résultats

3.3.1 Le modèle réduit de cellules

Le modèle de cellules cardiaques (MRC) consiste en huit équations différentielles de premier ordre, représentées ci-dessous, où I_{stim} représente un courant de stimulation sup-

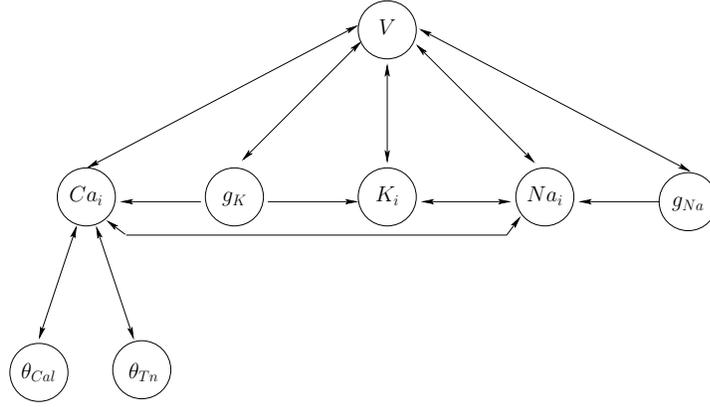


FIG. 3.3.1 – *Graphe de dépendances des variables d'état du modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker*

posé transporter du potassium [HKOR01] dans le cas des cellules excitables et nul ailleurs.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{stim}}{C_m} \\ \frac{dK_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K,t} - I_{stim}}{FV_C} \\ \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} \\ \frac{dCa_i}{dt} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \\ \quad - \sum_{b \in I_B} B_b \frac{d\theta_b}{dt}, \quad I_B = \{Tn, Cal\}, \\ \frac{dg_X}{dt} = \frac{g_{X\infty} - g_X}{\tau_{g_X}}, \quad X \in \{Na, K\} \\ \frac{d\theta_b}{dt} = k_b^{on} |Ca_i|_+ (1 - \theta_b) - k_b^{off} \theta_b, \quad b \in I_B \end{array} \right. \quad (3.39)$$

avec,

$$\begin{aligned} g_{Na\infty} &= \frac{1}{2} \left[1 - \tanh \left(\frac{V - V_{g_{Na}}}{RT/2F} \right) \right], \\ g_{K\infty} &= \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_{g_K}}{RT/2F} \right) \right] \\ \frac{1}{\tau_{g_X}} &= \frac{1}{\tau_X} \cosh \left(\frac{V - V_{g_X}}{RT/2F} \right), \quad X \in \{Na, K\} \end{aligned} \quad (3.40)$$

La figure 3.3.1 nous permet de représenter les relations de dépendances entre les différentes variables d'état du modèle. Nous constatons qu'il y a deux sous-systèmes, le premier, bien que les variables sont liées entre-elles, est complètement défini par le potentiel membranaire. Le second sous-système est défini par la concentration du calcium intracellulaire. En fait, sur cette figure, nous retrouvons bien la structure du modèle décrite auparavant, qui résulte du couplage d'un modèle de membrane avec un modèle en compartiments du cytosole.

3.3.2 Résultats de simulations

En utilisant la même structure (FIG. 3.1.1) et le modèle différentiel obtenu dans la section précédente (Eq. 3.39), nous pouvons représenter l'activité électrique de quatre types de cellules cardiaque. Dans ce qui suit, nous allons présenter les résultats de simulations

obtenus dans le cas d'une cellule ; du nœud sinusal, de fibre de Purkinje, de l'atrium et du ventricule. Nous avons utilisé le solveur CVODE avec une tolérance maximale de l'erreur relative égale à 10^{-6} .

Les paramètres du modèle jouent un rôle très important, ils sont à l'origine des différentes formes de potentiels membranaires obtenues. En effet, en ajustant les valeurs de certains paramètres, nous pouvons passer d'un type de cellule à un autre. De plus, ces paramètres sont classés en trois catégories :

- les paramètres représentant des constantes physiques, comme la constante de Faraday et des gaz parfaits. Ces constantes sont universelles et donc identiques pour tout type de cellule cardiaque.
- les paramètres mesurés, comme la température et les concentrations extra-cellulaires des trois espèces ioniques. Les valeurs de ces paramètres sont connues et sont identiques pour tout type de cellule cardiaque.
- les paramètres ajustables, comme les densités de courants et les capacités des différents stocks de calcium. Ces paramètres peuvent varier d'une cellule à une autre.

Par conséquent, nous avons fait varier les valeurs de certains paramètres ajustables afin de représenter l'activité électrique de quatre types de cellule cardiaque.

3.3.2.1 Utilisation du MRC comme une cellule du nœud sinusal

Le caractère rythmique et auto-entretenu des contractions du cœur est une propriété intrinsèque de cet organe. Le site de cet automatisme réside dans le nœud sinusal. Ce dernier émet des potentiels d'action dont la propriété est l'instabilité du potentiel de repos : dès que celui-ci est atteint, ces cellules présentent une pente de dépolarisation lente jusqu'à une valeur seuil où le potentiel d'action se déclenche.

La figure 3.3.2a représente le potentiel membranaire en fonction du temps. Il est caractérisé par une phase de dépolarisation lente précédée par une pente de dépolarisation dont le potentiel diastolique maximal et le potentiel de seuil sont égales à $-0.053 V$ et $-0.0038 V$ respectivement. D'autre part, le potentiel d'action a une amplitude, une durée (mesurée à $0.030 V$) et une période égales à $0.0615 V$, $0.220 s$ et $0.650 s$, respectivement. Ces grandeurs sont raisonnables et l'allure de potentiel est très proche de celles obtenues expérimentalement.

Les figures 3.3.2b,c,d représentent les concentrations intracellulaires du calcium, du potassium et du sodium, en fonction du temps respectivement. Contrairement à ces deux dernières, la concentration du calcium intracellulaire varie beaucoup, elle passe de $1 \mu M$ à $7 \mu M$ lors de la dépolarisation ce qui signifie que le calcium joue un rôle dans cette phase. D'autre part, bien que les capacités de stockage de calcium sur les deux protéines ; troponine et calmoduline sont faibles, on remarque sur les figures 3.3.2g,h représentant les fractions de ces protéines liées au calcium en fonction du temps, que l'affinité du calcium avec la troponine est plus grande que celle avec la calmoduline (89% et 50% respectivement).

Sur les figures 3.3.2e,f, représentant les variations en fonction du temps des variables de portes de potassium et de sodium, respectivement, on remarque que la première est plus active que la seconde et que cette dernière est presque désactivée, ce qui signifie que le sodium n'est pas nécessaire pour que l'activité rythmique ait lieu.

Les figures 3.3.3a,b,c,d,e représentent les courants de sodium, calcium, potassium, de

l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et de la pompe Na^+/K^+ , en fonction du temps respectivement. Conformément aux résultats précédents, on remarque que le courant de sodium est très faible par rapport aux autres courants, ce qui signifie que ce courant a peu d'importance dans la phase de dépolarisation. Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux desquels les modèles extraits ne comportent pas de courant de sodium [RCG⁺90]. D'autre part, les ordres de grandeurs des autres courants ioniques et transporteurs sont réalistes. Cependant, bien qu'il est évident qu'ils contribuent tous au comportement rythmique, il n'est pas possible d'identifier directement, à l'aide de cette représentation temporelle, le courant responsable de la pente de dépolarisation diastolique. Ceci fera l'objet de la section suivante.

Les figures 3.3.3f,g,h représentent les flux de calcium de fuite, de largage et de recaptage au niveau du RS, en fonction du temps respectivement. On constate que ces courants sont très faibles, ce qui signifie que le mécanisme du CICR n'est pas essentiel pour l'activité pacemaker de la cellule. Ceci est en accord avec la physiologie des cellules du nœud sinusal qui sont des cellules peu contractiles.

3.3.2.2 Utilisation du MRC comme une cellule de l'atrium

En l'absence de tout stimulus externe, le potentiel membranaire est au repos (la phase 4), ce qui reflète un flux d'ions nul à travers le sarcolemme. Ce potentiel de repos est le résultat d'un équilibre précis entre les courants de fuite, des pompes et des échangeurs. Il varie entre $-0.08 V$ et $-0.1 V$.

La figure 3.3.4a représente le potentiel membranaire en fonction du temps, en réponse à un courant de stimulation de type train d'impulsions d'amplitude, de durée et de période égales à $-1.8 \cdot 10^3 pA$, $0.003 s$ et $0.8 s$, respectivement. Le potentiel membranaire généré exhibe un pic suivi d'un décours sigmoïdal. Cette allure est, généralement, observée dans les enregistrements expérimentaux de potentiel membranaire des cellules auriculaires humaines [NFF⁺98]. Le potentiel membranaire est caractérisé par un potentiel de repos égale à $-0.106 V$ et une durée du potentiel d'action, mesurée à 90% de la repolarisation totale, égale à $0.2 s$.

Les figures 3.3.4b,c,d représentent les concentrations intracellulaires du calcium, du potassium et du sodium, en fonction du temps respectivement. Contrairement à ces deux dernières, la concentration du calcium intracellulaire varie beaucoup, elle passe de $0.1 \mu M$ à $30 \mu M$ lors de la phase de dépolarisation. Elle est le résultat de la somme du calcium pénétrant dans la cellule à travers le courant $I_{Ca,t}$ et celui largué par le RS. Par ailleurs, on remarque sur les figures 3.3.4g,h représentant les fractions de ces protéines liées au calcium en fonction du temps, que l'affinité du calcium avec la troponine est plus grande que celle avec la calmoduline (80% et 55% respectivement).

Les figures 3.3.5a,b,c,d,e représentent le comportement des courants ioniques et des transporteurs durant un potentiel d'action. En réponse au courant de stimulation, le courant entrant* de sodium $I_{Na,t}$ s'active très rapidement en ayant la plus grande amplitude ($-3 nA$) et la plus courte durée (courant transitoire). Ce courant est principalement responsable de la phase de dépolarisation rapide (la phase 0) du potentiel d'action car il

*Par convention, les flux d'ions positifs (respectivement, négatifs) sont représentés au-dessous (respectivement, au-dessus) de zéro.

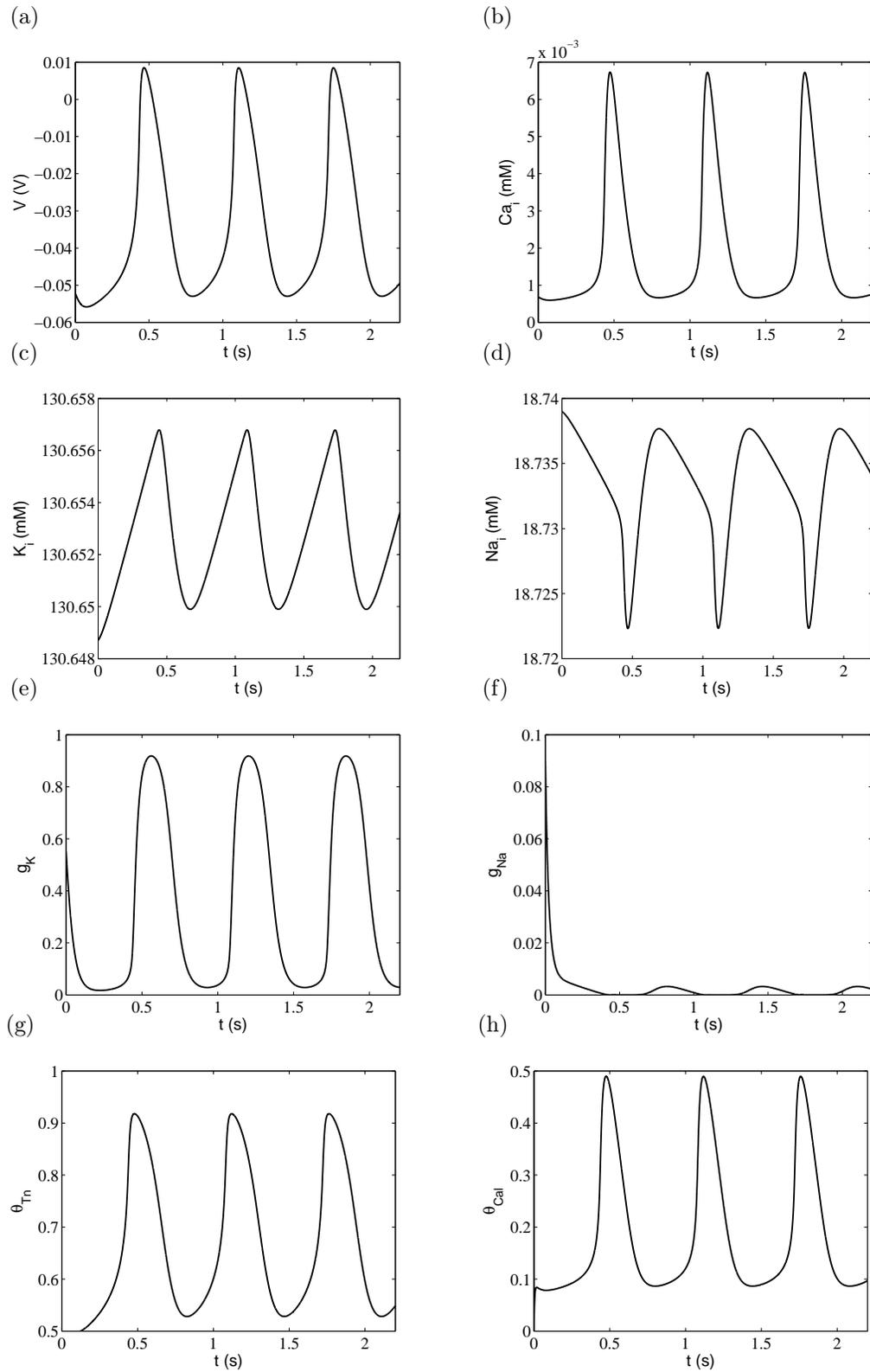


FIG. 3.3.2 – Représentation des variables d'état dans le cas d'une cellule du nœud sinusal.

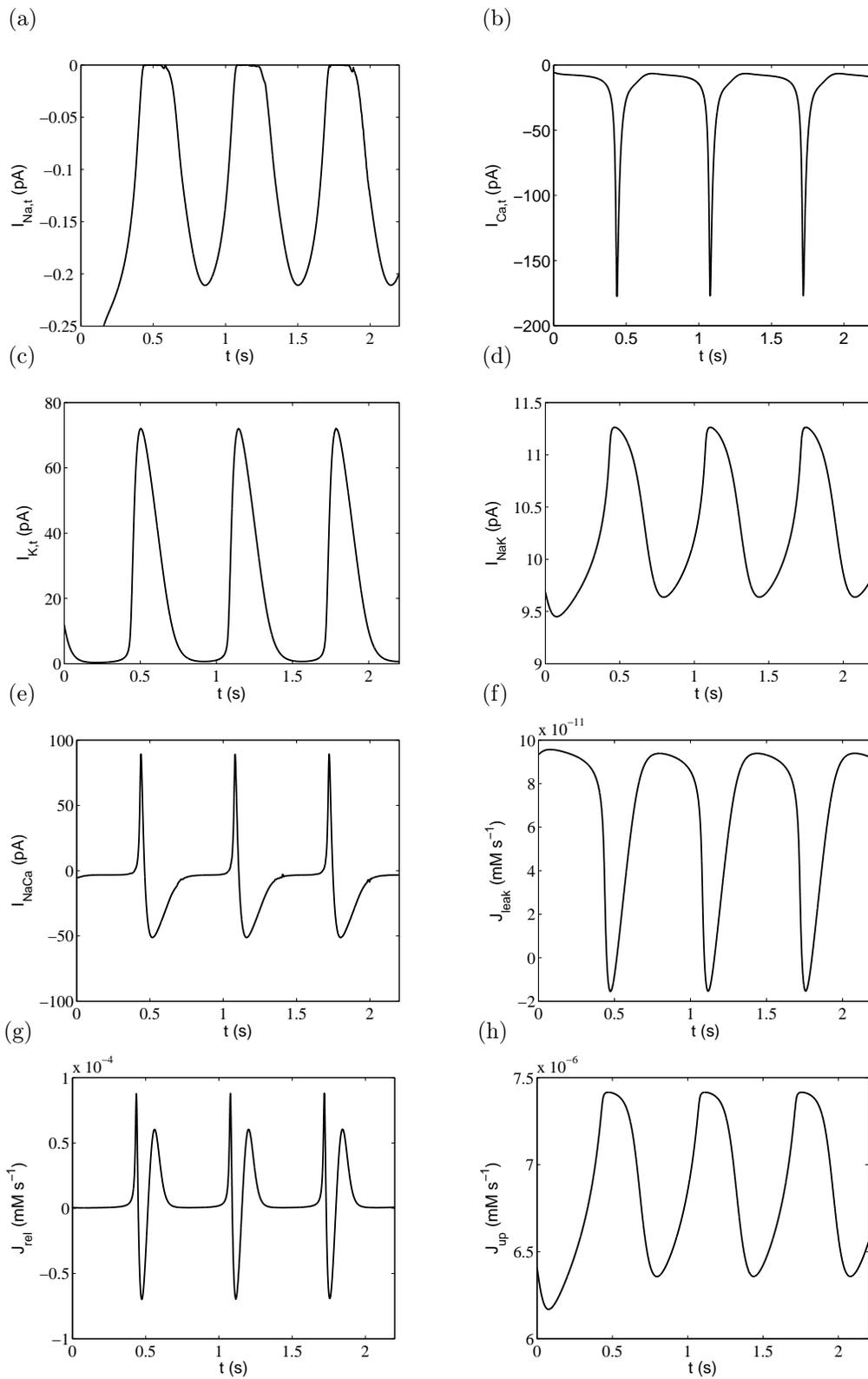


FIG. 3.3.3 – Représentation des courants de membrane et du mécanisme du CICR dans le cas d'une cellule du nœud sinusal.

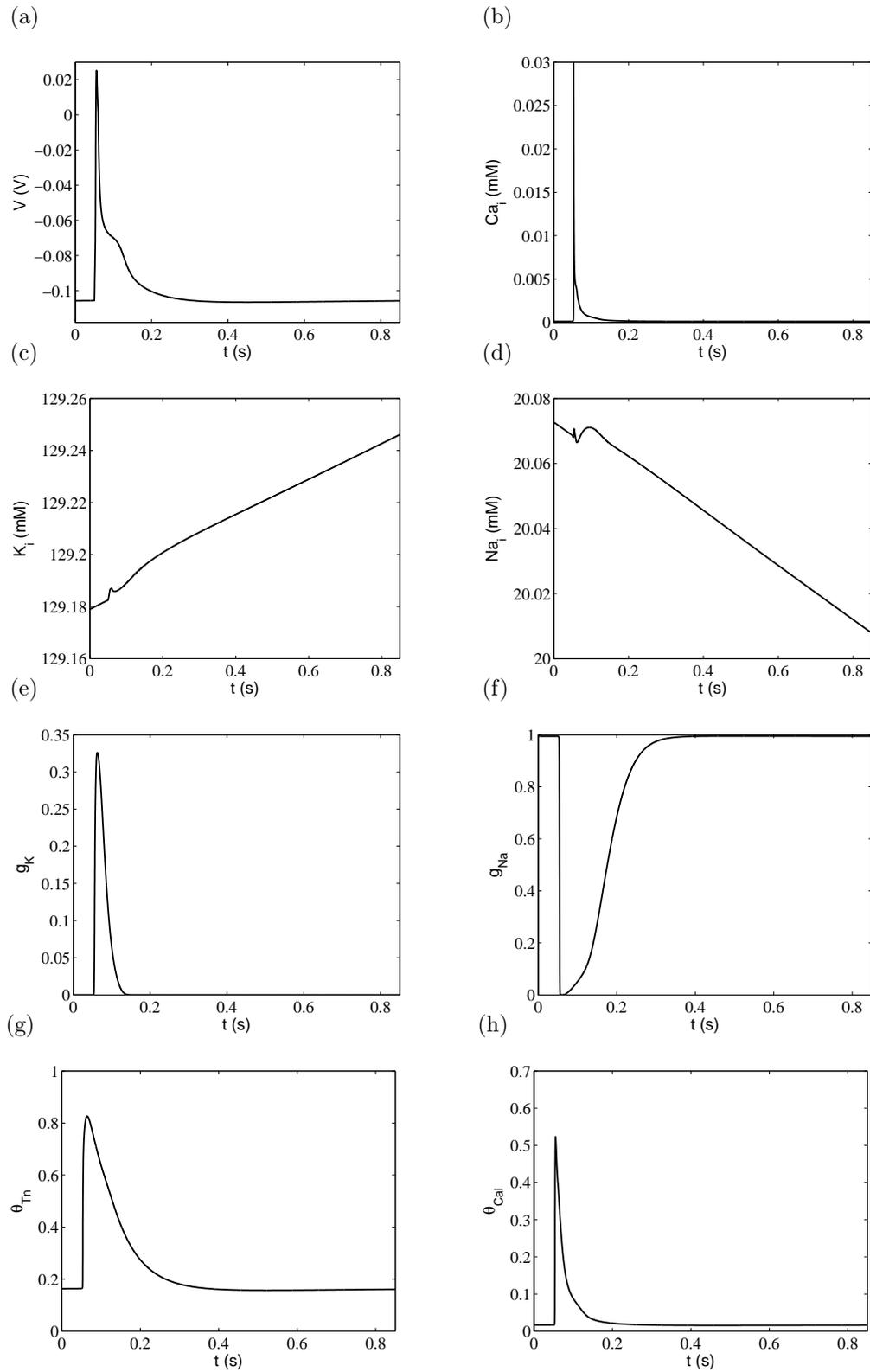


FIG. 3.3.4 – Représentation des variables d'état dans le cas d'une cellule auriculaire.

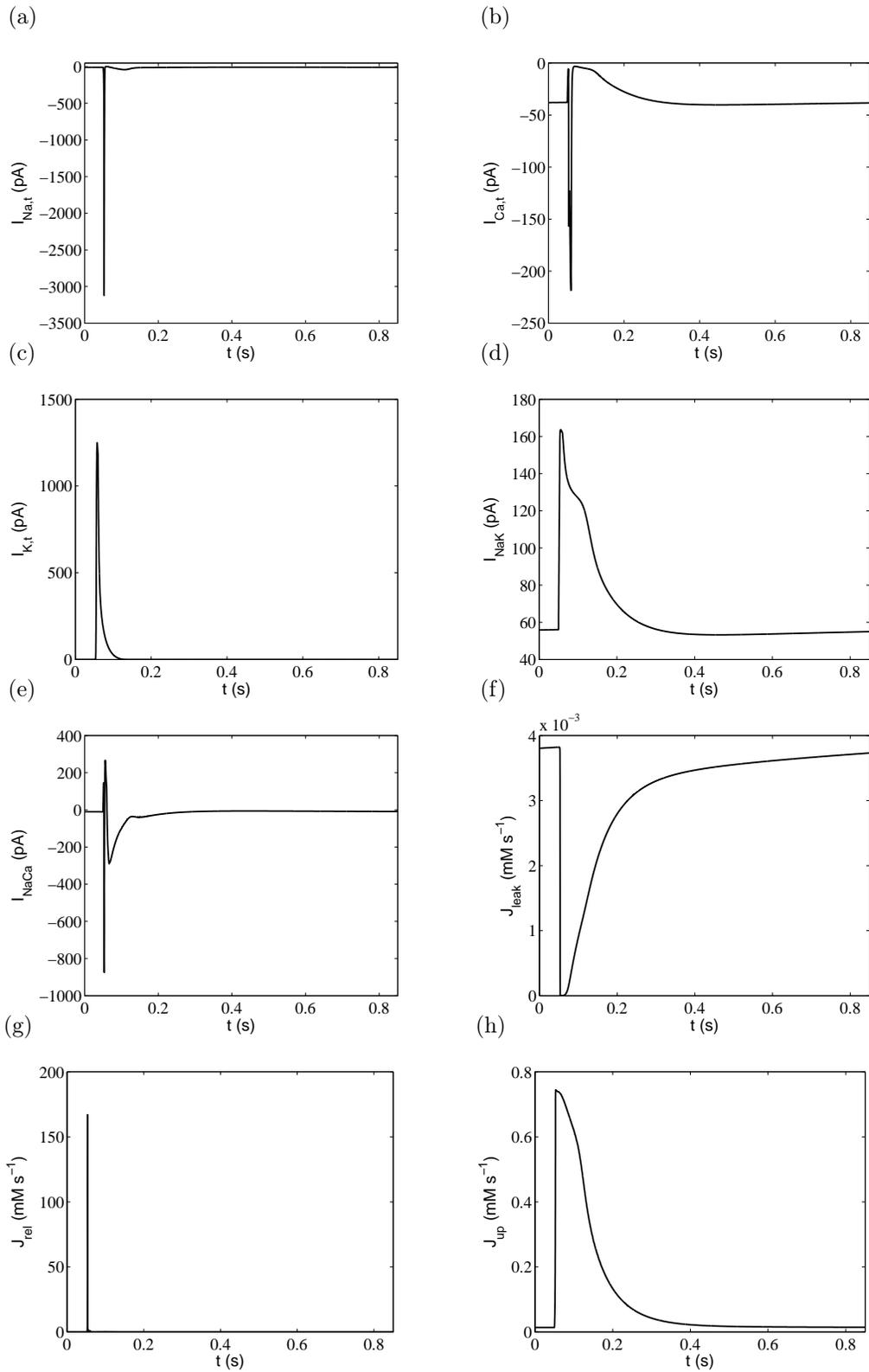


FIG. 3.3.5 – Représentation des courants de membrane et du mécanisme du CICR dans le cas d'une cellule auriculaire.

est rapidement et complètement désactivé après cette phase. D'autre part, les courants de calcium et potassium sont eux-aussi activés rapidement. Cependant, contrairement au courant de sodium, leurs désactivations sont lentes. Le courant $I_{K,t}$, qui a une amplitude plus grande que celle du courant $I_{Ca,t}$, tend à se désactiver plus rapidement que ce dernier. Il peut être considéré responsable de la phase de repolarisation rapide du potentiel d'action (la phase 1). Le courant $I_{Ca,t}$ décrit une courbe biphasique ; après une phase d'activation rapide, une phase d'inactivation lente a lieu. Il représente le principal courant entrant responsable de la formation et du maintien du plateau (la phase 2). Le courant de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} présente un comportement complexe durant le potentiel d'action ; pendant la phase de dépolarisation il représente un courant entrant d'amplitude proche de celle du courant sortant de potassium, tandis que dans la phase de repolarisation rapide, il change de polarité et devient un courant sortant d'amplitude proche du courant entrant de calcium, et enfin il redevient entrant lors de la phase de plateau du potentiel d'action. Par conséquent, ce courant s'oppose à la repolarisation (la phase 3) contrairement au courant sortant de la pompe Na^+/K^+ dont la forme reflète bien l'allure du potentiel d'action.

Les figures 3.3.5f,g,h représentent les flux de calcium de fuite, de largage et de recaptage au niveau du RS, en fonction du temps respectivement. On constate que le largage du calcium est massif lors de la dépolarisation et nul durant les autres phases. En contrepartie, le recaptage est progressif durant le potentiel d'action mais faible. Ceci permet d'expliquer la forte concentration du calcium intracellulaire.

3.3.2.3 Utilisation du MRC comme une cellule de fibres de Purkinje

Les cellules de fibres de Purkinje font partie du tissu conducteur du cœur et sont douées d'automatisme comme les cellules du nœud sinusal. Par conséquent, elles sont caractérisées par une pente de dépolarisation diastolique et peuvent donc être considérées comme des cellules pacemakers (cf. Section 1.2).

La figure 3.3.7a représente le potentiel membranaire en fonction du temps. Il est caractérisé par une pointe suivie d'une phase de repolarisation rapide, puis le potentiel repart dans la direction positive en formant une "encoche" qui caractérise beaucoup d'enregistrements expérimentaux [MNT75]. La phase de plateau, qui vient juste après l'encoche, suit un cours légèrement arrondi (forme concave). Enfin, la repolarisation a lieu et elle est suivie par une dépolarisation diastolique lente (potentiel pacemaker) jusqu'à un certain seuil où un nouveau potentiel est initié.

Les figures 3.3.7b,c,d représentent les concentrations intracellulaires du calcium, du potassium et du sodium, en fonction du temps respectivement. Contrairement à ces deux dernières qui varient très lentement, la concentration du calcium intracellulaire a un décours très proche de celui du potentiel membranaire avec une pointe suivie d'une encoche puis d'un plateau en forme concave. D'autre part, on remarque sur les figures 3.3.2g,h représentant les fractions des protéines liées au calcium en fonction du temps, que l'affinité du calcium avec la troponine est plus grande que celle avec la calmoduline (50% et 10% respectivement).

Sur les figures 3.3.8a,b,c,d,e on constate que $I_{Na,t}$ et $I_{Ca,t}$ sont des courants entrants, ils participent essentiellement dans les phases de dépolarisation rapide et diastolique.

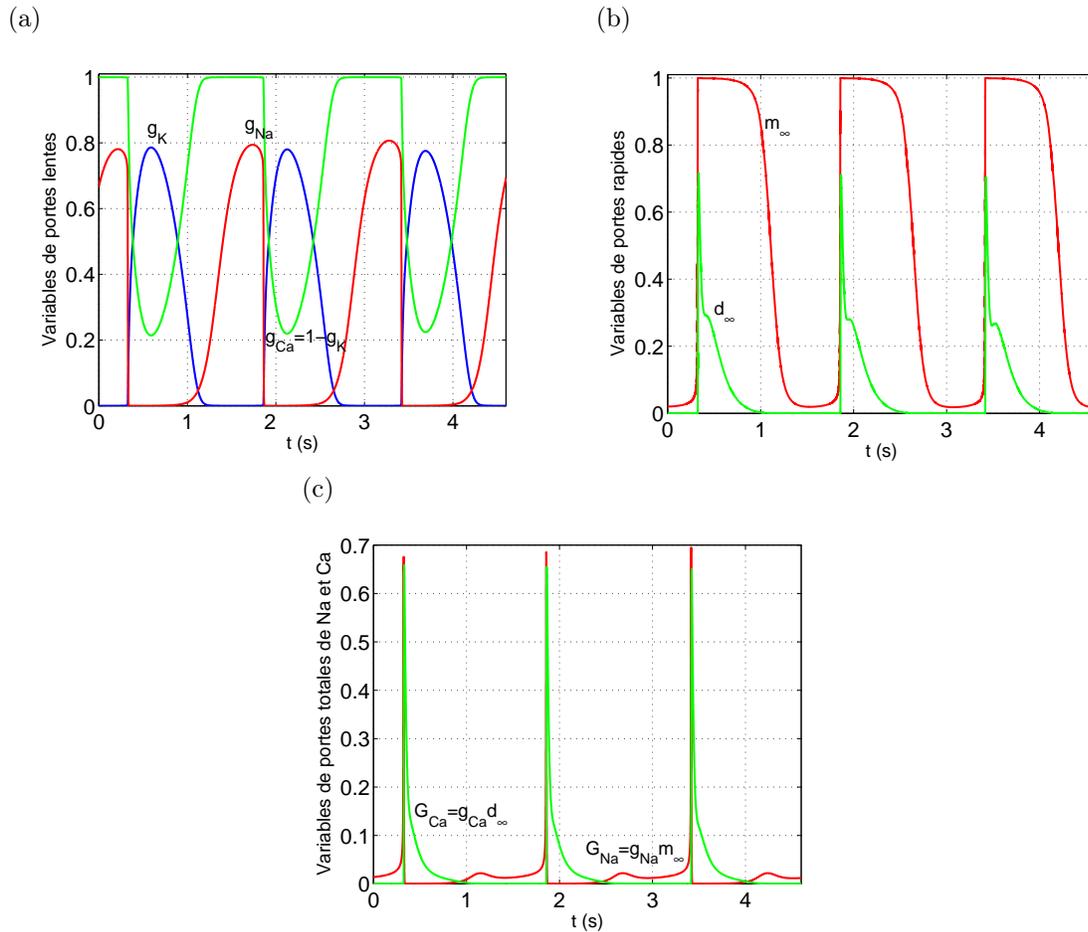


FIG. 3.3.6 – Représentation des différentes variables de portes : mise en évidence du courant ionique responsable de la pente de dépolarisation diastolique pour une cellule de Purkinje.

$I_{K,t}^\dagger$ et I_{NaK} sont des courants sortants, ils participent essentiellement dans la phase de repolarisation finale. En ce qui concerne I_{NaCa} , dont le décours est biphasique, il participe principalement dans les phases de dépolarisation et de repolarisation rapides.

Les allures des courants du mécanisme du CICR, représentés sur les figures 3.3.8f,g,h, nous permettent d'expliquer la forme biphasique de la concentration du calcium intracellulaire qui reflète bien les résultats expérimentaux [WI82]. En effet, deux pics sont possibles car le calcium intracellulaire est formé à partir de deux composantes ; la première composante, instantanée et grande, est due au courant entrant $I_{Ca,t}$, la seconde composante, lente et faible, est due au largage du calcium par le RS (J_{rel}).

La figure 3.3.6 représente les variations des variables de portes en fonction du temps. Nous pouvons constater que les variables de portes lentes g_{Ca} et g_{Na} atteignent leurs valeurs maximales durant la phase de dépolarisation diastolique (les pourcentages des canaux calciques et sodiques à l'état ouvert sont de 100% et 85% respectivement). Ce-

[†]Dans le cas des cellules de fibres de Purkinje, pour les besoins de la simulation, le courant $I_{K,t}$ a été modifié de telle sorte qu'il comporte un courant de fuite de potassium constant $I_{bK} = \bar{I}_{b,K}$. Il est donné par l'équation suivante, $I_{K,t} = \bar{I}_K \cdot g_K \cdot \sinh\left(\frac{z_K(V-V_K)}{2RT/F}\right) + I_{bK}$.

pendant, durant la même phase, les variables de portes rapides associées au sodium et au calcium sont très faibles (la probabilité que les canaux calciques soient ouverts est nulle et est approximativement égale à 2% pour les canaux sodiques). Alors, le courant sodique entrant est le principal courant qui contribue à l'activité pacemaker. En effet, l'augmentation nette de ce courant durant la phase de dépolarisation diastolique est égale à $-15 pA$. En comparaison avec les autres courants, $I_{b,Ca}$ produit une augmentation nette de $-15 pA$, celle de I_{NaK} est égale à $1.5 pA$ et elle est égale à zéro pour $I_{K,t}$ et I_{NaCa} .

3.3.2.4 Utilisation du MRC comme une cellule du ventricule

La figure 3.3.9a représente le potentiel membranaire d'une cellule ventriculaire de l'épicaarde en fonction du temps. Il exhibe une pointe suivie d'une encoche et d'un dome. Il est caractérisé par un potentiel de repos à $-0.1 V$, une amplitude maximale du potentiel de plateau égale à $0.009 V$, et une durée de potentiel d'action (mesurée à 90% de la repolarisation totale) égale à $0.25 s$, ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux.

Les figures 3.3.9b,c,d représentent les concentrations intracellulaires du calcium, du potassium et du sodium, en fonction du temps respectivement. Nous constatons, comme dans le cas des cellules de fibres de Purkinje, les concentrations du sodium et du potassium varient lentement tandis que celle du calcium est très variable et atteint une amplitude maximale égale à $0.032 mM$ lors de la dépolarisation. D'autre part, on remarque sur les figures 3.3.2g,h représentant les fractions des protéines liées au calcium en fonction du temps, que l'affinité du calcium avec la troponine est plus grande que celle avec la calmoduline (90% et 45% respectivement).

Sur les figures 3.3.10a,b,c,d,e on constate que, le courant entrant $I_{Na,t}$ est très rapide et agit uniquement lors de la dépolarisation, le courant entrant $I_{Ca,t}$ a une grande densité, il intervient fortement lors des phases de dépolarisation et de repolarisation rapides mais aussi dans la phase du plateau du potentiel d'action. Les courants sortants $I_{K,t}$ et I_{NaK} sont responsables principalement de la phase de repolarisation finale. Enfin, I_{NaCa} , à cause de sa forme biphasique, intervient dans les phases de dépolarisation et de repolarisation rapides.

Les figures 3.3.10f,g,h représentent les flux de calcium de fuite, de largage et de recaptage au niveau du RS, en fonction du temps respectivement. On constate que le largage du calcium est massif lors de la dépolarisation et nul durant les autres phases. En contre partie, le recaptage est progressif durant le potentiel d'action mais faible. Ceci permet d'expliquer la forte concentration du calcium intracellulaire.

Résumé

Durant un potentiel d'action, les concentrations des ions Na^+ et K^+ varient lentement contrairement à celle des ions Ca^{2+} , ceci reflète le rôle du calcium dans le métabolisme cellulaire et dans le phénomène de contraction dans la cellule cardiaque ; c'est au travers de son interaction avec les protéines contractiles que les cellules myocardiques se contractent et se rétractent, c'est également le calcium qui est le messager externe de l'entretien de cette dynamique.

Les courants membranaires jouent un rôle important dans la morphologie des potentiels d'action. Leurs analyses permettent de déterminer avec précision dans quelle phase

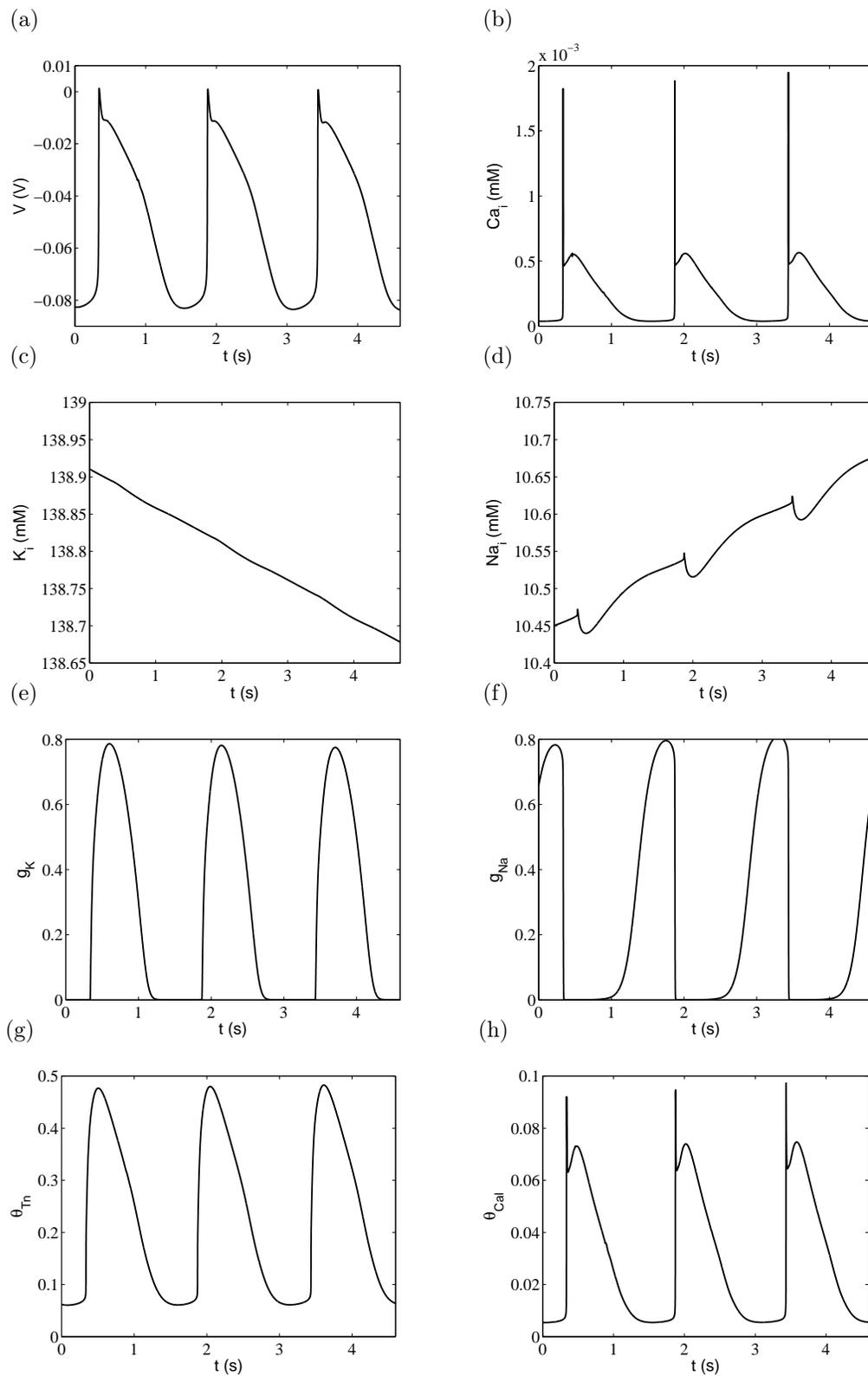


FIG. 3.3.7 – Représentation des variables d'état dans le cas d'une cellule de fibres de Purkinje.

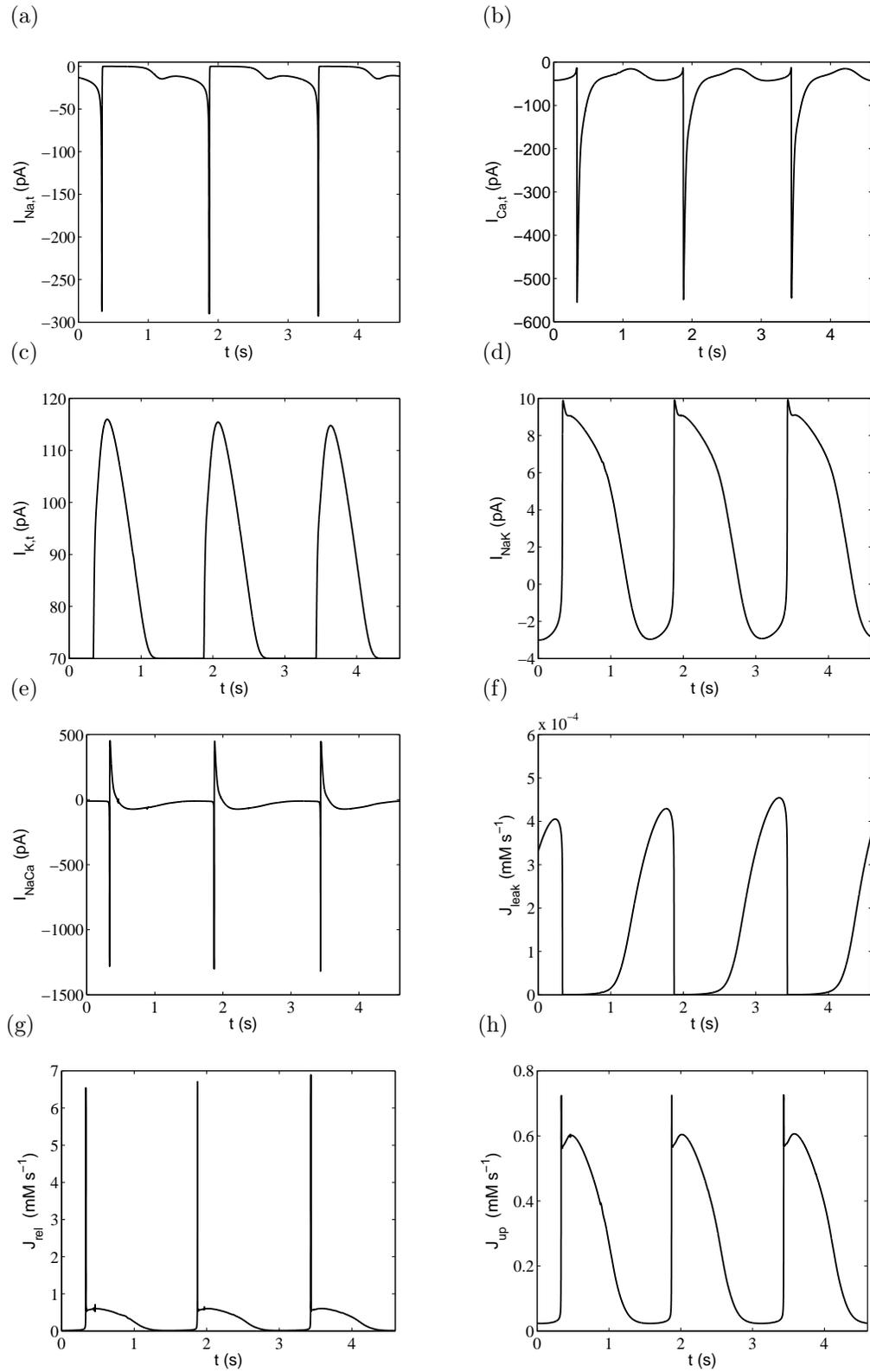


FIG. 3.3.8 – Représentation des courants de membrane et du mécanisme du CICR dans le cas d'une cellule de fibres de Purkinje.

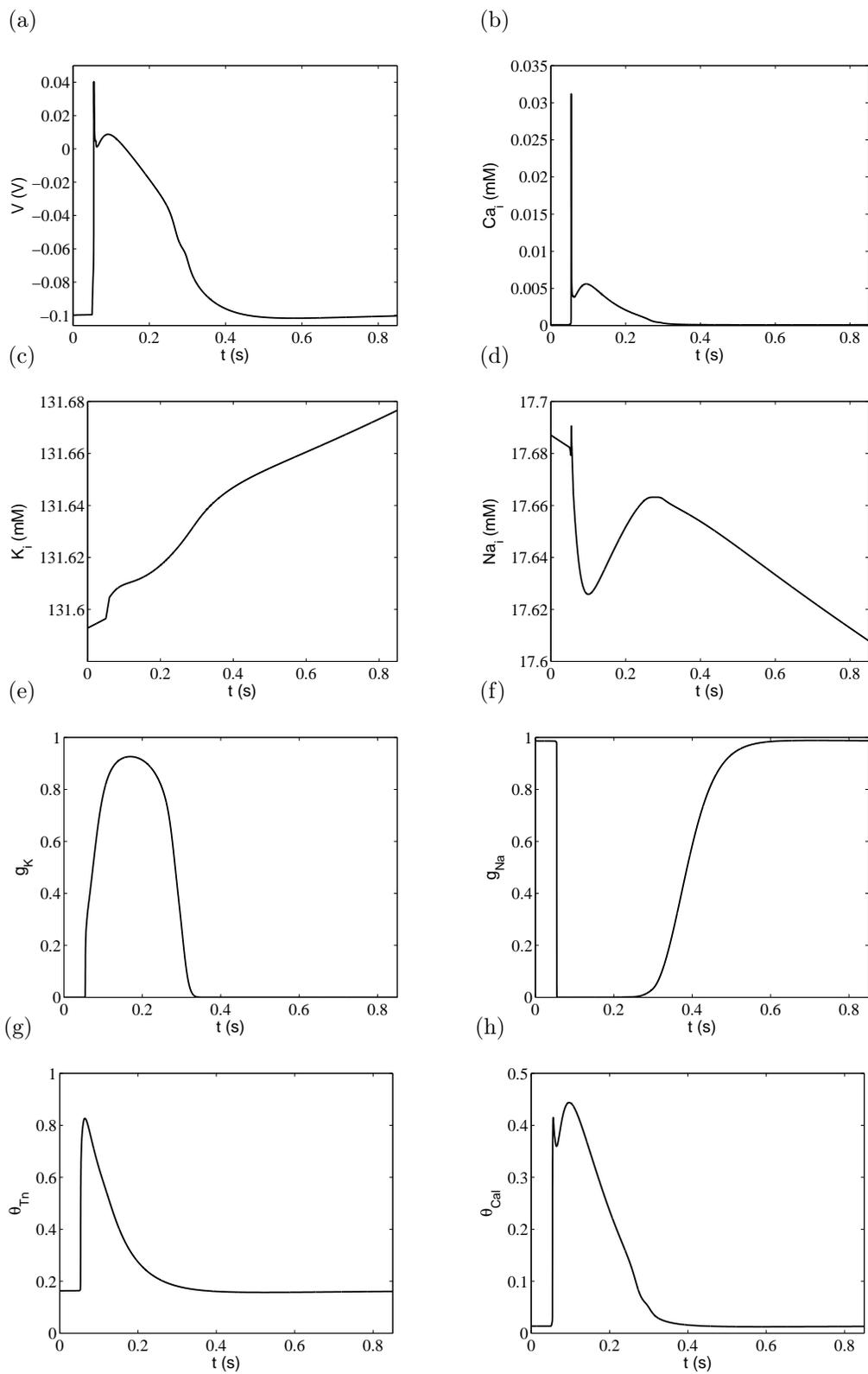


FIG. 3.3.9 – Représentation des variables d'état dans le cas d'une cellule ventriculaire.

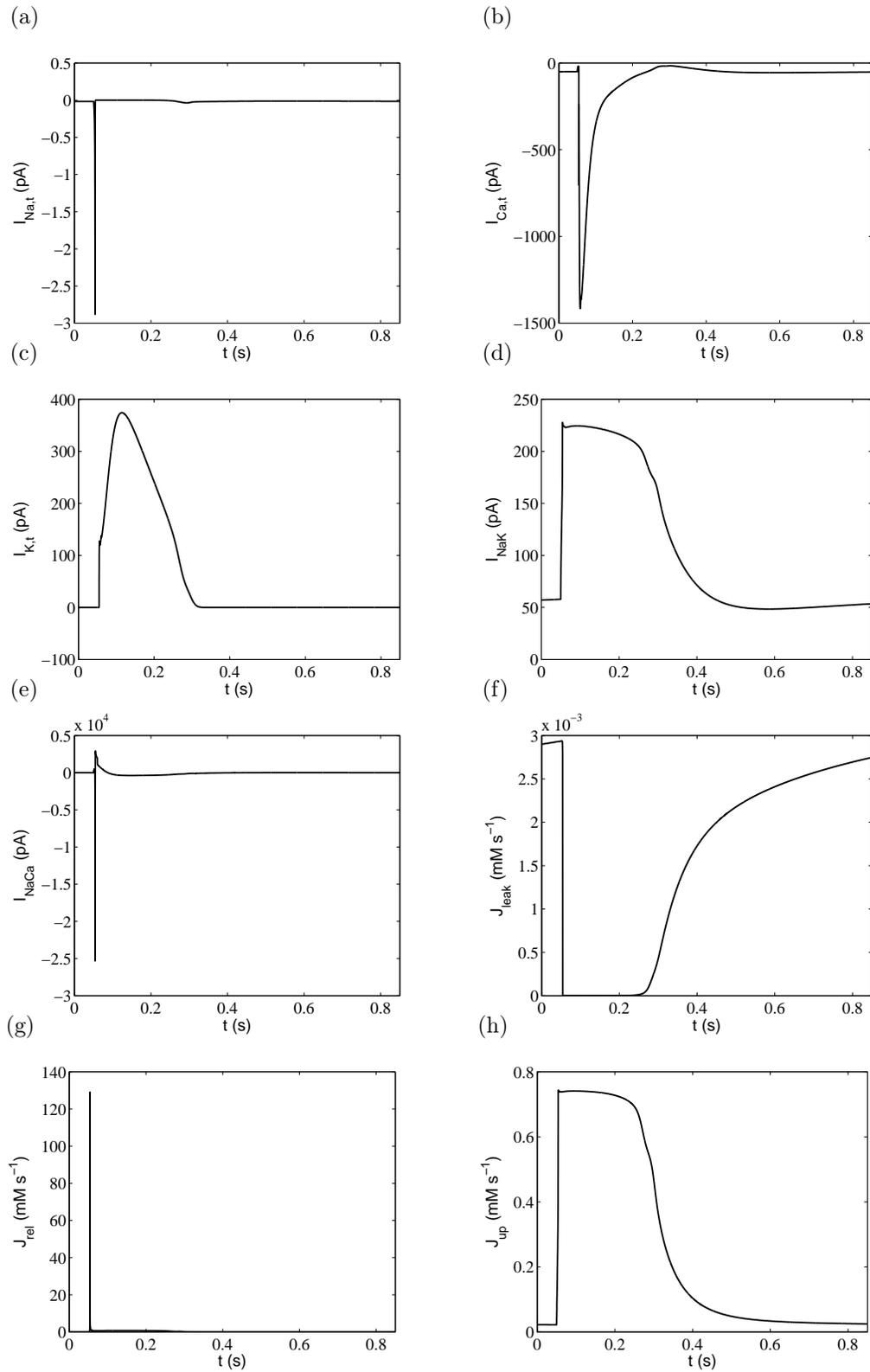


FIG. 3.3.10 – Représentation des courants de membrane et du mécanisme du CICR dans le cas d'une cellule ventriculaire.

du potentiel d'action ils interviennent. A l'aide des résultats de simulations précédents, obtenus en ajustant entre autres les densités de courants, nous avons déduit que le courant de sodium, qui représente le principal courant responsable de la dépolarisation diastolique dans le cas des cellules de fibres de Purkinje, n'intervient pas dans l'activité rythmique des cellules pacemakers, de plus comme il est de faible densité, il peut être négligé. En ce qui concerne les autres phases, excepté dans les cellules du nœud sinusal, les courants entrants $I_{Na,t}$ et $I_{Ca,t}$ interviennent principalement dans la phase de dépolarisation rapide ainsi que dans la phase de plateau pour $I_{Ca,t}$ (cellules de Purkinje et du ventricule), $I_{K,t}$ et I_{NaK} interviennent principalement dans la phase de repolarisation finale, et enfin I_{NaCa} intervient principalement dans les phases de dépolarisation et de repolarisation rapides.

Dans le cas des cellules du nœud sinusal dont le potentiel membranaire comporte uniquement trois phases ; la phase de dépolarisation, de repolarisation et de dépolarisation diastolique, $I_{Ca,t}$ intervient principalement dans la première et la dernière phase, $I_{K,t}$ et I_{NaK} interviennent dans la seconde phase, et I_{NaCa} intervient dans la première et la deuxième phase.

3.3.3 Analyse de sensibilité

La variation des valeurs des paramètres ajustables d'un type de cellule cardiaque à un autre est à l'origine des différentes allures de potentiels d'action obtenus précédemment. Cependant, dans un même type de cellule cardiaque, la forme du potentiel d'action peut varier. Ces différences dans la forme d'onde du potentiel d'action peuvent être expliquées en termes de différences dans les ordres de grandeur des courants membranaires [NFF⁺98]. Afin d'étudier les mécanismes responsables de la variabilité de la forme du potentiel d'action, il est important de comprendre comment la variation des grandeurs des courants membranaires affecte cette dernière. Ceci permet de faciliter l'étape de validation du modèle, notamment, lorsque nous aurons à reproduire des formes de potentiels d'action obtenus à partir d'autres modèles de la littérature (cf. Section ??), et aussi d'identifier des cibles appropriées pour l'action de drogues dont le rôle principal est la modification des propriétés dynamiques de la membrane (courants membranaires).

Un modèle mathématique bien fondé représente un support pratique pour effectuer une analyse de sensibilité ; en vue d'étudier la sensibilité des variables d'état (par exemple, le potentiel membranaire) par rapport aux perturbations des paramètres du modèle. Dans notre cas, nous allons restreindre cette analyse à l'étude de la sensibilité de la forme du potentiel d'action aux variations des conductances maximales des courants membranaires.

La méthode d'analyse de sensibilité nécessite le calcul de dérivées partielles du potentiel membranaire par rapport aux paramètres d'intérêts. Cependant, cette méthode est générique et peut donc être appliquée sur n'importe quel système dynamique ayant la forme générale suivante,

$$\frac{d}{dt}x(\alpha, t) = f(\alpha, x, t)$$

Prendre la dérivée partielle de l'équation précédente par rapport au paramètre d'intérêt α_k , permet d'obtenir l'équation suivante,

$$\frac{\partial}{\partial \alpha_k} \left\{ \frac{d}{dt}x(\alpha, t) \right\} = \frac{\partial}{\partial \alpha_k} f(\alpha, x, t)$$

Paramètres	Valeurs	Unités
Paramètres physiques communs [EHHM00]		
F	96.4853	$Cmmol^{-1}$
R	$8.31451 \cdot 10^{-3}$	$Jmmol^{-1}K^{-1}$
T	310.15	K
$z_{Na} = z_K$	1	
z_{Ca}	2	
K_e	5.4	mM
Na_e	140	mM
Ca_e	2	mM
Paramètres communs [EHHM00] [SWP ⁺ 04] [tTNNP04]		
V_{SR}	1.094	pL
V_{ATP}	$-450 \cdot 10^{-3}$	V
$\tau_{Na} = \tau_K$	0.2	s
H	1.787	
K_{mf}	$0.246 \cdot 10^{-3}$	mM
K_{mr}	1.7	mM
J_{max}	$286 \cdot 10^{-3}$	mMs^{-1}
k_{Tn}^{on}	$32.7 \cdot 10^3$	$mM^{-1}s^{-1}$
k_{Tn}^{off}	19.6	s^{-1}
k_{Cal}^{on}	$34 \cdot 10^3$	$mM^{-1}s^{-1}$
k_{Cal}^{off}	238	s^{-1}
K_{JCT}	$13 \cdot 10^{-3}$	mM
B_{JCT}	$4.6 \cdot 10^{-3}$	mM
K_{SR}	$650 \cdot 10^{-5}$	mM
B_{SR}	0.14	mM

TAB. 3.2 – Valeurs nominales des paramètres communs aux quatre types de cellule cardiaque.

Paramètres	Nœud sinusal	Atrium-Purkinje-Ventricule	Unités
V_C	10	16.404	pL
V_m	$-41.4 \cdot 10^{-3}$	$-56.86 \cdot 10^{-3}$	V
V_d	$-6.6 \cdot 10^{-3}$	$-5 \cdot 10^{-3}$	V
V_{gK}	$-25.1 \cdot 10^{-3}$	$-26 \cdot 10^{-3}$	V
V_{gNa}	$-91 \cdot 10^{-3}$	$-71.55 \cdot 10^{-3}$	V
K_{leak}	$5 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-3}$	s^{-1}
Q_{up}	$2.6 \cdot 10^{-5}$	2.6	
K_{rel}	$25 \cdot 10^{-2}$	$25 \cdot 10^3$	s^{-1}
B_{Tn}	$70 \cdot 10^{-8}$	$70 \cdot 10^{-3}$	mM
B_{Cal}	$24 \cdot 10^{-8}$	$24 \cdot 10^{-3}$	mM

TAB. 3.3 – Valeurs nominales des paramètres distincts entre les cellules du nœud sinusal et les trois autres types de cellule cardiaque [DS06a] [EHHM00] [SWP⁺04] [tTNNP04].

Paramètres	Nœud sinusal	Purkinje	Atrium	Ventricule	Unités
C_m	47	85	65.616	65.616	pF
\bar{I}_K	32.9	32.9	1538	164.5	pA
$\bar{I}_{b,K}$	0	70	0	0	pA
\bar{I}_{Na}	112.7	112.7	1238	1.127	pA
\bar{I}_{Ca}	26.2	26.2	42.0764	262	pA
$\bar{I}_{b,Ca}$	0.01645	0.01645	0.0111	0.01645	pA
\bar{I}_{NaK}	11.46	11.46	164.85	229.2	pA
\bar{I}_{NaCa}	1400	1400	540.5	21000	pA

TAB. 3.4 – Valeurs nominales des paramètres distincts pour les quatre types de cellule cardiaque [DS05] [DS06a] [DS06c].

$$\begin{aligned}
 &= \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_N}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_N}{\partial x_N} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial \alpha_k} \\ \vdots \\ \frac{\partial x_N}{\partial \alpha_k} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial \alpha_k} \\ \vdots \\ \frac{\partial f_N}{\partial \alpha_k} \end{bmatrix} \\
 &= J_x^f \frac{\partial x}{\partial \alpha_k} + \frac{\partial f}{\partial \alpha_k}
 \end{aligned}$$

La dérivée par rapport au temps du vecteur d'état $x(\alpha, t)$ peut s'écrire comme suit,

$$\frac{d}{dt}x(\alpha, t) = J_\alpha^x \frac{\partial \alpha}{\partial t} + \frac{\partial x(\alpha, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t}x(\alpha, t)$$

où la dérivée par rapport au temps du paramètre α disparaît, car les paramètres sont considérés invariant dans le temps et nous avons alors,

$$\frac{\partial}{\partial \alpha_k} \left\{ \frac{\partial}{\partial t}x(\alpha, t) \right\} = J_x^f \frac{\partial x}{\partial \alpha_k} + \frac{\partial f}{\partial \alpha_k}$$

Ensuite, intervertir l'ordre d'intégration dans l'équation précédente donne,

$$\frac{\partial}{\partial t} \left\{ \frac{\partial}{\partial \alpha_k}x(\alpha, t) \right\} = \frac{\partial}{\partial t}\epsilon_k = J_x^f \frac{\partial x}{\partial \alpha_k} + \frac{\partial f}{\partial \alpha_k}$$

où ϵ_k représente la sensibilité de l'état x par rapport au paramètre α_k .

Finalement, nous obtenons le système dynamique suivant,

$$\frac{\partial}{\partial t}\epsilon_k = f_k(\alpha, x, t)$$

où $f_k(\alpha, x, t) = J_x^f \frac{\partial x}{\partial \alpha_k} + \frac{\partial f}{\partial \alpha_k}$.

Pour chaque paramètre d'intérêt, ce système est intégré avec le système original, ce qui permet de calculer les fonctions de sensibilité désirées.

Sur la figure 3.3.11, nous représentons les résultats de l'analyse de sensibilité pour le potentiel membranaire. Les fonctions de sensibilité sont calculées par rapport aux

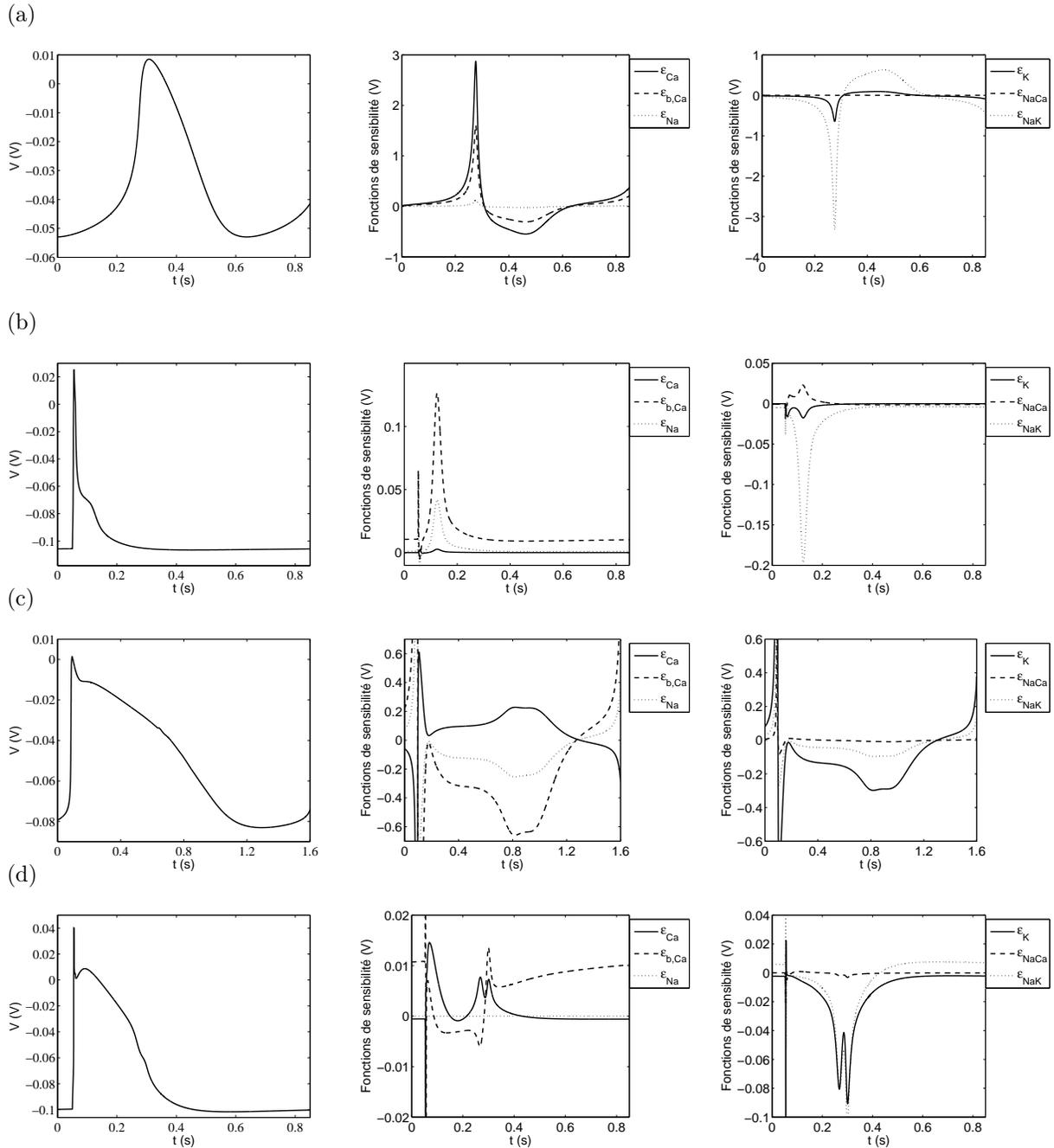


FIG. 3.3.11 – Résultats de l'analyse de sensibilité. (a) : Pour une cellule du nœud sinusal. (b) : Pour une cellule de l'atrium. (c) : Pour une cellule de fibres de Purkinje. (d) : Pour une cellule du ventricule.

conductances maximales des courants membranaires. Nous avons choisi de représenter les fonctions de sensibilité normalisées tel que,

$$\varepsilon_k = \bar{I}_k \frac{\partial V}{\partial \bar{I}_k}, \quad k \in \{b, Ca, Ca, Na, K, NaCa, NaK\}$$

Quelque soit le type de cellule considéré, nous constatons que la fonction de sensibilité de I_{NaCa} est presque nulle, ce qui signifie que l'influence de ce courant sur la forme du potentiel membranaire est négligeable. Aussi, nous remarquons que les courants I_K et I_{NaK} influent principalement sur la phase de repolarisation finale. En ce qui concerne les autres courants, I_{Na} agit sur la phase de dépolarisation diastolique dans le cas de la cellule de Purkinje et sur la phase de dépolarisation rapide dans le cas des cellules de l'atrium et du ventricule. Enfin, I_{Ca} et $I_{b,Ca}$ interviennent dans la phase du plateau du potentiel d'action, sauf dans le cas de la cellule du nœud sinusal, où ils interviennent dans les phases de dépolarisation rapide et diastolique et dans la phase de repolarisation.

Par ailleurs, les décours temporels des fonctions de sensibilité nous permettent de quantifier l'importance de l'influence de chaque courant dans les différentes phases du potentiel membranaire. Par exemple, dans le cas de la cellule ventriculaire, la valeur absolue maximale de la fonction de sensibilité du courant I_{Ca} , durant la phase du plateau, est égale à $0.014 V$. Ceci signifie qu'une variation de 10% du paramètre \bar{I}_{Ca} modifierait faiblement le potentiel membranaire d'environ $0.0014 V$. Par contre, durant la phase de repolarisation finale, un variation de l'ordre de 10% du courant I_K , dont la valeur absolue maximale est égale à $0.09 V$, modifierait fortement le potentiel membranaire de $\approx 0.009 V$. Bien que ces estimations sont basées sur une linéarisation autour des valeurs nominales des paramètres d'intérêt et sont par conséquent plus justes pour de petites perturbations, elles peuvent, cependant, fournir des indications sur des variations approximatives prévues pour de plus grandes perturbations.

3.3.4 Validation du modèle réduit de cellules

La validation du modèle est établie, d'une part, en confrontant les différentes allures du potentiel membranaire obtenues soit à des données expérimentales soit aux courbes de potentiels de certains modèles de la littérature, et d'autre part, en présentant deux résultats en rapport avec le comportement multicycles du modèle.

Dans cette étape de validation, nous avons eu recours au logiciel COR (Cellular Open Resource) [COR]. Ce dernier permet d'exporter le code source en langage CellML de plusieurs modèles publiés dans la littérature en langage Matlab, ceci nous permet de manipuler les paramètres de simulation (temps de calcul, méthodes d'intégration, pas d'intégration...), et nous fournit une base de données de références. Par conséquent, dans la procédure d'identification des paramètres, ces données de références, qui ne sont pas des données mesurées (expérimentales), représentent des données issues de modèles validés par l'expérimentation.

Les résultats de la figure 3.3.12 sont obtenus en minimisant le critère quadratique pondéré suivant,

$$J(p) = \sum_i W_i (V_{ref}(i) - V_m(i, p))^2$$

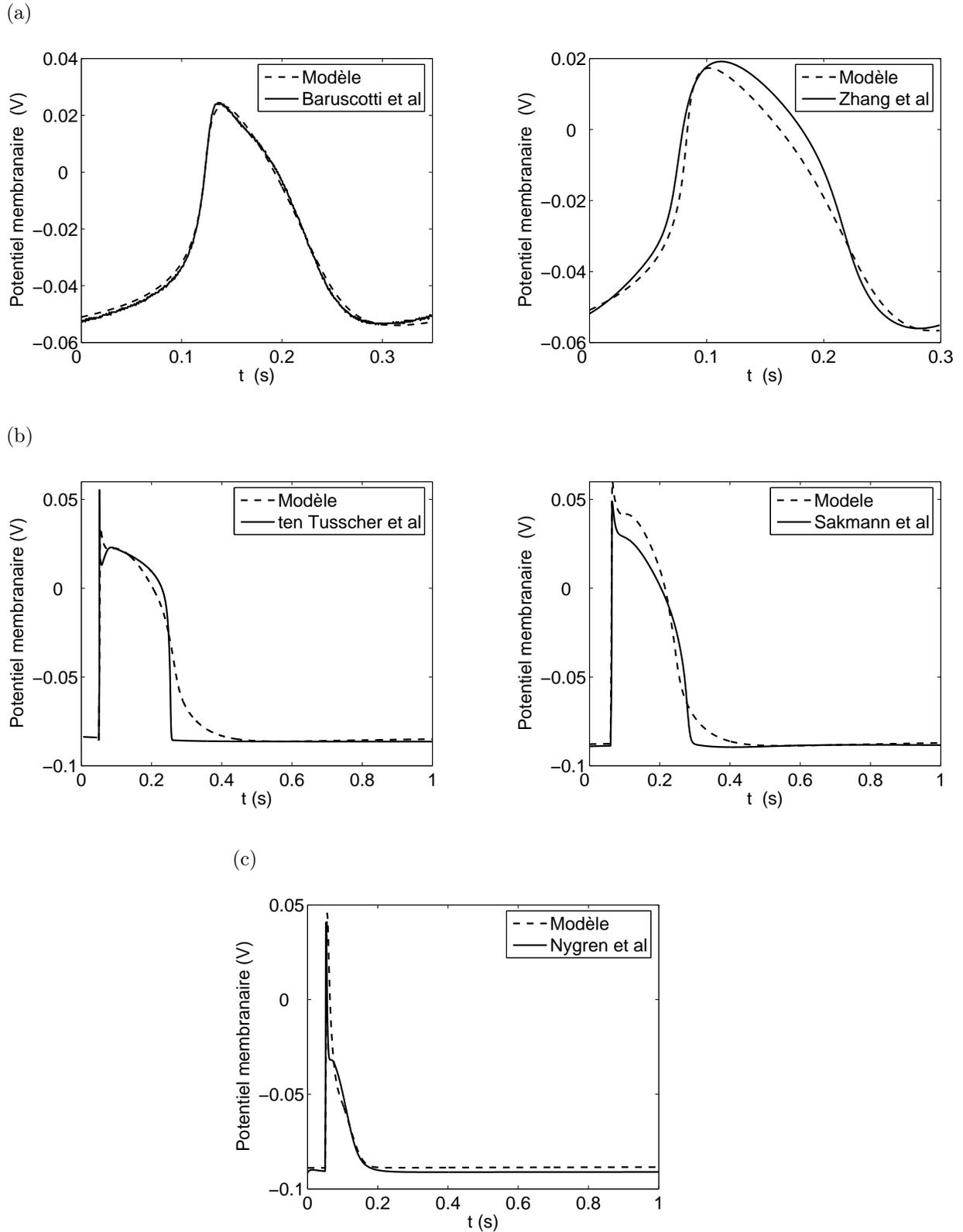
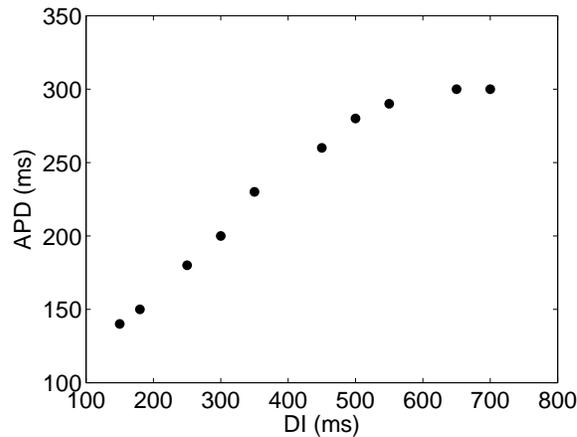


FIG. 3.3.12 – Résultats de comparaison des potentiels membranaires du modèle avec des potentiels membranaires mesurés et issus de modèles validés par l'expérimentation. (a) nœud sinusal, (b) ventricule, (c) atrium.

FIG. 3.3.13 – *Courbe de restitution.*

où V_{ref} et V_m représentent les potentiels membranaires de référence et celui issu de notre modèle, respectivement. W représente des pondérations et p est le vecteur des paramètres qui sont les conductances maximales des courants membranaires. La fonction coût $J(p)$ est minimisée, par la suite, en utilisant l'algorithme de Nelder-Mead, implémenté sous la Toolbox Optimisation de Matlab dans la fonction "fminsearch.m". Un attribut de cet algorithme est qu'il est d'ordre zéro, c'est-à-dire, il ne requiert pas de calcul de gradient. Or le calcul de sensibilités est souvent une étape laborieuse et délicate dans les modèles de systèmes physiques complexes. Le second avantage de l'algorithme de Nelder-Mead est d'être une méthode rapide et robuste relativement aux méthodes d'ordre zéro, car il ne nécessite que deux calculs de la fonction coût par itération ce qui permet l'optimisation sur un vecteur de paramètres de taille assez grande en un temps raisonnable.

Bien que l'algorithme d'optimisation soit assez performant lors de la comparaison des potentiels membranaires sinusal et auriculaire du modèle aux données expérimentales de Baruscotti et al. [BDR96] et au potentiel membranaire du modèle de Nygren et al. [NFF⁺98] respectivement, il l'est moins dans les autres résultats de comparaison. Ceci peut être expliqué par le fait que les modèles de Zhang et al., ten Tusscher et al. et Sakmann et al. sont plus sophistiqués que le notre, car ils intègrent des dynamiques plus complexes en ce qui concerne les courants membranaires (cf. Section 2.2). Cependant, le modèle permet de reproduire des allures de potentiels membranaires assez fidèles en respectant les ordres de grandeurs, à savoir ; les amplitudes et les durées des différentes phases du potentiel d'action.

En ce qui concerne le comportement multicycles du modèle, la figure 3.3.13 représente la courbe de restitution obtenue avec le protocole standard S1-S2 et une période de stimulation égale à 800 ms pour une cellule ventriculaire. Cette courbe reflète bien la capacité d'adaptation de la cellule aux changements de fréquences d'excitation ; pour des intervalles diastoliques courts on obtient un rapetissement de l'APD par contre la variation de l'APD est limitée pour des DI grands. Par ailleurs, l'allure obtenue est très proche de celles retrouvées expérimentalement et qui sont souvent approchées par la fonction $APD = a + b/(1 + \exp(-(DI - c)/d))$ [KRG98].

En appliquant le protocole suivant : stimulation d'une cellule de l'atrium à une fré-

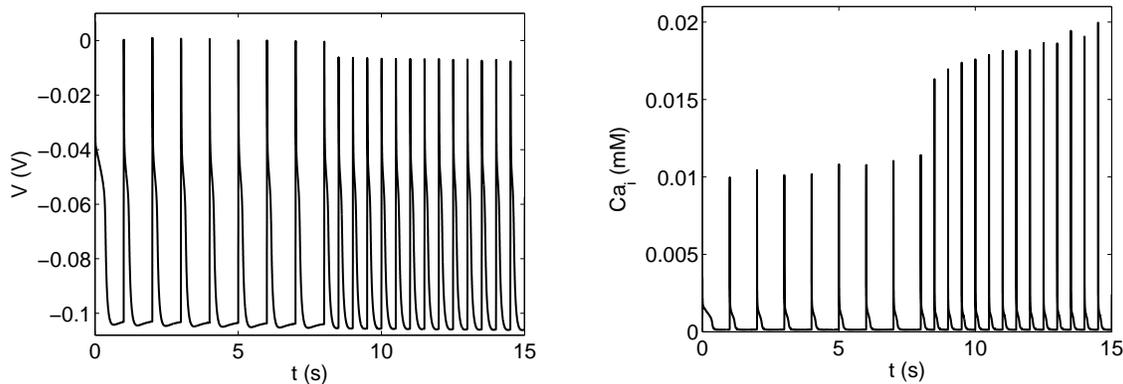


FIG. 3.3.14 – Simulation de l'effet inotrope (staircase).

quence égale à 1 Hz pendant 10 s puis à une fréquence égale à 2 Hz durant 5 s , nous obtenons le comportement multicycles du modèle représenté sur la figure 3.3.14. Il s'agit de l'effet inotrope qui correspond à une augmentation de la contractilité à cause d'une augmentation du calcium intracellulaire, elle-même due à une augmentation de la fréquence de stimulation [SWP⁺04].

3.4 Contrôle de l'activité pacemaker du MRC

L'automatisme cardiaque est dû aux cellules pacemaker du nœud sinusal qui ont une dépolarisation spontanée pendant la diastole. Cette activité spontanée contrôle le rythme cardiaque, et est elle-même sous contrôle nerveux à travers les différents courants membranaires.

Au niveau cellulaire, l'activité pacemaker est le résultat d'une activité concertée et complexe de nombreux canaux ioniques. La contribution et le rôle précis des courants ioniques membranaires dans la dépolarisation diastolique des potentiels d'action triangulaires des cellules nodales représentent toujours un sujet de débat [KHB02]. DiFrancesco soutient que le courant d'hyperpolarisation I_f est le seul courant qui peut générer et contrôler la dépolarisation lente des cellules pacemaker. Ce courant est un courant sodique-potassique mais principalement sodique aux valeurs des potentiels diastoliques. Il est activé par hyperpolarisation et non par dépolarisation comme c'est le cas pour le courant sodique I_{Na} , d'où son nom I_f (f pour funny qui signifie bizarre) [DiF93]. Guo et al. signalent un autre courant, appelé courant entrant prolongé (the sustained inward current) I_{st} , où la charge principale transportée est le Na^+ [GON95]. Par ailleurs, un courant calcique entrant de type L a été observé lors de la dépolarisation des cellules nodales du lapin [BZGH01]. Cependant, il est possible que n'importe lequel de ces courants, ou une combinaison d'eux, soit responsable de la dépolarisation de la membrane durant la diastole.

Notre objectif est de comprendre le rôle physiologique de chacun des courants membranaires dans la génération et la régulation du rythme cardiaque. Pour faire cela, l'analyse de bifurcation du modèle de cellules cardiaques dans le cas pacemaker a été établie. Nous

avons construit les diagrammes de bifurcation en calculant les points d'équilibre stationnaire, les orbites périodiques, la stabilité des points d'équilibre et les points de bifurcation de Hopf (BH) en fonction des paramètres de bifurcation afin de caractériser les propriétés dynamiques et le rôle de chaque courant dans l'activité pacemaker.

Les phénomènes de bifurcation observés dans les cellules cardiaques concernent la cessation ou la génération de l'activité pacemaker et l'occurrence de dynamiques anormales [GJ92]. Il s'agit principalement de bifurcations de Hopf qui se produisent lorsque la matrice jacobienne a une paire de valeurs propres complexes conjuguées dont la partie réelle change de signe permettant à un cycle limite d'apparaître ou de disparaître.

Dans cette étude, nous examinons comment la stabilité et la dynamique de notre modèle de cellule pacemaker à 8 variables d'état peuvent être modifiées en fonction des paramètres de bifurcation ; les conductances maximales de six courants membranaires. Nous calculons les points d'équilibre stationnaire et les orbites périodiques dans l'espace d'état et nous déterminons la stabilité asymptotique des points d'équilibre en calculant les 8 valeurs propres de la matrice jacobienne d'ordre 8 obtenue par la linearisation du système non linéaire autour d'un point d'équilibre. Ainsi, les branches des états stationnaires et les branches d'orbites périodiques sont tracées en fonction des paramètres de bifurcation.

Nous utilisons le logiciel d'analyse de bifurcation XPP (appelé aussi XPPAUT) qui est, en fait, un logiciel de continuation d'objet de l'espace des phases (point, cycle, ...) dans l'espace des paramètres [Erm02]. Le comportement dynamique du modèle de cellule pacemaker est déterminé en résolvant numériquement les 8 équations différentielles non linéaires. Nous utilisons la méthode d'intégration CVODE, tel que le maximum de l'erreur de tolérance relative est égale à 10^{-6} . L'amplitude du potentiel d'action, la différence de potentiel entre le potentiel diastolique maximal (*Min*) et le maximum du potentiel de dépassement (*Max*), ainsi que la période cardiaque sont déterminées pour chaque cycle.

3.4.1 Courants responsables de la dépolarisation diastolique : Analyse de bifurcation

Afin d'identifier les principaux courants membranaires responsables dans la génération et le contrôle de l'activité pacemaker, nous explorons les effets de variation des conductances des courants $I_{Na,t}$ (\bar{I}_{Na}), $I_{Ca,t}$ (\bar{I}_{Ca}), $I_{b,Ca}$ ($\bar{I}_{b,Ca}$), $I_{K,t}$ (\bar{I}_K), I_{NaK} (\bar{I}_{NaK}) et I_{NaCa} (\bar{I}_{NaCa}) sur la stabilité des points d'équilibre et la dynamique oscillatoire du modèle de cellule pacemaker.

Les figures 3.4.1 et 3.4.2 montrent les diagrammes de bifurcation construits pour \bar{I}_K , \bar{I}_{Ca} , \bar{I}_{NaK} , \bar{I}_{NaCa} et $\bar{I}_{b,Ca}$, représentant le potentiel d'équilibre d'un état stationnaire (branche des états stationnaires), les branches d'orbites périodiques (représentation des extrémums du potentiel d'action) et la période cardiaque en fonction des paramètres de bifurcation. Le potentiel d'équilibre est négativement ou positivement déplacé en diminuant \bar{I}_K , \bar{I}_{Ca} et \bar{I}_{NaK} alors qu'il reste approximativement constant en diminuant $\bar{I}_{b,Ca}$ ou \bar{I}_{NaCa}

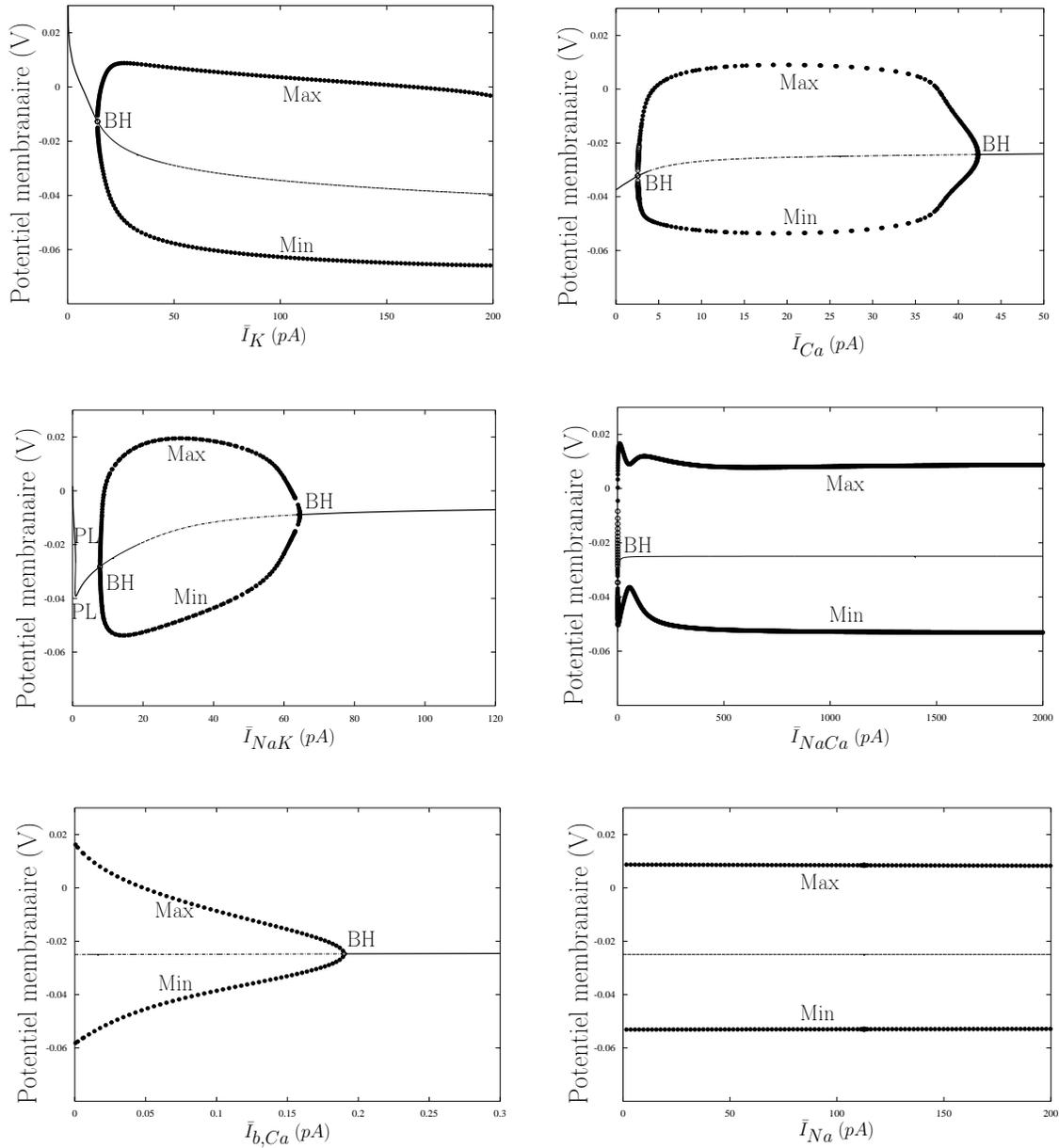


FIG. 3.4.1 – Effet de la variation des paramètres de bifurcation sur la stabilité des équilibres stationnaires et sur le régime oscillatoire. Les traits continus (respectivement, en pointillés) représentent les états stationnaires stables (respectivement, instables). Les cercles pleins (respectivement, vides) correspondent aux valeurs maximum (Max) et minimum (Min) des solutions périodiques stables (respectivement, instables).

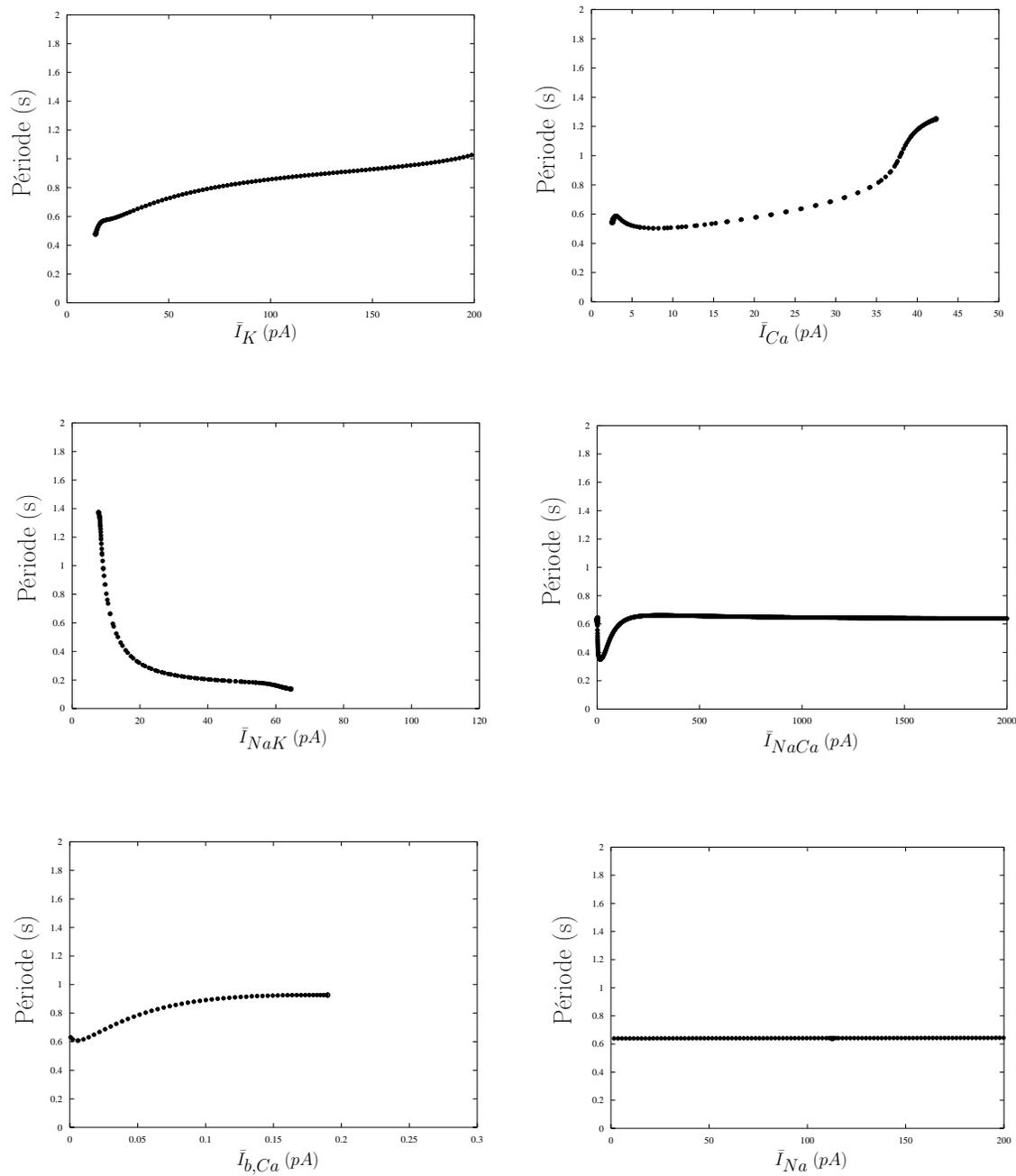


FIG. 3.4.2 – Fréquence des orbites périodiques en fonction des paramètres de bifurcation.

($V_0 \simeq -25 \text{ mV}$). Décroître \bar{I}_K ou \bar{I}_{NaCa} conduit à la stabilisation du point d'équilibre; les points BH sont situés à $\bar{I}_K = 14.08 \text{ pA}$ et $\bar{I}_{NaCa} = 0.70 \text{ pA}$ respectivement, avec la cessation des oscillations des cycles limites. En faisant varier \bar{I}_{Ca} , l'amplitude du cycle limite diminue graduellement jusqu'à, finalement, la disparition des oscillations aux points BH situé à $\bar{I}_{Ca} = 42.3 \text{ pA}$ et $\bar{I}_{Ca} = 2.56 \text{ pA}$. A partir du second point BH, une branche instable apparaît et se déploie dans la même direction où le point d'équilibre stationnaire perd la stabilité (vers la droite). Notons qu'aucune solution stable (une orbite périodique ou une solution stationnaire) n'existe autour du point BH (la même remarque est faite pour le point BH situé à $\bar{I}_{NaCa} = 0.70 \text{ pA}$).

Le même comportement que pour \bar{I}_{Ca} est retrouvé en faisant varier \bar{I}_{NaK} ; un cycle limite stable diminue graduellement jusqu'à, finalement, disparaître aux points BH situés à $\bar{I}_{NaK} = 7.8 \text{ pA}$ et $\bar{I}_{NaK} = 64.45 \text{ pA}$. Nous avons aussi trouvé deux points limites à $\bar{I}_{NaK} = 0.73 \text{ pA}$ et $\bar{I}_{NaK} = 0.86 \text{ pA}$, la courbe des points d'équilibre stationnaire le long de la branche se trouvant entre ces deux points limites est instable. En augmentant $\bar{I}_{b,Ca}$, un cycle limite stable diminue graduellement jusqu'à disparaître au point BH situé à $\bar{I}_{b,Ca} = 0.1899 \text{ pA}$. Enfin, varier \bar{I}_{Na} ne stabilise pas le point d'équilibre stationnaire et ne permet pas d'arrêter l'activité spontanée à travers une bifurcation de Hopf.

Les variations de la période sont aussi représentées en fonction des paramètres de bifurcation (voir FIG. 3.4.2). Au voisinage des conditions de contrôle, la période est en particulier sensible aux variations de \bar{I}_{NaK} et $\bar{I}_{b,Ca}$ mais relativement insensible aux variations des autres paramètres de bifurcation. Cependant, le courant de fuite de calcium ($\bar{I}_{b,Ca}$) a une très petite valeur de conductance, et une petite variation de cette valeur résulte en un appréciable changement dans la période.

3.4.2 Structure de bifurcation

Suivant l'approche introduite par Kurata et al. [KHIS03], nous avons étudié la dynamique de l'activité pacemaker d'une cellule du nœud sinusal en terme de stabilité et d'analyse de bifurcation en utilisant notre modèle de cellule cardiaque pacemaker. L'activité pacemaker correspond à un cycle limite stable autour d'un point d'équilibre stationnaire instable. Alors le rôle, le plus important, des courants membranaires, est leur capacité d'entraîner l'instabilité d'un point d'équilibre stationnaire ou de la maintenir, afin d'éviter que le système ne converge vers un équilibre stationnaire stable [GJ92] comme c'est le cas du potentiel de repos stable des cellules auriculaires et ventriculaires. Nos résultats sont compatibles avec les comportements qualitatifs du modèle plus complexe de [KHIS03] (qui consiste en 29 variables d'état et 18 courants membranaires), L'initiation ou l'arrêt d'une activité pacemaker normale apparaît au travers d'un phénomène de bifurcation de Hopf contrôlé par les courants membranaires dédiés.

Nous avons considéré le rôle de six courants membranaires $I_{Na,t}$, $I_{Ca,t}$, $I_{b,Ca}$, $I_{K,t}$, I_{NaK} et I_{NaCa} dans le cas d'un modèle de cellule pacemaker du nœud sinusal, en explorant comment ces courants affectent la structure de bifurcation du modèle de cellule. Chacun de $I_{Ca,t}$, $I_{b,Ca}$, $I_{K,t}$, I_{NaK} et I_{NaCa} est capable d'induire l'instabilité d'un point d'équilibre stationnaire et la génération d'une activité pacemaker via une bifurcation de Hopf. L'in-

stabilité du point d'équilibre stationnaire et le comportement dynamique oscillatoire ne sont pas affectés par le courant $I_{Na,t}$. Par ailleurs, $I_{b,Ca}$ semble être indispensable pour l'activité pacemaker dans le sens où la période est sensible aux petites variations de ce dernier. Alors, ce courant permet le réglage de la fréquence cardiaque et par conséquent il représente une entrée de contrôle de l'activité pacemaker.

A travers cette analyse de bifurcation, il est possible de vérifier que les modèles d'ordre réduit de cellule pacemaker, très utiles dans les applications à base de traitement du signal ou d'image, ont la bonne structure de bifurcation, c'est-à-dire, avoir le comportement qualitatif approprié des modèles physiologiques de cellule pacemaker validés par l'expérimentation.

3.5 Minimalité de la représentation d'état : étude par la méthode des perturbations singulières

Les modèles de cellules cardiaques sont maintenant fréquemment utilisés à l'échelle du cœur dans des applications à base du traitement du signal ou d'image [Car]. Ils sont utilisés dans ces applications comme des représentations dans l'espace d'état des signaux électriques, tel que le potentiel d'action utilisé dans la reconstruction de l'électrocardiogramme (ECG), et le couplage électro-mécanique, qui fournit au muscle la commande électrochimique responsable de la contraction. Les modèles de cellules cardiaques doivent décrire les phénomènes électriques au niveau de la membrane et ses courants ioniques et certaines concentrations de calcium dans le milieu intracellulaire ayant un effet direct sur les phénomènes de contraction et de relaxation. Une tendance générale est alors d'utiliser des modèles de plus en plus complexes. Cependant, les modèles électrophysiologiques cellulaires exhibent des dynamiques rapides (phase de dépolarisation et de repolarisation initiale) et des dynamiques lentes (phase de repolarisation finale).

Les techniques à base de la méthode des perturbations singulières (connues aussi sous le nom du théorème classique de Tikhonov pour les systèmes dynamiques lents-rapides) sont de bons candidats pour la simplification de modèles. Elles correspondent aux systèmes ayant deux échelles de temps ; une rapide et stable et l'autre lente (stable ou instable). Alors, ces techniques réduisent l'ordre du modèle en négligeant les dynamiques rapides en utilisant la méthode d'approximation quasi-stationnaire [KKO86], [O'M91], [Tik52].

La simplification de modèles par la méthode des perturbations singulières est bien adaptée dans le cas des modèles de cellules cardiaques car elle présente les avantages suivants :

- la méthodologie de réduction préserve le sens physique des variables d'état.
- la méthode elle-même contient une procédure systématique pour l'amélioration de la solution du modèle simplifié.

Cette méthode a été déjà utilisée dans le cas des modèles réduits de membranes excitables comme celui d'Hodgkin-Huxley [SB03]. Ces études montrent les problèmes provoqués par la commutation rapide des portes. Il faut noter que la séparation des dynamiques dépend des valeurs numériques du modèle. Par conséquent, nous allons appliquer la technique de

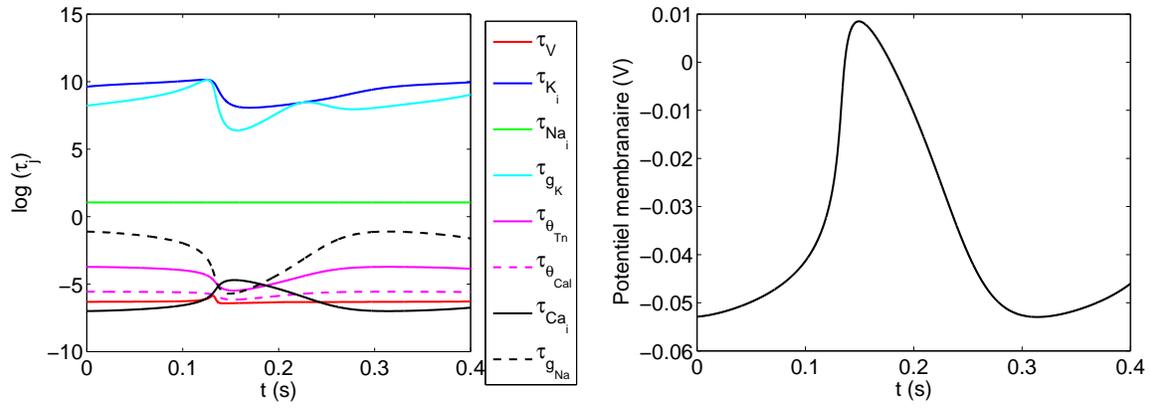


FIG. 3.5.1 – Variation des constantes de temps empiriques (τ_j) au cours d'un potentiel d'action pacemaker.

simplification par la méthode de perturbations singulières au modèle de cellule pacemaker du nœud sinusal.

La première étape consiste en la classification des dynamiques des variables d'état du modèle en rapide et lente, de telle manière que le système contient un petit paramètre qui tend formellement vers zéro. Cependant, bien que notre modèle est issu des lois de la physique et qu'il est moins complexe en comparaison avec d'autres modèles de la littérature, en terme de nombre de variable d'état et de paramètres, il reste assez complexe et une analyse directe des dynamiques n'est pas possible. Par conséquent, nous introduisons la définition de constantes de temps empiriques τ_j comme suit,

Pour un système d'équations différentielles $dx_j/dt = f_j(x_1, \dots, x_N)$, $j = 1, \dots, N$, nous définissons $\tau_j(x_1, \dots, x_N) = |(\partial f_j / \partial x_j)^{-1}|$.

Les τ obtenues pour g_K and g_{Na} de cette manière coïncident avec $\tau_{g_{K,Na}}$ dans notre modèle, et cette définition peut être étendue aux autres variables, par exemple le potentiel membranaire V .

La figure 3.5.1 illustre les variations des constantes de temps empiriques au cours d'un potentiel d'action pacemaker. L'analyse de vitesse montre trois échelles de temps. Les variables V , Ca_i , g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} sont les plus rapides, on les appellent "super-rapide". Parmi les trois variables restantes, Na_i est rapide et K_i et g_K sont lentes. Alors, nous avons besoin de deux petits paramètres; ε_1 pour décrire la différence entre les échelles de temps lente et rapide, et ε_2 pour décrire la différence entre les échelles de temps rapide et super-rapide. En effet, τ_{Na_i} est uniformément constante et désigne la constante de temps rapide qui est représentée par le petit paramètre ε_1 . τ_V , τ_{Ca_i} , τ_{θ_b} , $\tau_{g_{Na}} < \tau_{Na_i}$ représentent les constantes de temps super-rapides, elles ne sont pas uniformément constantes (elles varient en fonction de V). Elles sont représentées par le petit paramètre ε_2 .

Dans ce qui suit, nous introduisons deux petits paramètres artificiellement pour mettre le système dans la forme de Tikhonov généralisée,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K,t}}{FV_C} \\ \frac{dg_K}{dt} = \frac{g_{K\infty} - g_K}{\tau_{g_K}} \\ \varepsilon_1 \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}}{C_m} \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dCa_i}{dt} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dg_{Na}}{dt} = \frac{g_{Na\infty} - g_{Na}}{\tau_{g_{Na}}} - \sum_{b \in I_B} B_b \frac{d\theta_b}{dt}, \quad I_B = \{Tn, Cal\}, \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{d\theta_b}{dt} = k_b^{on} |Ca_i|_+ (1 - \theta_b) - k_b^{off} \theta_b, \quad b \in I_B \end{array} \right. \quad (3.41)$$

Considérons, dans un premier temps, la limite $\varepsilon_2 \rightarrow +0$. Le sous système super-rapide comprend 5 équations différentielles de V , Ca_i , g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} . Les variables g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} convergent vers un équilibre stable. Alors, après un transitoire très court, g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} sont toujours proches de leurs valeurs quasi-stationnaires \bar{g}_{Na} , $\bar{\theta}_{Tn}$ et $\bar{\theta}_{Cal}$. Ainsi, avec une erreur de l'ordre de $\sim \varepsilon_2$, nous pouvons approximer g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} par \bar{g}_{Na} , $\bar{\theta}_{Tn}$ et $\bar{\theta}_{Cal}$ et éliminer les trois équations différentielles super-rapides correspondantes (élimination adiabatique des variables super-rapides).

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{g}_{Na}(V) = \frac{1}{2} \left[1 - \tanh \left(\frac{V - V_{g_{Na}}}{RT/2F} \right) \right] \\ \bar{\theta}_b(Ca_i) = \frac{k_b^{on} |Ca_i|_+}{k_b^{on} |Ca_i|_+ + k_b^{off}}, \quad b \in I_B \end{array} \right. \quad (3.42)$$

La figure 3.5.2 montre le résultat obtenu après l'élimination des trois variables super-rapides g_{Na} , θ_{Tn} et θ_{Cal} . Nous remarquons que le remplacement de ces variables par leurs approximations stationnaires n'affecte ni l'allure du potentiel d'action ni l'excitabilité. Les résultats numériques montrent que la réduction adiabatique peut être effectuée avec une bonne précision quantitative. En outre, nous constatons que le modèle réduit résultant a toujours trois échelles de temps. Les 5 équations différentielles de V , Ca_i , Na_i , K_i et g_K représentent deux variables super-rapides, une rapide, et une lente respectivement. Par conséquent, le modèle devient

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K,t}}{FV_C} \\ \frac{dg_K}{dt} = \frac{g_{K\infty} - g_K}{\tau_{g_K}} \\ \varepsilon_1 \frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}}{C_m} \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dCa_i}{dt} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \end{array} \right. \quad (3.43)$$

Considérant le changement de variable de temps suivant $T_2 = t/(\varepsilon_1 \varepsilon_2)$. Alors, le système correspondant à l'échelle de temps super-rapide est donné par

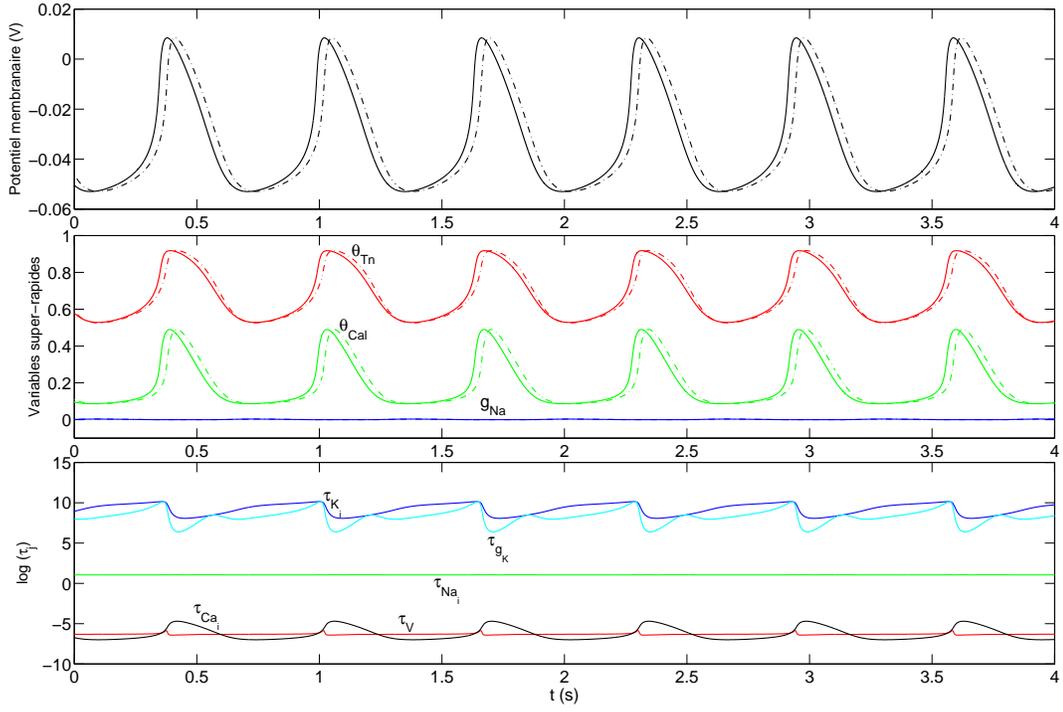


FIG. 3.5.2 – La première étape de la procédure de réduction du modèle ; résultat de l'élimination adiabatique. Figure du haut : le potentiel d'action pacemaker dans le modèle d'origine à 8 variables d'état (en trait continu) et dans le modèle réduit à 5 variables d'état (en trait discontinu). Figure du milieu : le comportement des variables super-rapides avant et après l'élimination adiabatique. Figure du bas : constantes de temps empiriques (τ_j) au cours d'un potentiel d'action pacemaker après la réduction.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i}{dT_2} = \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{2I_{NaK} - I_{K,t}}{FV_C} \\ \frac{dg_K}{dT_2} = \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{g_{K\infty} - g_K}{\tau_{g_K}} \\ \frac{dNa_i}{dT_2} = \varepsilon_2 \left(-\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} \right) \\ \frac{dV}{dT_2} = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}}{C_m} \\ \frac{dCa_i}{dT_2} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \end{array} \right. \quad (3.44)$$

En considérant la limite $\varepsilon_2 \rightarrow +0$, le sous-système super-rapide est mis sous la forme suivante,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i}{dT_2} = 0 \\ \frac{dg_K}{dT_2} = 0 \\ \frac{dNa_i}{dT_2} = 0 \\ \frac{dV}{dT_2} = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}}{C_m} \\ \frac{dCa_i}{dT_2} = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \end{array} \right. \quad (3.45)$$

La figure 3.5.3 montre quelques portraits de phase typiques du sous-système super-rapide. Ces portraits illustrent les nullclines, les points d'équilibre et des trajectoires sélectionnées pour des valeurs choisies des paramètres Na_i , K_i and g_K . Les trajectoires dans le plan de

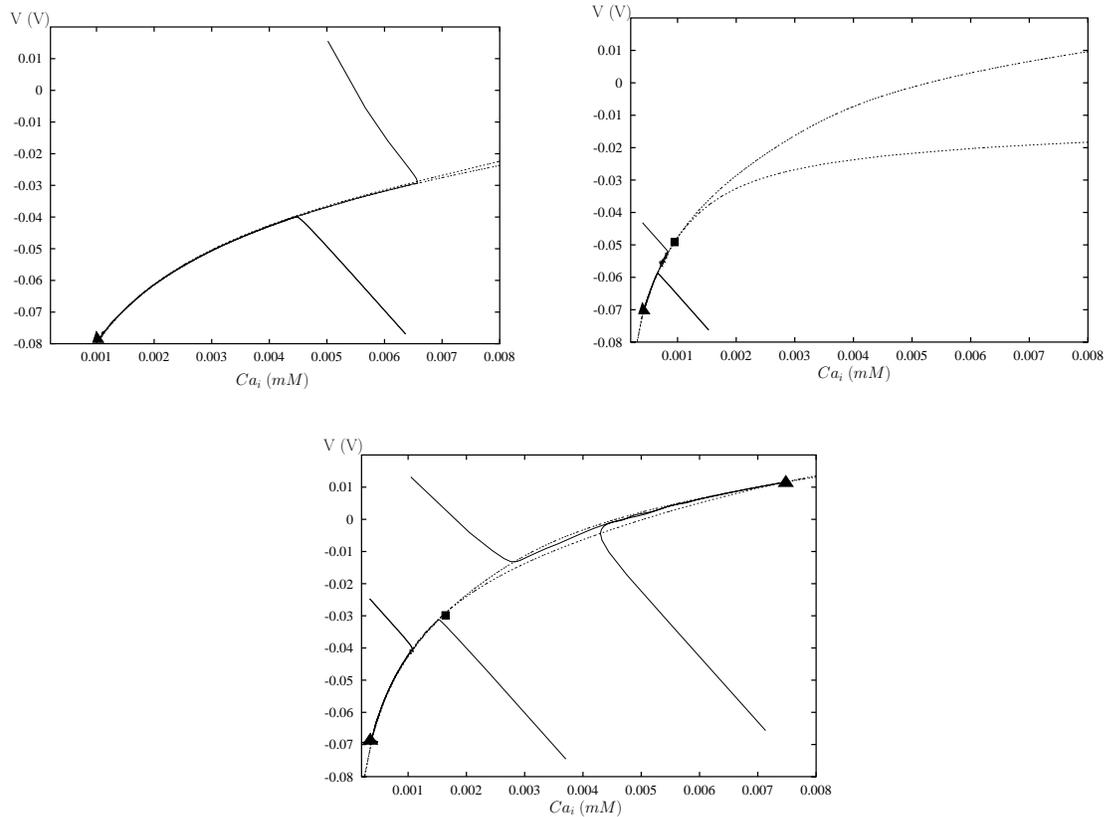


FIG. 3.5.3 – Portraits de phase du sous-système super-rapide (Eq. 3.45) pour des valeurs choisies des paramètres Na_i , K_i and g_K : en haut à gauche $(K_i, g_K, Na_i) = (120 \text{ mM}, 0.2, 30 \text{ mM})$, en haut à droite $(K_i, g_K, Na_i) = (125 \text{ mM}, 0.4, 20 \text{ mM})$, en bas $(K_i, g_K, Na_i) = (130.6487 \text{ mM}, 0.5528, 18.739 \text{ mM})$. Les triangles représentent des points d'équilibre stables, les carrés représentent les points col. Les traits continus représentent des trajectoires sélectionnées.

phase (V, Ca_i) sont quasi-verticales et convergent toutes vers la sous-variété de l'espace d'état. En outre, le sous-système rapide peut avoir de un à trois points d'équilibre; le portrait de phase le plus typique est celui comportant deux points d'équilibre stables et un instable.

Les points d'équilibre stables constituent les régions attractives de la variété lente, qui est de dimension deux dans un espace d'état de dimension cinq $\mathbb{R}^5 = (K_i, g_K, Na_i, V, Ca_i)$. Elle est définie en posant égale à zéro les cotés droits des équations différentielles \dot{V} et \dot{Ca}_i tel que,

$$\begin{aligned} f_V &= I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa} = 0 \\ f_{Ca_i} &= \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} = 0 \end{aligned}$$

Ces équations ne peuvent pas être résolues explicitement par rapport aux deux variables super-rapides (V, Ca_i) , mais peuvent être résolues par rapport au couple (g_K, Na_i) , ce qui

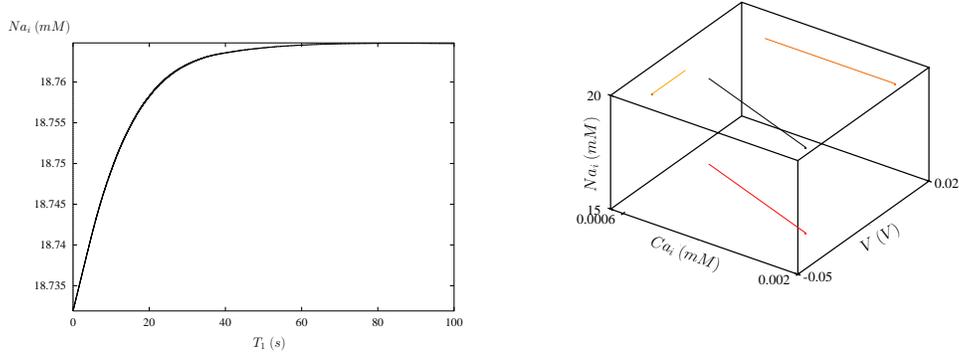


FIG. 3.5.4 – Variations de la variable rapide Na_i au cours du temps à gauche. Représentation en trois dimensions ainsi que les projections bidimensionnelles correspondantes pour le sous-système rapide à droite. La courbe en trait noir représente le tracé de la variable Na_i en fonction de Ca_i et V , les courbes en couleur sont les projections dans le plan.

donne

$$g_K = \frac{I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa} + [\bar{I}_{Ca}d_\infty + \bar{I}_{b,Ca}] \sinh\left(\frac{V-V_{Ca}}{RT/F}\right)}{\bar{I}_{Ca}d_\infty \sinh\left(\frac{V-V_{Ca}}{RT/F}\right) - \bar{I}_K \sinh\left(\frac{V-V_K}{2RT/F}\right)}$$

$$Na_i = Na_e \exp\left(-\frac{V + 2V_{Ca}}{3RT/F} + \frac{2}{3} \operatorname{arcsinh}\left(\frac{I_{Ca,t} - 2FV_C(J_{leak} + J_{rel} - J_{up})}{2\bar{I}_{NaCa}}\right)\right)$$

Ces formules explicites peuvent être employées pour décrire explicitement le mouvement lent en fonction de (K_i, Ca_i, V) , en tant que coordonnées, sur la variété lente.

Afin de définir les conditions de stabilité du sous-système super-rapide, on considère la matrice jacobienne associée J définie ci-dessous,

$$J = \begin{bmatrix} -C_m^{-1} \frac{\partial f_V}{\partial V} & -C_m^{-1} \frac{\partial f_V}{\partial Ca_i} \\ \frac{\partial f_{Ca_i}}{\partial V} & \frac{\partial f_{Ca_i}}{\partial Ca_i} \end{bmatrix} \quad (3.46)$$

les conditions de stabilité du sous-système super-rapide sont définies par ; $Tr(J) < 0$ et $|J| > 0$, où Tr et $|\cdot|$ sont la trace et le déterminant. Nous ne pouvons pas définir la région de stabilité ni analytiquement ni en utilisant une représentation graphique (numérique) car nous avons affaire à un système de dimension cinq. Cependant, comme le montre les portraits de phase (FIG. 3.5.3 à gauche), il existe une situation dans laquelle le sous-système super-rapide converge vers un équilibre stable unique.

Nous considérons, maintenant, le changement de variable de temps suivant $T_1 = t/\varepsilon_1$ avec $\varepsilon_2 = 0$, puis nous considérons la limite $\varepsilon_1 \rightarrow +0$. Alors, le sous-système rapide comprend une équation différentielle pour Na_i , tandis que les variables lentes K_i et g_K restent constantes et les variables super-rapides changent en respectant les contraintes

suivantes,

$$\begin{cases} \frac{dK_i}{dT_1} = 0 \\ \frac{dg_K}{dT_1} = 0 \\ \frac{dNa_i}{dT_1} = -\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} \\ 0 = -\frac{I_{K,t} + I_{Na,t} + I_{Ca,t} + I_{NaK} + I_{NaCa}}{C_m} \\ 0 = \frac{2I_{NaCa} - I_{Ca,t}}{2FV_C} + J_{leak} + J_{rel} - J_{up} \end{cases} \quad (3.47)$$

La variété lente est de dimension un dans un espace d'état de dimension cinq $\mathbb{R}^5 = (K_i, g_K, Na_i, V, Ca_i)$. Elle est définie en posant égale à zero le coté droit de l'équation différentielle Na_i tel que,

$$f_{Na_i} = \frac{I_{Na,t} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{FV_C} = 0 \quad (3.48)$$

Cette équation ne peut pas être résolue explicitement par rapport à la variable rapide Na_i , mais peut être résolue par rapport à K_i , ce qui donne

$$K_i = K_e \exp\left(\frac{-V + 3V_{Na} + V_{ATP}}{2RT/F} + \operatorname{arctanh}\left(-\frac{I_{Na,t} + 3I_{NaCa}}{3\bar{I}_{NaK}}\right)\right)^{-1} \quad (3.49)$$

La condition de stabilité du sous-système rapide est définie par ; $\partial f_{Na_i} / \partial Na_i > 0$. Cette condition est satisfaite pour tout K_i, g_{Na}, Ca_i et V tel que,

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{Na_i}}{\partial Na_i} &= \frac{9\bar{I}_{NaCa}}{2FV_C Na_i} \cosh\left(\frac{V + 2V_{Ca} - 3V_{Na}}{2RT/F}\right) \\ &+ \frac{9\bar{I}_{NaK}}{2FV_C Na_i} \frac{1}{\cosh\left(\frac{V - V_{atp} + 2V_K - 3V_{Na}}{2RT/F}\right)^2} \\ &+ \frac{\bar{I}_{Na} g_{Na}}{4FV_C Na_i} \cosh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)\right) \end{aligned} \quad (3.50)$$

La figure 3.5.4 illustre les variations de la variable rapide Na_i au cours du temps à l'échelle de temps $T_1 = t/\varepsilon_1$. Le sous-système rapide converge vers un équilibre stable (vers $Na_i = 18.7648 \text{ mM}$).

La figure 3.5.5 montre l'effet de consideration de la limite $\varepsilon_2, \varepsilon_1 \rightarrow +0$ sur l'allure du potentiel d'action pacemaker. Comme dans la figure 3.5.2, nous pouvons constater que l'excitabilité est préservée. Cependant, l'allure du potentiel d'action est devenue rectangulaire caractérisée par une pointe (spike) généralement marquée dans les potentiels d'action des cellules du tissu myocardique ventriculaire. En outre, la période d'oscillation est plus courte que dans le modèle d'origine ($\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 1$).

Propriétés asymptotiques du modèle

Nous avons utilisé la procedure décrite dans [SB03] afin d'introduire formellement des petits paramètres dans notre modèle de cellule cardiaque pacemaker. Par la suite, nous

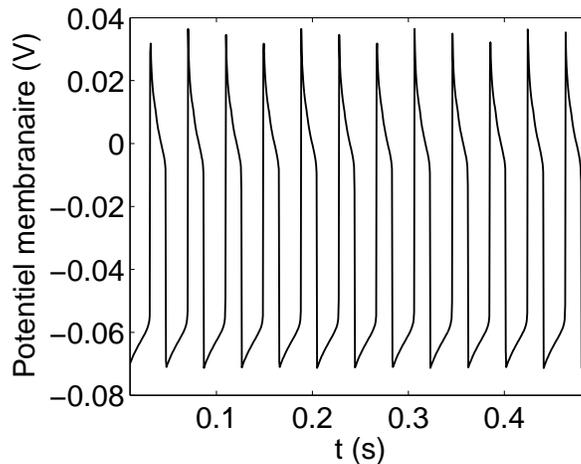


FIG. 3.5.5 – Allure du potentiel d'action pacemaker en considérant la seconde approximation asymptotique tel que $\varepsilon_2 \rightarrow +0$ avec $\varepsilon_1 \rightarrow +0$ dans l'équation (3.43). Nous avons posé $\varepsilon_2 = 10^{-3}$ et $\varepsilon_1 = 10^{-2}$ pour les simulations numériques.

avons analysé le comportement asymptotique et nous avons déduit que le modèle exhibe la même structure asymptotique que le modèle de Noble pour les cellules de fibres de Purkinje. Les deux modèles évoluent dans trois échelles de temps ; une lente, une rapide et une super-rapide.

La procédure de réduction est la suivante : tout d'abord, nous avons réduit l'ordre du modèle en utilisant la technique de l'élimination adiabatique. Alors, le modèle qui était de dimension 8 est devenu de dimension 5 et la précision de la méthode a été illustrée par un résultat de simulation (voir FIG. 3.5.2). Par la suite, nous avons appliqué le théorème généralisé de Tikhonov. Nous avons considéré le système à l'échelle super-rapide puis rapide. A l'échelle super-rapide, nous n'avons pas pu définir analytiquement le domaine de stabilité de la variété lente. Cependant, comme le montre les portraits de phase (FIG. 3.5.3 à gauche), il existe une situation dans la quelle le sous-système super-rapide converge vers un équilibre stable unique. A l'échelle rapide, le sous-système rapide a seulement des équilibres stables.

La structure asymptotique $\varepsilon_2, \varepsilon_1 \rightarrow +0$, contrairement au modèle d'origine ($\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 1$), produit un potentiel pacemaker rectangulaire avec une pointe avec une période d'oscillations plus courte. Ainsi, la procédure de réduction que nous avons considéré n'est pas satisfaisante, et par conséquent nous devrions considérer une façon plus appropriée d'introduire les petits paramètres dans le système (les petits paramètres devraient apparaître dans les équations de façon non-standard). Cet inconvénient est la conséquence du fait que notre modèle de cellule cardiaque pacemaker ne peut pas être décrit en utilisant le formalisme de Tikhonov.

A partir des résultats numériques, nous constatons que $\varepsilon_1 = \tau_{Na_i}$ est uniformément constante (voir FIG. 3.5.1). Cette constante de temps définit une quantité invariante, qui caractérise notre modèle de cellule cardiaque pacemaker. Cette caractéristique sera étu-

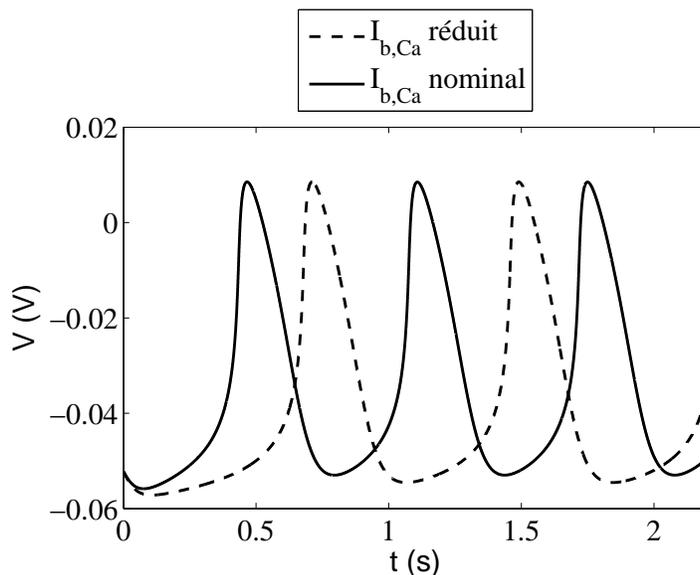


FIG. 3.6.1 – Simulation de l'effet chronotrope négatif : stimulation parasympathique.

diée dans l'annexe A. Par ailleurs, le petit paramètre ε_2 n'est pas uniformément constant et varie en fonction du potentiel d'action V . Alors, il peut être à l'origine des résultats insatisfaisants de la méthode de réduction en suivant le formalisme de Tikhonov.

3.6 Conclusion

Le modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker intègre les éléments essentiels intervenant dans l'activité électrique d'une cellule cardiaque, à savoir : les trois principales espèces ioniques ; sodium, calcium et potassium, les courants membranaires associés ainsi que les pompes et les échangeurs, le réticulum sarcoplasmique et les tampons de calcium participant dans la contraction du muscle cardiaque. Il est le résultat de la juxtaposition de trois modèles récents de la littérature. D'autre part, ce modèle permet de représenter l'activité électrique de quatre types de cellule cardiaque ; sinusal, auriculaire, Purkinje et ventriculaire. L'analyse de bifurcation nous a permis de déterminer le courant responsable de l'activité pacemaker, il s'agit du courant de fuite de calcium $I_{b,Ca}$. Une faible diminution de l'intensité de ce courant conduit à un ralentissement du rythme cardiaque, provoqué par une modification de la pente de dépolarisation diastolique, sans altération significative de la forme et de la durée des potentiels d'action (FIG. 3.6.1). Ce courant joue le rôle d'une entrée de commande du système nerveux autonome. [DiF93].

Le modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker consiste en huit variables d'état ; trois (V , g_{Na} et g_K) pour représenter la membrane et cinq (Ca_i , Na_i , K_i , θ_{Tn} et θ_{Cal}) pour représenter le milieu intracellulaire et la dynamique du calcium. La comparaison de ce dernier aux modèles réduits de membrane nous conduit à penser qu'il est possible de réduire encore plus la dimension du modèle physiologique obtenu. A cet effet, nous avons utilisé la théorie des perturbations singulières afin de séparer les

dynamiques lentes et rapides dans le modèle et ainsi réduire sa dimension. Cependant, cette technique de réduction n'est pas appropriée à notre modèle car bien que ce dernier comporte trois échelles de temps ; lente, rapide et super-rapide, il n'est pas possible de séparer ces dernières d'une manière standard et donc le modèle obtenu avec cette méthode de réduction ne permet pas de reproduire les résultats de simulation du modèle d'origine. Ce résultat est en accord avec celui retrouvé par Suckley et Biktashev dans le cas des modèles d'Hodgkin-Huxley et de Noble, pour lesquels le formalisme de Tikhonov ne peut pas s'appliquer directement [SB03].

Chapitre 4

Extension du modèle de Mitchell-Schaeffer à la capacité pacemaker

Sommaire

4.1	Analyse du modèle de MS	104
4.2	Analyse du modèle de MS modifié	110
4.3	Validation du modèle de MS modifié	115
4.4	Couplage de cellules pacemaker et non-pacemaker	117
4.5	Modèle de membrane général	118
4.6	Conclusion	121

Le modèle de Mitchell-Schaeffer (MS) constitue un modèle réduit de membrane très intéressant. D'une part, étant un modèle à courants ioniques, il intègre les principales données physiologiques décrivant l'activité électrique au niveau de la membrane, à savoir ; le potentiel, l'activation des courants ioniques, un courant entrant responsable de la dépolarisation et un autre sortant responsable de la repolarisation. D'autre part, étant un modèle planaire, il permet une analyse géométrique et topologique des non-linéarités décrivant la dynamique de l'état. Par ailleurs, nous avons constaté que le modèle de MS, bien qu'il soit plus simple, est très proche de celui de van Capelle-Durrer (cf. Chapitre 2). Cependant, contrairement à ce dernier, le modèle de MS est dédié seulement à produire le potentiel membranaire des cellules non-pacemaker.

Par conséquent, dans ce chapitre, nous proposons une version modifiée du modèle de MS capable de produire des potentiels pacemaker. Tout d'abord, nous démontrons à l'aide de la topologie des systèmes dynamiques qu'il n'existe pas de solution périodique pour le modèle de MS d'origine puis nous utilisons les représentations temporelles, dans le plan de phase et les diagrammes de bifurcation pour montrer l'existence de solutions périodiques dans le modèle modifié. Par la suite, nous analysons le résultat du couplage de deux cellules pacemaker et non-pacemaker. Enfin, nous proposons un modèle de membrane général duquel les modèles réduits de membrane, décrit au chapitre 2, peuvent être dérivés.

4.1 Analyse du modèle de MS

Nous rappelons que le modèle de MS est décrit par l'ensemble des équations différentielles suivant,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_{in}} h v^2 (1 - v) - \frac{v}{\tau_{out}} + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & \text{si } v < v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}} & \text{si } v > v_{gate} \end{cases} \end{cases} \quad (4.1)$$

Ce système est discontinu, il fait partie de la classe des systèmes dynamiques dite systèmes de type Filippov. Dans ce qui suit, nous commençons par rappeler quelques propriétés de cette classe de systèmes puis nous traitons le cas du système de MS.

Un système de second ordre ($x \in \mathbb{R}^2$) de type Filippov s'écrit sous la forme,

$$\dot{x} = \begin{cases} f_1(x) & x \in S_1 \\ f_2(x) & x \in S_2 \end{cases} \quad (4.2)$$

où les deux régions S_1 et S_2 sont séparées par une frontière de discontinuité définie à base d'une fonction scalaire lisse (FIG. 4.1.1) :

$$\Sigma = \{x \in \mathbb{R}^2 / H(x) = 0\} \quad (4.3)$$

tel que les deux régions S_1 et S_2 sont définies par :

$$\begin{aligned} S_1 &= \{x \in \mathbb{R}^2 / H(x) < 0\} \\ S_2 &= \{x \in \mathbb{R}^2 / H(x) > 0\} \end{aligned} \quad (4.4)$$

La section de croisement $\Sigma_c \subset \Sigma$ est l'ensemble défini par,

$$\Sigma_c = \{x \in \Sigma / (H_x^T f_1) \cdot (H_x^T f_2) > 0\} \quad (4.5)$$

où $H_x(x)$ est le gradient de la frontière Σ (figure 4.1.1a).

Σ_c est donc l'ensemble de tous les points $x \in \Sigma$ où les deux champs de vecteur f_i ont une composante normale de même signe. Par définition, l'orbite du système (4.4) croise Σ . C'est à dire que l'orbite passant par $x \in S_i$ se joint à celle de S_j via l'ensemble Σ_c . On parle dans ce cas d'une intersection ou d'un croisement transversal (FIG. 4.1.1a).

On définit aussi, la section de glissement comme étant le complément de la section de croisement dans l'ensemble Σ . On écrit,

$$\Sigma_s = \{x \in \Sigma / (H_x^T f_1) \cdot (H_x^T f_2) \leq 0\} \quad (4.6)$$

C'est l'ensemble où les champs de vecteurs f_i possèdent deux composantes normales de signes opposés. Dans ce cas il n'y a aucun passage à travers cet ensemble mais plutôt un glissement sur Σ_s (FIG. 4.1.1b).

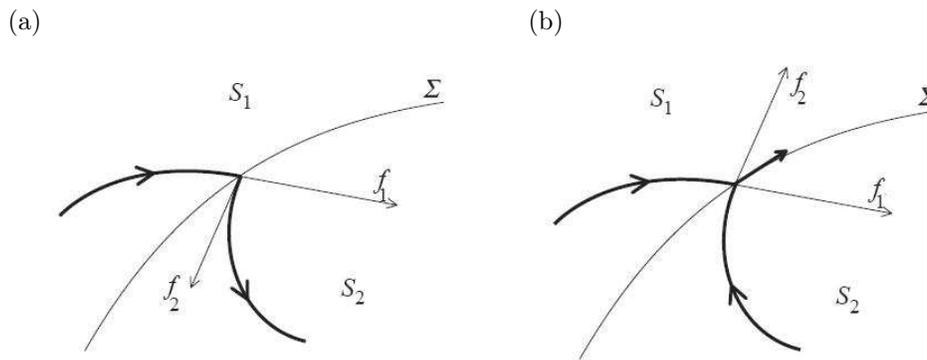


FIG. 4.1.1 – Sur la frontière de discontinuité Σ , les orbites traversent (a) si les composantes transversales f_1 et f_2 sont de même signe, ou glissent (b) si les composantes transversales f_1 et f_2 sont de signes opposés.

Selon les directions f_i et la direction de glissement, on parle soit d'un glissement attracteur soit d'un glissement répulsif. Un point x de l'ensemble de glissement Σ_s est dit point de glissement singulier si le vecteur $f_2 - f_1$ est tangent à Σ .

Pour chaque deux vecteurs f_i d'un point de glissement non singulier, la méthode de Filippov associe la combinaison convexe $g(x)$ donnée par :

$$g(x) = \lambda f_1(x) + (1 - \lambda) f_2(x) \text{ avec } \lambda = \frac{H_x^T(x) f_2(x)}{H_x^T(x) (f_2(x) - f_1(x))} \quad (4.7)$$

Comme le montre la figure 4.1.2, il s'agit d'un représentant de l'ensemble sous-différentiel en x :

$$\overline{Co}(f_1(x), f_2(x)) = \{\lambda f_1(x) + (1 - \lambda) f_2(x), \forall \lambda \in [0, 1]\} \quad (4.8)$$

$g(x)$ est tangent à Σ_s en x et vérifie donc $H_x^T(x) g(x) = 0$. Ainsi,

$$\dot{x} = g(x), \quad x \in \Sigma_s \quad (4.9)$$

définie une équation différentielle scalaire dans la variété monodimensionnelle Σ_s qui est lisse dans tous les points non singuliers. Les solutions de cette équation sont dites solutions de glissement.

Les points d'équilibre de cette équation différentielle sont dits des pseudo-équilibres du système (4.4).

Par conséquent, la solution d'un système de type Filippov peut être construite en concaténant les solutions continues dans les espaces S_1 , S_2 et la solution de glissement dans Σ en utilisant la méthode convexe de Filippov [Fil64], [AC84], [Fil88], [Kun00].

Selon [Fil88], si $\Sigma = \Sigma_c$ (respectivement, $\Sigma = \Sigma_s$), l'étude de la bifurcation du système (4.4) se ramène à l'étude de la bifurcation en dehors de la section transversale (respectivement, de glissement) car cette frontière de discontinuité Σ ne crée aucune orbite.

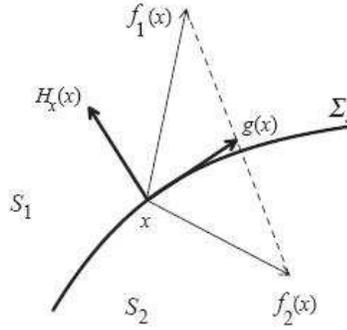


FIG. 4.1.2 – Construction de Filippov.

En suivant les définitions précédentes, le système de MS s'écrit sous la forme d'un système de type Filippov comme suit :

$$\begin{aligned}
 x &= \begin{pmatrix} v \\ h \end{pmatrix} \\
 f_1 &= \begin{pmatrix} hv^2(1-v)/\tau_{in} - v/\tau_{out} \\ (1-h)/\tau_{open} \end{pmatrix} \\
 f_2 &= \begin{pmatrix} hv^2(1-v)/\tau_{in} - v/\tau_{out} \\ -h/\tau_{close} \end{pmatrix} \\
 S_1 &= \{(v, h) \in \mathbb{R}^2 / v - v_{gate} < 0\} \\
 S_2 &= \{(v, h) \in \mathbb{R}^2 / v - v_{gate} > 0\}
 \end{aligned}$$

La discontinuité est définie par l'ensemble $\Sigma = \{(v, h) \in \mathbb{R}^2 / H(v, h) = v - v_{gate} = 0\}$.

La projection des champs de vecteurs $f_{1,2}$ correspondant à S_1 et S_2 respectivement donne :

$$(H_x^T f_1) \cdot (H_x^T f_2) = (hv^2(1-v)/\tau_{in} - v/\tau_{out})^2 \geq 0$$

Il s'agit donc d'une section de croisement avec un seul point de glissement $x_{gate} = \left(v_{gate}, \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \frac{1}{v_{gate}(1-v_{gate})}\right)$. Cependant, ce point de glissement est singulier car le vecteur $f_2(x_{gate}) - f_1(x_{gate})$ est tangent à Σ . Par conséquent, la discontinuité du système de MS ne peut donner lieu à aucun cycle limite ($\Sigma = \Sigma_c$) et l'étude de bifurcation du système (4.4) est réduite à celle dans les régions différentiables S_1 et S_2 .

Dans ce qui suit, nous démontrons qu'il n'existe pas de solutions périodiques dans le cas du modèle de MS et ceci en procédant à l'étude des comportements asymptotiques et à l'analyse topologique du système non-linéaire.

4.1.1 Points d'équilibre

Les points d'équilibres sont obtenus en posant égale à zero les cotés droits des équations d'état dans le modèle de MS (Eq. 4.1) avec $v, h \in [0, 1]$ et en respectant les hypothèses suivantes,

$$\tau_{in}, \tau_{out}, \tau_{open}, \tau_{close} > 0, \quad I_{stim} = 0, \quad \text{et} \quad 0 < v_{gate} < 1$$

Pour $v > v_{gate}$, l'unique point d'équilibre possible serait $(v_0, h_0) = (0, 0)$, une contradiction. Alors, il n'y a aucun point d'équilibre.

Pour $v \leq v_{gate}$, en respectant l'hypothèse $\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \leq \frac{1}{4}$ et en posant $v_{\pm} = \frac{1}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{1 - 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}}$, il y a trois points d'équilibre $(v_1, h_1) = (0, 1)$, $(v_2, h_2) = (v_-, 1)$, et $(v_3, h_3) = (v_+, 1)$.

La matrice jacobienne associée au modèle de MS pour $v \in [0, v_{gate}]$, est donnée par

$$A_i = \begin{pmatrix} \frac{-3}{\tau_{in}} h_i v_i^2 + \frac{2}{\tau_{in}} h_i v_i - \frac{1}{\tau_{out}} & \frac{1}{\tau_{in}} v_i^2 (1 - v_i) \\ 0 & \frac{-1}{\tau_{open}} \end{pmatrix}_{i=1,2,3}$$

4.1.2 Etude des comportements asymptotiques

Les comportements asymptotiques sont comme suit :

- Pour (v_1, h_1) : $tr A_1 < 0$, $|A_1| > 0$ et $(tr A_1)^2 > 4|A_1| \Rightarrow$ nœud stable.
- Pour (v_2, h_2) : $|A_2| < 0$ et $(tr A_2)^2 > 4|A_2| \Rightarrow$ col.
- Pour (v_3, h_3) : $tr A_3 < 0$, $|A_3| > 0$ et $(tr A_3)^2 > 4|A_3| \Rightarrow$ nœud stable.

Preuve :

Il est évident que le point d'équilibre $(0, 1)$ est un nœud stable $\left(tr A_1 = - \left(\frac{1}{\tau_{open}} + \frac{1}{\tau_{out}} \right) < 0, |A_1| = \frac{1}{\tau_{open} \tau_{out}} > 0 \text{ et } (tr A_1)^2 - 4|A_1| = \left(\frac{1}{\tau_{open}} - \frac{1}{\tau_{out}} \right)^2 > 0 \right)$.

Pour que $(v_-, 1)$ soit un col, il faut que

$$|A_2| < 0 \Leftrightarrow \left(\frac{-3}{\tau_{in}} v_2^2 + \frac{2}{\tau_{in}} v_2 - \frac{1}{\tau_{out}} \right) \times \frac{-1}{\tau_{open}} < 0$$

alors, il suffit que,

$$\begin{aligned} \frac{-3}{\tau_{in}} v_2^2 + \frac{2}{\tau_{in}} v_2 - \frac{1}{\tau_{out}} > 0 &\Leftrightarrow v_2^2 - \frac{2}{3} v_2 < -\frac{\tau_{in}}{3\tau_{out}} \\ &\Leftrightarrow 1 - 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} < \sqrt{1 - 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}} \\ &\Leftrightarrow \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} < \frac{1}{4} \end{aligned}$$

aussi, il faut que,

$$\begin{aligned} (tr A_2)^2 - 4|A_2| > 0 &\Leftrightarrow \left(\frac{-3}{\tau_{in}} v_2^2 + \frac{2}{\tau_{in}} v_2 - \frac{1}{\tau_{out}} - \frac{1}{\tau_{open}} \right)^2 + \frac{4}{\tau_{open}} \left(\frac{-3}{\tau_{in}} v_2^2 + \frac{2}{\tau_{in}} v_2 - \frac{1}{\tau_{out}} \right) > 0 \\ &\Leftrightarrow \left(\frac{3}{\tau_{in}} v_2^2 - \frac{2}{\tau_{in}} v_2 + \frac{1}{\tau_{out}} - \frac{1}{\tau_{open}} \right)^2 > 0 \end{aligned}$$

Donc, nous avons $|A_2| < 0$ et $(tr A_2)^2 > 4|A_2|$. Alors, le point d'équilibre $(v_-, 1)$ est un col.

Pour $(v_+, 1)$ soit un nœud stable, il faut que

$$|A_3| > 0 \Leftrightarrow \left(\frac{-3}{\tau_{in}} v_3^2 + \frac{2}{\tau_{in}} v_3 - \frac{1}{\tau_{out}} \right) \times \frac{-1}{\tau_{open}} > 0$$

alors, il suffit que,

$$\begin{aligned}
 \frac{-3}{\tau_{in}}v_3^2 + \frac{2}{\tau_{in}}v_3 - \frac{1}{\tau_{out}} < 0 &\Leftrightarrow v_3^2 - \frac{2}{3}v_3 > -\frac{\tau_{in}}{3\tau_{out}} \\
 &\Leftrightarrow -\left(1 - 4\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}\right) < \sqrt{1 - 4\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}} \\
 &\Leftrightarrow \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} < \frac{1}{4}
 \end{aligned}$$

aussi, il faut que,

$$\begin{aligned}
 tr A_3 < 0 &\Leftrightarrow \frac{-3}{\tau_{in}}v_3^2 + \frac{2}{\tau_{in}}v_3 - \frac{1}{\tau_{out}} - \frac{1}{\tau_{open}} < 0 \\
 &\Leftrightarrow v_3^2 - \frac{2}{3}v_3 > -\frac{\tau_{in}}{3\tau_{out}} - \frac{\tau_{in}}{3\tau_{open}} \\
 &\Leftrightarrow -\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} - \left(1 - 4\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}\right) < \sqrt{1 - 4\frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}} \\
 &\Leftrightarrow \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} < \frac{1}{4}
 \end{aligned}$$

et enfin, il faut que,

$$\begin{aligned}
 (tr A_3)^2 - 4|A_3| > 0 &\Leftrightarrow \left(\frac{-3}{\tau_{in}}v_3^2 + \frac{2}{\tau_{in}}v_3 - \frac{1}{\tau_{out}} - \frac{1}{\tau_{open}}\right)^2 + \frac{4}{\tau_{open}}\left(\frac{-3}{\tau_{in}}v_3^2 + \frac{2}{\tau_{in}}v_3 - \frac{1}{\tau_{out}}\right) > 0 \\
 &\Leftrightarrow \left(\frac{3}{\tau_{in}}v_3^2 - \frac{2}{\tau_{in}}v_3 + \frac{1}{\tau_{out}} - \frac{1}{\tau_{open}}\right)^2 > 0
 \end{aligned}$$

Donc, nous avons $|A_3| > 0$, $tr A_3 < 0$ et $(tr A_3)^2 > 4|A_3|$. Alors, le point d'équilibre $(v_+, 1)$ est un nœud stable.

Notons que si le nœud stable $(v_+, 1)$ existe, la phase de repolarisation ne se produit jamais. Donc, il représente un équilibre non-physiologique pour lequel la cellule est morte. Alors, afin d'éviter cette situation, nous considérons que $v_- < v_{gate} < v_+$. Dans ce cas, nous avons seulement deux points d'équilibre; le nœud stable $(0, 1)$ et le col instable $(v_-, 1)$.

4.1.3 Non-existence de solutions périodiques

Proposition 1

Le point d'équilibre $(0, 1)$ est asymptotiquement stable dans $[0, v_-[\times [0, 1]$.

Preuve :

Soit la fonction de Liapunov suivante $V(v, h) = \frac{1}{2}(\tau_{open}(h - 1) - v)^2$. Il est clair que $V(0, 1) = 0$ et $V(v, h) > 0$ au voisinage de $(0, 1)$. Alors

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(v, h) &= \frac{\partial V}{\partial v}\dot{v} + \frac{\partial V}{\partial h}\dot{h} \\
 &= (\tau_{open}(h - 1) - v)(1 - h + v/\tau_{out} - hv^2(1 - v)/\tau_{in})
 \end{aligned}$$

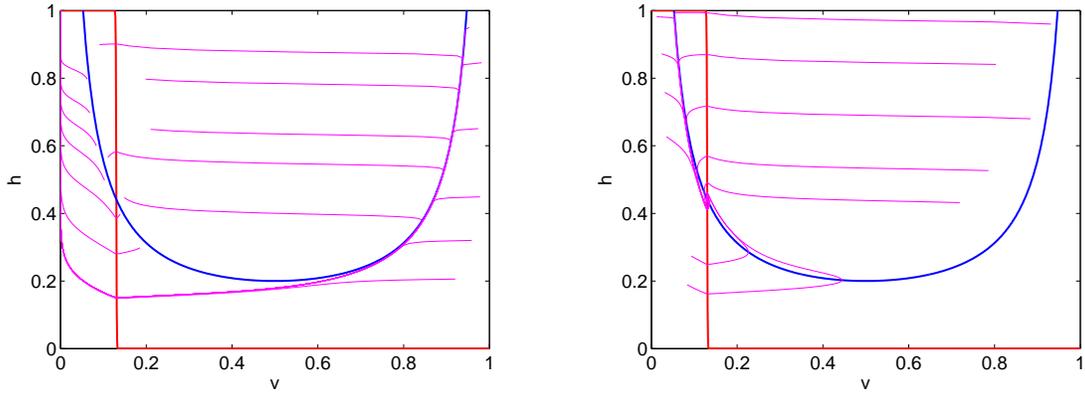


FIG. 4.1.3 – Représentation, dans le plan de phase (v, h) , des ensembles ω - (gauche) et α -limites (droite) du modèle de MS.

$\forall (v, h) \in]0, v_{gate}[\times]0, 1[$, nous avons $\tau_{open}(h-1) - v < 0$. Donc, nous avons à montrer que $1 - h + v/\tau_{out} - hv^2(1-v)/\tau_{in} > 0$ pour avoir $\dot{V}(v, h) < 0$.

$$\begin{aligned} \dot{V}(v, h) < 0 &\Rightarrow 1 - h + v/\tau_{out} - hv^2(1-v)/\tau_{in} > 0 \\ &\Rightarrow h < \frac{1 + v/\tau_{out}}{1 + v^2(1-v)/\tau_{in}} \end{aligned}$$

Cependant, $0 < h < 1$, alors

$$\begin{aligned} \frac{1 + v/\tau_{out}}{1 + v^2(1-v)/\tau_{in}} > 1 &\Rightarrow v \left(v^2 - v + \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \right) > 0 \\ &\Rightarrow \left(v^2 - v + \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}} \right) > 0 \\ &\Rightarrow v < v_- < v_{gate} \end{aligned}$$

Donc $\forall (v, h) \in]0, v_-[\times]0, 1[$, nous avons $\dot{V}(v, h) < 0$. Alors, selon le théorème de la fonction de Liapunov, $(0, 1)$ est asymptotiquement stable et la région $]0, v_-[\times]0, 1[$ représente son bassin d'attraction.

Sur la figure 4.1.3, nous représentons les ensembles ω - et α -limites du modèle de MS. En ce qui concerne l'ensemble ω -limite, une trajectoire solution du système différentiel de MS converge vers le point d'équilibre stable $(0, 1)$ (variété stable). En ce qui concerne l'ensemble α -limite, une trajectoire solution du système différentiel de MS converge vers le foyer instable (v_{gate}, h_{gate}) (variété instable). Par conséquent, il n'y a pas de cycles limites. Le système comporte trois points d'équilibre un nœud stable un col et un foyer instable (du fait de l'utilisation de l'approximation en tangente hyperbolique lors des simulations numériques).

En utilisant la Proposition 1 et en appliquant le théorème de l'indice de Poincaré-Bendixson, nous démontrons qu'il n'existe pas de solutions périodiques dans le cas du modèle de MS.

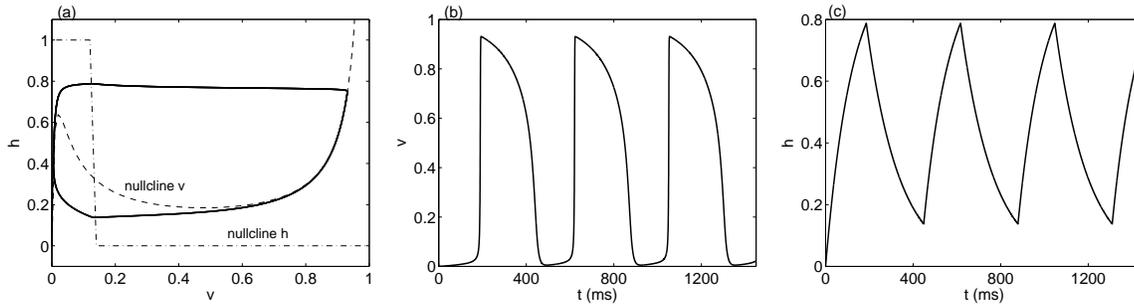


FIG. 4.2.1 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , du régime périodique du modèle de MSm (Eq. 4.10) pour $a = 0.02$ et $\lambda = 0$, les autres paramètres sont fixés à leurs valeurs standards (Table 2.2). (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte, respectivement, en fonction du temps. Les solutions sont de valeur initiale $(0, 0)$.

4.2 Analyse du modèle de MS modifié

La principale différence entre le modèle de MS et sa version modifiée (MSm) est l'introduction de deux paramètres a et λ dans l'expression du courant entrant I_{in} , qui représentent deux degrés de liberté pour le contrôle de l'activité rythmique. Aussi, nous utilisons une fonction de classe C^2 pour la régularisation de la fonction sgn dans la définition de h_∞ dans le modèle de MS d'origine, qui est nécessaire à la continuation de diagrammes de bifurcation.

Le modèle de MS modifié est représenté par l'ensemble des équations différentielles suivant,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = I_{in}(v, h) + I_{out}(v) + I_{stim}(t) \\ \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(v) - h}{\tau(v)} \end{cases} \quad (4.10)$$

avec $I_{in}(v, h) = h(v + a)(v + a - \lambda)(1 - v)/\tau_{in}$, $I_{out}(v) = -v/\tau_{out}$, $\frac{1}{\tau(v)} = \frac{1}{\tau_{close}} + \frac{\tau_{close} - \tau_{open}}{\tau_{close}\tau_{open}}h_\infty(v)$, et $h_\infty(v) = \frac{1}{2}(1 - \tanh(\frac{v - v_{gate}}{\eta_{gate}}))$ ou $h_\infty(v) = \frac{1}{2}(1 - \text{sgn}(v - v_{gate}))$ pour $\eta_{gate} = 0$.

4.2.1 Plans de phase et diagrammes de bifurcation

Dans ce qui suit, nous allons mettre en évidence le rôle des deux paramètres a et λ dans l'apparition et/ou la disparition des oscillations (cycles limites) ainsi que de l'état de repos (équilibre stationnaire stable). Pour cela, nous utilisons les représentations temporelles, dans le plan de phase et les diagrammes de bifurcation de co-dimension 1 et 2 (nous renvoyons le lecteur au livre de Guckenheimer et Holmes [GH83], de Kuznetsov [Kuz98] et de Chow et Hale [CH82] pour l'ensemble des éléments mathématiques relatifs à la théorie des bifurcations). Afin de simplifier l'analyse des comportements qualitatifs des solutions, nous distinguons deux cas particuliers ; dans un premier temps nous fixons $\lambda = 0$, et dans un second temps, nous fixons $a = 0$. Dans les deux cas, nous posons $h_\infty(v) = \frac{1}{2}(1 - \tanh(\frac{v - v_{gate}}{\eta_{gate}}))$.

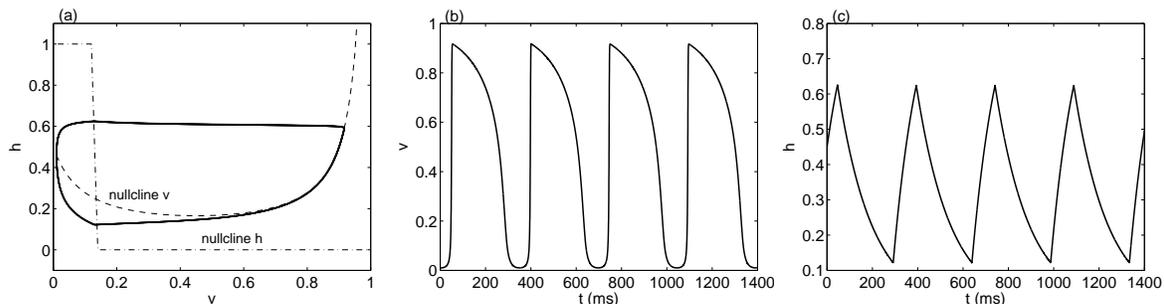


FIG. 4.2.2 – (a) : Représentation, dans le plan de phase (v, h) , du régime périodique du modèle de MSm (Eq. 4.10) pour $a = 0$ et $\lambda = -0.1$, les autres paramètres sont fixés à leurs valeurs standards (Table 2.2). (b) et (c) : Tracés du potentiel d'action et de la variable porte, respectivement, en fonction du temps. Les solutions sont de valeur initiale $(0.01, 0.45)$.

Plans de phase

Dans les plans de phase (FIG. 4.2.1a et 4.2.2a), il existe un seul point d'équilibre ; c'est un point d'équilibre instable (disparition du point d'équilibre stable et apparition du point d'équilibre instable). Alors, les trajectoires ne convergent pas vers ce point d'équilibre instable mais l'encerclent formant ainsi un cycle limite stable. Ce cycle limite stable décrit des solutions oscillatoires stables entretenues d'une manière autonome en fonction du temps (FIG. 4.2.1b,c ou 4.2.2b,c).

La variation des valeurs des paramètres a et λ modifie la forme du potentiel membranaire (FIG. 4.2.3). Ceci peut être expliqué, par le fait que le seuil d'excitabilité (h_{seuil}) varie en fonction de ces paramètres (cf. Chapitre 2). Par ailleurs, le régime périodique existe uniquement pour certaines valeurs de ces deux paramètres, à savoir $a \in]0.01266, 0.1011]$ et $\lambda \in]-0.5527, -0.05]$.

Diagrammes de bifurcation

Tout d'abord, nous montrons, à l'aide des diagrammes de bifurcation de co-dimension 1 décrivant les changements qualitatifs des états d'équilibre du potentiel membranaire en fonction des paramètres du modèle de MS, qu'il n'existe pas de valeurs critiques (dites de bifurcation) des paramètres τ_{in} , τ_{out} , τ_{open} , τ_{close} et v_{gate} pour lesquels la stabilité de l'état stationnaire change ou le régime périodique cesse (FIG. 4.2.4).

Sur le diagramme de bifurcation, décrivant les changements qualitatifs des états d'équilibre du potentiel membranaire en fonction du paramètre a (FIG. 4.2.5a), nous constatons qu'il y a deux points limites stationnaires (PL) en $a = 0.01266$ et $a = -0.0418$ et un point de bifurcation de Hopf (BH) en $a = 0.08877$. La branche des orbites périodiques qui émane du point de bifurcation de Hopf est instable, c'est une bifurcation de Hopf sous-critique. Au point limite périodique situé en $a = 0.1011$, la branche des orbites périodiques change de direction et devient stable, de sorte que les cycles limites stables et instables coexistent. Par conséquent, pour certaines valeurs du paramètre a , il y a une bistabilité entre le point d'équilibre stationnaire stable (situé à droite du point de bifurcation de Hopf sur le dia-

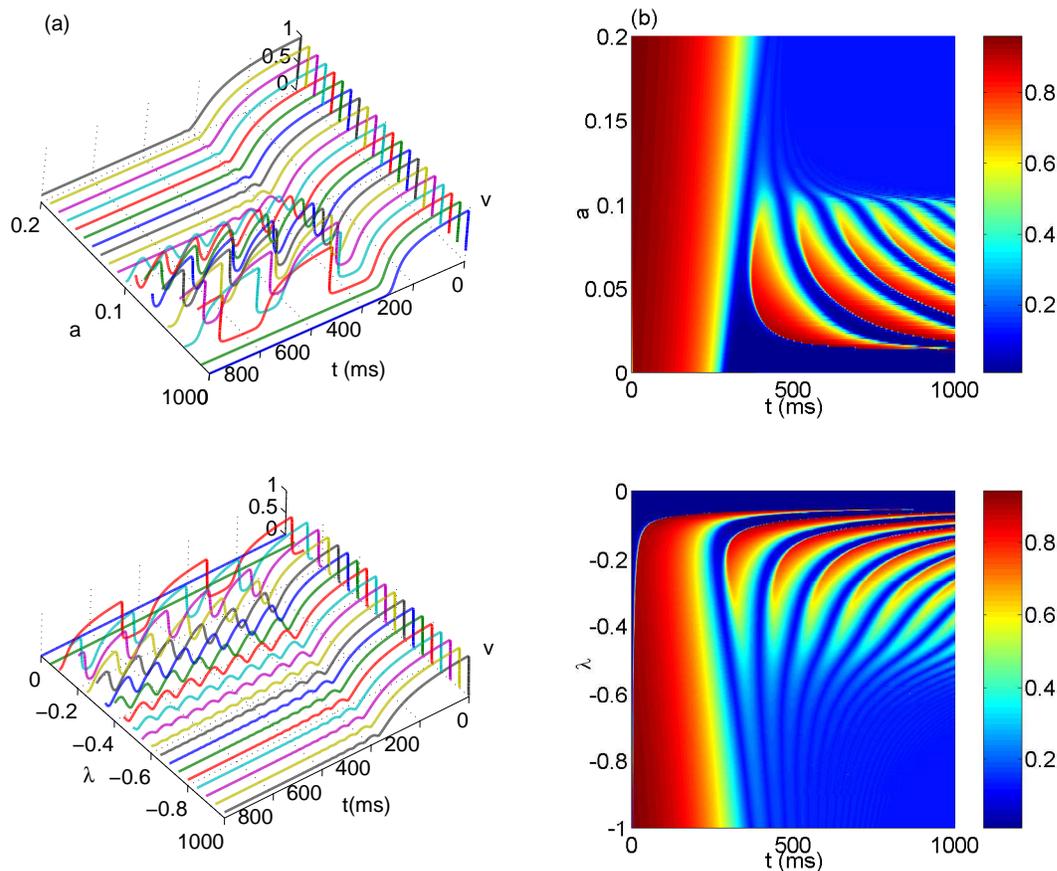


FIG. 4.2.3 – Représentation du potentiel membranaire comme une fonction des paramètres a et λ . (a) : Vue 3-dimension en utilisant un maillage de 10^{-2} . (b) : La projection du potentiel membranaire sur le plan a/λ -temps en utilisant un maillage de 10^{-3} , les niveaux en couleur (sauf bleus) et les niveaux bleus correspondent aux valeurs du potentiel d'action et de repos, respectivement, des potentiels membranaires.

gramme) et le cycle limite stable. La branche des orbites périodiques stables se termine en un nœud-col (SN : Saddle-Node) caractérisé par une période infinie (SNIC : Saddle-Node Infinite period Cycle) en $a = 0.01266$. En effet, la fréquence du cycle limite tend vers zéro à l'approche du SNIC (FIG. 4.2.5b).

Sur le diagramme de bifurcation de co-dimension 2, décrivant les états d'équilibre du potentiel membranaire en fonction des deux paramètres a et τ_{in} , la courbe gauche et celle au milieu représentent les branches des points limites stationnaires, leur intersection est un point pli (Cusp). La courbe droite représente la branche des points de bifurcation de Hopf. Cette courbe est, en fait, une droite verticale car le point BH est indépendant du paramètre τ_{in} .

Ce dernier n'a aucun effet sur la valeur du point d'équilibre mais peut affecter sa stabilité (FIG. 4.2.5c).

Dans la région, qui se trouve entre les deux branches des points limites stationnaires, il y a trois points d'équilibre : deux instables et un stable. En dehors de cette région, il y a un seul point d'équilibre. A droite, le point d'équilibre est stable au-dessus de la courbe des points BH et instable au-dessous. A gauche, le point d'équilibre est toujours stable.

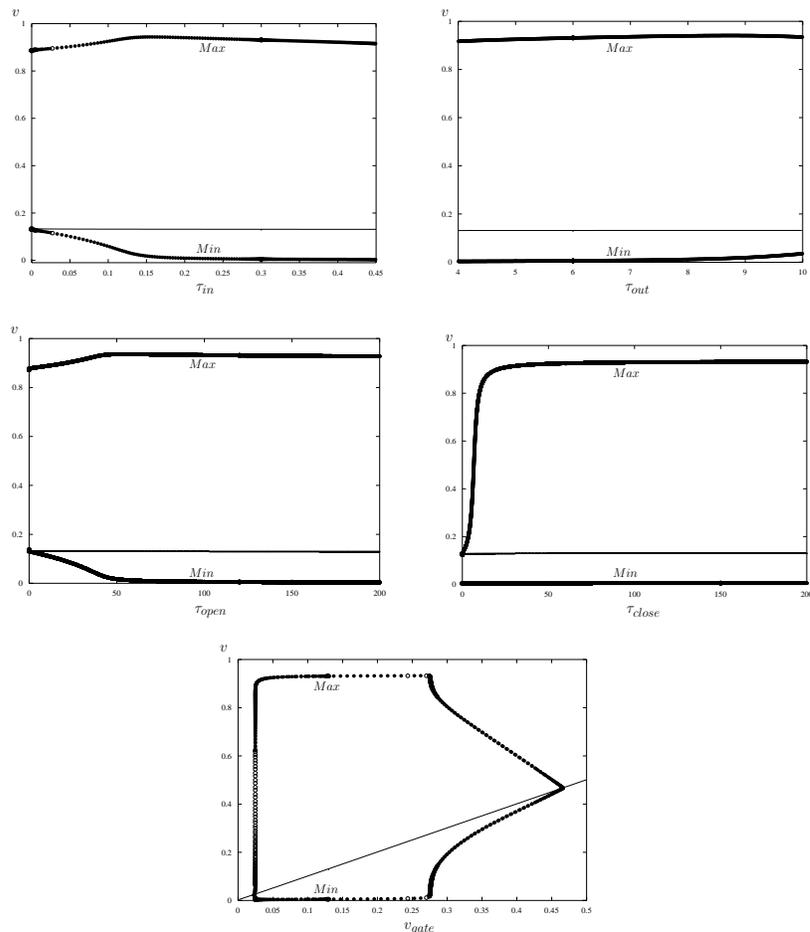


FIG. 4.2.4 – *Effet de la variation des valeurs des paramètres τ_{in} , τ_{out} , τ_{open} , τ_{close} et v_{gate} sur la stabilité des équilibres stationnaires et sur le régime oscillatoire ($a = 0.02$ et $\lambda = 0$). Les traits continus (respectivement, en pointillés) représentent les états stationnaires stables (respectivement, instables). Les cercles pleins (respectivement, vides) correspondent aux valeurs maximum (Max) et minimum (Min) des solutions périodiques stables (respectivement, instables).*

La courbe des points de bifurcation de Hopf se termine au point pli, ce qui fait apparaître un nouveau point de bifurcation d'ordre supérieur, c'est la bifurcation de Takens-Bogdanov. Il y a une valeur propre double nulle et les points BH et SN sont confondus. Ce type de bifurcation indique la présence d'orbites homoclines.

Sur le diagramme de bifurcation, décrivant les changements qualitatifs des états d'équilibre du potentiel membranaire en fonction du paramètre λ (FIG. 4.2.6a), nous constatons qu'il y a un point limite stationnaire en $\lambda = 0.06982$ et un point de bifurcation de Hopf en $\lambda = -0.5527$. La branche des orbites périodiques qui émane du point de bifurcation de Hopf est stable, c'est une bifurcation de Hopf super-critique. Cette branche se termine en un nœud-col caractérisé par une période infinie en $\lambda = -0.05$. En effet, la fréquence du cycle limite tend vers zero à l'approche du SNIC (FIG. 4.2.6b).

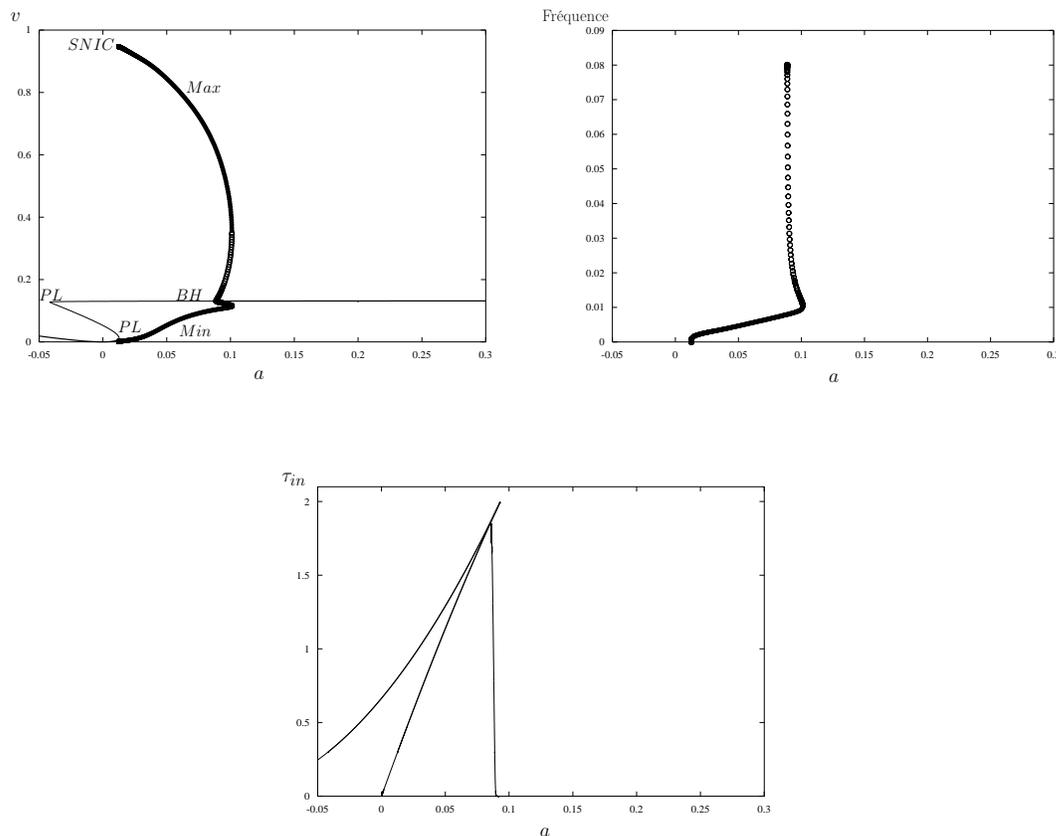


FIG. 4.2.5 – Effet de la variation des valeurs du paramètre a sur la stabilité des équilibres stationnaires et sur le régime oscillatoire ($\lambda = 0$). (a) : Diagramme de bifurcation de co-dimension 1. (b) : Diagramme des fréquences des orbites périodiques. (c) : Diagramme de bifurcation de co-dimension 2. Mêmes notations que dans FIG. 4.2.4.

4.2.2 Bistabilité et bassins d'attraction

La bistabilité ; un cycle limite stable coexiste avec un état stationnaire stable, les deux séparés par un cycle limite instable qui joue le rôle de séparatrice, est une propriété très intéressante du modèle de MS modifié. Elle correspond, du point de vue physiologique, à une activité de type "trigger" ; une excitation de faible amplitude induit des oscillations amorties, par contre une excitation d'amplitude importante induit une activité rythmique entretenue. Du point de vue mathématique, nous utilisons la description des bassins d'attraction dans le plan de phase afin de quantifier ce comportement.

Dans le plan de phase (v, h) , nous représentons des orbites périodiques (stable et instable) ainsi qu'un point d'équilibre stationnaire stable pour trois valeurs différentes du paramètre a . La plus petite des orbites (traits en pointillés) incluse dans le cycle limite stable (traits continus) représente en même temps une solution périodique instable et la séparatrice de deux bassins d'attraction ; le bassin d'attraction de l'état stationnaire et le bassin d'attraction de la solution périodique. Alors, nous pouvons définir une zone dite "robuste", qui se situe en dehors des deux lignes droites en pointillés (FIG. 4.2.7b). Une solution initiée dans cette zone, ou en dehors du cycle limite stable, tend vers l'or-

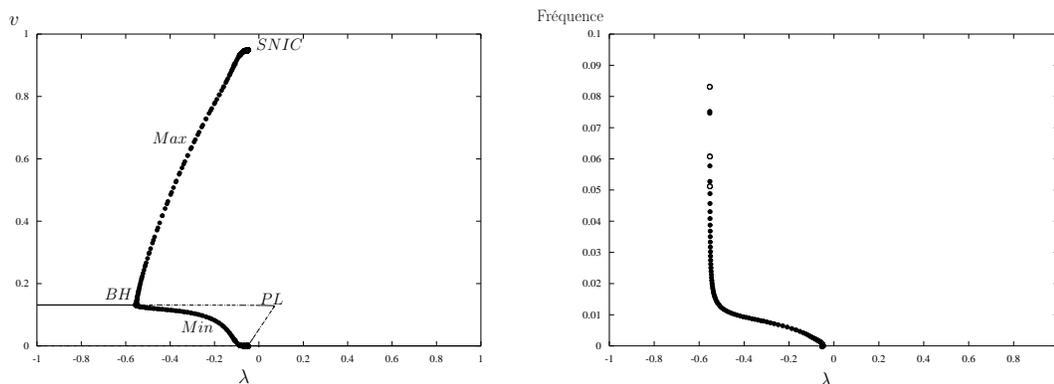


FIG. 4.2.6 – Effet de la variation des valeurs du paramètre λ sur la stabilité des équilibres stationnaires et sur le régime oscillatoire ($a = 0$). (a) : Diagramme de bifurcation de co-dimension 1. (b) : Diagramme des fréquences des orbites périodiques. Mêmes notations que dans FIG. 4.2.4.

bite périodique stable et par conséquent le régime périodique est maintenu. Par ailleurs, entre les deux lignes droites en pointillés, nous définissons une zone dite "fragile". Une solution initiée dans cette zone, entourée par la séparatrice, tend vers le point d'équilibre stationnaire et par conséquent le régime périodique est interrompu.

Dans la zone de bistabilité, la force d'attraction des deux états stables (périodique et stationnaire) dépend des tailles relatives des bassins d'attraction, qui elles-mêmes dépendent des valeurs du paramètre a . Pour des valeurs de a inférieures à 0.01266 et supérieures à 0.1011, l'état stationnaire est l'unique attracteur. Lorsque a décroît, le bassin d'attraction de l'état stationnaire, délimité par le cycle limite instable (la séparatrice), se rétrécit pour enfin se réduire au point stationnaire (le point en croix dans la figure 4.2.7a). Pour des valeurs du paramètre a entre 0.08877 et 0.01266, le cycle limite stable est l'unique attracteur. Il est clair, d'après les plans de phase, que la cessation du régime périodique est plus facile à atteindre dans le cas de la figure 4.2.7c que dans le cas de la figure 4.2.7a et dépend des valeurs du paramètre a . En effet, dans la zone de bistabilité, la probabilité que le régime périodique cesse est importante seulement dans une très petite plage des valeurs du paramètre a , où le bassin d'attraction de l'état stationnaire est grand comparé à l'aire comprise dans le cycle limite stable.

4.3 Validation du modèle de MS modifié

4.3.1 Origine des oscillations

Afin d'étendre les capacités du modèle de MS, modèle du potentiel membranaire des cellules ventriculaires, à l'activité pacemaker, nous utilisons les deux paramètres a et λ comme paramètres de bifurcation à la place du courant de stimulation externe généralement utilisé dans les modèles issus de la littérature [Fit61]. Ces paramètres interviennent dans les équations comme des densités de courants et affectent le seuil d'excitabilité.

En fait, comme l'ont décrit Chay et Lee [CL85], n'importe quel paramètre du mo-

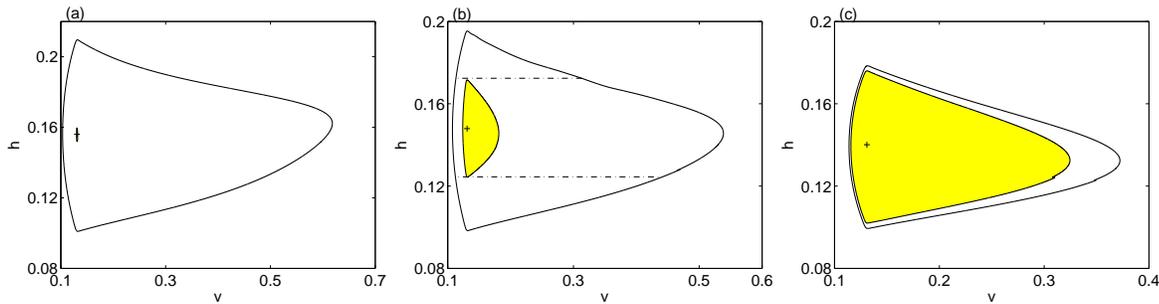


FIG. 4.2.7 – Représentation, dans le plan de phase (v, h) , de la propriété de bistabilité dans le modèle de MSm (Eq. 4.10) pour trois valeurs du paramètre de bifurcation a ; (a), $a = 0.088$, (b), $a = 0.094$ et (c), $a = 0.1009$. Les traits continus (respectivement, en pointillés) représentent les cycles limites stables (respectivement, instables). Le point en croix représente la solution stationnaire stable. Les deux lignes horizontales en pointillés, dans la figure du milieu (b), délimitent la zone fragile où une solution périodique peut franchir la séparatrice et tendre vers l'état stationnaire. Notons que la taille du bassin d'attraction de l'état stationnaire croît en augmentant les valeurs du paramètre a (de (a) à (c)).

dèle qui affecte le potentiel diastolique maximum et ainsi le seuil d'excitabilité peut être considéré comme un paramètre de bifurcation. Par ailleurs, les résultats expérimentaux montrent que le seuil d'excitabilité est sensible aux fluctuations de certains courants ioniques qui sont à l'origine de la dépolarisation diastolique (cf. Chapitre 1). Cependant, ni le courant de stimulation externe ni tout autre intervention externe n'est à l'origine de l'activité rythmique [LLMJ90]. Par conséquent, nous pouvons supposer qu'il existe un facteur intrinsèque à la cellule qui permet de reproduire un comportement périodique sans aucune influence extrinsèque. C'est pour cela, en écartant les paramètres d'origine du modèle de MS car ils ne représentent pas des paramètres de bifurcation (FIG. 4.2.4), nous avons choisi les deux paramètres intrinsèques a et λ , qui jouent le rôle de densités de courants, plutôt qu'un courant externe.

4.3.2 Bistabilité

Nous avons introduit deux paramètres de bifurcation car ils sont responsables de deux types de bifurcation. Le paramètre a donne lieu à une bifurcation de Hopf sous-critique et le paramètre λ à une bifurcation de Hopf super-critique. Cependant, le premier type de bifurcation a été déjà observé dans les modèles plus physiologiques, notamment dans le modèle de Beeler-Reuter [BR77]. Ce type de bifurcation manifeste une zone de bistabilité qui correspond à la coexistence d'une solution périodique et d'un état stationnaire stables.

Par ailleurs, la taille du bassin d'attraction du point d'équilibre stationnaire joue un rôle important dans cette structure de bifurcation ; plus le bassin d'attraction est grand par rapport au cycle limite stable, plus la probabilité d'obtenir la cessation de l'activité pacemaker est grande.

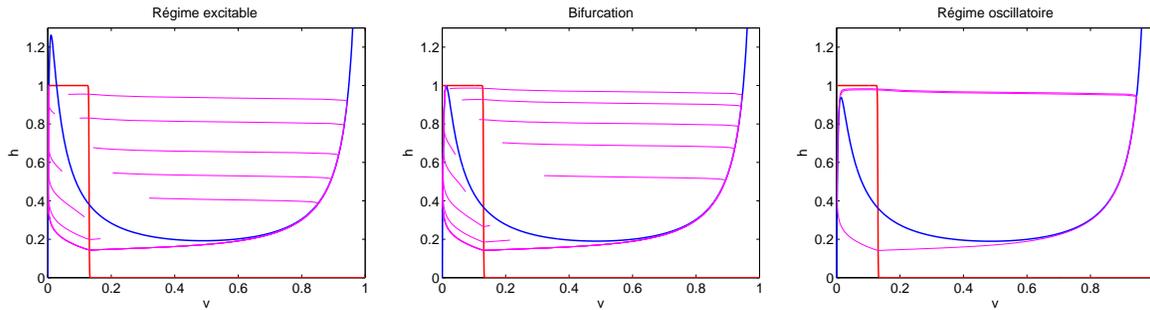


FIG. 4.3.1 – *Bifurcation nœud-col sur cercle invariant ($\lambda = 0$). Le régime excitable est obtenu pour $a = 0.01$, dans ce cas il y a trois points d'équilibre un nœud stable, un col et un foyer instable. La bifurcation est obtenue pour $a = 0.0127$, dans ce cas il y a deux points d'équilibre un nœud-col et un foyer instable. Le régime oscillatoire est obtenu pour $a = 0.0135$, dans ce cas il y a un foyer instable.*

4.3.3 Activité pacemaker

A l'aide de la topologie des systèmes dynamiques, nous pouvons déduire que l'activité pacemaker, dans le modèle de MSm, correspond à un cycle limite stable entourant un point d'équilibre stationnaire instable. Alors, la plus importante caractéristique du modèle est sa capacité de déstabiliser un point d'équilibre stationnaire ou de maintenir son instabilité en évitant aux solutions de converger vers des points d'équilibre stables. Ce résultat est compatible avec le comportement qualitatif des modèles physiologiques complexes [KHIS03]; l'initiation ou l'arrêt de l'activité pacemaker apparaît comme un phénomène de bifurcation de Hopf contrôlé par le courant entrant J_{in} à travers les deux paramètres a et λ qui jouent le rôle de densités de courants. Cette structure de bifurcation caractérise l'excitabilité de classe II.

Par ailleurs, la bifurcation nœud-col sur cercle invariant (SNIC) donne lieu à l'excitabilité de classe I où la variété stable du col agit en tant que seuil pour les perturbations du nœud stable. Le régime oscillatoire a lieu grâce à une collision d'un nœud stable avec un col à travers une bifurcation nœud-col (FIG. 4.3.1). Ce type de bifurcation est exhibé par de nombreux modèles réduits d'ordre deux tel que le modèle de Morris-Lecar [Erm96].

4.4 Couplage de cellules pacemaker et non-pacemaker

Les cellules cardiaques sont couplées par des résistances de jonction relativement basses (disques intercalaires). Dès lors, on utilise deux modèles de MSm pour représenter un modèle de deux cellules cardiaques, une pacemaker (représentée par l'indice 1) et l'autre non-pacemaker (représentée par l'indice 2), couplées par une résistance R tel que,

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = h_1(v_1 + a_1)(v_1 + a_1 - \lambda_1)(1 - v_1)/\tau_{in} - v_1/\tau_{out} + (v_2 - v_1)/R \\ \frac{dh_1}{dt} = \varepsilon(v_1, h_1)(h_\infty(v_1) - h_1) \\ \frac{dv_2}{dt} = h_2(v_2 + a_2)(v_2 + a_2 - \lambda_2)(1 - v_2)/\tau_{in} - v_2/\tau_{out} - (v_2 - v_1)/R \\ \frac{dh_2}{dt} = \varepsilon(v_2, h_2)(h_\infty(v_2) - h_2) \end{cases} \quad (4.11)$$

Le terme $(v_2 - v_1)/R$ représente le courant ohmique de couplage. Dans les deux modèles de cellules pacemaker (PM) et non-pacemaker (NPM), tous les paramètres sont identiques sauf les deux paramètres de bifurcation a et λ .

Sur la figure 4.4.1, nous constatons que pour une faible résistance de couplage $R = 0.1$ le comportement de la cellule NPM est prédominant de telle sorte que l'activité rythmique de la cellule PM soit complètement interrompue. En augmentant la résistance de couplage $R = 10$, nous constatons que la cellule PM stimule périodiquement la cellule NPM avec une période égale à 800 ms . Pour $R = 100$, la pente de dépolarisation diastolique de la cellule PM devient plus raide ce qui provoque la diminution de la période de stimulations à 500 ms . En revanche, la cellule NPM présente un potentiel de repos stable. Pour une grande résistance de couplage $R = 500$, les deux cellules sont découplées. Tandis que la cellule PM continue de produire des potentiels pacemakers, la cellule NPM n'arrive pas à atteindre son seuil d'excitabilité et par conséquent elle présente de faibles oscillations avant le retour au potentiel de repos. Finalement, le couplage de cellules PM et NPM engendre trois modes de comportement [LLHC87]; inhibition complète de l'activité rythmique, activité rythmique entretenue, et oscillations subliminales (sous le seuil).

4.5 Modèle de membrane général

Le modèle consiste en deux équations différentielles du premier ordre décrivant la dynamique de deux variables d'état, le potentiel membranaire v et la variable h qui représentent, dans le cas des modèles non-ioniques de FHN et de AP, une variable de recouvrement, et dans le cas des modèles ioniques de vCD, MS et MSm, une variable de porte. I_{stim} représente un courant de stimulation.

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = ((1 - \alpha_h)h + \alpha_h)f(v, a, \lambda) - (\alpha_h h + 1 - \alpha_h)g(v) + I_{stim} \\ \frac{dh}{dt} = \varepsilon(v, h)(h_\infty(v) - h) \end{cases} \quad (4.12)$$

avec les conditions d'excitabilité suivantes : $f(v, a, \lambda)$ est une fonction cubique en v , tel que $\lim_{v \rightarrow \pm\infty} \frac{f(v, a, \lambda)}{v} = -\infty$; $f(v, a, \lambda) = pv + q$ a au plus 3 racines pour tout a, λ, p et q , et $f(v, a, \lambda) = 0$ a exactement 3 racines; $g(v)$ est une fonction linéaire croissante; $\varepsilon(v, h) > 0$ et $h_\infty(v) = -\alpha_h k(v + \beta)(\alpha_v v - \lambda - 1) + (1 - \alpha_h)\frac{1}{2} \left(1 - \tanh\left(\frac{v - v_{gate}}{\eta_{gate}}\right)\right)$.

Le paramètre α_h représente un paramètre de commutation entre les modèles non-ioniques ($\alpha_h = 1$) et les modèles ioniques ($\alpha_h = 0$). Dans ce qui suit, nous allons montrer comment les 4 modèles peuvent être dérivés du modèle général représenté par (4.12). Tout d'abord, nous introduisons la fonction f comme suit (ce choix correspond à la version modifiée du modèle de MS) : $f(v, a, \lambda) = (v + a)(v + a - \lambda)(1 - v)/\tau_{in}$.

- 1) Modèle de FitzHugh-Nagumo : prendre $\alpha_h = 1, a = 0, \lambda = 1/2, \tau_{in} = 1/k, g(v) = 1, \varepsilon(v, h) = \varepsilon_0 = 2/(3k), \alpha_v = 0$ et $\beta = -1/2(1 + I_h/\sqrt{3})$ avec $1 - k\varepsilon_0/6 < I_h < 1$, nous permet de retrouver le modèle d'origine dans [Fit61] (où $x = \sqrt{3}(2v - 1)$ et $y = -(8\sqrt{3}/k)h$ sont utilisés à la place de v et h , et l'entrée de stimulation $z = (8\sqrt{3}/k)I_{stim}$) :

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = kv(v - 1/2)(1 - v) - h + I_{stim} \\ \frac{dh}{dt} = v - \varepsilon_0 h - 1/2(1 + I_h/\sqrt{3}) \end{cases} \quad (4.13)$$

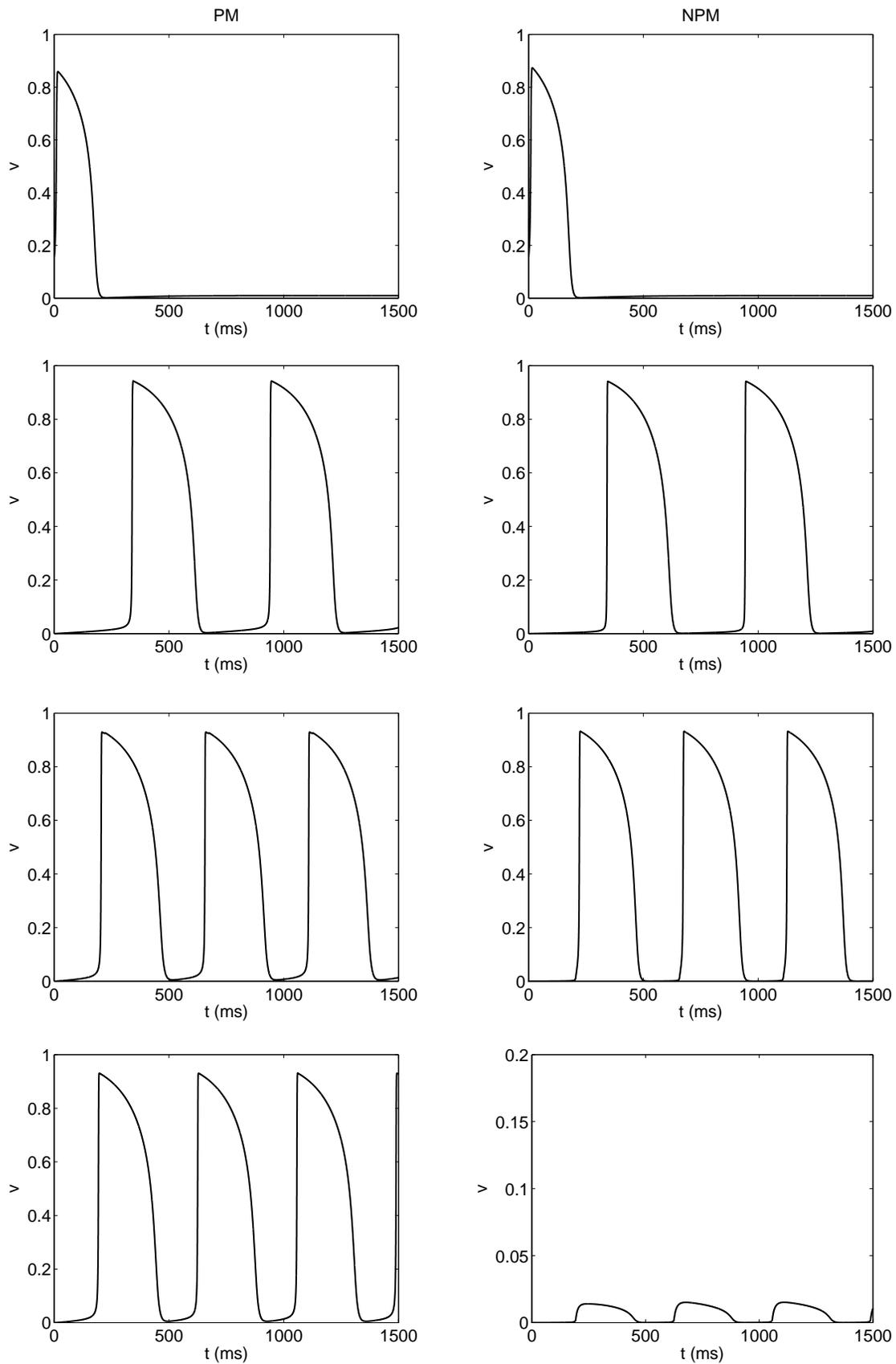


FIG. 4.4.1 – Comportement des cellules PM et NPM couplées pour différentes valeurs de résistance de couplage, $R = 0.1, 10, 100, 500$ du haut vers le bas.

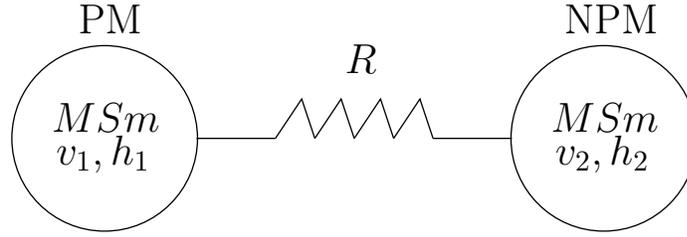


FIG. 4.4.2 – Représentation de deux cellules cardiaques couplées.

- 2) Modèle d'Aliev-Panfilov : prendre $\alpha_h = 1$, $\tau_{in} = 1/k$, $a = 0$, $g(v) = v$, $\varepsilon(v, h) = \varepsilon_0 + \mu_1|h|/(|v| + \mu_2)$, $\alpha_v = 1$ et $\beta = 0$ nous permet de retrouver le modèle d'origine dans [AP96],

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = kv(v - \lambda)(1 - v) - vh + I_{stim} \\ \frac{dh}{dt} = (\varepsilon_0 + \mu_1|h|/(|v| + \mu_2))(-h - kv(v - \lambda - 1)) \end{cases} \quad (4.14)$$

Notons que dans le modèle d'origine d'AP, $\varepsilon_0(v) = \varepsilon_0 + \mu_1 h/(v + \mu_2)$ est sans valeurs absolues. Ici, nous utilisons les valeurs absolues pour que la nullcline h soit exactement définie par $h = h_\infty(v)$.

- 3) Modèle de van Capelle-Durrer : le modèle d'origine de vCD est le système d'équations différentielles suivant [vCD80] :

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = -(YI_1(v) + (1 - Y)I_0(v))/C + I_{stim} \\ \frac{dY}{dt} = (Y_\infty(v) - Y)/\tau \end{cases} \quad (4.15)$$

Où $I_0(v)$ est composée d'une fonction cubique centrale entre deux droites, $I_1(v)$ est une fonction linéaire par morceaux monotone et $Y_\infty(v)$ est linéaire entre les deux niveaux 0 et 1 (cf. Chapitre 2).

Soit $h = 1 - Y$, $\tilde{g}(v) = I_1(v)/C$, $\tilde{f}(v) = (I_0(v) - I_1(v))/C$ et $\tilde{h}_\infty(v) = 1 - Y_\infty(v)$. Les fonctions $\tilde{g}(v)$ et $\tilde{f}(v)$ satisfont les conditions d'excitabilité énoncées ci-dessus. Par ailleurs, nous avons montré que le modèle de vCD a un comportement qualitatif équivalent à celui de MS. Ce dernier utilise des fonctions plus simples ; $f(v, a, \lambda)$, $g(v)$ et $h_\infty(v)$ (voir ci-dessous). Par conséquent, le modèle de vCD correspond à prendre $\alpha_h = 0$ et $\varepsilon(v, h) = 1/\tau$ dans (4.12), ce qui nous permet de trouver,

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = hf(v, a, \lambda) - g(v) + I_{stim} \\ \frac{dh}{dt} = (h_\infty(v) - h)/\tau \end{cases} \quad (4.16)$$

La variable de porte h , maintenant, varie entre 0 (porte fermée) et 1 (porte ouverte).

- 4) Modèle de Mitchell-Schaeffer et sa version modifiée : Le modèle de MS [MS03] correspond à prendre $\alpha_h = a = \lambda = 0$ et (formellement) $\eta_{gate} = 0$ dans la version modifiée suivante :

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt} = h(v + a)(v + a - \lambda)(1 - v)/\tau_{in} - v/\tau_{out} + I_{stim} \\ \frac{dh}{dt} = \varepsilon(v, h)(h_\infty(v) - h) \end{cases} \quad (4.17)$$

avec $\varepsilon(v, h) = \frac{1}{\tau_{close}} + \frac{\tau_{close} - \tau_{open}}{\tau_{close}\tau_{open}} h_\infty(v)$, et $h_\infty(v) = \frac{1}{2}(1 - \tanh(\frac{v - v_{gate}}{\eta_{gate}}))$ ou $h_\infty(v) = \frac{1}{2}(1 - \text{sgn}(v - v_{gate}))$ pour $\eta_{gate} = 0$.

4.6 Conclusion

Les modèles physiologiques sont de plus en plus complexes mathématiquement. Par conséquent, les modèles d'ordre réduit à courants ioniques, qui représentent des simplifications de ces derniers, sont mieux adaptés dans les applications à base de traitement du signal ou d'image où les modèles 0D ou 3D du cœur et les problèmes inverses associés sont considérés [Car]. En effet, ces modèles ne font intervenir qu'un petit nombre de paramètres et de variables d'état, ils sont en conséquence très pratiques pour formuler une analyse numérique du modèle complet. Parmi les modèles ioniques les plus simples on retrouve le modèle de Mitchell-Schaeffer qui possède beaucoup d'avantages malgré qu'il soit approprié uniquement à reproduire des potentiels non-pacemaker (cf. Chapitre 2).

Afin d'exploiter les avantages du modèle de MS et de surmonter son inconvénient principal, nous proposons une version modifiée de ce dernier dans laquelle nous introduisons deux nouveaux paramètres, jouant le rôle de deux densités de courant, et qui représentent deux degrés de liberté pour le contrôle de l'activité pacemaker.

L'analyse géométrique du modèle de MSm, à l'aide de la représentation dans le plan de phase et les diagrammes de bifurcation, montre que l'activité pacemaker se produit à travers une bifurcation de Hopf sous ou super-critique. Cette structure de bifurcation de classe II est identique à celle des modèles physiologiques complexes (cf. Chapitre 3).

En outre, le modèle de MSm est équivalent à celui de Ventura et al., car il permet lui aussi d'exhiber les deux classes d'excitabilité. Le régime oscillatoire est obtenu soit à travers une bifurcation de Hopf sous ou super-critique soit à travers une bifurcation nœud-col sur cercle invariant.

Le couplage de deux cellules de MSm de types PM et NPM engendre trois modes de comportements [LLHC87] ; inhibition complète de l'activité rythmique, activité rythmique entretenue, et oscillations subliminales.

A l'aide du modèle général de membrane, nous avons regroupé quatre modèles réduits de membrane, car ils respectent tous les mêmes conditions d'excitabilité énoncées dans la section précédente, contrairement au modèle de Ventura et al.. Ce dernier représente un modèle canonique qui exhibe les deux classes d'excitabilité.

Chapitre 5

Applications des modèles de l'activité électrique cardiaque

Sommaire

5.1	Commande en boucle fermée multiéchelle du système cardiovasculaire	124
5.2	Courbe de restitution par l'électrocardiogramme	141
5.3	Modélisation et simulation numérique d'un électrocardiogramme : application dans Cardiosense3D	143
5.4	Conclusion	146

Les objectifs de la modélisation de l'activité électrique cardiaque cellulaire sont nombreux ; comprendre les phénomènes électrophysiologiques complexes, simuler quantitativement des situations cliniques, tester des hypothèses d'ordre physiologique ou thérapeutique.... Par ailleurs, il est important de noter que la complexité mathématique n'est pas un critère suffisant pour juger si un modèle est pertinent ou non. A résultat comparable, c'est bien sûr le modèle le plus simple qui est préférable. Notamment, le modèle sera pertinent s'il permet, bien sûr, d'obtenir le résultat escompté mais aussi s'il est réutilisable.

A travers les chapitres précédents, nous avons clairement montré la pertinence du modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker et du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié. Le premier est capable de reproduire l'activité électrique de quatre cellules cardiaques différentes, l'effet chronotrope, l'effet treppe et la courbe de restitution. Le second est capable de reproduire, le potentiel d'action des cellules pacemaker et non-pacemaker et la propriété de restitution.

Les travaux présentés, dans ce chapitre, viennent étendre les propriétés de ces deux modèles. En effet, ces derniers servent à mettre en œuvre le couplage excitation-contraction, établir des relations micro-macro entre l'activité électrique à l'échelle de la cellule et du cœur, reconstituer un signal ECG.

5.1 Commande en boucle fermée multiéchelle du système cardiovasculaire

Cette partie est une revue des connaissances sur la physiologie et la modélisation antérieure du système cardiovasculaire (SCV) et de son contrôle par le système nerveux autonome, auxquelles nous apportons de nouveaux éléments de modélisation qui conduisent à un modèle du SCV en boucle fermée. A cet effet, nous présentons le modèle de l'arc baro-réflexe et nous définissons les termes du couplage excitation-contraction/relaxation.

5.1.1 Physiologie du cœur

Le cœur est essentiellement constitué par un muscle creux, le myocarde, délimitant quatre cavités : deux oreillettes, droite (OD) et gauche (OG), et deux ventricules, droit (VD) et gauche (GV). Le cœur gauche (respectivement droit) est l'ensemble OG et VG (respectivement OD et VD). Comme les deux cœurs sont totalement séparés l'un de l'autre par une cloison étanche (septums interauriculaire et interventriculaire), le cœur est fonctionnellement une pompe à double corps. Chaque oreillette débouche sur le ventricule par une valve, mitrale à gauche, tricuspide à droite, qui à l'état normal, ne laisse passer le sang que dans le sens oreillette vers ventricule. Ce sont les contractions du cœur qui font circuler le sang dans les artères et les veines. Le sang peut être éjecté par les ventricules car ceux-ci se contractent en réponse à un ordre qui est initié par le pacemaker sinusal. En dehors de tout contrôle nerveux, cet ordre de pompage est périodique.

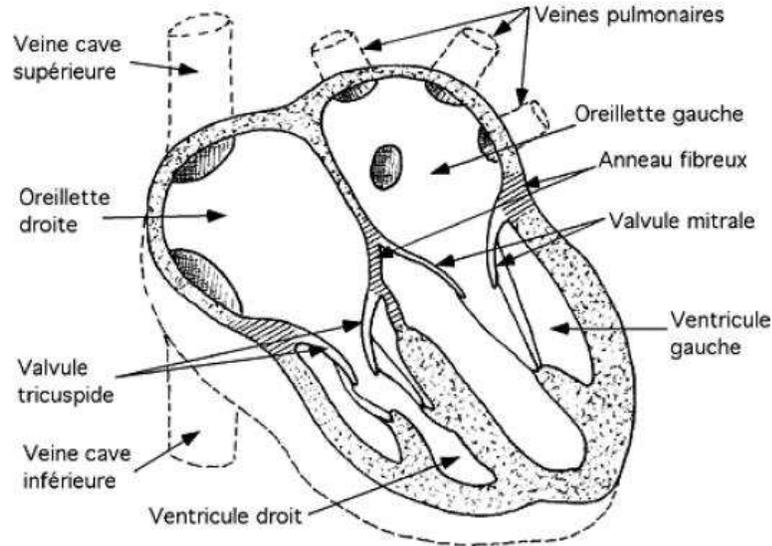


FIG. 5.1.1 – Schéma de l'anatomie du cœur.

Un battement cardiaque correspond à une contraction, et la succession des événements entre deux battements consécutifs est le cycle cardiaque. On a l'habitude de le découper comme suit :

- Contraction isovolumique,
- Ejection,
- Relaxation isovolumique,
- Remplissage.

Les phases 1 et 2 déterminent la systole, les phases 3 et 4 la diastole, pour chaque ventricule. Les physiologistes représentent souvent la pression en fonction du volume cardiaque, sur une même courbe dite "pression-volume". Entre autres, on y repère le volume télédiastolique (VTD), le volume télésystolique (VTS), et le volume d'éjection systolique (VES), différence entre VTD et VTS.

Les deux pompes droite et gauche étant disposées en série, cela implique nécessairement que les deux ventricules aient le même débit. Ainsi, plus le ventricule se remplit pendant la diastole, plus la contraction est intense. Ce mécanisme est connu sous le nom de "loi de Starling" ou "loi du cœur", il permet une adaptation du cœur aux modifications de remplissage ou d'éjection. il tend à égaliser les débits sortants des deux ventricules et permet d'éviter, dans la circulation pulmonaire, toute stase ou pompage inutile, qui aurait une suite fatale.

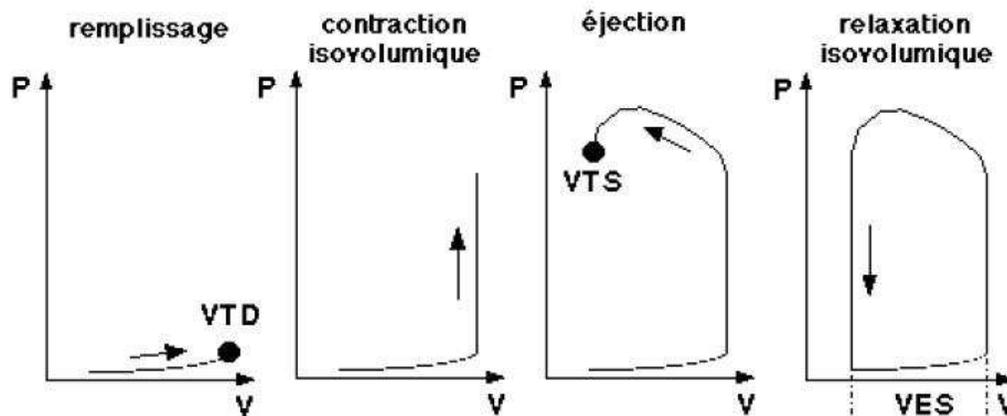


FIG. 5.1.2 – Formation de la courbe pression-volume au cours du temps (flèches) pour un cycle cardiaque.

Un ensemble de filaments s'appelle sarcomère. Plusieurs sarcomères forment une fibre appelée myofibrille, un faisceau de fibres forme un myocyte et les muscles cardiaques sont composés de plusieurs myocytes. Le sarcomère est une succession de filaments alternés : filament mince et filament épais, délimités à chaque extrémité par une ligne Z, constituée uniquement de filament mince.

- Structure du filament mince :
C'est une torsade de deux filaments, Actine F et Actine G, autour de laquelle s'enroule une molécule filiforme : la tropomyosine. Sur la tropomyosine, tous les 40 nm (environ sept paires de monomères d'actine), se trouve un complexe, la troponine, composé de trois sous unités sphériques liées entre elles : T, C et I. La sous unité T, liée à la tropomyosine, permet la cohésion de l'ensemble troponine-tropomyosine. La sous unité I, accrochée à la tropomyosine et l'actine, empêche la myosine de se fixer

sur l'actine. La sous-unité C, intercalée entre la troponine T et I, sert à la fixation du calcium.

– Structure du filament épais :

Il est constitué de molécules de myosine. Celle-ci se décompose en deux parties articulées : la méromyosine légère (S1), et la méromyosine lourde (S2). S1 est filiforme, S2 se décompose en une partie filiforme et une tête articulée. Une tête de myosine possède un site de fixation d'ATP. Le filament épais est formé d'une torsade de molécules de myosine, de telle manière que les têtes "dépassent" du filament principal.

En coupe transversale, le sarcomère a une structure hexagonale (voir la figure 5.1.3).

L'activation des sarcomères correspond à l'augmentation de la concentration en calcium, en réponse au potentiel d'action ; alors la contraction de la cellule myocardique entière provient de l'activation séquentielle des sarcomères qui la constituent, rassemblés sous le nom d'"élément contractile". Les ordres de grandeur sont tels que l'on peut considérer que la fibre est activée d'un bloc.

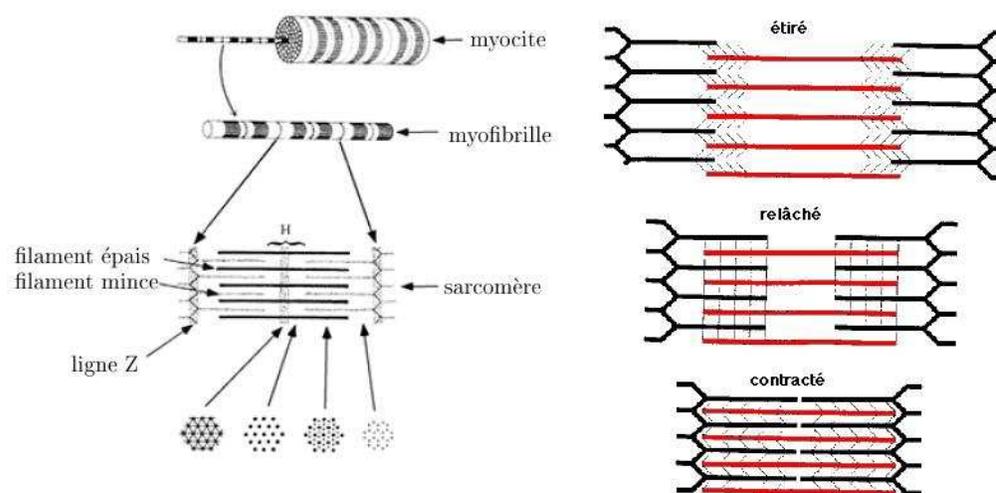


FIG. 5.1.3 – Unité contractile, le sarcomère, et ses différentes configurations possibles

Le calcium libéré dans le cytoplasme se fixe sur la sous-unité C de la troponine, ce qui induit une cohésion plus forte avec la sous-unité I. Cette dernière se sépare alors de l'actine, ce qui provoque le déplacement de la tropomyosine libérant ainsi un site de fixation pour la myosine. La tête de myosine, à laquelle sont attachés l'ADP (Adénosine DiPhosphate) et le Pi (Phosphate inorganique) provenant de la scission d'une molécule d'ATP, peut alors se fixer sur la molécule d'actine libre en face de laquelle elle se trouve. On obtient la formation de ponts actine-myosine ou complexe d'acto-myosine (FIG. 5.1.6A).

Dès la formation du pont actine-myosine, ADP et Pi sont rapidement libérés de la tête de myosine. Ce processus provoque une extension et une flexion de l'ensemble S1 plus S2 de 90° à 45° par rapport à la queue. La conséquence est une traction du filament d'actine

de 5 à 10 *nm* par rapport au filament de myosine (FIG. 5.1.6B). Sur le site de la tête de myosine libéré par l'ADP et le P_i vient se loger une molécule d'ATP (FIG. 5.1.6C). Cela abaisse l'affinité de l'actine pour la myosine et entraîne la rupture du pont (FIG. 5.1.6D). L'ATP fixé est rapidement hydrolysé par l'ATPase de la tête de myosine en ADP et P_i qui restent attachés à la myosine. L'énergie libérée ramène la tête de la myosine à sa conformation originale, soit à 90° par rapport au filament d'actine. Tant que la concentration en calcium cytoplasmique est suffisante, le cycle recommence (FIG. 5.1.6E). Tous ces mouvements entraînent un raccourcissement du muscle.

Pour que la relaxation ait lieu, il faut que le calcium quitte les sarcomères. Une partie de ce calcium est rejetée hors de la cellule, mais la majeure partie est recaptée par le RS.

La contractilité du muscle cardiaque peut être modulée selon la quantité de calcium entré dans la cellule entraînant un relargage plus ou moins important du calcium contenu dans le RS et donc la formation d'un nombre de ponts actine-myosine variable.

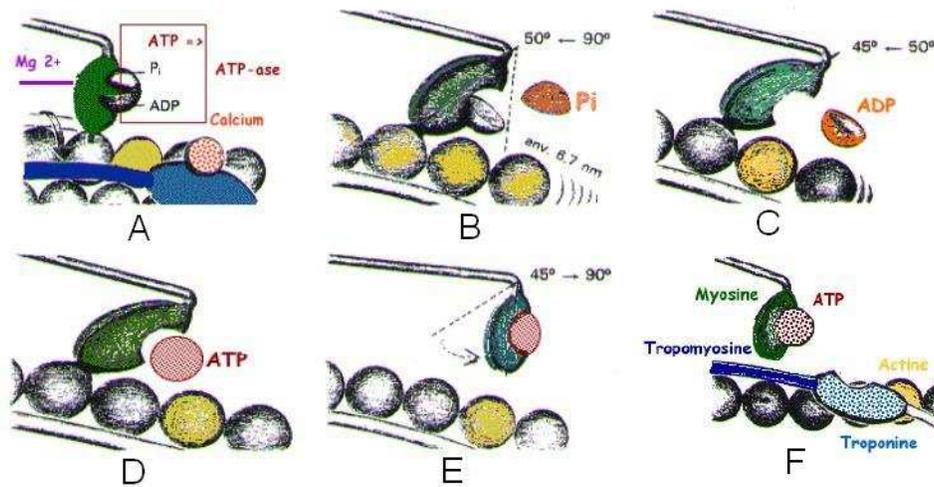


FIG. 5.1.4 – Détails du cycle attachement-détachement

5.1.2 La circulation du sang

Les veines et les artères sont des conduits constitués, entre autres, de muscles lisses. Les veines acheminent le sang au cœur, les artères le conduisent hors du cœur.

Le sang arrive à l'oreillette droite par les deux veines caves (inférieure et supérieure) et passe dans le ventricule droit d'où il est éjecté dans l'artère pulmonaire. Après avoir traversé les poumons, il parvient à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires. Il quitte le ventricule gauche par l'artère aorte. La circulation sanguine dans les poumons est dite pulmonaire (petite circulation), par opposition à la circulation restante, systémique (grande

circulation).

Le circuit vasculaire (grande et petite circulation) n'est pas seulement pourvu de résistances, il est aussi pourvu de capacités. Les vaisseaux sanguins ne sont en effet pas rigides, mais compliants, et une augmentation de pression se traduira par une augmentation de leur calibre. Les veines systémiques, notamment, constituent un important réservoir de sang (environ 3 litres, contre moins d'un litre pour les artères systémiques), et le circuit veineux, circuit à basse pression, est aussi appelé circuit capacitif, par opposition au circuit artériel, à haute pression, dit circuit résistif. L'ensemble des résistances périphériques constituent la résistance systémique.

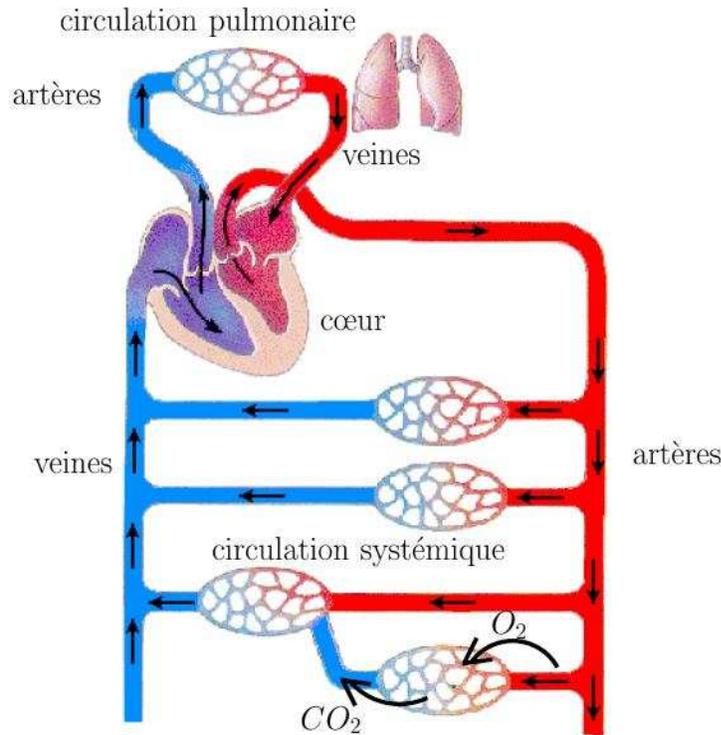


FIG. 5.1.5 – Représentation schématique de la circulation du sang dans l'organisme.

5.1.3 Physiologie du système nerveux autonome

A l'état physiologique basal, le SCV est le siège de plusieurs contrôles; nous nous intéressons à celui qui s'opère sur le court terme. L'intervention du SNA concerne les régulations réflexes, plus complexes que les autorégulations locales que nous avons décrites précédemment. La régulation la plus importante est le baro-réflexe [LBJ66] [SH95]; elle passe par les centres végétatifs supérieurs du système nerveux central (SNC), et concerne des durées de l'ordre de la minute. On pense que le débit cardiaque est la variable à surveiller, à travers des mesures de pression. En effet, il existe des récepteurs sensibles à l'étirement des parois, ils donnent des informations sur la pression et on parle alors de barorécepteurs.

Les barorécepteurs, sont situés dans la paroi des artères au niveau de la crosse de l'aorte et du sinus carotidien. Ils sont sensibles à des variations de pression minimales, de l'ordre de quelques *mmHg*. Ces barorécepteurs transmettent des messages nerveux, sous la forme de trains d'impulsions électriques, codés en fréquence, par des fibres afférentes constituées des nerfs sinusaux et aortiques (de la périphérie vers le centre), qui rejoignent les IX^e et X^e paires crâniennes pour se terminer dans le noyau du tractus solitaire (NTS).

A l'intérieur du NTS, des neurones secondaires se déchargent suivant une fréquence nettement plus basse que celle provenant directement des barorécepteurs, et répondent à une augmentation de pression au niveau des barorécepteurs par une augmentation de leur fréquence de décharge. Cette dépendance peut être modélisée comme intégrant à la fois une pression moyenne et la dérivée de la pression. Par ailleurs, l'activité des barorécepteurs, en fonction de la pression, est non-linéaire : elle atteint un point de saturation quand la pression est très élevée ou très basse (forme sigmoïdale). Cette non-linéarité, placée entre une entrée constituée de train d'impulsions électriques en provenance des barorécepteurs, et une sortie à destination du noyau ambigu, est assimilable à un relais tout-ou-rien.

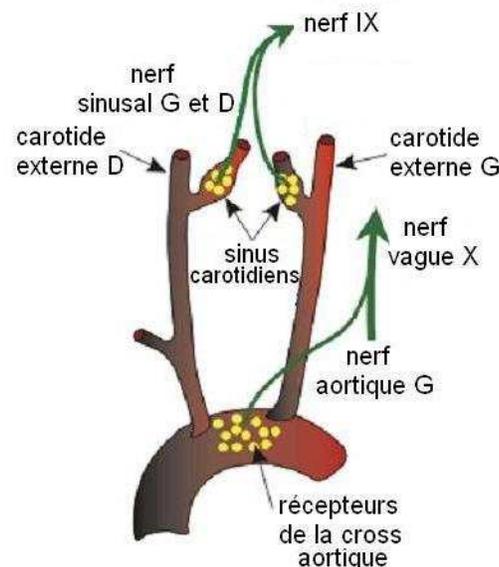


FIG. 5.1.6 – Barorécepteurs et voies afférentes de la régulation réflexe (*G* : gauche, *D* : droit).

Du tronc cérébral partent les deux branches efférentes du SNA, sympathique et parasympathique, qui ont des effets antagonistes sur la pression artérielle systémique. Une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, augmente aussi les résistances périphériques, et au total la pression, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal ralentit le cœur et fait chuter la pression. Ces voies ont des temps d'action très différents : la voie sympathique est efficace en une dizaine de battements cardiaques, tandis que le délai d'action du vague transmis par la voie parasympathique est très court, de l'ordre

du battement cardiaque (la voie sympathique est considérée comme une voie à retard par rapport à la voie parasympathique). Leur action est de trois types : action sur la fréquence cardiaque, soit par modification du rythme du pacemaker (effet chronotrope), soit par modification de la vitesse de transmission de l'influx électrique dans la paroi du cœur (effet dromotrope) ; action sur la puissance de la pompe (effet inotrope), soit directement sur la vitesse de contraction des fibres musculaires, soit sur la tension et la relaxation des ces fibres ; action enfin sur les résistances périphériques : on peut observer une vasoconstriction active sympathique (augmentation des résistances) ou une vasodilatation uniquement passive par inhibition du sympathique.

La prise en compte des non-linéarités dans la modélisation des barorécepteurs et du retard dans la voie sympathique permet de retrouver la composante en basse fréquence due à la présence d'un comportement résonnant autour de 0.1 Hz , reflet de la mise en jeu du SNA.

5.1.4 Perturbation induite par la verticalisation

La verticalisation est qualifiée de perturbation car elle entraîne des modifications de la circulation, et donc une activation du SNA. Le tilt, ou test d'inclinaison, est censé reproduire expérimentalement la perturbation induite par le passage de la position couchée à la position debout : le patient reste un moment au repos, allongé. La verticalisation soudaine provoque une dilatation des veines, qui entraîne la séquestration d'environ 400 cm^3 de sang dans le compartiment veineux systémique, d'où un retour veineux diminué. La réponse normale du SNA est un réflexe de stimulation sympathique, pour augmenter la contractilité et la fréquence cardiaque, afin de rétablir un débit cardiaque suffisant.

5.1.5 Modèle en boucle fermée du SCV

Le système nerveux autonome joue un rôle pivot dans la régulation à court terme de la pression artérielle via l'arc baro-réflexe ; la boucle de contrôle de la pression artérielle par les barorécepteurs et le système nerveux autonome. Le modèle qui a été développé est un modèle en boucle fermée caractérisé par les éléments classiquement présents dans une boucle de contrôle (voir FIG. 5.1.7) :

- les capteurs ; ils sont représentés par les barorécepteurs et leurs voies afférentes,
- le contrôleur ; le SNA et ses voies efférentes,
 - réflexe chronotrope : contrôle par les branches antagonistes du SNA du rythme cardiaque,
 - réflexe inotropique : contrôle par la voie sympathique de la contractilité du myocarde,
- le système à commander ; le cœur et les vaisseaux
 - le pacemaker cardiaque : le SNA, agissant sur le nœud sinusal, est capable de régler la fréquence de contraction du muscle cardiaque,
 - la contractilité du myocarde : le SNA peut agir sur la puissance de la pompe cardiaque,
 - les résistances périphériques : l'augmentation de l'activité du nerf sympathique sur le système vasculaire périphérique induit une vasoconstriction qui se traduit

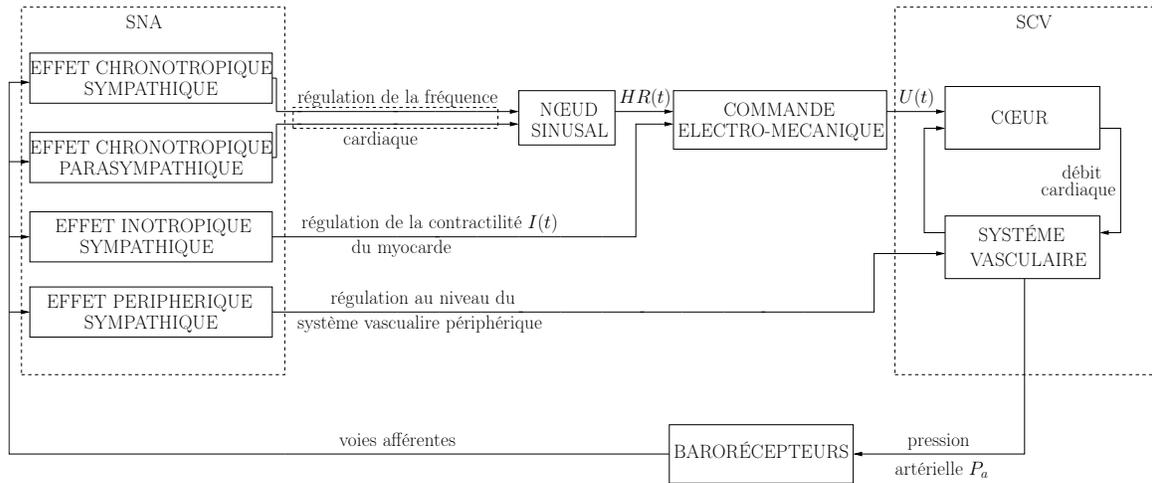


FIG. 5.1.7 – Arc baro-réflexe : schéma de la régulation de la pression artérielle. Quatre différents mécanismes de contrôle, divisés en parasympathique et sympathique, ont été inclus dans le modèle.

par une augmentation de ces résistances.

Le système à commander est constitué du ventricule gauche incorporé dans un modèle de deux compartiments du système vasculaire systémique, artériel et veineux, qui prend en compte l'effet de la verticalisation.

Dans ce qui suit, nous présentons un modèle mathématique de la pompe cardiaque inséré dans la circulation sanguine et de l'arc baro-réflexe. L'ensemble est vu comme un système dynamique dont on étudie l'activité périodique, initiée par une commande électro-mécanique elle-même reliée au pacemaker sinusal, au cours de la verticalisation.

5.1.5.1 Modèle de la pompe cardiaque

L'activité contractile du ventricule gauche est décrite, comme pour une fibre musculaire entière, par un modèle rhéologique de Hill-Maxwell (voir FIG. 5.1.8), où l'élément contractile (EC), représenté par un ressort actif, est mis en série avec un élément élastique (ES), le tout est mis en parallèle avec un élément passif (EP). L'élément contractile est sous le contrôle d'une entrée u , il est représenté par le modèle suivant [Bes00],

$$\begin{cases} \dot{k}_c = -(|u| + \mu(\varepsilon_c) + \lambda|\dot{\varepsilon}_c|)k_c + k_0|u|_+ \\ \dot{\tau}_c = -(|u| + \mu(\varepsilon_c) + \lambda|\dot{\varepsilon}_c|)\tau_c + k_c\dot{\varepsilon}_c + \tau_0|u|_+ \\ \sigma_c = d_c(\varepsilon)(\tau_c + \xi_0 k_c) + \eta_c \dot{\varepsilon}_c \end{cases} \quad (5.1)$$

où,

- k_c représente la raideur de l'élément contractile, appelée aussi variable d'élastance, elle est proportionnelle au nombre de ponts actine-myosine.
- τ_c représente la contrainte réduite de l'élément contractile due à une déformation interne du sarcomère.
- σ_c représente la contrainte globale de l'élément contractile.
- ε_c représente la déformation relative de l'élément contractile.

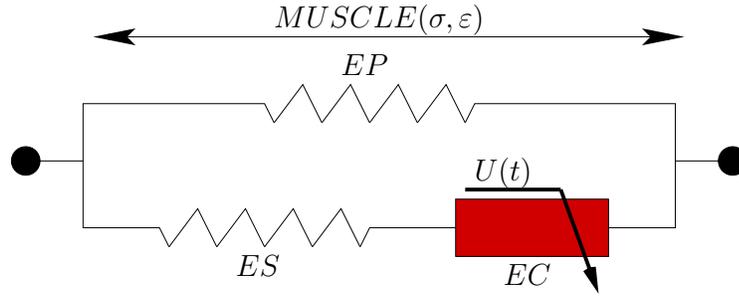


FIG. 5.1.8 – Modèle de Hill-Maxwell du muscle. L'élément série a été considéré comme un ressort linéaire et l'élément parallèle a été considéré comme un ressort exponentiel.

- ε représente la somme des déformations relatives de l'élément contractile et de l'élément en série.
- $d_c(\varepsilon)$ est une fonction croissante qui vise à reproduire la loi de Starling de dépendance de la force par rapport à la longueur initial du muscle. Elle représente aussi la densité des ponts actine-myosine en fonction de la déformation totale du muscle.
- u est l'entrée de commande. $u > 0$ correspond à la contraction du muscle, $u = 0$ (respectivement $u < 0$) correspond à la relaxation passive (respectivement active) du muscle, avec $|u|_+ = 1/2(u + |u|)$.

Dans le modèle de l'élément contractile précédent, nous avons introduit la fonction $\mu(\varepsilon_c)$ qui représente la contribution de l'élongation dans la fréquence de détachement des ponts actine-myosine. On choisit cette fonction décroissante comme dans [RWH99], telle que

$$\mu(\varepsilon_c) = \mu^*(1 - k(\varepsilon_c - \varepsilon_{c0})^{1.6}) \quad (5.2)$$

La balance des forces entre les éléments élastique et contractile dépend de l'accélération de la déformation de l'élément contractile,

$$\mu_c \ddot{\varepsilon}_c = k_s(\varepsilon - \kappa \varepsilon_c) - \sigma_c \quad (5.3)$$

La relation contrainte-déformation utilisée pour l'élément passif est de type exponentiel,

$$\sigma_p(\varepsilon) = \frac{k_{p2}}{k_{p1}} (e^{k_{p1}\varepsilon} - 1) \quad (5.4)$$

La contrainte totale σ agissant sur les parois du ventricule est égale à la somme des contraintes des éléments contractile et passif. Elle est fonction de ε et u (en remplaçant par les équations (5.1) et (5.4)), tel que

$$\sigma(\varepsilon, u) = \sigma_p(\varepsilon) + \sigma_c \quad (5.5)$$

En considérant une contraction isométrique ($\dot{\varepsilon} = 0$), qui correspond à la phase isovolumique, il est possible de mettre en évidence une relation entre les mécanismes de contrôle intrinsèque et extrinsèque (à savoir l'action du SNA et l'effet Starling).

$$\begin{aligned}
 \pi H(r_e^2 - r^2) &= V_m \\
 \pi H r^2 \left(\left(1 + \frac{e}{r}\right)^2 - 1 \right) &= V_m \\
 \left(\left(1 + \frac{e}{r}\right)^2 - 1 \right) &= \frac{V_m}{V_{vg}} \\
 \frac{e}{r} &= \left(\frac{V_m}{V_{vg}} + 1 \right)^{1/2} - 1
 \end{aligned} \tag{5.7}$$

Étant donnée l'hypothèse d'un seul degré de liberté pour la déformation du ventricule, la déformation de la fibre ε est telle que

$$\varepsilon = \frac{r - r_0}{r_0} = \sqrt{\frac{V_{vg}}{\bar{V}_{vg}}} - 1 \tag{5.8}$$

où V_m représente le volume de la masse musculaire, V_{vg} le volume du ventricule gauche et \bar{V}_{vg} le volume de référence du ventricule gauche.

La loi de Laplace permet d'exprimer la relation entre la contrainte et la pression, comme suit

$$P_{vg} = \frac{e}{r} \sigma(\varepsilon, u) \tag{5.9}$$

On remplace $\frac{e}{r}$ par son expression en fonction des volumes (Eq. 5.7), il devient :

$$P_{vg} = \left(\left(1 + \frac{V_m}{V_{vg}}\right)^{1/2} - 1 \right) \sigma(\varepsilon, u) \tag{5.10}$$

Par ailleurs, on écrit la conservation du volume ventriculaire : \dot{V} est égale à la somme des débits algébriques. Ainsi, quand la pression veineuse est supérieure à la pression ventriculaire, \dot{V} est positif ; quand la pression dans le ventricule est supérieure à la pression artérielle, il est négatif. On obtient, en utilisant un modèle de valve, l'équation dynamique suivante pour le volume du ventricule gauche,

$$\dot{V}_{vg} = \frac{1}{R_{vm}} |P_v - P_{vg}|_+ - \frac{1}{R_{va}} |P_{vg} - P_a|_+ \tag{5.11}$$

où P_v et P_a sont les pressions veineuse et artérielle respectivement.

Les deux compartiments sont connectés par les artérioles et les capillaires, considérés comme une résistance (R_S). Ils sont caractérisés par leurs capacités C_a et C_v tel que leurs volumes sont donnés par les relations suivantes, $V_a = C_a \cdot P_a$ avec C_a constante, et $V_v = C_v \cdot (P_v - P_{biasv})$ où P_{biasv} est une pression externe qui tient compte de l'effet de la verticalisation. Selon le principe de conservation de la masse, on suppose que le volume total contenu dans le système cardiovasculaire est constant, alors on obtient la relation algébrique suivante exprimant la pression veineuse,

$$C_v \cdot \tilde{P}_v = V_t - C_a P_a - V_{vg}, \text{ avec } \tilde{P}_v = P_v - \rho g h_v \sin \theta \tag{5.12}$$

où la pression artérielle est donné par l'équation dynamique suivante,

$$C_a \dot{P}_a = \frac{1}{R_{va}} |P_{vg} - P_a|_+ - \frac{1}{R_s} (P_a - P_v) \quad (5.13)$$

Dans l'équation (5.12), θ représente l'angle d'inclinaison lors du passage de la position couchée à la position debout, et h_v la distance par rapport au point d'indifférence hydrostatique, où on suppose que la pression est régulée [HSKM02].

Ventricule gauche		
paramètre de relaxation passive	λ	10
raideur maximale	k_0	7500 mmHg
contrainte maximale	τ_0	500 mmHg
coefficient de frottement visqueux	η_c	100 mmHg.s
volume de la masse musculaire	V_m	$3.15 \bar{V}_{vg}$
raideur de l'ES	k_s	30000 mmHg
% de l'EC dans la série ES-EC	κ	61.25
inertie de l'EC	μ_c	15 s ² .mmHg
facteur de raideur de l'EP	k_{p1}	2
raideur de l'EP pour de petites déformations	k_{p2}	7 mmHg
facteur de contrainte direct	ξ_0	0.1
paramètre de relaxation	k	0.4035
paramètre de relaxation	ε_{c0}	10 ⁻²
paramètre de relaxation	μ^*	25 1/s
Système vasculaire		
résistance systémique	R_{s0}	1 mmHg.s/ml
coefficient de sensibilité résistif	k_{R_s}	0.5 mmHg.s/ml
capacité veineuse	C_{v0}	400 ml/mmHg
coefficient de sensibilité capacitif	k_{C_v}	0.1 ml/mmHg
coefficient de sensibilité de pression	c_v	0.017 ml/mmHg ²
capacité artérielle	C_a	10 ml/mmHg
résistance de la valve aortique	R_{va}	0.02 mmHg.s/ml
résistance de la valve mitral	R_{vm}	0.01 mmHg.s/ml
volume total	V_t	5000 ml
volume de référence du ventricule	\bar{V}_{vg}	20 ml
volume initial artériel	V_{ia}	17.6% V_t
volume initial du ventricule gauche	V_{ivg}	2.4% V_t

TAB. 5.1 – Paramètres du système cardiovasculaire.

5.1.5.3 Modèle de l'arc baro-réflexe

Dans la boucle de commande de l'arc baro-réflexe représentée dans la figure 5.1.7, on distingue les voies afférentes (correspondant aux barorécepteurs de la cross aortique et les nerfs aortiques) et les voies efférentes sympathique et parasymphatique du SNA [MMS02].

Voies afférentes. La relation dynamique entre la pression carotidienne et l'activité du nerf sinusal est décrite selon les résultats expérimentaux rapportés dans la littérature [KTC⁺92]. Deux aspects très importants, mis en évidence par les expérimentations, sont considérés. Le premier aspect concerne la relation entre la pression carotidienne et l'activité du nerf sinusal dans les conditions statiques, qui présente une allure sigmoïdale avec une saturation supérieure et un seuil inférieur. Le second aspect concerne le fait que les barorécepteurs du sinus carotidien ne sont pas seulement sensibles à la valeur moyenne de la pression carotidienne mais aussi à sa dérivée [Urs98]. Cependant dans la littérature, l'onde de pression artérielle est souvent considérée en tant qu'entrée des capteurs de pression, et il apparaît qu'il existe un petit consensus concernant quelle pression devrait être considérée comme une entrée appropriée du barorécepteur. Dans les modèles en temps continus, le choix naturel est la pression artérielle pulsatile [SH95].

Par conséquent, l'activité du barorécepteur en réponse aux variations de la pression artérielle est décrite par la relation suivante [War58],

$$v_b = k_m \left[\tilde{P}_a - P_0 \right] + k_d \dot{\tilde{P}}_a, \text{ avec } \tilde{P}_a = P_a - \rho g h_a \sin \theta \quad (5.14)$$

Dans l'équation (5.14), le terme $\rho g h_a \sin \theta$ permet de tenir compte de l'effet de la verticalisation, et h_a représente la distance du point d'indifférence hydrostatique.

La fonction sigmoïde suivante représente les caractéristiques de saturation et de seuil du barorécepteur,

$$\bar{v}_b(t) = a \left[\arctan \left(\frac{v_b(t) - v_{b0}}{g} \right) + \frac{\pi}{2} \right] \quad (5.15)$$

Voies afférentes sympathique et parasympathique. Le cœur est influencé par le SNA afin de réagir aux différentes situations de stress. Trois effets importants sont distingués : la balance sympatho-vagale de la fréquence cardiaque au niveau du nœud sinusal, la contractilité du cœur, et la vitesse de conduction de l'excitation au niveau du nœud A-V (ce dernier effet ne sera pas pris en compte car on ne considère pas l'oreillette gauche). La dynamique de contrôle du sympathique (qui agit sur trois effecteurs : le rythme cardiaque, les résistances et compliances périphériques, et la contractilité cardiaque) et du parasympathique (qui agit sur le rythme cardiaque uniquement) sont décrites par deux filtres passe-bas du premier ordre avec deux retards purs [KMDG82], qui représentent les délais entre la stimulation des arcs sympathique et parasympathique et la réponse du SCV. Une augmentation de l'activité des barorécepteurs cause une diminution (respectivement une augmentation) de l'activité sympathique (respectivement parasympathique).

$$\begin{cases} \tau_s \dot{N}_s(t) + N_s(t) &= \delta_s - K_s \bar{v}_b(t - \theta_s) \\ \tau_v \dot{N}_v(t) + N_v(t) &= \delta_v + K_v \bar{v}_b(t - \theta_v) \end{cases} \quad (5.16)$$

Une stimulation sympathique augmente le rythme cardiaque, par contre une stimulation parasympathique le diminue. Alors, le rythme cardiaque est calculé en multipliant les variations négatives induites par une stimulation parasympathique, par les variations positives induites par le sympathique, et une constante représentant le rythme cardiaque en absence de toute innervation [KMDG82] [WC62].

$$HR(t) = HR_0 [1 + N_s(t)] [1 - N_v(t)] \quad (5.17)$$

La contractilité n'est pas encore complètement définie, cependant il est établi qu'elle est extrêmement influencée par l'activité sympathique. Le choix de modèle le plus simple est un filtre passe bas du premier ordre avec un retard pur qui module une activité inotropique de base, de telle manière qu'une augmentation de l'activité des barorécepteurs cause une diminution de l'effet inotrope.

$$\tau_s^I \dot{I} + I = 1 + \delta_s^I - K_s^I \bar{v}_b(t - \theta_s^I) \quad (5.18)$$

Parmi les effets de contrôle observés, il y a une vasoconstriction active sympathique et une vasodilatation passive. Ces effets peuvent être pris en compte en rendant la compliance veineuse et la résistance systémique sensibles aux variations de l'activité sympathique, comme suit, $C_v = C_{v0} - k_{C_v} N_s$, et $R_s = R_{s0} + k_{R_s} N_s$.

Le modèle que nous avons développé est un modèle battement à battement. Pour cette raison, les sorties du contrôleur, le rythme cardiaque et la contractilité, sont discrétisés comme suit,

$$\begin{aligned} T^*(t) &= T(t_i), \quad \forall t \in [t_i, t_{i+1}[\\ I^*(t) &= I(t_i), \quad \forall t \in [t_i, t_{i+1}[\end{aligned}$$

avec $t_{i+1} = t_i + T(t_i)$, et $T(t) = \frac{60}{HR(t)}$ est la période cardiaque.

5.1.5.4 Commande électro-mécanique

La circulation du sang est due à la contraction des ventricules, qui dépend de la concentration de calcium à l'intérieur des cellules contractiles. Les têtes de myosine peuvent s'attacher aux molécules d'actine si et seulement si les sites d'accrochage sont libres, ce qui nécessite du calcium sur la troponine [RWH99] [NN00] [MNKN01].

En conséquence, l'entrée de commande u de l'élément contractile est liée à la concentration de calcium fixé sur la troponine. Par ailleurs, comme la dynamique de fixation du calcium intracellulaire sur la troponine, représentée par l'équation (5.19), est couplée au modèle de membrane cellulaire pour le potentiel d'action (cf. Chapitre 3), l'entrée u représente alors la commande électro-mécanique multiéchelle.

$$\dot{\theta}_{Tn} = k_{Tn}^{on} |Ca_i|_+ (1 - \theta_{Tn}) - k_{Tn}^{off} \theta_{Tn} \quad (5.19)$$

Pour des raisons de simplicité, nous n'utilisons pas le modèle réduit de l'activité électrique cellulaire développé au chapitre 3 car il demeure trop complexe et trop complet pour notre usage mais il permet de situer dans leur contexte les considérations d'électrophysiologie. Dans ce cas, afin de représenter la dynamique du calcium intracellulaire, nous utilisons l'équation suivante [HMtK98],

$$Ca_i(t) = Ca_0 + (Ca_{max} - Ca_0) \frac{t}{\tau_{Ca}} \exp(1 - t/\tau_{Ca}) \quad (5.20)$$

où Ca_0 est la concentration du calcium intracellulaire au repos et Ca_{max} est sa valeur maximale durant un battement cardiaque.

Il reste maintenant à relier θ_{Tn} à l'entrée u du modèle de sarcomère. Le plus simple

Activité du barorécepteur \bar{v}_b		
P_0	50	<i>mmHg</i>
k_m	0.01	<i>1/mmHg</i>
k_d	0.0025	<i>s/mmHg</i>
v_{b0}	0.5	
a	0.25	
g	0.0001	
Activité sympathique N_s		
τ_s	4	<i>s</i>
θ_s	2	<i>s</i>
δ_s	1.36	
K_s	1.84	
Activité parasympathique N_v		
τ_v	1.0	<i>s</i>
θ_v	0.5	<i>s</i>
δ_v	0.17	
K_v	0.55	
Contractilité I		
τ_s^I	10	<i>s</i>
θ_s^I	2	<i>s</i>
δ_s^I	0.6	
K_s^I	1.3	
Rythme cardiaque HR		
HR_0	95	<i>bpm</i>

TAB. 5.2 – Paramètres de l'arc baro-réflexe.

est de considérer que la contraction a lieu pour $\theta_{Tn} \geq \theta_0$, ce qui correspond à l'équilibre à $Ca_i \geq \bar{C} = \frac{k_{off}}{k_{on}} \frac{\theta_0}{1-\theta_0}$ et nous choisissons u comme une fonction linéaire par morceaux de $\theta_{Tn} - \theta_0$ tel que,

$$u = \begin{cases} k_+(\theta_{Tn} - \theta_0) & \text{si } \theta_{Tn} \geq \theta_0 \\ k_-(\theta_{Tn} - \theta_0) & \text{si } \theta_0 > \theta_{Tn} \geq \theta_{00} \\ 0 & \text{si } \theta_{00} > \theta_{Tn} \end{cases} \quad (5.21)$$

avec $0 \leq \theta_{Tn} \leq 1$ et $-k_-\theta_0 \leq u \leq k_+(1 - \theta_0)$.

D'autre part, l'inotropie augmente avec θ_{Tn} à travers le terme $k_{Tn}^{on} Ca_i$. Alors, nous proposons que Ca_{max} soit une fonction affine de la contractilité I .

Pour les besoins de la simulation, on prend : $\tau_{Ca} = 0.06s$, $\theta_0 = 0.5$, $k_{Tn}^{on} = 40\mu M^{-1}s^{-1}$ et $k_{Tn}^{off} = 20s^{-1}$ tel que $Ca_i \geq \frac{k_{off}}{k_{on}} = 0.5\mu M$, $\theta_{00} = 0.2$, $k_+ = 200s^{-1}$ et $k_- = 100s^{-1}$.

5.1.5.5 Modélisation du passage à l'orthostatisme

Le passage de la position allongée à la position debout provoque une séquestration du sang dans les veines, conséquence de la dilatation veineuse systémique. La capacité veineuse systémique dépend de la pression transmurale, donc du terme de pression dû à

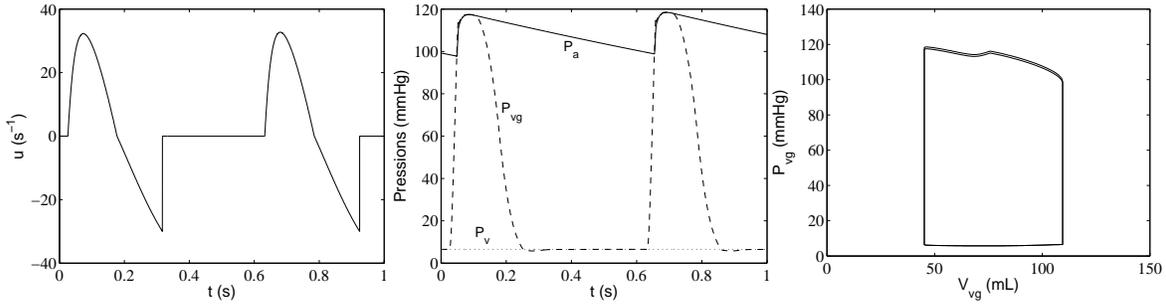


FIG. 5.1.10 – Réponses du SCV dans les conditions physiologiques normales.

la gravité. Dans notre modèle seule la capacité veineuse systémique en sera affectée tel que,

$$C_v = C_{v0} - k_{C_v} N_s + c_v P_v \quad (5.22)$$

où c_v est le facteur de sensibilité de la compliance veineuse à la pression. En combinant les deux équations (5.12) et (5.22) et en résolvant l'équation du second degré en C_v résultante, nous obtenons la solution exacte suivante en fonction de l'angle du tilt,

$$C_v(\theta) = \frac{1}{2} \left[C_{v0} - k_{C_v} N_s + c_v \rho g h_v \sin \theta + \sqrt{(C_{v0} - k_{C_v} N_s + c_v \rho g h_v \sin \theta)^2 + 4c_v (V_t - C_a P_a - V_{vg})} \right]$$

En supposant c_v assez petit pour que le terme $c_v (V_t - C_a P_a - V_{vg})$ soit négligeable, une solution approximative est donnée par,

$$C_v(\theta) = C_{v0} - k_{C_v} N_s + c_v \rho g h_v \sin \theta \quad (5.23)$$

Par conséquent, l'équation pour la pression veineuse devient,

$$P_v = \frac{1}{C_v(\theta)} [V_t - C_a P_a - V_v] + \rho g h_v \sin \theta \quad (5.24)$$

Durant le tilt test ($\Delta t_{tilt} = 5s$), nous supposons que $\theta(t) = a_\theta(t - t_{tilt})$, avec $\theta \in [0, \frac{\pi}{2}]$ et $a_\theta = \frac{\pi}{10}$.

5.1.6 Validation du modèle

La figure 5.1.10 illustre l'évolution de quelques variables d'état en dehors du test d'inclinaison. Toutes les variables ont l'évolution qualitative souhaitée : à chaque cycle cardiaque, la montée de u entraîne la montée en pression dans le ventricule gauche ; tant que la pression dans cette cavité est inférieure à celle dans l'artère, le volume reste constant. Quand la pression ventriculaire atteint la pression dans l'artère, l'éjection commence, i.e. le volume du ventricule gauche diminue. Puis u devient négative, ce qui fait brutalement chuter la pression ventriculaire, entraînant la fermeture de la valve ; à partir de cet instant le volume ventriculaire est de nouveau constant. Quand la pression devient inférieure à celle dans la veine, le remplissage commence jusqu'à ce que la pression ventriculaire devienne égale à la pression veineuse, ce qui entraînera la fermeture de la valve. Un nouveau cycle peut alors débuter.

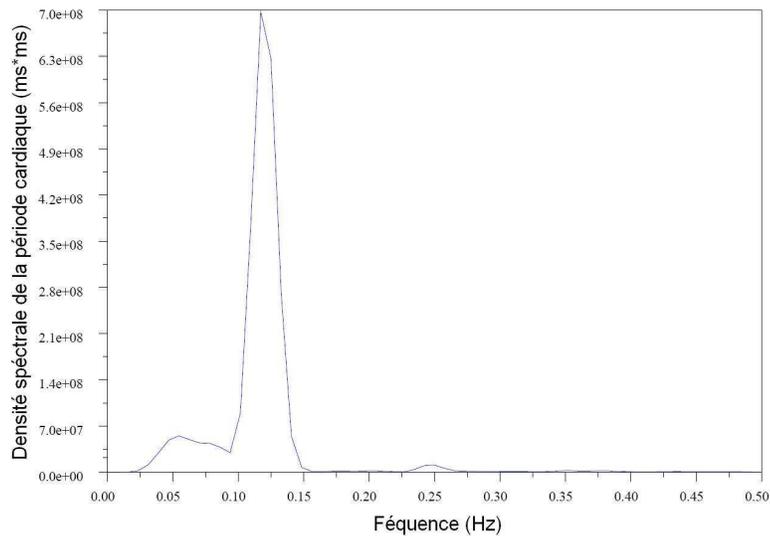


FIG. 5.1.11 – *Analyse spectrale de la variabilité de la période cardiaque.*

L'arc baro-réflexe agit dans le modèle comme une contre-réaction non-linéaire. Chez l'homme, la sensibilité baro-réflexe à des changements de l'activité cardiaque est efficace après au moins $0.5s$ et l'action réflexe est accomplie au bout de $2s$ de retard. Par ailleurs, il est établi que les commandes non-linéaires agissant avec un retard pur peuvent causer un comportement oscillatoire [APS02]. La figure 5.1.11 illustre le spectre de densité de puissance de la période cardiaque. Nous constatons que le modèle comporte une composante de basse fréquence, entre $0.04Hz$ et $0.15Hz$, qui reflète la présence d'un comportement résonnant (ondes de Mayer). Ce comportement est lié à la dynamique du baro-réflexe et à la balance sympathovagale [CB96].

La figure 5.1.12 montre qu'un passage à l'orthostatisme s'accompagne d'une accélération de la fréquence cardiaque due à une baisse de la pression artérielle, et d'une baisse du volume ventriculaire due à la diminution du retour veineux. Il est établi que la tachycardie accompagnant habituellement la position debout est le résultat d'une diminution du système parasympathique et d'une augmentation du système sympathique dans la modulation neuronale de l'activité pacemaker du nœud sinusal [JMP⁺97] [MRP⁺94]. En effet, lors d'une baisse de la pression artérielle, il se produit une désactivation des barorécepteurs provoquant une diminution du trafic nerveux afférent destiné au NTS. Ce dernier est donc moins stimulé et par conséquent l'activation des noyaux parasympathiques qu'il induisait est moindre avec une levée de l'inhibition exercée sur les noyaux sympathiques. Il en résulte une augmentation de l'activité sympathique (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, et vasoconstriction artérielle) et diminution du tonus vagal. Par conséquent, les résultats de simulation concernant la fréquence cardiaque et la pression artérielle reproduisent les comportements observés expérimentalement. Cependant, la pression artérielle est entachée d'une erreur qui correspond à la distance du barorécepteur du point d'indifférence hydrostatique, où nous supposons que la pression est régulée.

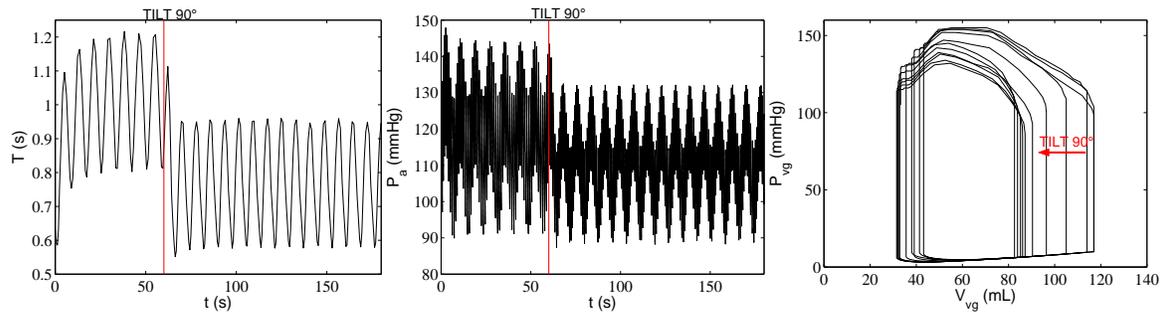


FIG. 5.1.12 – Réponses du SCV lors du passage à l'orthostatisme.

5.2 Courbe de restitution par l'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme possède une grande valeur clinique pour le diagnostic des troubles du rythme cardiaque et des anomalies dans la conduction électrique. Les différents intervalles (ondes) qui caractérisent l'ECG sont d'une très grande importance car ils reflètent les processus électrophysiologiques du cœur et du système nerveux autonome. En particulier, l'intervalle QT, mesuré entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T, reflète d'un point de vue électrique l'accomplissement de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire, et d'un point de vue mécanique la durée de la systole ventriculaire (contraction). Cependant, bien que l'intervalle QT représente la durée de l'activité électrique ventriculaire globale, il est difficile de faire le lien entre cet intervalle et l'APD qui représente la durée du potentiel d'action mesurée entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation d'une cellule isolée [Kau02].

En effet, le rapport entre l'APD mesurée au niveau cellulaire et l'intervalle QT enregistré à la surface du corps (au niveau de l'organe) reste encore ambigu. D'une part, du fait que l'intervalle QT correspond à l'union des APDs de l'ensemble des cellules ventriculaires, et d'autre part, du fait que l'APD change d'un endroit à un autre dans le ventricule [FSL88] [WRM85] [Abi75]. Par ailleurs, l'onde T représente le résultat de beaucoup de gradients de potentiels pendant la repolarisation. En conséquence, plusieurs caractéristiques du potentiel d'action peuvent devenir invisibles sur l'ECG du fait du grand nombre de directions que peuvent avoir les processus d'activation et de récupération dans le cœur [Kau02] [BMA69].

Afin de mieux comprendre le lien entre l'APD et l'intervalle QT, Manriquez et al. ont établi une étude de la dynamique de l'activité électrique cardiaque par l'analyse de signaux de l'ECG, et plus précisément, par l'analyse des intervalles QT et TQ qui résultent de la segmentation des signaux ECG [MZM⁺06]. Leur premier résultat concerne l'établissement de la relation entre l'intervalle QT et l'intervalle TQ précédent d'un enregistrement ECG obtenu à travers le test du handgrip qui déclenche des réponses strictement autonomes, sous influence parasympathique pendant la première minute. D'un point de vue électrique, l'intervalle TQ représente la durée de l'état de repos et d'un point de vue mécanique, il représente la durée de la diastole ventriculaire. La relation obtenue est similaire à la courbe de restitution bien établie dans le domaine de la modélisation électrique cardiaque cellulaire, qui relie la durée du potentiel d'action et l'intervalle diastolique correspondant respectivement à l'activité électrique et au repos d'une cellule cardiaque (cf. Chapitre 1).

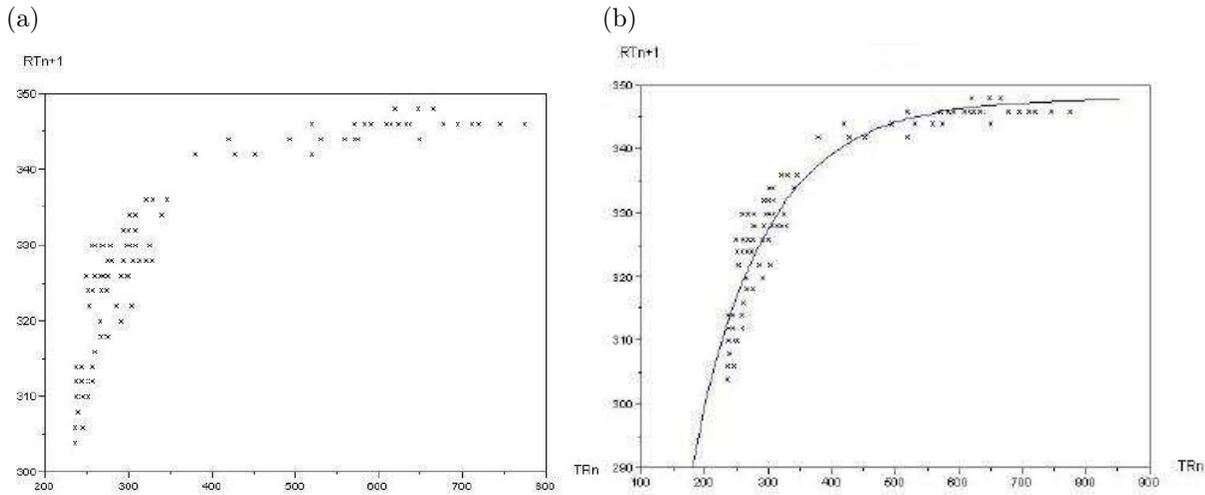


FIG. 5.2.1 – (a) : Courbe de restitution à base d'ECG. (b) : Représentation des deux courbes de restitution; expérimentale et estimée [MZM⁺06].

Ce résultat est obtenu grâce au bon choix du test physiologique, le handgrip, qui garantit une variation suffisante de l'intervalle QT [MPBS04] et à l'aide d'un algorithme fiable de détection de la fin de l'onde T sur les signaux ECG non stationnaires [ZMM⁺05].

La figure 5.2.1a montre la courbe expérimentale obtenue en traçant l'intervalle RT_{n+1} en fonction de l'intervalle TR_n du cycle cardiaque précédent (l'intervalle RT est mesuré au lieu de l'intervalle QT car le sommet de l'onde R est plus facilement détectable que le début de l'onde Q). En dépit de la différence entre les mesures macroscopiques d'ECG et les mesures au niveau d'une cellule isolée, l'allure de la courbe obtenue est similaire à la courbe de restitution cellulaire. Elle est appelée, par conséquent, *courbe de restitution à base d'ECG*.

Le second résultat obtenu par Manriquez et al., permet de confirmer le lien entre la courbe de restitution cellulaire et celle à base d'ECG. Il s'agit de faire correspondre à cette dernière une courbe de restitution paramétrique dérivée d'un modèle dynamique de potentiel membranaire. Le modèle choisi est celui de Mitchell-Schaeffer (MS) [MS03]. A cet effet, la méthode des moindres carrés non linéaires est utilisée afin d'estimer les paramètres de la courbe de restitution en minimisant l'erreur quadratique entre l'APD du modèle de MS (Eq. 2.84) et l'intervalle RT de l'ECG, tel que

$$\min_{\theta} \sum_{n=1}^N (f(TR_n, \theta) - RT_{n+1})^2 \quad (5.25)$$

où $APD_{n+1} = f(TR_n, \theta)$ correspond à l'équation (2.84) et $\theta = [\tau_{close} \ h_{min} \ \tau_{open}]$ correspond au vecteur de paramètres à estimer dans l'équation (2.84).

La figure 5.2.1b montre que la courbe de restitution, dont les paramètres ont été estimés à l'aide des moindres carrés non linéaires, colle bien à la courbe de restitution à base d'ECG.

Enfin le troisième et dernier résultat obtenu par Manriquez et al. concerne l'étude de la variabilité de l'intervalle QT et de l'APD en fonction de la variabilité de l'intervalle RR et la fréquence de stimulation respectivement. A cet effet, le modèle de MS est simulé en

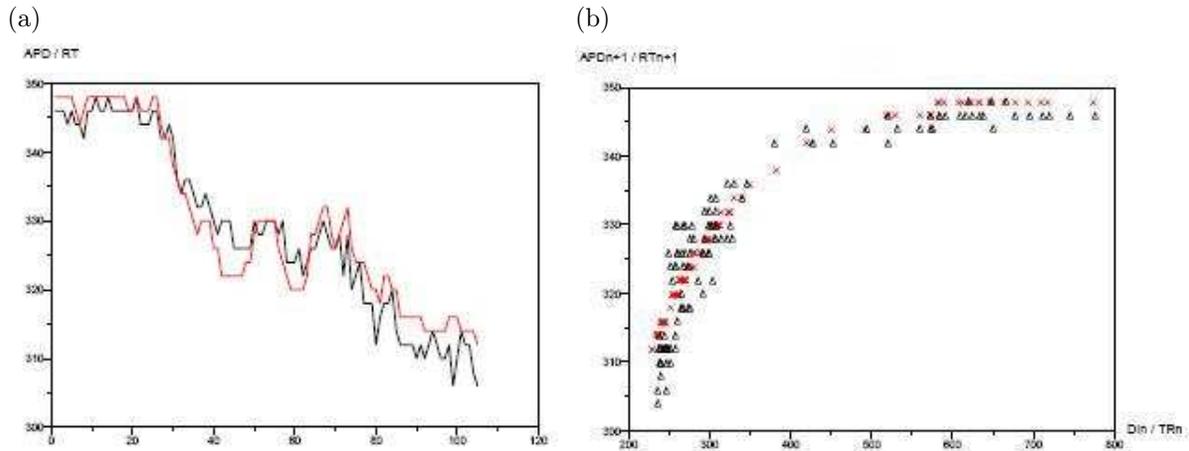


FIG. 5.2.2 – (a) et (b) : Représentation de la variabilité de l'APD (en rouge) et de l'intervalle RT (en noir) et des courbes de restitution correspondantes, respectivement [MZM⁺06].

utilisant les paramètres estimés avec une période de stimulation initiée à chaque pic R de l'ECG. Lors de la première étape d'optimisation, deux paramètres n'ont pas été estimés. Cependant, comme il existe une relation entre ces deux paramètres et le paramètre estimé \hat{h} , avec $\hat{h} = 4 \frac{\tau_{in}}{\tau_{out}}$. Alors, il suffit d'estimer un seul d'entre eux. Pour cela, on minimise l'erreur quadratique moyenne (EQM) entre l'APD en sortie du modèle de MS et l'intervalle RT de l'ECG, tel que

$$\min_{\tau_{out}} \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (RT_n - APD_n(\tau_{out}))^2 \quad (5.26)$$

La figure 5.2.2 montre que la variabilité de l'intervalle RT représente assez fidèlement la variabilité de l'APD et que les courbes de restitutions sont similaires. Il est à noter que tous les résultats précédents sont obtenus pour la phase d'accélération du test du handgrip.

5.3 Modélisation et simulation numérique d'un électrocardiogramme : application dans Cardiosense3D

Les modèles différentiels de l'activité électrique cardiaque au niveau cellulaire sont utilisés dans des algorithmes de traitement d'images cardiaques. Cette activité s'intègre dans l'action INRIA CardioSense3D. Ici, le modèle de cellule est utilisé en chaque point d'un modèle aux dérivées partielles (en pratique dans chaque maille d'un modèle aux éléments finis). Ce travail a commencé dans le projet REO.

Le problème direct en électrophysiologie cardiaque est celui de la reconstruction du potentiel de surface à partir de la modélisation de l'activité électrique cardiaque. Il a pour objectif d'améliorer la compréhension de l'influence des paramètres physiologiques et géométriques du cœur sur le potentiel de surface, notamment afin de faire progresser le diagnostic par ECG. Ce problème est également un premier pas vers le problème inverse

en électrophysiologie cardiaque dont l'objectif est la reconstruction de l'état physiologique du cœur à partir de la mesure du potentiel de surface.

Boulakia et al. (projet REO) abordent le problème direct en simulant des électrocardiogrammes. A cet effet, ils considèrent, pour modéliser l'activité électrique du cœur, les équations dites "bidomaines", couplées avec un système dynamique décrivant les échanges ioniques entre les cellules cardiaques et une équation de Laplace pour le thorax [BFGZ07]. A l'échelle microscopique, le tissu cardiaque est supposé être composé de deux milieux ; le milieu intracellulaire qui représente le milieu à l'intérieur des cellules myocardiques, et le milieu extracellulaire qui représente la partie du cœur située à l'extérieur des cellules myocardiques. A l'échelle macroscopique, le cœur présente une structure continue et est organisé en fibres musculaires. A cette échelle, les milieux intra et extra-cellulaires sont indiscernables, et on considère le volume cardiaque Ω_H comme étant la superposition de ces deux milieux. A partir de procédés d'homogénéisation de la structure microscopique associés à la conservation de la charge électrique et à l'activité électrique de la membrane cellulaire, il résulte

$$\begin{aligned} \operatorname{div}(j_i + j_e) &= 0, & \text{dans } \Omega_H \\ A_m \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, w) \right) + \operatorname{div}(j_i) &= A_m I_{app}, & \text{dans } \Omega_H \end{aligned} \quad (5.27)$$

où $j_{i,e}$ représentent les densités volumiques de courant dans les milieux intra et extra-cellulaires, A_m le taux de surface membranaire par unité de volume, I_{ion} le courant ionique, I_{app} le courant de stimulation, et V_m le potentiel transmembranaire défini par,

$$V_m = u_i - u_e \quad (5.28)$$

où $u_{i,e}$ représentent les potentiels électriques dans les milieux intra et extra-cellulaires. Le vecteur w est solution du système d'équations différentielles ordinaires suivant,

$$\frac{\partial w}{\partial t} + g(V_m, w) = 0 \quad (5.29)$$

Les définitions précises de g et I_{ion} dépendent du type de modèle de l'activité électrique cardiaque considéré ; il peut être de type physiologique ou d'ordre réduit (cf. Chapitre 2). Les milieux intra et extra-cellulaires sont assimilés à des conducteurs passifs à l'état statique, de sorte que l'on peut relier les potentiels électriques $u_{i,e}$ aux densités volumiques de courant $j_{i,e}$ par la loi d'Ohm,

$$j_i = -\sigma_i \nabla u_i, \quad j_e = -\sigma_e \nabla u_e$$

où $\sigma_{i,e}$ sont les tenseurs de conductivité des milieux intra et extra-cellulaires. Le problème à résoudre est constitué des équations dans le cœur suivantes,

$$\begin{cases} A_m \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, w) \right) - \operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i) = A_m I_{app}, & \text{dans } \Omega_H \\ \operatorname{div}(\sigma_e \nabla u_e) = -\operatorname{div}(\sigma_i \nabla u_i), & \text{dans } \Omega_H \\ \partial_t w + g(V_m, w) = 0, & \text{dans } \Omega_H \end{cases} \quad (5.30)$$

Pour prendre en considération l'influence réciproque du thorax sur le cœur, le modèle bidomaine (Eq. 5.30) est couplé à un modèle du comportement électrique du thorax. La frontière du cœur $\partial\Omega_H$, l'interface entre le cœur et les régions extra-cardiaques, est divisée

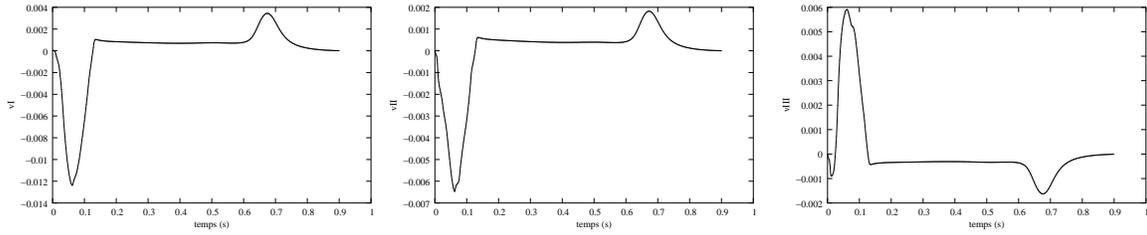


FIG. 5.3.1 – Les trois premières dérivations de l'ECG pour un battement cardiaque dans le cas du modèle réduit de cellule cardiaque pacemaker et non-pacemaker.

en deux parties ; l'endocarde Γ_{endo} et l'épicarde Γ_{epi} . Macroscopiquement, le couplage se formule par une condition de flux nul au bord du cœur $\Gamma_{endo} \cup \Gamma_{epi}$ pour u_i tel que, $\sigma_i \nabla u_i \cdot n = 0$, où n désigne la normale sortante au bord du cœur.

Le thorax est assimilé à un conducteur passif de conductivité variable et potentiellement anisotrope [†]. Le courant volumique j_T dans le thorax étant de divergence nulle (exprimant une non création de charge), u_T est simplement donné par l'équation de Laplace dans le domaine T occupé par le thorax,

$$\operatorname{div}(\sigma_T \nabla u_T) = 0, \text{ dans } \Omega_T \quad (5.31)$$

où σ_T représente le tenseur de conductivité thoracique. La frontière du thorax est divisée en deux parties ; une interne Γ_{epi} , en contact avec le cœur, et une externe Γ_{ext} , représentant la surface externe du thorax. Sur le bord extérieur Γ_{ext} , le flux est nul tel que, $\sigma_T \nabla u_T \cdot n_T = 0$, où n_T désigne la normale sortante sur Γ_{ext} .

Sur Γ_{epi} , les relations suivantes sont utilisées pour assurer le couplage cœur/thorax :

$$\begin{cases} u_e = u_T, & \text{sur } \Gamma_{epi} \\ \sigma_e \nabla u_e \cdot n = \sigma_T \nabla u_T \cdot n, & \text{sur } \Gamma_{epi} \end{cases} \quad (5.32)$$

Ces relations correspondent à un couplage électrique parfait entre le cœur et le thorax. Cependant, le cœur est séparé du thorax par le péricarde qui est un sac à double paroi contenant un fluid séreux. Alors, les conditions de couplage plus générales suivantes sont considérées,

$$\begin{cases} R_p \sigma_e \nabla u_e \cdot n = R_p C_p \frac{\partial (u_T - u_e)}{\partial t} + (u_T - u_e), & \text{sur } \Gamma_{epi} \\ \sigma_e \nabla u_e \cdot n = \sigma_T \nabla u_T \cdot n, & \text{sur } \Gamma_{epi} \end{cases} \quad (5.33)$$

elles tiennent compte d'un possible effet capacitif (C_p) ou résistif (R_p) du péricarde. Pour $R_p = 0$, les relations (5.33) se réduisent aux relations (5.32).

Afin d'obtenir les résultats de simulations ci-dessous, des schémas semi-implicites (BDF) et un algorithme de décomposition de domaines de Neumann-Robin sont utilisés pour la discrétisation en temps et en espace respectivement [BFGZ07]. Par ailleurs, deux modèles de l'activité électrique cardiaque sont utilisés ; le modèle réduit de cellule cardiaque pacemaker et non-pacemaker (cf. Chapitre 3) et le modèle de membrane à courants ioniques de Mitchell-Schaeffer.

[†]Conducteur anisotrope : la conductivité électrique est différente selon qu'on la mesure longitudinalement ou transversalement.

Les ECG obtenus, représentés dans les figures 5.3.1 et 5.3.2, sont encore améliorables mais assez prometteurs : en particulier, les ondes principales (QRS et T) sont correctement orientées sur les 12 dérivations classiques.

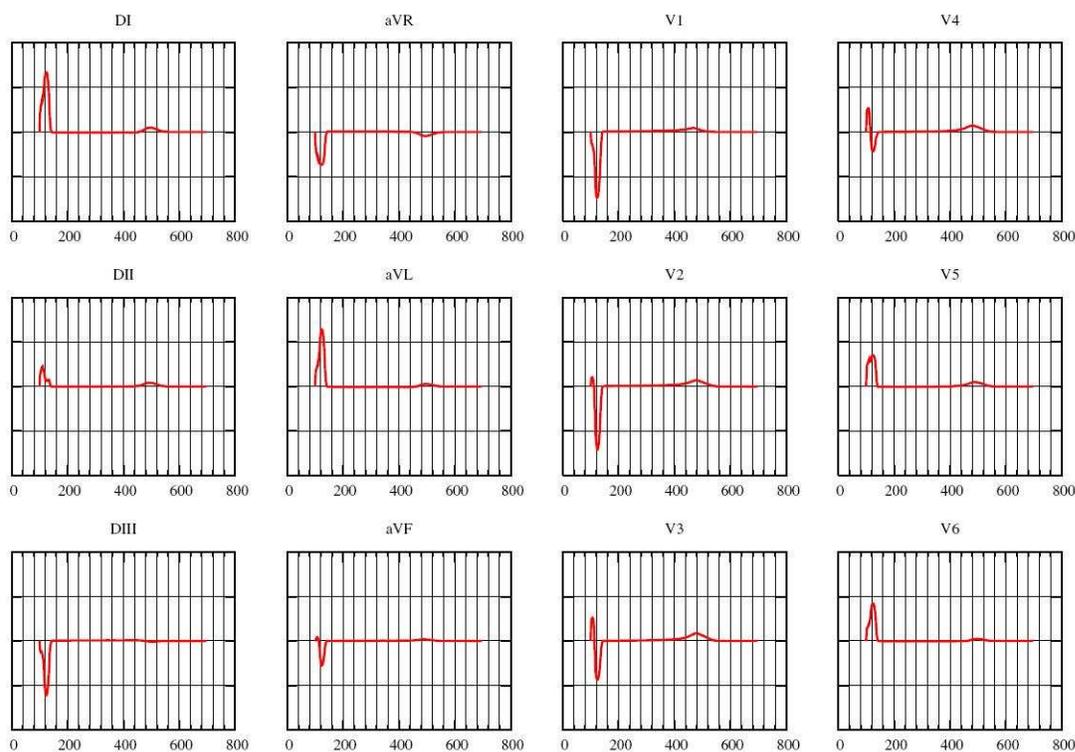


FIG. 5.3.2 – Les douze dérivations de l'ECG pour un battement cardiaque dans le cas du modèle de Mitchell-Schaeffer [BFGZ07].

5.4 Conclusion

Les modèles de l'activité électrique développés sont naturellement adaptés pour la mise en œuvre de trois différentes applications ; la première concerne un modèle en boucle fermée multiéchelle du SCV. Un des points originaux est la mise en relation de l'activité mécanique du cœur avec l'activité électrique de la cellule myocardique à travers une commande électro-mécanique. La seconde application concerne la reconstitution d'une courbe de restitution macroscopique à base d'enregistrements ECG et la mise en relation de cette dernière avec un modèle mathématique établi au niveau cellulaire, et enfin la troisième concerne la reconstitution de signal ECG.

Conclusion générale

Dans cette thèse nous avons considéré deux types de modèle différentiel de l'activité électrique cardiaque, les modèles physiologiques et les modèles réduits. L'étude bibliographique nous a permis de mettre en évidence que les modèles déjà existants sont, s'agissant des modèles physiologiques, très complexes avec un grand nombre de variables d'état et de paramètres, et s'agissant des modèles réduits, simples mais dédiés à reproduire les potentiels membranaires seulement.

Afin de répondre aux besoins de l'action INRIA CardioSens3D en ce qui concerne les problèmes directs ; détermination des régions cardiaques de façon paramétrique, nous avons développé un modèle différentiel de cellules cardiaques à partir d'un modèle physiologique de membrane auquel nous avons greffé un modèle de compartiments pour la dynamique du calcium intracellulaire, qui permet de reproduire l'activité électrique de quatre régions du cœur ; le nœud sinusal, l'atrium, le faisceau de Purkinje, et le ventricule. La structure de ce modèle est mieux adaptée dans ce type d'application que celle des modèles issus de la littérature car ce dernier ne comprend que huit variables d'état et compte une quarantaine de paramètres seulement, de plus il donne en sortie le potentiel membranaire et la concentration du calcium sur la troponine, grandeurs utilisées dans la reconstruction de l'électrocardiogramme (ECG), et le couplage excitation-contraction, qui fournit au muscle la commande électro-mécanique responsable de la contraction, respectivement. En outre, nous avons étendu les propriétés du modèle réduit à courants ioniques de Mitchell-Schaeffer à la capacité pacemaker et ceci en introduisant deux nouveaux paramètres dans le modèle d'origine qui jouent le rôle de deux densités de courant, et qui représentent deux degrés de liberté pour le contrôle de l'activité pacemaker.

L'analyse de bifurcation du modèle différentiel réduit de cellules cardiaques nous a permis de comprendre l'origine du régime oscillatoire dans le cas pacemaker qui est en réalité dû au courant de fuite de calcium. En effet, ce courant joue le rôle d'une entrée de commande du système nerveux autonome qui permet de modifier la fréquence cardiaque. Par ailleurs, la tentative de simplification du modèle à l'aide de la méthode des perturbations singulières a échoué car le formalisme de Tikhonov ne peut pas s'appliquer directement.

Contributions

Nos contributions apportent à la fois un intérêt théorique et pratique. Elles comportent en effet :

1. le développement d'un modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker adapté (en comparaison avec les modèles physiologiques complexes issus de la littérature) aux applications à base de traitement du signal ou d'image où les modèles 0D ou 3D du cœur et les problèmes direct et inverse associés sont considérés.
2. la mise en œuvre de la commande multiéchelle du système cardiovasculaire et la validation du modèle en boucle fermée à l'aide du test à l'orthostatisme.
3. la démonstration de la non-existence de solution périodique dans le modèle de Mitchell-Schaeffer d'origine.
4. l'introduction d'une variante du modèle de Mitchell-Schaeffer capable de reproduire l'activité pacemaker sinusale.
5. l'identification de la structure de bifurcation du modèle réduit de cellules cardiaques et du modèle de Mitchell-Schaeffer modifié. L'activité pacemaker se produit à travers une bifurcation de Hopf sous ou super-critique. Cette structure de bifurcation de classe II est identique à celle des modèles physiologiques complexes.
6. l'extension des propriétés d'excitabilité du modèle de Mitchell-Schaeffer, ce dernier exhibe les deux types de classe d'excitabilité. Le régime oscillatoire est obtenu soit à travers une bifurcation de Hopf sous ou super-critiques soit à travers une bifurcation nœud-col sur cercle invariant.
7. la reconstruction de signaux macroscopiques à l'échelle de l'organe cœur ; la courbe de restitution à base d'ECG et le signal ECG, qui servent dans le diagnostic des dysfonctionnements de la fonction cardiaque.

Perspectives

Nous disposons actuellement, avec les diverses déclinaisons obtenues du modèle réduit de cellules cardiaques, de la collection initialement visée de modèles de cellules (nœud sinusal, atrium, faisceau de Purkinje, ventricule). En couplant ces modèles, il doit être maintenant possible de représenter l'activité électrique du cœur et les ECGs pour des points de mesures prédéfinis ce qui permettra d'aboutir au premier modèle différentiel d'ECG.

Le modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker et non-pacemaker demeure trop complexe et trop complet pour résoudre les problèmes inverses. En revanche, le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié est bien adapté car beaucoup plus simple, cependant il ne fournit pas en sortie la concentration du calcium sur la troponine permettant le couplage excitation-contraction. Par conséquent, il serait intéressant de combiner les avantages de ces deux modèles. En effet, une analyse plus complète du modèle réduit de cellules nous permettra d'identifier les variables à éliminer afin de retrouver un modèle équivalent au modèle de Mitchell-Schaeffer et vice versa. Par ailleurs, l'ajout d'une ou deux variables d'état dans le modèle de Mitchell-Schaeffer modifié afin de représenter la dynamique du calcium intracellulaire nous permettra de passer d'un modèle de membrane à un modèle de cellules (pacemaker et non-pacemaker).

Annexe A

Propriétés du modèle réduit de cellules cardiaques pacemaker

Dans cette annexe, nous analysons la propriété de quasi-constance de la constante de temps τ_{Na_i} dans le cas pacemaker (voir FIG. A.1) afin de déterminer des propriétés structurelles qui peuvent servir dans l'analyse et la réduction du modèle.

La constante de temps τ_{Na_i} est définie comme suit :

$$\tau_{Na_i} = \left| \frac{\partial f_{Na_i}}{\partial Na_i} \right|^{-1} = C(x), \quad x \in \{V, Na_i, Ca_i, K_i, g_{Na}\} \quad (\text{A.1})$$

avec,

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{Na_i}}{\partial Na_i} &= \frac{9\bar{I}_{NaCa}}{2FV_C Na_i} \cosh\left(\frac{V + 2V_{Ca} - 3V_{Na}}{2RT/F}\right) \\ &+ \frac{9\bar{I}_{NaK}}{2FV_C Na_i} \frac{1}{\cosh\left(\frac{V - V_{atp} + 2V_K - 3V_{Na}}{2RT/F}\right)^2} \\ &+ \frac{\bar{I}_{Na} g_{Na}}{4FV_C Na_i} \cosh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)\right) \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Afin de montrer la constance de la constante de temps τ_{Na_i} , nous calculons sa dérivée par rapport au temps,

$$\begin{aligned} \frac{d\tau_{Na_i}}{dt} &= \left\langle \frac{\partial C(x)}{\partial x}, \frac{dx}{dt} \right\rangle \\ &= \left(\frac{\partial C(x)}{\partial x} \right)^T \frac{dx}{dt} \\ &= \sum_x \frac{\partial C(x)}{\partial x} f_x \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

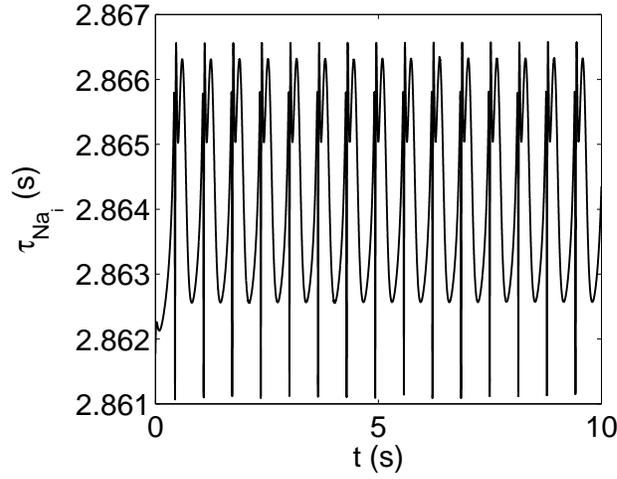


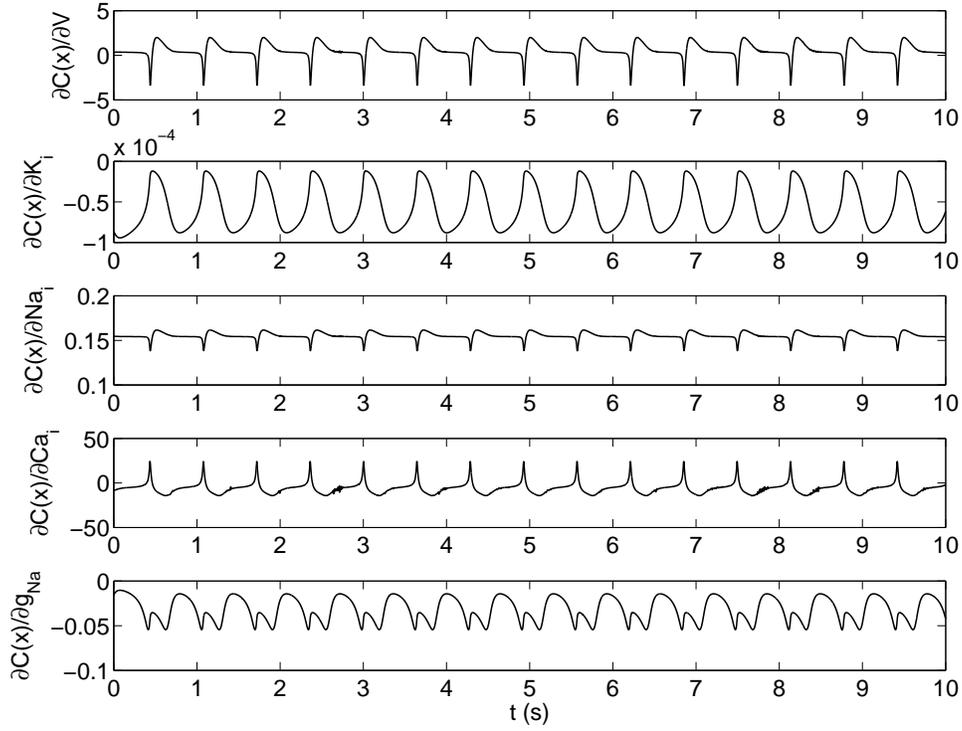
FIG. A.1 – Variation de la constante de temps τ_{Na_i} en fonction du temps t .

Où les dérivées partielles $\frac{\partial C(x)}{\partial x}$ sont données ci-dessous,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C(x)}{\partial V} = & \frac{-1}{2RTV_C Na_i \tau_{Na}^2} \left(\bar{I}_{Na} g_{Na} \cosh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \operatorname{sech}\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)^2 \right. \\
& - 9\bar{I}_{NaK} \operatorname{sech}\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right)^2 \tanh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right) \\
& + \frac{\bar{I}_{Na}}{4} g_{Na} \sinh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)\right) \\
& \left. + \frac{9\bar{I}_{NaCa}}{2} \sinh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_{Ca}}{2RT/F}\right) \right) \quad (A.4)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C(x)}{\partial K_i} = & \frac{-9\bar{I}_{NaK}}{FV_C Na_i K_i \tau_{Na}^2} \operatorname{sech}\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right)^2 \\
& \times \tanh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right) \quad (A.5)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C(x)}{\partial Na_i} = & -\frac{1}{2FV_C Na_i^2 \tau_{Na}^2} \left(-2FV_C Na_i \tau_{Na} + \frac{27\bar{I}_{NaCa}}{2} \sinh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_{Ca}}{2RT/F}\right) \right. \\
& - 27\bar{I}_{NaK} \operatorname{sech}\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right)^2 \tanh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_K - V_{ATP}}{2RT/F}\right) \\
& \left. + \frac{\bar{I}_{Na} g_{Na}}{4} \sinh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)\right) \right) \quad (A.6)
\end{aligned}$$


 FIG. A.2 – Variation des dérivées partielles en fonction du temps t .

$$\frac{\partial C(x)}{\partial C a_i} = \frac{9\bar{I}_{Na}C_a}{4FV_C N a_i C a_i \tau_{Na}^2} \sinh\left(\frac{V - 3V_{Na} + 2V_{Ca}}{2RT/F}\right) \quad (\text{A.7})$$

$$\frac{\partial C(x)}{\partial g_{Na}} = \frac{-\bar{I}_{Na}}{4FV_C N a_i \tau_{Na}^2} \left(1 + \tanh\left(\frac{V - V_m}{RT/2F}\right)\right) \cosh\left(\frac{V - V_{Na}}{2RT/F}\right) \quad (\text{A.8})$$

Nous constatons à l'aide des résultats numériques que :

$$\begin{aligned} \frac{\partial C(x)}{\partial V} \frac{dV}{dt} &\simeq -\frac{\partial C(x)}{\partial C a_i} \frac{dC a_i}{dt} \\ \frac{\partial C(x)}{\partial K_i} \frac{dK_i}{dt} &\simeq \frac{\partial C(x)}{\partial g_{Na}} \frac{dg_{Na}}{dt} \\ \frac{\partial C(x)}{\partial N a_i} \frac{dN a_i}{dt} &\simeq 0 \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Ces relations représentent des propriétés structurelles du modèle qui peuvent être considérées lors de la manipulation de ce dernier, dans le but d'effectuer une analyse mathématique ou d'aboutir à des simplifications.

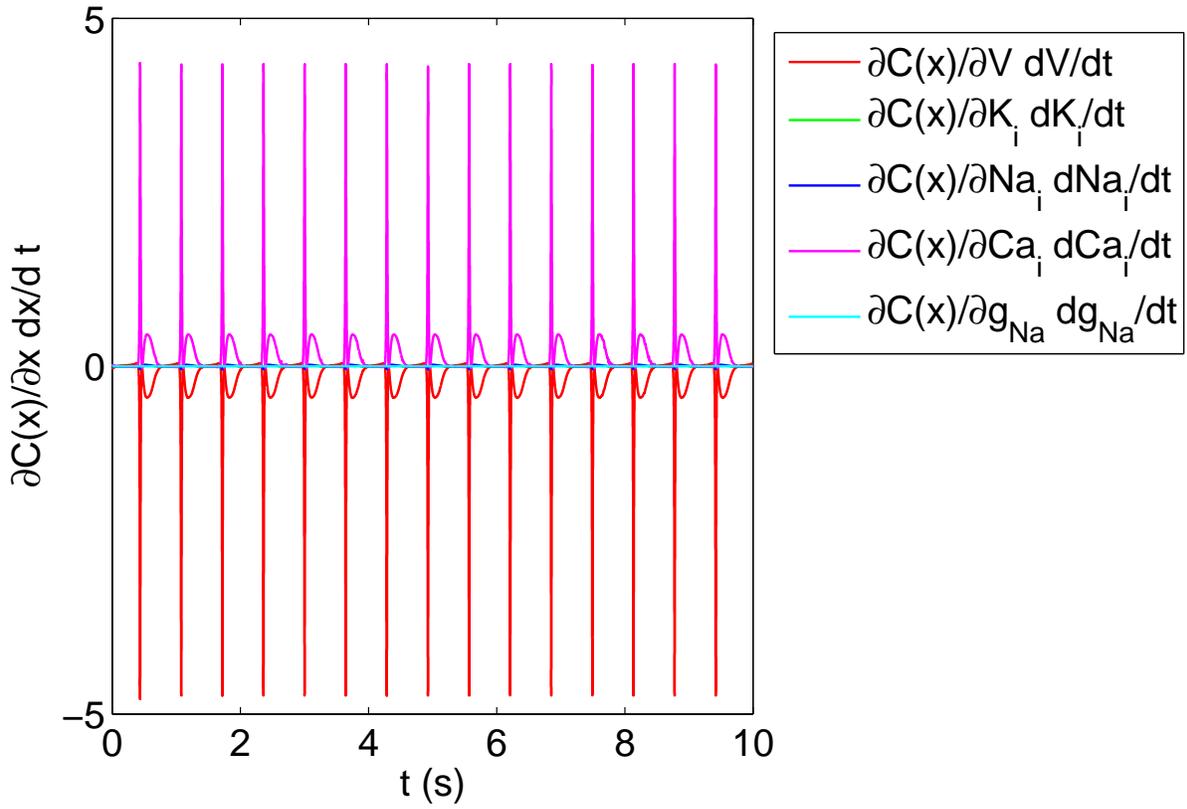


FIG. A.3 – Variation des éléments de la somme dans Eq. (A.3) en fonction du temps t .

Adimensionnement du modèle réduit de cellules cardiaques

En effectuant le changement de variables suivant :

$$v = \exp\left(\frac{V}{2RT/F}\right),$$

$$x_1 = \frac{K_i}{K_e},$$

$$x_2 = \frac{Na_i}{Na_e},$$

$$x_3 = \frac{Ca_i}{Ca_e}$$

et en considérant les équations suivantes,

$$Ca_{iJCT} = \frac{B_{JCT} |x_3|_+}{|x_3|_+ + \frac{K_{JCT}}{Ca_e}}$$

$$Ca_{SRT} = \frac{V_C}{V_{SR}} \left(Ca_T - Ca_e x_3 - \sum_{b \in I_B} B_b \theta_b - Ca_{iJCT} \right)$$

$$Ca_T = Ca_e + \frac{C_m RT}{V_C F^2} \ln |v| + \frac{1}{2} (Na_e (1 - x_2) + K_e (1 - x_1))$$

$$Ca_{SR} = \frac{1}{2} \left(- (K_{SR} + B_{SR} - Ca_{SRT}) + \sqrt{(K_{SR} + B_{SR} - Ca_{SRT})^2 + 4K_{SR}Ca_{SRT}} \right)$$

$$J_{up} = Q_{up} J_{max} \frac{\left(\frac{x_3}{K_{mf}} \right) \left| \frac{x_3}{K_{mf}} \right|^{H-1} - \left(\frac{Ca_{SR}}{Ca_e K_{mr}} \right) \left| \frac{Ca_{SR}}{Ca_e K_{mr}} \right|^{H-1}}{Ca_e^{-H} + \left| \frac{x_3}{K_{mf}} \right|^H + \left| \frac{Ca_{SR}}{Ca_e K_{mr}} \right|^H}$$

$$J_{rel} = K_{rel} d_\infty (Ca_{SR} - Ca_{iJCT})$$

$$J_{leak} = K_{leak} (Ca_{SR} - Ca_{iJCT})$$

nous obtenons le système adimensionné suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dv}{dt} = \frac{-vF}{2RTC_m} \left(\frac{\bar{I}_K}{2} g_K \left(\sqrt{|x_1|} v - \frac{1}{\sqrt{|x_1|} v} \right) + \bar{I}_{b,K} + \frac{\bar{I}_{Na}}{2} g_{Na} m_\infty \left(\sqrt{|x_2|} v - \frac{1}{\sqrt{|x_2|} v} \right) + \right. \\ \left. \frac{1}{2} [\bar{I}_{Ca} (1 - g_K) d_\infty + \bar{I}_{b,Ca}] \left(\sqrt{|x_3|} v^2 - \frac{1}{\sqrt{|x_3|} v^2} \right) + \bar{I}_{Na} K \frac{|x_2|^3 v^2 - \exp\left(\frac{V_{ATP}}{RT/F}\right)}{|x_1|^2} + \bar{I}_{Na} K \frac{|x_2|^3 v^2 + \exp\left(\frac{V_{ATP}}{RT/F}\right)}{|x_1|^2} \right) + \right. \\ \left. \frac{\bar{I}_{Na} Ca}{2} \left(\frac{|x_2| \sqrt{|x_2|}}{\sqrt{|x_3|}} v - \frac{\sqrt{|x_3|}}{|x_2| \sqrt{|x_2|} v} \right) \right) \\ \frac{dx_1}{dt} = \frac{2\bar{I}_{Na} K \frac{|x_2|^3 v^2 - \exp\left(\frac{V_{ATP}}{RT/F}\right)}{|x_1|^2} - \frac{\bar{I}_K}{2} g_K \left(\sqrt{|x_1|} v - \frac{1}{\sqrt{|x_1|} v} \right) + \bar{I}_{b,K}}{K_e FV_C} \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{\frac{\bar{I}_{Na}}{2} g_{Na} m_\infty \left(\sqrt{|x_2|} v - \frac{1}{\sqrt{|x_2|} v} \right) + 3\bar{I}_{Na} K \frac{|x_2|^3 v^2 - \exp\left(\frac{V_{ATP}}{RT/F}\right)}{|x_1|^2} + 3\frac{\bar{I}_{Na} Ca}{2} \left(\frac{|x_2| \sqrt{|x_2|}}{\sqrt{|x_3|}} v - \frac{\sqrt{|x_3|}}{|x_2| \sqrt{|x_2|} v} \right)}{Na_e FV_C} \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{\bar{I}_{Na} Ca \left(\frac{|x_2| \sqrt{|x_2|}}{\sqrt{|x_3|}} v - \frac{\sqrt{|x_3|}}{|x_2| \sqrt{|x_2|} v} \right) - \frac{1}{2} [\bar{I}_{Ca} (1 - g_K) d_\infty + \bar{I}_{b,Ca}] \left(\sqrt{|x_3|} v^2 - \frac{1}{\sqrt{|x_3|} v^2} \right)}{2Ca_e FV_C} + \frac{1}{Ca_e} (J_{leak} + J_{rel} - J_{up}) \\ - \sum_{b \in I_B} B_b \left(k_b^{on} |x_3|_+ (1 - \theta_b) - \frac{1}{Ca_e} k_b^{off} \theta_b \right), \quad I_B = \{Tn, Cal\}, \\ \frac{dg_K}{dt} = \frac{1}{2\tau_K} \left(\exp\left(\frac{-V_{gK}}{RT/2F}\right) v^4 + \exp\left(\frac{V_{gK}}{RT/2F}\right) \frac{1}{v^4} \right) \left(\frac{v^8}{v^8 + \exp\left(\frac{2V_{gK}}{RT/2F}\right)} - g_K \right) \\ \frac{dg_{Na}}{dt} = \frac{1}{2\tau_{Na}} \left(\exp\left(\frac{-V_{gNa}}{RT/2F}\right) v^4 + \exp\left(\frac{V_{gNa}}{RT/2F}\right) \frac{1}{v^4} \right) \left(\frac{\exp\left(\frac{2V_{gNa}}{RT/2F}\right)}{v^8 + \exp\left(\frac{2V_{gNa}}{RT/2F}\right)} - g_{Na} \right) \\ \frac{d\theta_b}{dt} = Ca_e k_b^{on} |x_3|_+ (1 - \theta_b) - k_b^{off} \theta_b, \quad b \in I_B \end{array} \right.$$

Dans le modèle adimensionné ci-dessus, les équations décrivant la dynamique sont exprimées en fonction des variables d'état adimensionnées d'une manière plus explicite.

Annexe B

Théorèmes utiles

Théorème de Poincaré Bendixson

Ce théorème n'est valable que pour les systèmes de dimension 2. Il est très utile pour étudier le comportement des systèmes réduits.

On considère un champ de vecteur \mathcal{C}^r avec $r \geq 1$ tel que :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, y) \\ \dot{y} = g(x, y) \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

On note le flot généré par ce champ de vecteur : $\phi_t(\cdot)$

Le **Théorème de Poincaré Bendixson** permet de conclure sur l'existence de cycle limite. Avant d'énoncer ce théorème, nous rappelons quelques définitions et propriétés sur les ensembles ω -limite d'une condition initiale p .

Définitions B.1

Soit p un point de \mathbb{R}^2 .

- On appelle ensemble ω -limite de p , $\omega(p)$ défini tel que :
 $x \in \omega(p)$ si et seulement si il existe une suite $\{t_j\} \subset \mathbb{R}$ telle que $\phi_{t_j}(p) \rightarrow x$ pour $t_j \rightarrow +\infty$.
- On appelle ensemble α -limite de p , $\alpha(p)$ défini tel que :
 $x \in \alpha(p)$ si et seulement si il existe une suite $\{t_j\} \subset \mathbb{R}$ telle que $\phi_{-t_j}(p) \rightarrow x$ pour $t_j \rightarrow +\infty$.

Les propriétés suivantes sont fondamentales et sont indépendantes de la dimension de l'espace dans lequel on se trouve.

Propriétés B.2

Soit $\phi_t(\cdot)$ le flot généré par un champ de vecteur et soit \mathcal{M} un ensemble compact positivement invariant de ce flot. Alors, pour $p \in \mathcal{M}$, on a :

- i) $\omega(p) \neq \emptyset$;
- ii) $\omega(p)$ est fermé;
- iii) $\omega(p)$ est invariant pour le flot ; i.e. $\omega(p)$ est une réunion d'orbites.
- iv) $\omega(p)$ est connexe par arcs.

Preuve : Voir [Fra05]

Nous rappelons, dans ce qui suit, quelques lemmes qui sont utiles pour comprendre le théorème de Poincaré Bendixson.

Lemme B.3

Si $\omega(p)$ ne contient pas de point fixes (points d'équilibre), alors $\omega(p)$ est une orbite fermée.

Preuve : Voir [Fra05]

Lemme B.4

Soient p_1 et p_2 deux points fixes distincts du champ de vecteur contenus dans $\omega(p)$, $p \in \mathcal{M}$. Alors, il existe au moins une orbite $\gamma \subset \omega(p)$ telle que $\alpha(\gamma) = p_1$ et $\omega(\gamma) = p_2$ (noter que par $\alpha(\gamma)$ (respectivement $\omega(\gamma)$) on entend l'ensemble α -limite (respectivement ω -limite) de chaque point sur γ).

Preuve : Voir [Fra05]

Nous pouvons donner le **théorème de Poincaré Bendixson** qui est une caractérisation de l'ensemble limite d'un point en dimension 2.

Théorème B.5

Soit \mathcal{M} un ensemble positivement invariant pour le champ de vecteur contenant un nombre fini de points fixes. Soit $p \in \mathcal{M}$, et considérons $\omega(p)$. Alors une des possibilités suivantes est vérifiées :

- i) $\omega(p)$ est un point fixe ;
- ii) $\omega(p)$ est une orbite fermée ;
- iii) $\omega(p)$ est un nombre fini de points fixes p_1, \dots, p_n et d'orbites γ vérifiant $\alpha(\gamma) = p_i$ et $\omega(\gamma) = p_j$.

Preuve : Voir [Fra05]

Types de point d'équilibre

Les points d'équilibre peuvent être regroupés en fonction de leur caractéristique exprimée par la position des valeurs propres. Ils peuvent également être classifiés en fonction

de leur indice. Ceci donne :

1. point col (S) indice : -1
2. nœud (N) indice : +1
3. foyer (N) indice : +1
4. centre (N) indice : +1

L'indice est une propriété topologique des systèmes en rapport avec une région déterminée du plan de phase. Cette propriété permet, entre autres, d'établir des conditions nécessaires pour l'existence de cycles limites.

Définitions B.6 (*Indice en un point du plan de phase*)

Trois choix sont effectués :

1. une courbe autour du point duquel l'indice est évalué. Cette courbe est choisie de manière arbitraire, mais comprise dans un disque de taille suffisamment petite. Théoriquement, le disque est de taille infinitésimale.
2. une paramétrisation de la courbe dans le sens trigonométrique positif.
3. une suite arbitraire de points de la courbe dans le sens de la paramétrisation.

Définitions B.7 (*Indice d'une courbe*)

L'indice d'une courbe est obtenu de manière similaire à celle de l'indice d'un point du plan de phase. Seul la restriction à une courbe comprise dans un disque de taille suffisamment petite est relaxée. Ainsi, l'indice d'une courbe dépend de la courbe choisie contrairement au cas de la définition B.8.

A l'aide de cette définition, il est possible d'évaluer l'indice d'un cycle limite, étant donné que ce dernier est une courbe particulière. Le résultat suivant est important.

Théorème B.8 (*Théorème de l'indice de Poincaré*)

Soit N le nombre de nœuds, centres et de foyers et S le nombre de points cols. Si un cycle limite existe, les points singuliers que le cycle encercle sont tels que $N = S + 1$.

Par contraposition au principe susmentionné, il est possible d'établir la non existence d'un cycle limite en fonction du non respect de la condition de ce théorème. La démonstration découle d'une propriété simple d'addition des indices des points d'équilibres compris dans une courbe particulière.

Définitions B.9

Soit une courbe particulière donnée. L'indice de cette courbe est la somme des indices

de tous les points d'équilibre compris à l'intérieur de cette courbe.

Comme un cycle limite est une solution du système dynamique, les vecteurs y sont en tout point tangent. Il est donc aisé, en reportant ces vecteurs en un point donné d'un nouvel espace, de constater que leur extrémité parcourt un tour complet dans le sens identique au sens de parcours du cycle. Ainsi, l'indice du cycle est $+1$. Par conséquent, il doit y avoir nécessairement un excès de 1 , des points d'équilibre (compris à l'intérieur du cycle) dont l'indice est $+1$ par rapport à ceux dont l'indice vaut -1 , ce qui donne les conditions du théorème B.10.

Théorème B.10

Si un cycle limite contient un seul point stationnaire non dégénéré dans son intérieur, ce ne peut pas être un col ; il est possible que ce soit un nœud ou un foyer.

Théorie des perturbations singulières

La théorie des perturbations singulières permet de relier les trajectoires de deux systèmes ayant des espaces d'état de dimensions différentes : le système dit perturbé possède alors un nombre d'états plus grand que le système dit réduit. Plus précisément, cette théorie fournit un ensemble de techniques pour approximer un système perturbé, en éliminant les effets à court terme et en ne conservant que les effets à long terme. Ainsi, la théorie des perturbations singulières constitue un outil précieux pour l'étude d'un système dynamique et son approximation par des systèmes lents de taille plus faible, c'est à dire pour la construction de modèles réduits qui résument l'essentiel des comportements qualitatifs à long terme.

On considère les systèmes continus (une analyse similaire peut être conduite pour les systèmes discrets) du type :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon f(x, y, \varepsilon) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y, \varepsilon) \end{cases} \quad (\text{B.2})$$

avec $x \in \mathbb{R}^n$, $y \in \mathbb{R}^m$, $0 < \varepsilon \ll 1$ un petit paramètre, f et g sont des fonctions régulières. L'état partiel x correspond aux variables dont l'évolution est rapide (variation significative sur une durée en t de l'ordre $1/\varepsilon$) et y aux variables dont l'évolution est lente (variation significative sur une durée en t de l'ordre de 1). Ainsi, $t \approx 1$ correspond à l'échelle de temps rapide et $t \approx 1/\varepsilon$ à l'échelle de temps lente. Dans (B.2) l'échelle de temps est donc rapide. Avec le changement de temps $\tau = \varepsilon t$, on obtient les équations du système en échelle de temps τ lente :

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = f(x, y, \varepsilon) \\ \varepsilon \frac{dy}{d\tau} = g(x, y, \varepsilon) \end{cases} \quad (\text{B.3})$$

Pour $\varepsilon > 0$ assez petit et localement autour $g(x, y, 0) = 0$, les trajectoires du système sont quasi-verticales et convergent toutes vers une sous-variété de l'espace d'état, \sum_ε , invariante par la dynamique, et donnée à l'ordre 0 en ε par l'équation $g(x, y, 0) = 0$.

Sous certaines hypothèses de stabilité du rapide et du lent, l'approximation des trajectoires du système perturbé (B.2) par celle du système semi-implicite lent est justifiée (les dynamiques de convergence vers la sous-variété invariante \sum_ε sont négligées) :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon f(x, y, \varepsilon) \\ 0 = g(x, y, \varepsilon) \end{cases} \quad (\text{B.4})$$

Toute trajectoire du système (B.2) démarrant en (x, y) est proche, après une durée en t de l'ordre de 1, de la trajectoire du système lent démarrant avec la même x .

Nous voyons que cette approximation s'accompagne d'une diminution de la dimension de l'état. En fait, la réduction n'est qu'une restriction à une sous-variété invariante \sum_ε du champ de vecteurs donné par (B.2), les équations de cette sous-variété étant approximativement données par $g(x, y, 0) = 0$. On a le premier résultat général suivant,

Théorème B.11 (Tikhonov)

Soit le système (B.2). Supposons que

H1 l'équation $g(x, y, 0) = 0$ admet une solution, $y = h(x)$, avec h régulière de x et

$$\frac{\partial g}{\partial y}(x, h(x), 0) \quad (\text{B.5})$$

est une matrice dont toutes les valeurs propres sont à parties réelles strictement négatives ;

H2 le système réduit

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = f(x, y, 0) \\ x_{\tau=0} = x_0 \end{cases} \quad (\text{B.6})$$

avec $\tau = \varepsilon t$ admet une solution $x^0(\tau)$ pour $\tau \in [0, T]$, $0 < T < +\infty$.

Alors, pour ε suffisamment proche de 0, le système complet

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = f(x, y, \varepsilon), & x(0) = x_0 \\ \varepsilon \frac{dy}{d\tau} = g(x, y, \varepsilon), & y(0) = y_0 \end{cases} \quad (\text{B.7})$$

admet une solution $(x^\varepsilon(\tau), y^\varepsilon(\tau))$ sur $[0, T]$ dès que y_0 appartient au bassin d'attraction du point d'équilibre $h(x_0)$ du sous-système rapide

$$\frac{d\xi}{dt} = g(x_0, \xi, 0) \quad (\text{B.8})$$

De plus on a

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} x^\varepsilon(\tau) = x^0(\tau) \text{ et } \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} y^\varepsilon(\tau) = y^0(\tau)$$

uniformément en temps sur tout intervalle fermé contenu dans $[0, T]$ et ne contenant pas 0.

L'hypothèse H1 implique que, à x fixé, la dynamique de ξ

$$\frac{d\xi}{dt} = G(x, \xi, 0) \quad (\text{B.9})$$

est asymptotiquement stable autour du point d'équilibre $h(x)$.

Preuve : Voir [TVS80]

Théorème B.12 (Tikhonov généralisé)

On considère le système perturbé suivant qui dépend de deux petits paramètres [SB03],

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} &= f(x, y, z), x \in \mathbb{R}^n \\ \varepsilon_1 \frac{dy}{dt} &= g(x, y, z), y \in \mathbb{R}^m \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \frac{dz}{dt} &= h(x, y, z), z \in \mathbb{R}^k \end{cases} \quad (\text{B.10})$$

où simultanément $0 < \varepsilon_1 \ll 1$ et $0 < \varepsilon_2 \ll 1$.

Dans ce cas, la procédure de réduction consiste alors à considérer 1. le sous-système super-rapide où seulement z varie tandis que x et y restent constants pour $t \simeq O(\varepsilon_1 \varepsilon_2)$, en suite 2. le sous-système rapide où z et y varient, tel que $h(x, y, z) \approx 0$, tandis que x reste constant pour $t \simeq O(\varepsilon_1)$, et enfin 3. le sous-système lent où les trois types de variables (super-rapide, rapide, et lente) varient avec $h(x, y, z) \approx 0$ et $g(x, y, z) \approx 0$ pour $t \simeq O(1)$.

Bibliographie

- [Abi75] J. Abildskov. The sequence of normal recovery of excitability in the dog heart. *Circulation Research*, 52 :442–446, 1975.
- [AC84] J. P. Aubin and A. Cellina. *Differential Inclusions*. Springer Verlag, Berlin, 1984.
- [ADO90] J. C. Alexander, E. J. Doedel, and H. G. Othmer. On the resonance structure in a forced excitable system. *SIAM J. Appl. Math.*, 50 :1373–1418, 1990.
- [AP90] D. K. Arrowsmith and C. M. Place. *An introduction to dynamical systems*. Cambridge University Press, Cambridge, 1990.
- [AP96] R. R. Aliev and A. V. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and Fractals*, 7(3) :293–301, 1996.
- [APS02] M. Akian, P.-A. Bliman, and M. Sorine. Control of delay systems with relay. *IMA Journal on Mathematical Control and Information, Special issue on analysis and design of delay and propagation systems*, 19(1 & 2, Special Issue), 2002.
- [Bar03] A. Bardou. *Eléments de biologie à l’usage d’autres disciplines. VIII. Eléments d’électrophysiologie*. Sciences de la vie / Grenoble Sciences, 2003.
- [BDR96] M. Baruscotti, D. DiFrancesco, and R. B. Robinson. A ttx-sensitive inward sodium current contributes to spontaneous activity in newborn rabbit sinoatrial node cells. *J. Physiol.*, 492 :21–30, 1996.
- [Ber02] D. M. Bers. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 415 :198–205, 2002.
- [Bes00] J. Bestel. *Modèle différentiel de la contraction musculaire contrôlée. Application au système cardio-vasculaire*. PhD thesis, Université de Paris-Dauphine, Spécialité mathématiques appliquées, 22/12/2000.
- [BFGZ07] M. Boulakia, M. A. Fernandez, J. F. Gerbeau, and N. Zenzemi. Towards the numerical simulation of electrocardiograms. *FIMH 2007, Lecture Notes in Computer Science*, pages 240–294, 2007.
- [BG97] B. Barnes and R. Grimshaw. Analytical and numerical studies of the Bonhoeffer Van der Pol system. *J. Austral. Math. Soc.*, 38 :427–453, 1997.
- [BMA69] M. Burgess, K. Millar, and J. Abildskov. Cancellation of electro-cardiographic effects during ventricular recovery. *Journal of Electrophysiology.*, 2 :101–107, 1969.

- [BR70] G. W. Beeler and H. Reuter. The relation between membrane potential, membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardial fibres. *J. Physiol.*, 297 :211–229, 1970.
- [BR77] G. W. Beeler and H. Reuter. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J. Physiol.*, 268 :177–210, 1977.
- [BZGH01] M. R. Boyett, H. Zhang, A. Garny, and A. V. Holden. Control of the pacemaker activity of the sinoatrial node by intracellular Ca^{2+} . Experiments and modelling. *Phil. Trans. The Royal Society*, 359 :1091–1110, 2001.
- [Car] CardioSense3D. <http://www-sop.inria.fr/CardioSense3D/>.
- [CB96] S. Cavalcanti and E. Belardinelli. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(10) :982–989, 1996.
- [CCR02] E. Colleen, Clancy, and Y. Rudy. Na^+ channel mutation that causes both brugada and long-qt syndrome phenotypes : A simulation study of mechanism. *Circ.*, 105 :1208–1213, 2002.
- [CH82] S. N. Chow and J. K. Hale. *Methods of bifurcation theory*. Springer-Verlag, 1982.
- [Cha78] J. B. Chapman. The reversal potential for an electrogenic sodium pump. A method for determining the free energy of atp breakdown. *J gen Physiol*, 72 :403–408, 1978.
- [CL85] T. R. Chay and Y. S. Lee. Phase restting and bifurcation in the ventricular myocardium. *Biophy J.*, 47 :641–651, 1985.
- [COR] Cor. Cellular Open Resource. <http://cor.physiol.ox.ac.uk/>.
- [CRN98] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology*, 275 :H301–H321, 1998.
- [Cro87] J. Cronin. Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory. *Cambridge University Press*, 1987.
- [CS06] J. W. Cain and D. G. Schaeffer. Two-term asymptotic approximation of cardiac restitution curve. *SIAM Rev Soc Ind Appl Math*, 48(3) :537–546, 2006.
- [D'A03] E. P. D'Alché. *Comprendre la physiologie cardiovasculaire. 2ème édition*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2003.
- [DiF93] D. DiFrancesco. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annual Review of Physiol.*, 55 :455–472, 1993.
- [DLS07a] K. Djabella, M. Landau, and M. Sorine. Bifurcation analysis of the control mechanism of pacemaker activity in a mathematical cardiac cell model. In *IFAC Symposium on Nonlinear Control System (NOLCOS)*, 2007.
- [DLS07b] K. Djabella, M. Landau, and M. Sorine. A two-variable model of cardiac action potential with controlled pacemaker activity and ionic current interpretation. In *IEEE Decision and control Conference (CDC)*, 2007.

- [DMS05] K. Djabella, C. Médigue, and M. Sorine. A differential model of the baroreflex control of the cardiovascular system during a tilt test. In *IEEE Decision and control Conference and European Control Conference (CDC & ECC)*, pages 903–908, 2005.
- [DN85] D. DiFrancesco and D. Noble. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, pages 353–398, 1985.
- [DS05] K. Djabella and M. Sorine. A differential model of excitation-contraction coupling in a cardiac cell for multicycle simulations. In *European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC)*, volume 11(1), pages 4185–4190, 2005.
- [DS06a] K. Djabella and M. Sorine. A differential model of controlled cardiac pacemaker cell. In *IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems (MCBMS)*, pages 459–464, 2006.
- [DS06b] K. Djabella and M. Sorine. A reduced differential model for cardiac action potentials. In *SIAM conference on the Life Sciences*, 2006.
- [DS06c] K. Djabella and M. Sorine. A reduced differential model of the electrical activity of cardiac purkinje fibers. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, pages 4167–4170, 2006.
- [DS07a] K. Djabella and M. Sorine. Cardiac cell modelling : Bifurcation analysis of a reduced differential model. In *Tendances dans les applications mathématiques en Tunisie, Algérie, Maroc (TAMTAM)*, 2007.
- [DS07b] K. Djabella and M. Sorine. Reduction of a cardiac pacemaker cell model using singular perturbation theory. In *European Control Conference (ECC)*, 2007.
- [DSP+07] H. Delingette, M. Sermesant, JM Peyrat, N. Ayache, K. Rhode, R. Razavi, E. McVeigh, D. Chapelle, J. Sainte-Marie, Ph. Moireau, M. Fernandez, J-F. Gerbeau, K. Djabella, Q. Zhang, and M. Sorine. Cardiosens3d : Patient-specific cardiac simulation. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, 2007.
- [EHHM00] L. P. Endresen, K. Hall, J. S. Hoye, and J. Myrheim. A theory for the membrane potential of living cells. *Eur Biophys J.*, 29 :90–103, 2000.
- [Ein01] W. Einthoven. Un nouveau galvanomètre. *Arch.Néer.Sci.*, ser. II 6, 1901.
- [EL77] G. Ehrenstein and H. Lecar. Electrically gated ionic channels in lipid bilayers. *Q Rev Biophys.*, 10 :1–34, 1977.
- [EMG98] M. C. Eguia, G. B. Mindlin, and M. Giudici. Low-frequency fluctuations in semiconductor lasers with optical feedback are induced with noise. *Phys. Rev.*, E 58 :2636–2639, 1998.
- [Erm96] G. B. Ermentrout. Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony. *Neural Comp.*, 8 :979–1001, 1996.
- [Erm02] B. Ermentrout. *Simulating, analyzing, and animating dynamical system*. Siam, Philadelphia, 2002.

- [ES83] V. Elharrar and B. Surawicz. Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. *Am. J. Physiol*, 244 :H782–H792, 1983.
- [Fab83] A. Fabiato. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Cell Physiol*, 245 :C1–C14, 1983.
- [Fil64] A. F. Filippov. Differential equations with discontinuous right-hand side. *American Mathematical Society Translations*, Series 2, AMS :199–231, 1964.
- [Fil88] A. F. Filippov. Differential equations with discontinuous right-hand side. *Kluwer Academic, Dordrecht*, 1988.
- [Fit61] R. Fitzhugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1 :445–466, 1961.
- [FK98] F. Fenton and A. Karma. Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation : Filament instability and fibrillation. *Chaos*, 8 :20, 1998.
- [Fra05] J. P. Françoise. *Oscillations en biologie. Analyse qualitative et modèles*. Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- [FSL88] M. Franz, C. Swerdlow, B. Liem, and J. Schaeffer. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. *The American Society for Clinical Investigation*, 82 :972–979, 1988.
- [GH83] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear oscillations, Dynamical systems, and Bifurcations of vector field, Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, New York, 1983.
- [GJ92] M. R. Guevara and H. J. Jongsma. Three ways of abolishing automaticity in sinoatrial node : Ionic modeling and nonlinear dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 262 :H1268–1286, 1992.
- [GON95] J. Guo, K. Ono, and A. Noma. A sustained inward current activated at the diastolic potential range in rabbit sinoatrial node cells. *Journal of Physiol.*, 483 :1–13, 1995.
- [GOW97] R. F. Gilmour, N. F. Otani, and M. A. Watanabe. Memory and complex dynamics in cardiac purkinje fibers. *American Journal of Physiology.*, 272 :H1826–H1832, 1997.
- [GW84] M. R. Guevara, G. Ward, A. Shrier, and L. Glass. Electrical alternans and period-doubling bifurcations. *IEEE Computer in Cardiology*, pages 167–170, 1984.
- [HH52] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117 :500–544, 1952.
- [HI97] F. C. Hoppensteadt and E. M. Izhikevich. *Weakly connected neural networks. In applied mathematical sciences 126*. Springer-Verlag, 1997.
- [HK91] J. Hale and H. Koçak. *Dynamics and bifurcations*. Springer-Verlag, London, 1991.

- [HKOR01] T. J. Hund, J. P. Kucera, N. F. Otani, and Y. Rudy. Ionic charge conservation and long-term steady state in the Luo-Rudy dynamic cell model. *Biophysical Journal*, 81 :3324–3331, 2001.
- [HMTK98] P.J. Hunter, A. D. McCulloch, and H.E.D.J ter Keurs. Modelling the mechanical properties of cardiac muscle. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 69 :289–331, 1998.
- [Hod48] A. L. Hodgkin. The local electrical changes associated with repetitive action in a non-medulated axon. *J. Physiol.*, 107 :165–181, 1948.
- [HSKM02] T. Heldt, E.B. Shim, R.D. Kamm, and R.G. Mark. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol*, 92 :1239–1254, 2002.
- [IKS78] G. R. Ivanitsky, V. I. Krinsky, and I. I. Selkov. *Mathematical biophysics of the cell*. Nauka, 1978.
- [Izh00] E. M. Izhikevich. Neural excitability, spiking, and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 10(6) :1171–1266, 2000.
- [JC05] P. N. Jordan and D. J. Christini. Therapies for ventricular cardiac arrhythmias. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 33(6) :557–604, 2005.
- [JMP⁺97] S. Jasson, C. Médigue, P. Maison-Blanche, N. Montano, L. Meyer, C. Vermeiren, P. Mansier, P. Coumel, A. Malliani, and B. Swynghedauw. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-frequency domain method. *Circulation Research*, 96 :3521–3526, 1997.
- [Kar94] A. Karma. Electrical alternans and spiral breakup in cardiac tissue. *Chaos*, 4 :461–472, 1994.
- [Kau02] J. Kautzner. Qt interval measurements. *Cardiac Electrophysiology Review*, 6 :273–277, 2002.
- [Kee] J. P. Keener. [//www.math.utah.edu/~keener/lectures/ionic_models/](http://www.math.utah.edu/~keener/lectures/ionic_models/).
- [KHB02] I. Kodama, H. Honjo, and M. R. Boyett. Are we lost in the labyrinth of the sinoatrial node pacemaker mechanism? *J. Cardiovascular Electrophysiology*, 13 :1303–1305, 2002.
- [KHIS03] Y. Kurata, I. Hisatome, S. Imanishi, and T. Shibamoto. Roles of l-type Ca^{2+} and delayed-rectifier K^+ currents in sinoatrial node pacemaking : Insights from stability and bifurcation analyses of a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285(6) :H2804–H2819, 2003.
- [KKO86] P. Kokotovic, H.K. Khalil, and J. O’Reilly. *Singular Perturbation Methods in Control Analysis and Design*. Academic Press INC, London, 1986.
- [KMDG82] P. G. Katona, M. Mclean, D. H. Dighton, and A. Guz. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathlete at rest. *J. Appl. Physiol*, 52(6) :1652–1657, 1982.
- [KRG98] M. L. Koller, M. L. Riccio, and R. F. Gilmour. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol. 44)*, 275 :H1635–H1642, 1998.

- [KS98] J. P. Keener and J. Sneyd. *Mathematical physiology*. Springer-Verlag, New York, 1998.
- [KTC⁺92] Kubota, T., H. Chishaki, T. Yoshida, K. Sunagawa, A. Takeshita, and Y. Nose. How to encode arterial pressure into carotid sinus nerve to invoke natural baroreflex. *Am. J. Physiol (Heart Circ. Physiol.)*, 263(32) :H307–H313, 1992.
- [Kun00] M. Kunz. *Non-Smooth Dynamical Systems*. Lecture Notes in Mathematics, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- [Kuz98] Y. A. Kuznetsov. *Elements of applied bifurcation theory (2nd ed.)*. Springer-Verlag, New York, 1998.
- [LBJ66] W. H. Levison, G. Octo Barnett, and W. D. Jackson. Nonlinear analysis of the baroreceptor reflex system. *Circulation Research*, XVIII :673–682, 1966.
- [LLHC87] M. Landau, P. Lorente, J. Henry, and S. Canu. Hysteresis phenomena between periodic and stationary solutions in a model of pacemaker and non-pacemaker coupled cardiac cells. *Journal of Mathematical Biology*, 25 :491–509, 1987.
- [LLMJ90] M. Landau, P. Lorente, D. Michaels, and J. Jalife. Bistabilities and annihilation phenomena in electrophysiological cardiac models. *Circulation Research*, 66 :1658–1672, 1990.
- [LMCG96] D. S. Lindblad, C. R. Murphey, J. W. Clark, and W. R. Giles. A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol*, 271 :H1666–H1691, 1996.
- [LR91] C. H. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. *Cir. Res.*, 68 :1501–1526, 1991.
- [LR94a] C. H. Luo and Y. Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. *Cir. Res.*, 74 :1097–1113, 1994.
- [LR94b] C. H. Luo and Y. Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Cir. Res.*, 74 :1071–1096, 1994.
- [MMS02] A. Monti, C. Médigue, and M. Sorine. Short-term modelling of the controlled cardiovascular system. In ESAIM : Proceedings, editor, *Modelling and Simulation for Computer-aided Medicine and Surgery(MS4CMS)*, volume 12, pages 115–128, 2002.
- [MNKN01] M. Mlcek, J. Neumann, O. Kittnar, and V. Novak. Mathematical model of the electromechanical heart contractile system - regulatory subsystem physiological consideration. *Physiological Research*, 50 :425–432, 2001.
- [MNT75] T. E. McAllister, D. Noble, and R. W. Tsien. Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibre. *J. Physiol.*, 251 :1–59, 1975.
- [MPBS04] C. Medigue, Y. Papelier, S. Bise, and M. Sorine. Short term control of the cardiovascular system : Assessment with the isometric handgrip exercise. Technical report, INRIA, 2004.
- [MRP⁺94] N. Montano, T. G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in

- sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation Research*, 90(4) :1826–1831, 1994.
- [MS03] C. C. Mitchell and D. G. Schaeffer. A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. *Bulletin of Mathematical Biology*, 65 :767–793, 2003.
- [Mul77] L. J. Mullins. A mechanism for Na^+/Ca^{2+} transport. *J Gen Physiol*, 70 :681–695, 1977.
- [Mul81] L. J. Mullins. *Ion transport in heart*. Raven Press, New York, 1981.
- [Mur89] J. D. Murray. *Mathematical biology*. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [MZM⁺06] A. Illanes Manriquez, Q. Zhang, C. Médigue, Y. Papelier, and M. Sorine. Electrocardiogram-based restitution curve. In *IEEE Computer in cardiology*, volume 33, pages 493–496, Valencia, 2006.
- [NAY62] J. S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yashizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.*, 50 :2061–2071, 1962.
- [ND68] J. B. Nolasco and R. W. Dahlen. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *Journal of applied physiology.*, 25 :191–196, 1968.
- [NFF⁺98] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. W. Clark, D. S. Lindblad, R. B. Clark, and W. R. Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell : the role of K^+ currents in repolarization. *Circulation Research*, 82 :63–81, 1998.
- [NN00] V. Novak and J. Neumann. Mathematical model of the electromechanical heart contractile system : Simulation results. *I. J. of Bioelectromagnetism*, 2(2), 2000.
- [Nob62] D. Noble. A modification of the hodgkin-huxley equation applicable to purkinje fibre action potentials. *J. Physiol.*, 160 :317–352, 1962.
- [NT69] D. Noble and R. W. Tsien. Reconstruction of the repolarization process in cardiac Purkinje fibres based on voltage clamp measurements of the membrane current. *J. Physiol*, 200 :233–254, 1969.
- [O’M91] R. E. O’Malley Jr. *Singular perturbation methods for ordinary differential equations*. Springer-Verlag, New York, 1991.
- [Ons31] L. Onsager. Reciprocal relations in irreversible processes I. *Phys Rev*, 37 :405–426, 1931.
- [RCG⁺90] R. L. Rasmusson, J. W. Clark, W. R. Giles, E. F. Shibata, and D. L. Campbell. A mathematical model of a bullfrog cardiac pacemaker cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 259 :H352–H369, 1990.
- [RE89] J. Rinzel and G. B. Ermentrout. *Methods of neural modeling : Analysis of neural excitability and oscillations*. In C. Koch and I. Segev editors. MIT Press., Cambridge, MA, 1989.
- [RWH99] J. Jeremy Rice, Raimond L. Winslow, and C. William Hunter. Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle : Length dependence and dynamic responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 276(5) :H1734–1754, 1999.

- [SB03] R. Suckley and V.N. Biktashev. Comparison of asymptotics of heart and nerve excitability. *Phys. Rev. E*, 68, 2003.
- [SD01] S. Silbernagl and A. Despopoulos. *Atlas de poche de physiologie. 3^{ème} édition.* Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001.
- [Seg76] I. H. Segel. *Biochemical calculations.* John Wiley and Sons., New York, 1976.
- [SH95] H. Seidel and H. Herzl. Modelling heart rate variability due to respiration and baroreflex. *Springer Series in Synergetics*, 65 :205–229, 1995.
- [SR97] R. M. Shaw and Y. Rudy. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia : A theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovascular Research*, 35 :256–272, 1997.
- [SWP⁺04] T. R. Shannon, F. Wang, J. Puglisi, C. Weber, and D. M. Bers. A mathematical treatment of integrated Ca^{2+} dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J.*, 87 :3351–3371, 2004.
- [Tik52] A. N. Tikhonov. Systems of differential equations, containing small parameters at the derivatives. *Mat. Sbornik*, 31 :575–586, 1952.
- [tTNNP04] K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov. A model for human ventricular tissue. *AJP-Heart and Circulatory physiology*, 286 :1573–1589, 2004.
- [TVS80] A. N. Tikhonov, A. Vasil’eva, and A. Sveshnikov. *Differential equations.* Springer, New York, 1980.
- [Urs98] M. Ursino. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart : A mathematical model. *Am. J. Physiol*, 44 :H1733–H1747, 1998.
- [Van26] B. Van der Pol. On relaxation oscillations. *Phil. Mag.*, 2 :978–989, 1926.
- [vCD80] F. J. L. van Capelle and D. Durrer. Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. *Circ Res*, 47(3) :454–466, 1980.
- [VMD02] A.C. Ventura, G. B. Mindlin, and S. P. Dawson. Generic two-variable model of excitability. *Phys. Rev.*, E 65 :7, 2002.
- [vOJ05] A. van Oosterom and V. Jacquemet. A parameterized description of transmembrane potentials used in forward and inverse procedures. <http://ltswww.epfl.ch/~lsheart/publications/gdansk05.pdf>, 2005.
- [War58] H. R. Warner. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog. *Circulation Research*, 6 :35–40, 1958.
- [WC62] H. R. Warner and A. Cox. A mathematical model of the heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J. App. Physiol*, 17 :349–355, 1962.
- [WI82] W. G. Wier and G. Isenberg. Intracellular $[Ca^{2+}]$ transients in voltage-clamped cardiac Purkinje fibers. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol*, 392 :284–290, 1982.
- [Wig80] S. Wiggins. *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos.* Springer-Verlag, London, 1980.

- [WRM85] T. Watanabe, P. Rautaharju, and T. McDonald. Ventricular action potentials, ventricular extracellular potentials, and ecg of guinea-pig. *Circulation Research*, 57 :362–373, 1985.
- [ZHH⁺00] H. Zhang, A. V. Holden, I. Honjo, M. Lei, T. Varghese, and M. R. Boyett. Mathematical models of action potential in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 279 :H397–H421, 2000.
- [ZLRR95] J. Zeng, K. R. Laurita, D. S. Rosenbaum, and Y. Rudy. Two components of the delayed rectifier K^+ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. *Circulation Research*, 77 :140–152, 1995.
- [ZMM⁺05] Q. Zhang, A. Illanes Manriquez, C. Medigue, Y. Papelier, and M. Sorine. Robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiogram. *IEEE Computers in Cardiology*, 32 :711–714, 2005.