THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ PARIS-IX DAUPHINE
U.F.R. MATHÉMATIQUES DE LA DÉCISION

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN SCIENCES

Spécialité

AUTOMATIQUE

par

Julie BESTEL

Sujet de la thèse :

MODÈLE DIFFÉRENTIEL DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE CONTRÔLÉE. APPLICATION AU SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

Soutenue le 22 décembre 2000 devant le jury composé de :

Guy CHAVENT	président
Michel SORINE	directeur de thèse
Jean-Luc GOUZÉ	rapporteur
Jacques OHAYON	rapporteur
Jean-Claude DEHARO	examinateur
Adonis KOBEISSI	examinateur

Remerciements

Je remercie Michel Sorine, sans qui cette thèse, partie de bien loin, n'aurait pu mûrir de la sorte.

Un grand merci à Jean-Luc Gouzé et Jacques Ohayon, qui ont accepté d'en être les rapporteurs, ainsi qu'à Jean-Claude Deharo et Adonis Kobeissi, qui en croient possible l'application en cardiologie.

Toute ma gratitude à Frédérique Clément, pour nos riches échanges scientifiques, et son travail de relecture si rigoureux.

Merci à Claire et à Claude, qui m'ont aidée à y voir plus clair dans tous ces états d'âme.

Toute mon admiration à Thérèse, Jérémy, Matthieu et Martine, chacun pour ce qu'ils savent...

Une pensée particulière pour Catherine dont j'envie l'optimisme et la générosité.

Et merci à tous les autres, Habib et Pape, du bâtiment 12 et d'ailleurs, pour encore plein d'autres choses.

Enfin, je dédie cette thèse à Stéphane, qui m'a accompagnée et soutenue pendant toutes ces années.

Table des matières

Table des figures

Chapitre 1

Introduction

Le développement des méthodes d'investigation du système cardio-vasculaire (SCV) a donné lieu à d'abondants résultats expérimentaux devant être interprétés, d'où la nécessité de pouvoir synthétiser l'information présente. L'analyse de l'ECG et de la pression artérielle, exemples d'exploration non invasive, peut en outre fournir des renseignements sur le contrôle de l'activité cardiaque par le système nerveux autonome (SNA). Dans ce but, sont devenus des outils d'analyse classique : les méthodes de traitement de signal en aveugle, comme l'analyse fréquentielle (Fourier), les distributions temps-fréquence (Wigner-Ville), les méthodes faisant implicitement référence à un modèle, comme l'analyse temps-échelle (ondelettes).
La formalisation d'un modèle explicite est une façon de guider davantage la recherche d'information dans les signaux. En effet, une fois le modèle identifié, le changement d'une variable par rapport à une situation nominale sera imputable à un paramètre -ou un agrégat de paramètres- du modèle, appelé alors indicateur. La modélisation répond aussi à un souci de représentation des connaissances ; elle peut conduire à valider des lois empiriques, et à faire émerger de nouvelles lois, qui conduiront à leur tour à proposer des expériences.

Dans [Ver96], le modèle proposé est une synthèse des connaissances sur le contrôle de la pression artérielle par le SNA ; les paramètres définissant le contrôleur ont été réglés de façon à reproduire les caractéristiques fréquentielles sur le rythme cardiaque et la pression artérielle. Alors il a été possible de construire un indicateur appelé “sensibilité de l'arc baroréflexe” à partir de l'analyse formelle du modèle [Mon98].
Il manquait, pour poursuivre l'étude du système, un couplage réaliste entre SCV et SNA : dans [Ver96], le cœur pompe dans un réservoir de sang infini en amont et en aval, ce qui empêche de considérer les effets du circuit fermé cœur-vaisseaux, et donc de rechercher des indicateurs sur la partie mécanique. Comment représenter la pompe cardiaque et sa commande ? Peut-on alors caractériser l'intensité de l'éjection cardiaque et son contrôle, autrement dit, formaliser le concept de

contractilité ?

Pour certains physiologistes la contractilité d'un muscle est une propriété mal définie, qui *traduit l'inter-relation entre la force, la vitesse et la longueur de la fibre musculaire* [Com84] ; pour d'autres elle est juste l'*aptitude à réaliser du travail* [Kat92].
Du point de vue de la modélisation, beaucoup de travaux nous ont paru intéressants : les modèles intégrant la mécanique cardiaque mais commandés directement en vitesse de raccourcissement, ceux où la commande chimique est réaliste mais utilisant trop de réactions pour y brancher le modèle de contrôleur existant, ou encore des modèles pertinents mais à temps discret (à l'échelle du battement cardiaque), alors que nous souhaitions un modèle à temps continu (cadre naturel d'acquisition des signaux).

Pour répondre à ce besoin de modélisation, nous commençons, dans le premier chapitre, par une étude de la physiologie du système cardio-vasculaire qui, par rapport à [Ver96], est davantage axée sur l'activité musculaire. Certains concepts clefs y sont expliqués, comme le couplage excitation-contraction : le Calcium et l'ATP rendent possible l'association de deux protéines, l'Actine et la Myosine, qui sont à l'origine de la contraction musculaire. La structure à l'échelle microscopique permet de comprendre l'activité du muscle, donc du myocarde, pour lequel nous étudierons quelques propriétés. Le cœur, qui possède aussi des cellules à activité électrique spontanée, se comporte finalement comme une pompe autonome, dont l'activité, rythmée, conduit à la circulation du sang dans un réseau vasculaire fermé. Dans la seconde partie du chapitre, nous citerons quelques approches possibles de modélisation, et nous nous fixerons sur une représentation par modèle interne, le système étant vu comme un ensemble de compartiments, dont certains sont accessibles à la mesure.

Le second chapitre concerne l'élaboration d'un modèle original de muscle, avec pour point de départ, la structure microscopique modélisée par A.F. Huxley, sous le nom de théorie des filaments glissants. En exprimant la raideur et la contrainte résultant de l'ensemble des ponts Actine-Myosine, on obtiendra alors un modèle différentiel des parties actives du muscle, dans lequel la commande est reliée à l'activité chimique de la Myosine. Ce modèle sera étudié qualitativement pour ses propriétés en contraction essentiellement. Ensuite, nous le couplerons à deux ressorts passifs pour former un modèle de Hill à trois éléments, qui permet de modéliser les contraction et relaxation isométriques et le comportement du muscle à l'état passif.

Dans le troisième chapitre, nous proposons d'assimiler le ventricule cardiaque à un cylindre épais et creux, qui ne se déforme que suivant son rayon, et dont la paroi est constituée de fibres modélisées comme dans le chapitre 3. En particulier, ceci permet de passer des variables locales de contrainte et de déformation aux variables globales de volume et de pression intra-ventriculaires, aboutissant à une forme de l'équation de Laplace. Pour que le système soit simulable dans toutes ses phases - alternance de contractions et de relaxations-, il sera nécessaire de considérer la dynamique des tissus. On donnera ensuite pour le terme de commande chimique des deux ventricules (mécaniquement indépendants), une interprétation simple correspondant au rythme sinusal non contrôlé. Enfin, nous reprendrons des modèles classiques de valves et de vaisseaux (windkessel), ce qui conduira à un modèle complet de système cardio-vasculaire ; nous proposerons également une adaptation possible pour prendre en compte les effets de la respiration et de la gravitation.

Nous pourrons alors, dans le quatrième chapitre, identifier le modèle de manière plus quantitative, c'est-à-dire donner aux paramètres des ordres de grandeur compatibles avec les données de la physiologie. Pour ce faire, nous utiliserons certains résultats de la littérature expérimentales, et des mesures invasives obtenues lors d'une intervention chirurgicale humaine : pression et accélération de la paroi du ventricule droit. Nous verrons qu'en isolant le système dans des phases de fonctionnement précises, comme la contraction isotonique, la contraction isométrique ou isovolumique, on a besoin d'un jeu de paramètres restreint. Finalement, nous parviendrons à donner à chaque paramètre du modèle complet une valeur numérique compatible avec une commande périodique, ce qui constitue une étape de validation indispensable pour des utilisations futures. Ce travail a finalement donné lieu à un simulateur programmé en Scilab.

Le cinquième chapitre est consacré à des indicateurs de l'état physiologique du système cardio-vasculaire, exploitant le simulateur construit au cours de cette thèse. Des indicateurs déjà utilisés pourront ainsi être évalués numériquement, ou mieux compris grâce à leur représentation symbolique. Nous nous proposons, dans une première partie, de retrouver des caractéristiques connues sur les courbes pression-volume : indicateur de remplissage, lié à une élastance diastolique et variant avec la précharge, l'élastance artérielle variant avec la postcharge, un indicateur de contractilié, lié à une élastance systolique, et un indicateur de relaxation active. Dans une deuxième partie, nous nous concentrerons sur les parties verticales des courbes pression-volume, i.e. les contraction et relaxation isovolumiques. Il s'agira de faire le lien entre le modèle proposé et certains indicateurs existants : en contraction isovolumique, dérivée maximale de la pression intra-ventriculaire, et un indicateur de contractilité appelé PEA, calculé à partir de l'accélération de la paroi du ventricule droit ; en relaxation isovolumique, dérivée minimale de la pression intra-ventriculaire et PEA.

Chapitre 1

Bases physiologiques et éléments de modélisation

La première partie de ce chapitre est une revue sommaire des connaissances sur la physiologie de la contraction musculaire et celle du système cardio-vasculaire[1.1], auxquelles on se reportera systématiquement dans l'élaboration et la validation du modèle. Après avoir vu ce qu'est une cellule excitable, nous nous attardons sur l'activité musculaire, de l'échelle de la cellule à celle du muscle, dans une partie centrée autour de la notion d'*excitation-contraction*. Ensuite nous voyons comment ces connaissances sont à compléter concernant le cœur, puis le système cardio-vasculaire entier.
Nous pouvons alors, dans une seconde partie, exposer le contexte de notre modélisation [1.2] : nous citons quelques exemples de modèles reposant sur différentes approches (modèle entièrement boîte noire, modèle de représentation des connaissances), puis nous introduisons la représentation du système par compartiments, que nous adopterons. Nous pouvons alors isoler les variables d'état et la commande, et donner les éléments de modèle que nous ne remettrons pas en cause.

1.1 Bases physiologiques

L'ensemble cœur-vaisseaux est un système actif contrôlé, grâce à deux types de cellules : nerveuse et musculaire.

1.1.1 Introduction sur les cellules excitables : nerveuse et musculaire

Chacune de ces cellules est séparée du milieu extérieur par une membrane, et contient, entre autres, des mitochondries (sièges de la respiration cellulaire), un reticulum endoplasmique (lieu de

synthèse de protéines) et un noyau.
Les cellules excitables répondent à un stimulus électrique par une modification de leurs propriétés membranaires : la membrane de la cellule est plus ou moins perméable à plusieurs types d'ions, et il existe un gradient de concentrations en Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, K^+, maintenu par des mécanismes actifs, créant une différence de potentiel membranaire. Lorsque la cellule subit un stimulus (changement de concentration de certains ions), la perméabilité de la membrane est modifiée, ce qui conduit de nouveau à une modification du potentiel membranaire. Comme il y a aussi diffusion d'ions, de tels changements se propagent le long de la membrane, voire le long d'une série de cellules. Cette succession d'événements constitue le potentiel d'action (PA).

Dans le cas d'un neurone, le potentiel d'action conduit à la libération de neurotransmetteur dans l'espace à la jonction de deux neurones, appelé synapse. Là, de nouveaux potentiels d'actions sont générés, dont le nombre et la fréquence dépendent de la quantité de neurotransmetteur libéré ; l'ensemble de ces PA constitue un train d'impulsions.

1.1.2 Activité musculaire

Dans le cas de la cellule musculaire, le potentiel d'action induit notamment des changements de concentration en ions calcium, ce qui mènera à la contraction. Ce potentiel a pu être initié par un motoneurone (neurone qui fait synapse avec la cellule musculaire), il a pu naître dans des cellules voisines à activité spontanée, ou encore avoir été transmis par une cellule musculaire adjacente. Les deux derniers cas concernent les cellules cardiaques.

On distingue les muscles striés (squelettique et myocarde) des muscles lisses (qui entourent par exemple les vaisseaux) ; le muscle strié est constitué d'un nombre important de fibres musculaires (par exemple 270 000 pour le *biceps femoris*), séparées par les disques intercallaires. Chacune d'elle est formée de myofibrilles, qui sont elles-mêmes un ensemble de sarcomères. Le sarcomère est l'unité de la contraction musculaire, et les séparations entre sarcomères donnent cette apparence de stries (voir les figures 1.1 et 1.3). Les muscles lisses ne sont pas "decoupés" en sarcomères.
Dans la suite, nous nous intéresserons au muscle strié.

La cellule musculaire
L'intérieur de la cellule musculaire, le cytosol, est délimité par une membrane appelée le sarcolemme ; s'y trouvent : les myofibrilles, 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

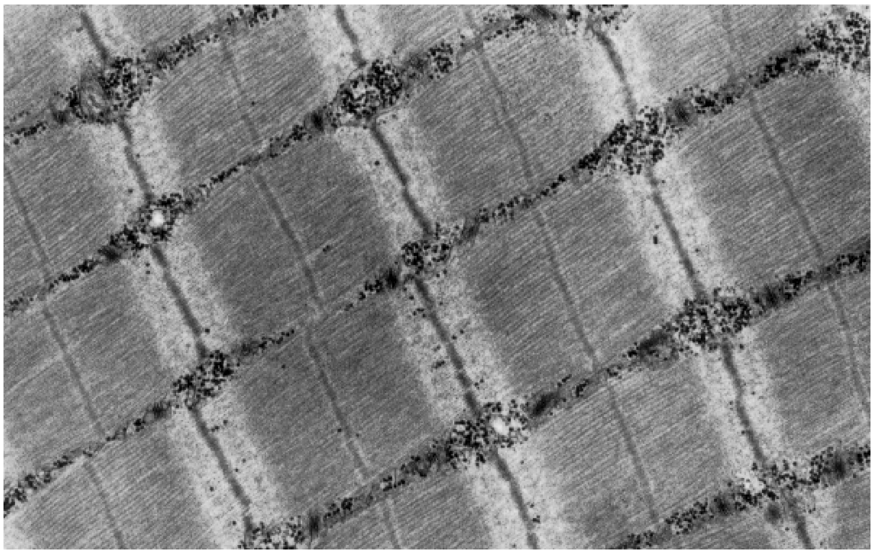


FIG. 1.1: *Muscle strié (squelettique) au microscope électronique*

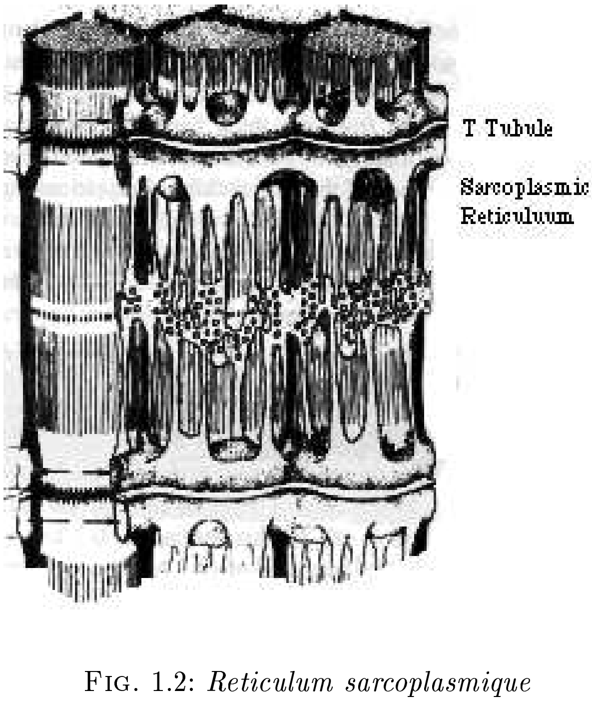


FIG. 1.2: *Reticulum sarcoplasmique*

myofibrilles, est formé de compartiments fermés de deux sortes : la citerne et le réseau sarcotubulaire. En coupe longitudinale, le sarcomère est une successsion de filaments alternés : filament mince

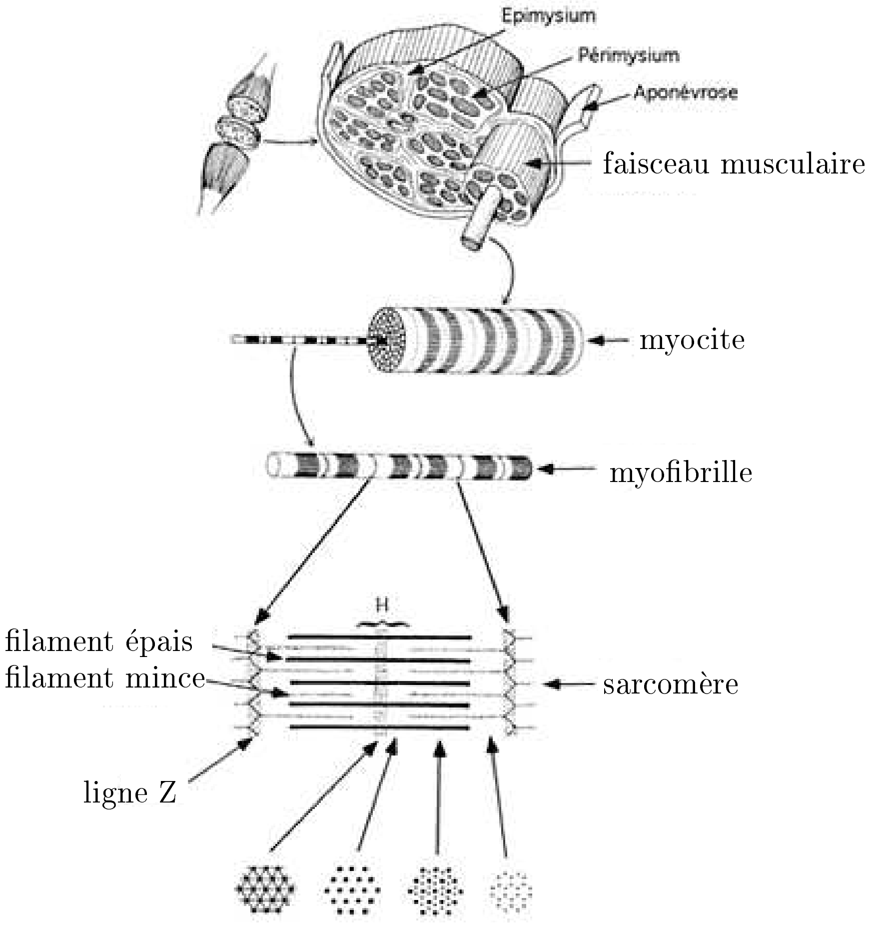


FIG. 1.3: *Structure du muscle*

et filament épais, délimité 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 (TN), composé de trois sous-unités : TN-T, TN-I, TN-C. La TN-C possède un site de fixation du Ca^{2+}.

- **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 1.3).

Origine chimique de la contraction et de la relaxation

La dépolarisation de la membrane de la cellule contractile (contemporaine du PA) entraîne des mouvements ioniques intracellulaires, qui conduisent à la livraison de calcium aux éléments contractiles (les sarcomères). On parle de **couplage excitation-contraction** car l'augmentation de la concentration en calcium dans la cellule a pour conséquence le mouvement.

Le couplage excitation-contraction utilise un stock intermédiaire : la majorité du Ca^{2+} entrant dans la cellule entre directement dans les citernes terminales (CT) du RS. Instantanément, ces dernières libèrent le Ca^{2+} qu'elles renfermaient. On parle de libération autocatalytique du Calcium par la CT, en anglais : calcium-stimulated-calcium-release, noté CSCR, mécanisme pour lequel il existe encore plusieurs explications (relatives à la nature des canaux calciques). La livraison de Ca^{2+} par les canaux calciques de la CT au cytosol suit le gradient de concentration en Ca^{2+} entre la citerne et le cytosol.
Pour que la **relaxation** ait lieu, il faut que le Ca^{2+} quitte les sarcomères. Une partie de ce calcium est rejetée hors de la cellule, dont 80% grâce à l'échangeur Calcium/Sodium, mais la majeure partie est recaptée par le RS. Ceci nécéssite de l'énergie (ATP), car cette remontée se fait contre un gradient de concentration en Ca^{2+}. C'est le remplissage du stock RS qui permet celui de la citerne (par diffusion).

1.1.2.1 La contraction à l'échelle du sarcomère : mécanisme des filaments glissants

Le filament épais comporte des "têtes" dont l'extrémité libre est susceptible de s'accrocher à l'actine. La fixation de Ca^{2+} sur la TN-C 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 (*cross-bridge*) ; en présence d'Adénosine triphosphate (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 vient du recouvrement graduel des extrémités du filament mince.
L'ATP est nécessaire au glissement des filaments : sa fixation sur la myosine entraîne la destruction

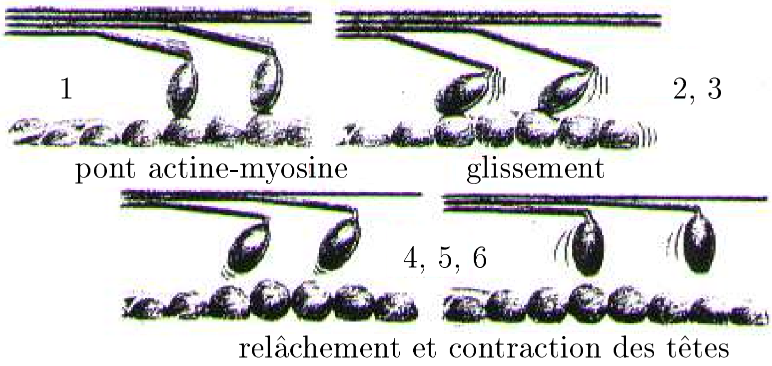


FIG. 1.4: *Cycle attachement-détachement*

de la liaison AM, et son hydrolyse fournit l'énergie pour le pivotement de la tête de myosine. Quand la tête a pivoté, mais que la liaison n'a pas été détruite, le complexe est rigide (*rigor complex*). Nous détaillons ci-dessous les réactions chimiques qui se produisent cycliquement en présence d'ATP. On parle du cycle ATP ou du cycle attachement-détachement [LT71], [Kat92] :

$$\boxed{\begin{array}{lllll}
(1). & M.ATP & \xrightarrow{k_1} & M.ADP.P & \text{hydrolyse de l'ATP par la myosine} \\
(2). & M.ADP.P + A & \xrightarrow{k_2} & AM.ADP.P & \text{attachement des ponts} \\
(3). & AM.ADP.P & \xrightarrow{k_3} & AM + ADP + P & \text{raccourcissement et élimination des produits} \\
(4). & AM + ATP & \xrightarrow{k_4} & M.ATP + A & \text{destruction des ponts par fixation de l'ATP} \\
(5). & ADP + P & \xrightarrow{k_5} & ATP & \text{formation d'ATP}
\end{array}} \quad (1.1)$$

Avec ADP : Adénosine diphosphate ; P : Phosphate. M : Myosine ; A : Actine.
La réaction 5 est indépendante de la formation des ponts AM, on la fait figurer cependant pour "fermer" le cycle.

1.1.2.2 Comportements observés du muscle

L'activation du sarcomère correspond à l'augmentation de la concentration en calcium, en réponse au potentiel d'action ; alors la contraction de la cellule musculaire entière provient de l'activa-

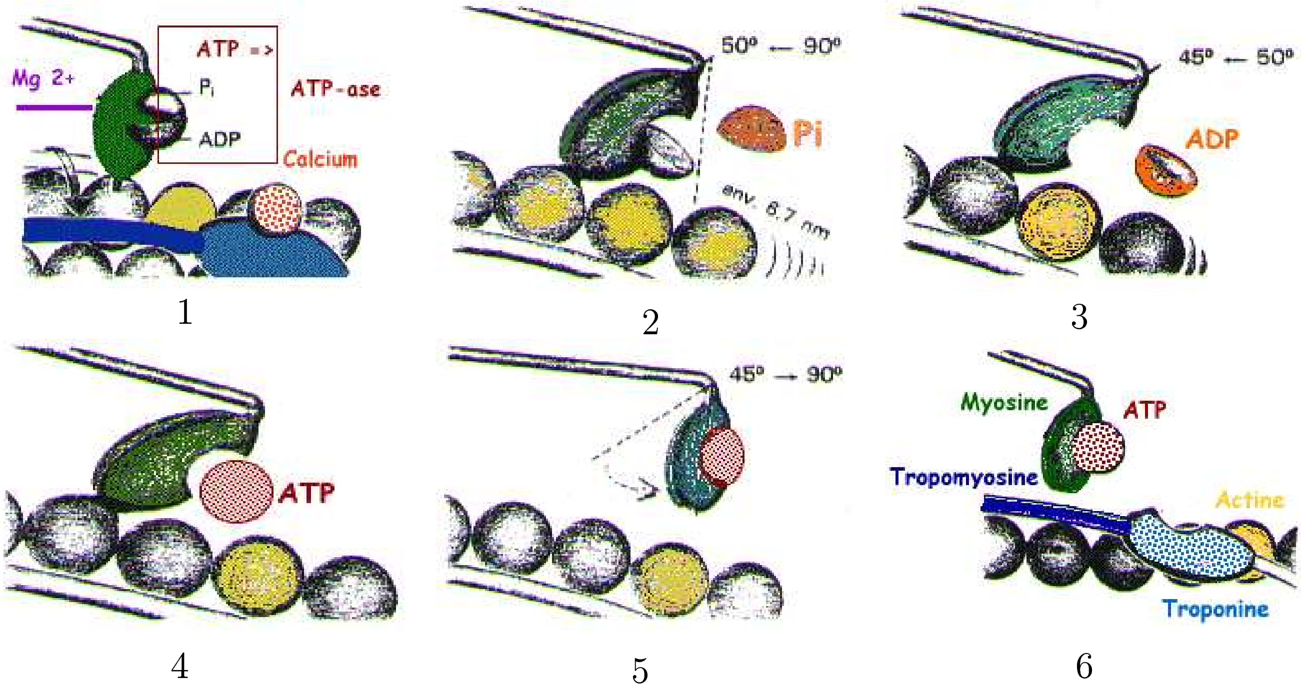


FIG. 1.5: *Détails du cycle attachement-détachement*

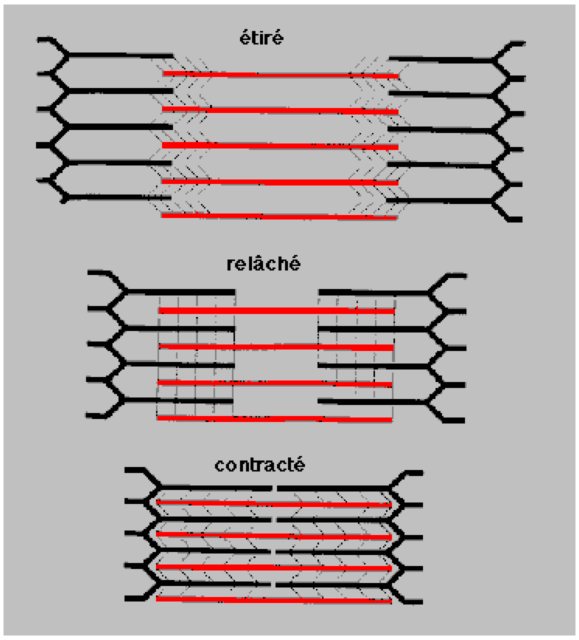


FIG. 1.6: *Configurations possibles du sarcomère*

tion 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. À l'échelle du muscle entier, la contraction est davantage distribuée, et la vitesse du potentiel d'action dépend du type de muscle.
On repère trois types de contraction (qui peuvent aussi s'appliquer à la relaxation) :

- contraction isométrique : le muscle développe une force sans changer de longueur,
- contraction isotonique : le muscle développe une force constante au cours du temps,
- contraction auxotonique : le muscle développe une force variable et se raccourcit (contraction qui n'est ni isométrique ni isotonique).

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

Nous recensons ici des comportements essentiels qui serviront de points de rencontre, i.e. des caractéristiques "minimum" dont notre modèle devra rendre compte.

• **Possibilité de contraction isométrique**

Le muscle peut être stimulé et donc développer une force, sans pour autant changer de longueur ; en effet, il contient des fibres collagène (ce sont les tendons pour le muscle squelettique) qui s'allongent quand les sarcomères se raccourcissent.

• **Caractéristique force versus longueur**

Les considérations qui suivent concernent le comportement statique du muscle.

Parties actives

À stimulation électrique égale, plus une fibre est étirée avant d'être activée, plus la force qu'elle développe en réponse est grande. Pour le cœur cette propriété est appelée loi de Starling.

L'explication (largement admise) de ce phénomène se trouve au niveau microscopique du sarcomère (voir [Kat92] [Pal90]) : la force active dépend du nombre de ponts Actine-Myosine, qui dépend des longueurs des filaments participants en regard ; si le sarcomère est très allongé, il y a beaucoup de sites d'accrochage sur l'actine qui ne trouveront pas de correspondant sur la myosine. Partant de cette situation extrême, plus le sarcomère se raccourcit, plus le nombre de ponts formables est grand, donc plus la force active est importante (figure 1.7).

Inversement, si le sarcomère est très court, il y a recouvrement en son milieu des deux extrémités d'actine, et alors trop de sites d'actine par rapport au nombre de têtes en regard. Une autre hypothèse possible est que la sensibilité au Calcium dépende de la longueur du sarcomère, ce qui serait particulièrement avéré dans certaines pathologies (voir [KHB97] pour une modélisation de ce phénomène, appelé feedback électro-mécanique).

Les courbes expérimentales de la force fonction de la longueur de sarcomère sont concaves, et l'on retrouve cette même allure à l'échelle de la fibre, et du muscle.

Parties passives

Si le muscle est étiré alors qu'il n'est pas stimulé, il est le siège d'une force qui devient importante pour de grandes déformations, qui est attribuée à la membrane des fibres musculaires et au tissu conjonctif de soutien (tissu interfibrillaire).

• **Caractéristique vitesse versus force**

On se place en contraction isotonique : on accroche une masse au muscle, qui est ensuite stimulé électriquement, et l'on mesure sa vitesse de raccourcissement quand il équilibre exactement la charge (équilibre quasistatique). La vitesse de raccourcissement est relevée au début de la contraction, car en réalité elle diminue à mesure que le muscle se raccourcit. Hill [Hil38], à l'aide d'observations expérimentales, a proposé la relation hyperbolique (1.2), dite équation de Hill :

$$v = b\,\frac{P_0 - P}{P + a} \tag{1.2}$$

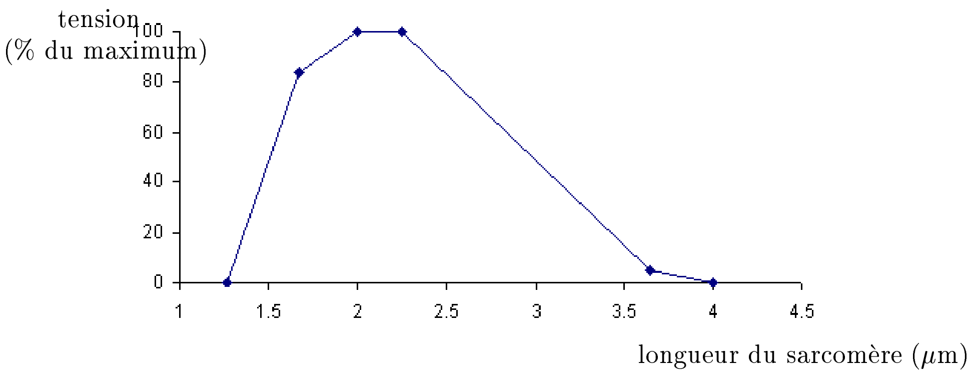


FIG. 1.7: *Tension en fonction de la longueur du sarcomère. Celle en fonction de la longueur du muscle est la même à un facteur d'homothétie près en abscisses*

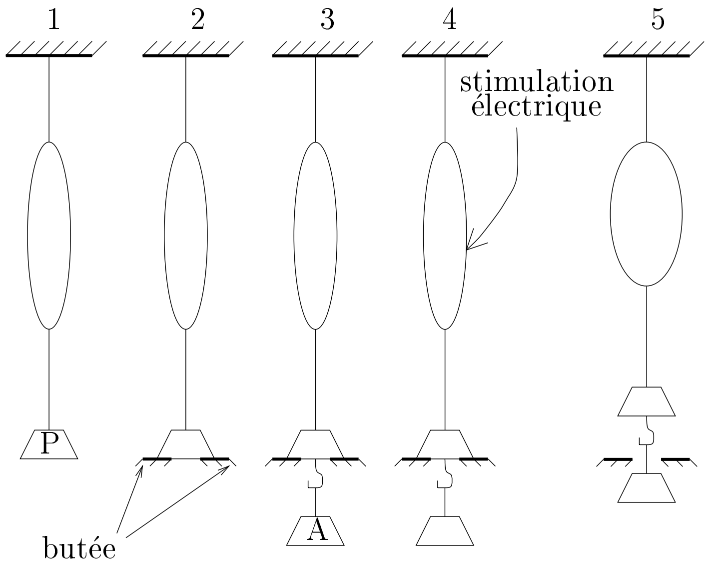


FIG. 1.8: *Expérience de contraction isotonique : on accroche au muscle une masse P (1) qui fixe sa longueur initiale (2), puis on accroche une masse A qui n'intervient pas dans la charge du muscle (3) (la butée supporte le poids de A) ; on le stimule électriquement pour qu'il développe une force (4). Tant que cette force est inférieure au poids exercé par (P+A), le muscle ne se raccourcit pas, c'est quand elle lui est égale (5) que le muscle se raccourcit, cet équilibre étant maintenu pendant la suite du raccourcissement.*

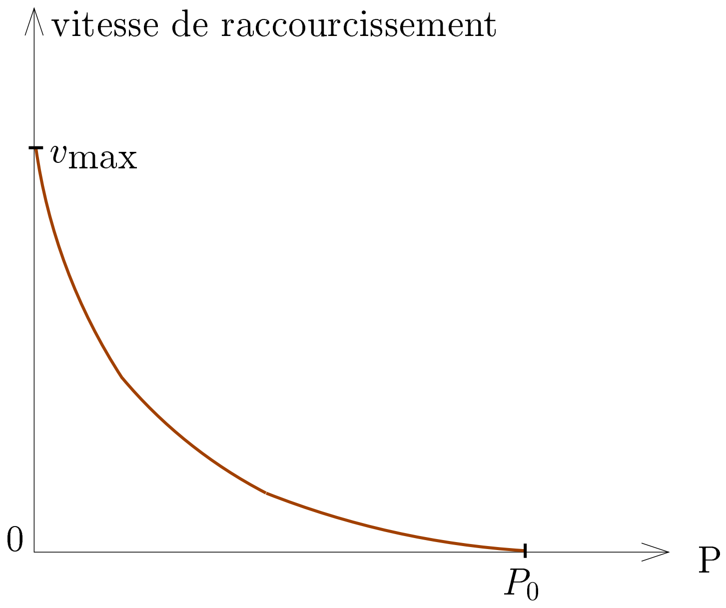


FIG. 1.9: *Caractéristique vitesse-force en contraction isotonique*

où v est la vitesse de raccourcissement, P est la charge imposée au muscle et P_0 est la charge maximale en contraction isométrique ; a et b sont des paramètres caractéristiques du type de muscle étudié.

L'énergie E libérée par le muscle pendant une contraction se compose de chaleur Q et de travail W : $E = Q + W$. Hill a précisé que Q contient deux termes Q_A et Q_S, où Q_A est la chaleur d'activation, correspondant aux mécanismes moléculaires dans les sarcomères (ponts AM, ATP et calcium), et Q_S est la chaleur supplémentaire dégagée quand il y a raccourcissement (S pour "shortening").

Hill a montré que Q_S est proportionnelle à la distance x de raccourcissement : $Q_S = ax$. En contraction isotonique (P est constante), le travail fourni par le muscle qui s'est raccourci de x est $W = Px$. Si on note $\dot{x} = v$, on a $\dot{W} + \dot{Q}_S = (P + a)v$.

D'autre part, Hill a montré expérimentalement que, par rapport à la contraction isométrique, l'énergie supplémentaire en contraction isotonique se libère à une vitesse qui suit la loi empirique : $\dot{Q}_S + \dot{W} = b(P_0 - P)$.

Ces deux observations conduisent finalement à (1.2).

De cette propriété on tire deux caractéristiques importantes du muscle :

- **vitesse maximale de raccourcissement**. C'est quand on est à la limite de charge nulle que le muscle se raccourcit le plus rapidement. On note cette vitesse v_{max}. En faisant $P = 0$ dans (1.2), on a

$$v_{max} = \frac{b}{a} P_0 \tag{1.3}$$

Cette grandeur est censée refléter les changements d'intensité de la contraction [Swy], [Kat92] (voir la partie sur le contrôle [1.1.3.4]).

- **Force maximale développée en contraction isométrique**. On la note en général P_0 ; elle dépend essentiellement du nombre de ponts actifs, de la longueur de la fibre, et des durées (*time course*) de l'activation et de la désactivation ([Kat92]).

NB: à stimulation connue, les caractéristiques force-longueur et vitesse-force (voir la partie [1.1.2.2]) à l'échelle du sarcomère et à celle du muscle sont qualitativement comparables. Nous nous appuierons sur cette propriété "multi-échelle" pour étendre le modèle de fibre musculaire au muscle entier.

Nous allons maintenant particulariser l'étude à celle de la physiologie du SCV, constitué en grande partie de muscle.

1.1.3 Le système cardio-vasculaire

1.1.3.1 Le cœur

Le cœur est essentiellement constitué par un muscle creux, le myocarde, délimitant quatre cavités : deux oreillettes, droite (OD), gauche (OG), et deux ventricules, droit (VD) et gauche (VG). Le cœur gauche (resp. droit) est l'ensemble OG et VG (resp. 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. Cependant le septum interventriculaire fait partie intégrante du ventricule gauche, de sorte que le VD est accolé sur la face droite du VG ; donc seule la paroi libre du VD intervient dans la contraction de cette cavité.
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. Les oreillettes ont une paroi très fine, contrairement aux ventricules. Le VG peut être considéré comme un ellipsoïde de révolution, aux parois épaisses. Les fibres musculaires y sont multiples : fibres circulaires et fibres partant de la base jusqu'à la pointe pour revenir à la base sur la face opposée. La paroi libre du VD est nettement moins épaisse que celle du VG.

On sépare les cellules cardiaques en deux groupes :

- Les cellules nodales qui constituent les nœuds sino-atrial (SA) et auriculo-ventriculaire (AV), les cellules du faisceau de His et ses branches (réseau de Purkinje). Le noeud SA génère le signal de dépolarisation, les autres cellules nodales le conduisent aux régions contractiles ; elles forment le tissu de conduction. Ces cellules sont pratiquement dépourvues de myofibrilles.

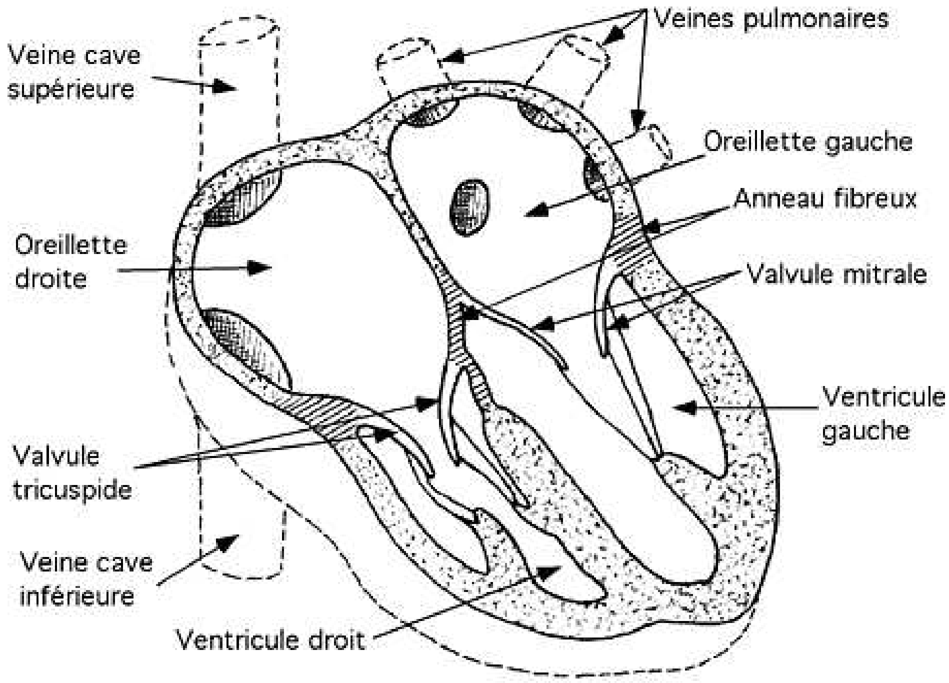


FIG. 1.10: *schéma de l'anatomie du cœur*

- Les cellules myocardiques contractiles des oreillettes et des ventricules.

Toutes les cellules sont le siège d'une activité électrique ; l'onde de dépolarisation se propage d'une cellule à l'autre. C'est dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje que la conduction est la plus rapide ; elle est au contraire ralentie par le nœud AV.
Les cellules du nœud SA ont une activité électrique spontanée périodique, et sont appelées cellules *pacemaker*. Ce ne sont en fait pas les seules, mais comme toutes les autres dépolarisations spontanées sont plus lentes, c'est le nœud SA qui impose le rythme des contractions cardiaques.

Ce sont les contractions du cœur qui fonc circuler le sang dans les artères et les veines.

1.1.3.2 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. Alors que les artères ont une certaine rigidité, les veines sont très distensibles, et leur section dépend fortement de la pression transmurale (différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur du vaisseau).
Les ventricules éjectent le sang dans les artères : l'aorte à gauche, l'artère pulmonaire à droite, à travers les valves sigmoïdes : valve aortique à gauche, pulmonaire à droite.
Ils se remplissent par les oreillettes, sur lesquelles débouchent les veines caves supérieure et inférieure pour l'OD, les veines pulmonaires pour l'OG.
La circulation sanguine dans les poumons est dite pulmonaire, par opposition à la circulation restante : systémique.
Imaginons que l'on suive un petit volume de sang : il est éjecté du VG, part irriguer les organes jusqu'aux capillaires systémiques, puis il revient au cœur droit par les veines, desoxygéné, passe dans le VD, d'où il est éjecté dans l'artère pulmonaire ; il est débarrassé du CO_2 et oxygéné dans les capillaires pulmonaires, avant de revenir au cœur gauche, dont il est éjecté à nouveau (voir la figure 1.11). 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 (nœud SA). En dehors de tout contrôle nerveux, cet ordre de pompage est périodique.
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 :

1. Contraction isovolumique

2. Éjection. On définit alors la postcharge comme l'ensemble de ce qui *s'oppose* à l'éjection du sang par le ventricule (gauche particulièrement) dans l'artère.

3. Relaxation isovolumique

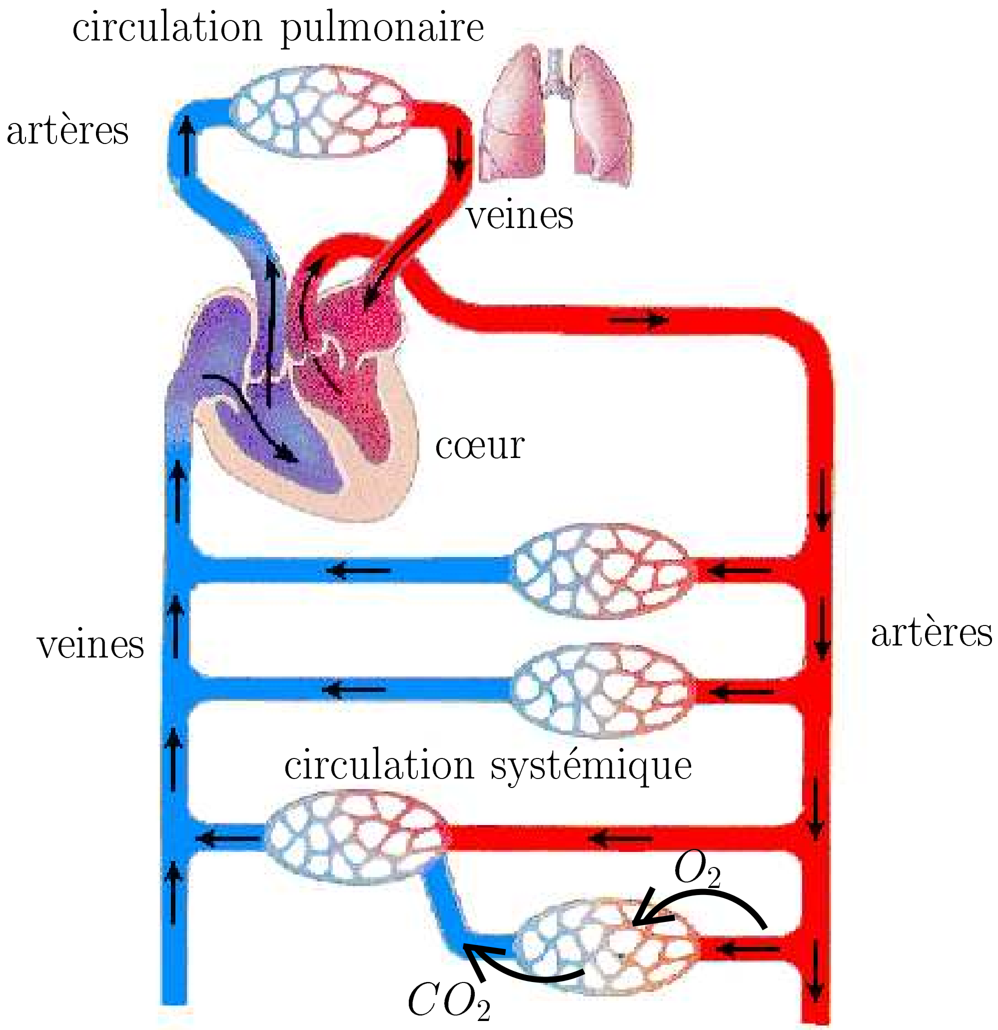


FIG. 1.11: *Représentation schématique de la circulation du sang dans l'organisme*

4. Remplissage. Les conditions de remplissage déterminent la précharge (ce qui donne au ventricule son volume avant l'entrée en contraction active).

Les phases 1 et 2 déterminent la systole, les phases 3 et 4 forment la diastole, pour chaque ventricule. Les physiologistes représentent souvent la pression en fonction du volume cardiaque, sur une

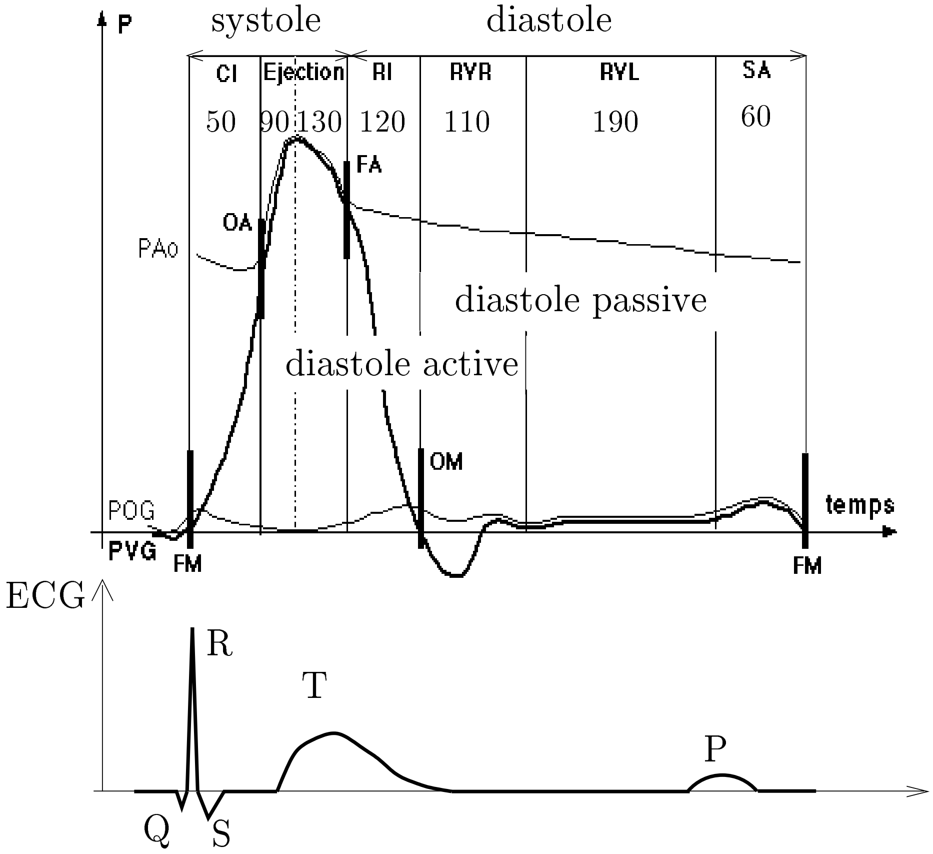


FIG. 1.12: *Évolution des pressions ventriculaire (trait épais), auriculaire et artérielle (traits fins) pendant un cycle cardiaque. CI : contraction isovolumique. RI : relaxation isovolumique. RVR : remplissage ventriculaire rapide. RVL : remplissage ventriculaire lent. SA : systole auriculaire. FM : fermeture de la valve mitrale. OM : ouverture de la mitrale. OA : ouverture de la valve aortique. FA : fermeture de la valve aortique. Les chiffres, donnés à titre indicatif, représentent des millisecondes. Correspondance avec un ECG schématique.*

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. Dans [Kat88] par exemple, on trouvera un exposé synthétique sur les informations fournies par de telles courbes.

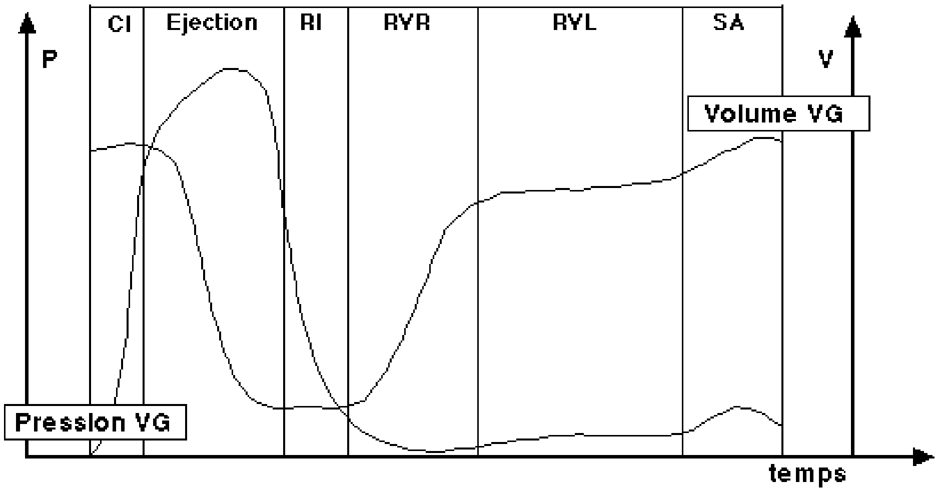


FIG. 1.13: *Pression et volume au cours d'un cycle cardiaque*

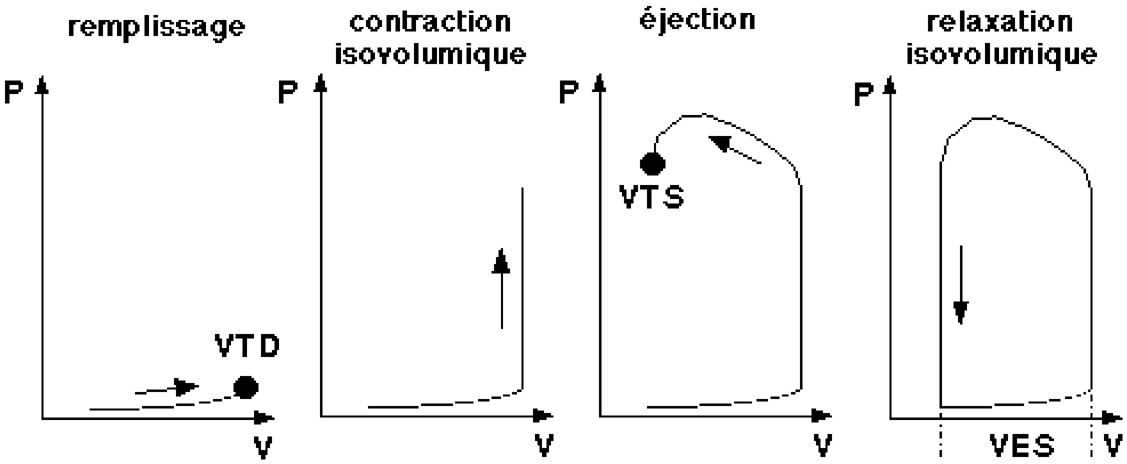


FIG. 1.14: *Formation de la courbe pression-volume au cours du temps (flèches) pour un cycle cardiaque*

1.1.3.3 Comportements observés sans contrôle nerveux

En dehors de tout contrôle nerveux ou humoral, des réflexes simples peuvent avoir lieu dans le cœur, pour lesquels on parle de régulation intrinsèque ou d'autorégulation :

• **Loi de Starling ou loi du cœur**

Cette propriété vue dans la partie [1.1.2] s'applique au muscle qu'est le myocarde. Ainsi, plus le ventricule se remplit pendant la diastole, plus la contraction est intense. Ce mécanisme permet une adaptation du cœur aux modifications de remplissage ou d'éjection (changements de la pression aortique). Il tend à égaliser les débits sortants des deux ventricules, puisque ceux-ci sont en série, et permet donc d'éviter, dans la circulation pulmonaire, toute stase ou pompage inutile, qui aurait une suite fatale.

• **Effets de la fréquence de sollicitation du cœur sur la contractilité**

- 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 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 : pour des fréquences basses à moyennes, 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 que d'ions qui y sont ramenés par les pompes actives, ce qui conduit à une accumulation de calcium dans le sarcolemme.

• **Force due aux parties passives**

Enfin, on peut noter que la force passive est importante dans le cas du myocarde, beaucoup plus que pour le muscle squelettique. On lui attribue le rôle de protéger le cœur des trop grands remplissages.

• **Variation de la courbe pression-volume avec la postcharge :**

Si la période cardiaque et les caractéristiques des vaisseaux sont constantes, il a été montré expérimentalement [SMBS83] que la pression systolique est une fonction linéaire croissante du volume d'éjection systolique, de pente E_a, et que E_a diminue (resp. augmente) quand la postcharge diminue (resp. diminue).

À l'état physiologique basal, le SCV est le siège de plusieurs contrôles ; nous nous intéresserons à celui qui s'opère sur le plus court terme.

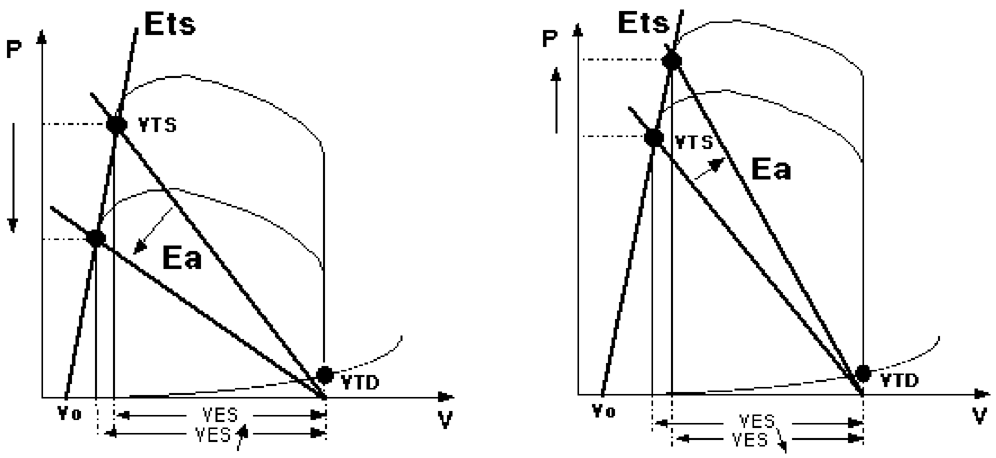


FIG. 1.15: *Effets respectifs d'une diminution et d'une augmentation de la postcharge sur les courbes pression-volume (la droite de pente E_{TS} sera définie dans la partie [1.1.3.4]). VES est le volume d'éjection systolique, VTS est le volume télésystolique, et VTD est le volume télédiastolique.*

1.1.3.4 Contrôle par le système nerveux autonome

Les fibres afférentes du système nerveux autonome, ou végétatif, véhiculent les informations relatives à la douleur et celles qui émanent des mécano et chémo-récepteurs des poumons, du tube digestif et des vaisseaux. Les fibres efférentes commandent les réponses réflexes des muscles lisses des différents organes et le fonctionnement du cœur, ce sont les branches sympathique et parasympathique (ou vague).

L'intervention du SNA concerne les régulations réflexes, plus complexes que les autorégulations locales que nous avons décrites précédemment. En ce qui concerne le SCV, la régulation la plus importante est le baro-réflexe ; 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, voire de volume [DKS87]. En effet, il existe des récepteurs sensibles à l'étirement des parois : dans les artères (qui sont des vaisseaux peu distensibles), ils donnent des informations sur la pression et on parle alors de baro-récepteurs ; dans les veines (vaisseaux distensibles), ils donnent des informations sur le volume et on parle alors de volo-récepteurs.

Afin d'accomplir cette régulation, le contrôleur peut agir sur plusieurs cibles : dans le cœur et les vaisseaux. Les neuromédiateurs qui interviennent sont l'Acétylcholine (Ach) pour le vague et la Noradrénaline pour le sympathique. Ces deux neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques sur la membrane de la cellule : cholinergique pour l'Ach et adrénergique pour l'adrénaline.

Les effets observés du contrôle :

sur les vaisseaux, on peut observer une vasoconstriction "active" sympathique, vasodilatation uniquement "passive" : par inhibition du sympathique.
Sur le cœur :
sur les cellules non contractiles, le nerf vague diminue la fréquence du pacemaker SA (effet chronotrope négatif), le sympathique l'augmente (effet chronotrope positif) ; le vague ralentit la conduction du nœud AV, le sympathique l'accélère (effets dromotropes). Ces effets résultent des modifications des perméabilités membranaires entre cellules adjacentes.
Sur le myocarde, l'action du SNA se réduit à celle du sympathique sur la dynamique du calcium intracellulaire (effet inotrope positif) : les pompes du RS fonctionnent plus rapidement, et la dissociation de la TN-C et du calcium est facilitée. Ainsi, l'effet d'une contractilité augmentée (plus de Ca^{2+} pour les sarcomères) va de paire avec un recaptage facilité. Donc, à fréquence cardiaque élevée, plus de Calcium est délivré, et comme le recaptage est amélioré, la vitesse et l'intensité de la relaxation n'en sont pas pour autant dégradées, donc le remplissage n'est pas gêné.

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 parasympatique (action du vague prédominante).

Indicateurs de la "contractilité"

- **Variation de la courbe pression-volume :**
  Suga et ses collègues [SS74, SSS73] ont désigné par E_{TS} -pour élastance télésystolique-, la pente de la droite reliant le point $(V_0, 0)$ au point (VTS, PTS), où V_0 est le volume au repos, et ont montré qu'elle est fortement dépendante de l'état contractile du cœur, et indépendante des conditions de charge. Actuellement, E_{TS} est largement accepté comme indicateur de l'état contractile du myocarde, appelé inotropisme [SSSB77], [Kat88]. Suga et Sagawa [SS74] ont montré que E_{TS} augmente (resp. diminue) quand la commande sympathique augmente (resp.augmente).

- **Vitesse maximale de raccourcissement en contraction isotonique :**
  La vitesse maximale (pour une charge nulle) est sensible aux agents inotropes, induisant par exemple un changement de concentration en Calcium [DNKW84], et n'est censée refléter que la fréquence de répétition du cycle attachement-détachement des ponts (en anglais *cross-bridge cycling*), dépendant de l'activité ATP-asique du complexe actomyosine [Kat92], [Bou], [Cha87].

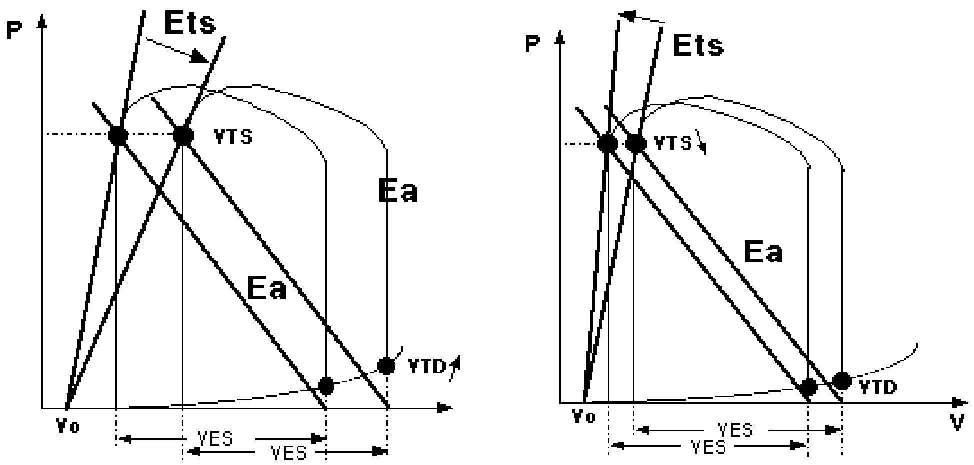


FIG. 1.16: *Effets respectifs d'une diminution et d'une augmentation de l'inotropisme, sans modification des conditions de charge (E_a constant).*

D'après [Son64], dans l'expression (1.3), b dépend de la fréquence de stimulation du muscle et des agents inotropes.

- **Dérivée maximale de la pression ventriculaire en contraction isovolumique :** Elle est (voir par exemple [Kat92], [Swy]) un bon index de la contractilité.

Le contrôle par le SNA est nécessaire, en partie parce que le SCV est continuellement le siège de perturbations, la plus naturelle étant l'activité respiratoire.

1.1.4 Perturbations "physiologiques" du système

Les deux perturbations qui suivent sont ainsi qualifiées car elles entraînent des modifications de la circulation, et donc une activation du SNA. La première, la respiration, a plutôt un effet positif sur la circulation. La seconde, le passage à la position debout - on parle de passage à l'orthostatisme - , est comportementale ; c'est réellement une perturbation, car elle gêne l'activité de circulation.

1.1.4.1 La respiration

Elle peut constituer, en inspiration, le facteur favorisant principal du retour du sang au cœur droit (voir [Hou90]). En effet, lors de l'inspiration, la pression dans la cage thoracique diminue, donc la pression transmurale dans les veines, en particulier au voisinage de l'OD diminue. Dans le même temps, la pression sous-abdominale augmente, donc la pression transmurale dans les veines de cette région augmente. L'effet est une diminution de la résistance à l'écoulement du sang de

la région sous-diaphragmatique vers la région thoracique, donc l'augmentation du débit de retour vers le ventricule droit. A priori le retentissement sur le remplissage du ventricule droit peut être immédiat, si le gradient de pression favorable apparaît au bon moment du cycle (après relaxation isovolumique).
Le phénomène opposé en expiration n'a pas lieu car les veines ont des valvules qui empêchent la circulation du sang dans le sens OD vers périphérie.
Dans la circulation pulmonaire, le phénomène est moindre, car, on peut penser que, comme tout le stock veineux pulmonaire est dans la cage thoracique, la capacité veineuse entière augmente en inspiration ; le remplissage de ce compartiment peut alors entrer en concurrence avec celui du ventricule gauche. À la limite, on observerait plutôt une diminution du retour veineux vers le ventricule gauche en inspiration.

1.1.4.2 Perturbation induite par la verticalisation

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 contrôleur est un réflexe de stimulation sympathique, pour augmenter la contractilité et la fréquence cardiaque, afin de rétablir un débit cardiaque suffisant.

Maintenant que nous avons défini le système qui nous intéresse, et vu ses caractéristiques essentielles, nous nous proposons de poser les bases de sa modélisation, qui sera développée dans les chapitres suivants.

1.2 Modélisation du système cardio-vasculaire : objectifs et méthodes

Parmi les approches possibles, nous avons souhaité un modèle avec des bases physiques, pouvant aider à l'interprétation de mesures, d'une complexité donc “raisonnable”. Dans ce qui suit nous donnons quelques exemples pertinents de cette approche.

1.2.1 Structure des modèles existants du système cardio-vasculaire

Comme G. Chauvet le résume dans [Cha87], les modèles mathématiques du SCV reposant sur des bases mécaniques ont, pour chacun des sous-systèmes, des représentants illustres : [MP74] pour les relations contrainte-déformation du muscle cardiaque, [Hux57] pour la mécanique des ponts

Actine-Myosine, [Bac77] pour l'étude du myocarde et du sang, enfin les travaux de Hodgkin et Huxley sur les propriétés électrophysiologiques de la membrane des cellules excitables [HH52].
Dans les modèles proposant une synthèse de connaissances sur le sujet, on peut citer les exemples qui suivant.

1.2.1.1 Modèles de représentation des rythmes

• Une approche qualitative du cycle cardiaque proposée par Zeeman
Au début des années 1970, Zeeman a appliqué la théorie des singularités à l'évolution dynamique du battement cardiaque [Zee77]. Son but était de reprendre un modèle existant, avec peu de variables d'état, qui puisse rendre compte de propriétés qualitatives de l'activité cardiaque. Le modèle proposé est le suivant :

$$\begin{cases} \varepsilon\,\dot{x} & = -\left(x^3 + ax + b\right) \\ \dot{b} & = x - x_a \end{cases} \tag{1.4}$$

où ε est une constante positive petite. x est la longueur de la fibre musculaire et b est un contrôle chimique (par exemple le potentiel de membrane) ; x_a est un paramètre qui représente la longueur de la fibre en diastole. L'entrée est a, la tension.
L'activité du pacemaker fait passer b de sa valeur d'équilibre $b_0 < 0$ en diastole à la valeur $b_1 > 0$ en systole, et déclenche ainsi un cycle cardiaque complet. Pour différentes valeurs croissantes de la

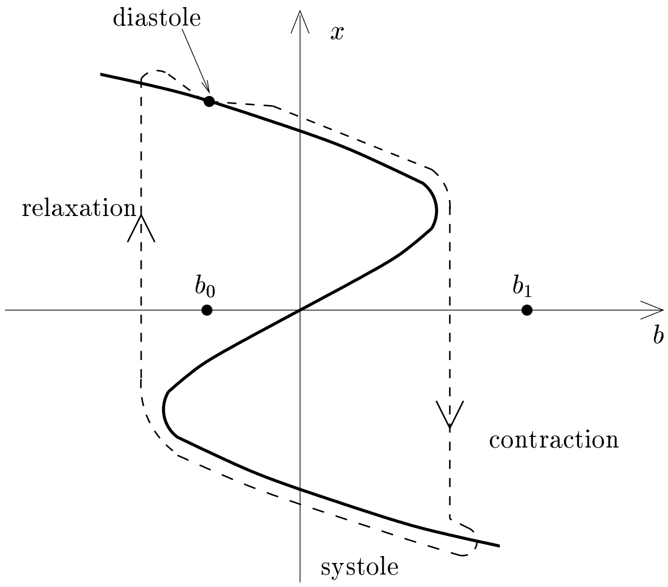


FIG. 1.17: *Trajectoire dans le plan de phases (b,x) correspondant à un cycle cardiaque (pointillés) ; le trait plein représente la variété lente ($x^3 + ax + b = 0$ obtenue pour $\varepsilon = 0$)*

tension de la fibre a, la trajectoire de la figure 1.17 se déforme. Elle passe d'une situation dégénérée où l'augmentation de b ne provoque rien , à un cycle contraction-relaxation représentant l'activité de l'oreillette, puis celle du ventricule, jusqu'à la situation extrême d'une crise cardiaque (tension trop grande).
Cette approche, qui présente un intérêt historique, est cependant de nature différente des modèles qui suivront, qui résultent d'une démarche de modélisation.

• Modèles intégrant des connaissances du systeme contrôlé
Nous renvoyons à [Ver96] pour une revue des modèles de la boucle de contrôle de la pression artérielle. On peut citer ici comme exemple intéressant de tels travaux celui de [Kit79], qui vise à reproduire certaines oscillations de la pression artérielle, en particulier celles à 0,1 Hz, reflets du contrôle par le SNA. Le modèle proposé comprend : un filtre linéaire (modèle d'effecteur musculaire représentant la résistance périphérique) dont la sortie est la pression artérielle, un retard (dû à la conduction par la branche sympathique) ; l'entrée du filtre est la sortie d'un relais (réponse du barorécepteur) qui prend en entrée la différence entre la pression artérielle et une valeur de consigne. Dans tous ces modèles, le système fermé de circulation du sang n'est pas pris en considération.

1.2.1.2 Modèles physiques de la circulation sanguine

Dans le chapitre sur le cœur et la circulation écrit par Peskin dans [HP92] et repris dans [KS98], l'auteur prend en considération quatre compartiments sanguins : artériel systémique, veineux systémique, artériel pulmonaire, veineux pulmonaire, caractérisés par leur pression et leur volume. À chaque pompe, cœur droit et cœur gauche, on associe un coefficient qui dépend de la fréquence cardiaque. Une résistance sépare les compartiments artériel et veineux pour chacune des deux circulations : systémique et pulmonaire.
Les calculs sont effectués pour des grandeurs stabilisées. L'auteur en vient à exprimer le rapport des volumes systémique et pulmonaire en fonction de paramètres tels que les résistances, les compliances et la fréquence cardiaque. Il montre que si l'un de ces paramètres change, ce rapport peut donner une valeur aberrante, incompatible avec la vie, d'où la necessité de contrôler ce rapport et de le réguler.

1.2.1.3 Exemple d'un formalisme poussé

Dans [KP93], les auteurs adoptent le même point de vue de la circulation sanguine que dans [HP92], et proposent une vision dynamique de son évolution. Ils utilisent un formalisme mathématique pour les principales hypothèses et lois issues de l'observation de comportements du système, et proposent alors la liste suivante :

1. La variation de volume d'un compartiment au cours du temps est égale à la différence des

débits entrant et sortant.

2. Le système total est fermé.
3. L'écoulement du sang est laminaire, et suivant la loi de Poiseuille, le débit est proportionnel à la différence de pression.
4. Le flux n'est pas pulsatile. Cette hypothèse permet de ramener à la durée complète du cycle cardiaque le volume éjecté par le cœur (moyenne).
5. Loi de Starling : le volume éjecté est proportionnel au volume télédiastolique, et inversement proportionnel à la pression artérielle ; le coefficient de proportionnalité est appelé la *contractilité*.
6. Loi de Bowditch : la contractilité dépend de la fréquence cardiaque à travers un filtre du second ordre.

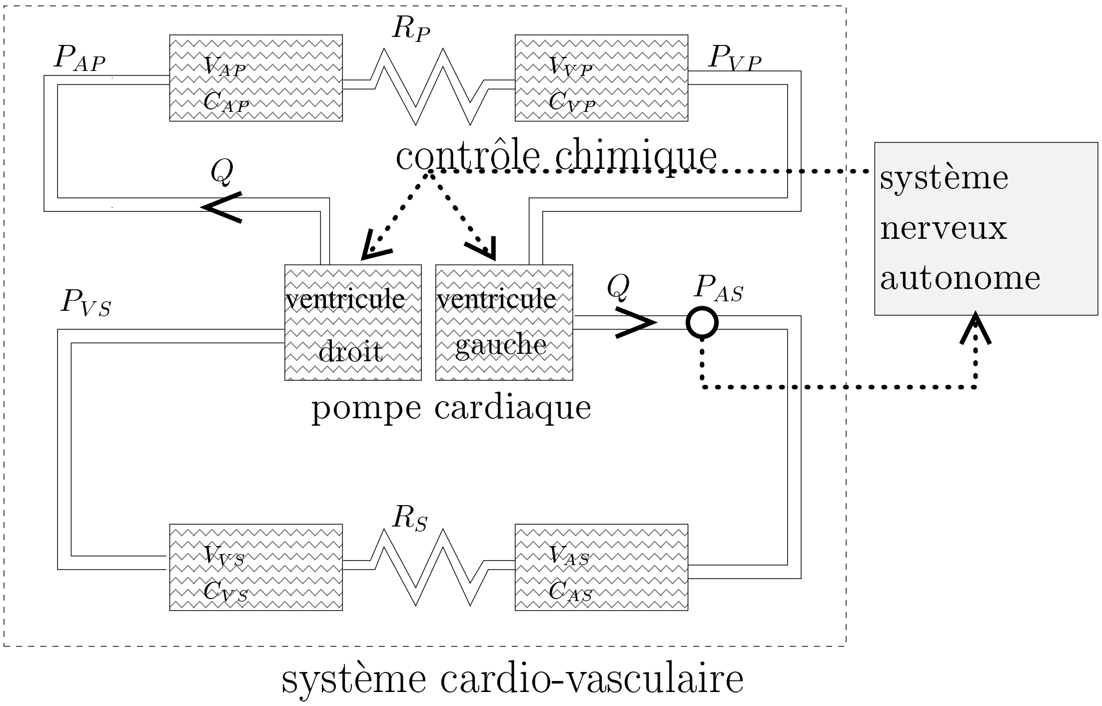
Ce modèle est hybride (discret pour la fonction cardiaque, continu pour les pressions vasculaires). Beaucoup de ses propriétés sont malheureusement définies ad hoc, et l'on notera que la contractilité est artificiellement introduite. Cependant, nous retiendrons de ce travail le "découpage" en compartiments, la loi de conservation du volume total sur les échelles de temps considérées, et l'hypothèse sur l'écoulement du sang.

1.2.2 Choix du modèle : l'approche "système"

Nous souhaitons représenter le comportement du SCV, vu comme un système dynamique contrôlé, par un ensemble d'équations différentielles ordinaires. Le système étant décomposable en plusieurs compartiments, il se prête à une description interne, pour laquelle il faut définir les variables d'état, la commande et les paramètres.

1.2.2.1 Variables d'état

Chaque compartiment du système vasculaire est naturellement représenté par une variable d'état, le volume ou la pression (homogène), ce qui conduit à définir quatre variables d'état. On considère d'ailleurs que les oreillettes font partie du système veineux (systémique pour la droite, pulmonaire pour la gauche).
Pour le cœur, les ventricules forment deux compartiments, dont le volume ou la pression est aussi une variable d'état. Chaque ventricule a également un degré de liberté interne, pouvant donner lieu aux contraction et relaxation à volume constant, ce qui nécessite au moins une autre variable d'état (en réalité il en faudra deux, pour les modèles de comportement des parties actives et des parties passives). De plus, nous aurons à considérer la masse des tissus, ce qui donnera lieu à une variable



P : pression	A : artériel
V : volume	V : veineux
Q : débit	P : pulmonaire
R : résistance	S : systémique
C : capacité	

Fig. 1.18: *Schématisation du système cardio-vasculaire : compartiments sanguins et contrôleur*

d'état supplémentaire. Enfin, nous verrons que la raideur des éléments actifs n'est pas constante, est consituera une autre variable d'état. Ces remarques conduisent à cinq variables d'état par ventricule.
Comme, de plus, il y a conservation du volume dans l'ensemble cœur-vaisseaux, toutes les variables d'état ainsi définies ne sont pas indépendantes. Finalement, on compte treize variables d'état pour l'ensemble de la circulation.

L'objectif de cette thèse est d'expliquer le choix de ces variables concernant le ventricule, et de formaliser les relations qui existent entre elles. Au contraire, certains éléments de modélisation, que nous présentons dans ce qui suit, sont acquis.

1.2.2.2 Hypothèses sur l'écoulement du sang et conséquences

La force motrice à l'origine de la circulation du sang (existence d'un flux) est la différence d'"énergie totale du fluide" entre deux points. Cette énergie $\mathcal{E}$, qui est en fait une densité d'énergie, est la somme de trois termes :

$$\mathcal{E} = p + \rho_s g l \cos\theta + \frac{1}{2}\rho_s v^2$$

où ρ_s est la masse volumique du sang, l est la hauteur par rapport à un niveau de référence arbitraire, celle du cœur pour notre application, θ est l'angle entre la verticale et l'axe du corps, et v est la vitesse du sang.

- l'énergie de pression, p, est la pression exercée par le fluide sur la paroi du vaisseau,
- le terme $\rho_s g l \cos\theta$ représente l'énergie potentielle due à la gravitation, on le note $p_{l,\theta}$.
- Le terme $\frac{1}{2}\rho_s v^2$ est de l'énergie cinétique. il est en général négligé.

Si l'énergie totale en un point A, $\mathcal{E}_A$, est supérieure à celle en B, $\mathcal{E}_B$, alors le flux a lieu de A vers B, et sa vitesse dépend de $\mathcal{E}_A - \mathcal{E}_B$.
Le terme de pression gravitationnelle ne peut pas expliquer le débit entre deux points à la même altitude, et comme le circuit sanguin est un circuit fermé, ce n'est donc pas la pression gravitationnelle qui peut expliquer l'existence d'un débit entre deux points quelconques. Ainsi, seule la différence de pression mécanique p est motrice.
Si l'on considère que l'écoulement du sang est laminaire, alors la différence $p_A - p_B$ entre deux points A et B est reliée au débit net Q de A vers B par la loi dite de Poiseuille (1.5).

$$p_A - p_B = Q\ R \quad \text{avec} \quad R = \frac{8\pi l \eta}{S^2} \tag{1.5}$$

où l est la longueur du vaisseau, S est l'aire de sa section, et η est le coefficient de viscosité du sang. R est la résistance hydraulique de Poiseuille.

Les vaisseaux sont des réservoirs de sang, dont le volume V et la pression homogène p varient au cours du temps suivant la loi (1.6) :

$$C\dot{p} = \dot{V} \quad \text{avec} \quad C = \frac{3Sl(\varrho + 1)^2}{E(2\varrho + 1)} \tag{1.6}$$

où E est le module d'Young (module d'élasticité) de la paroi du vaisseau, ϱ est le rapport rayon/épaisseur.
Nous modéliserons tous les vaisseaux, artériels et veineux, par des cellules résistance-compliance.
On pourrait également considérer les effets d'inertie du sang :

$$p_A - p_B = L\ddot{V} \quad \text{avec} \quad L = \frac{\rho_s l}{S}$$

où ρ_s est la masse volumique du sang.
On peut établir une correspondance entre ces trois éléments hydrauliques R, C, L et les résistance, capacité et inductance électriques (modèles windkessel), la pression étant l'analogue du potentiel électrique, et le volume celui de la charge électrique.
Suivant cette analogie, les valves sont représentées par des diodes : elles s'ouvrent quand la pression en amont est supérieure à la pression en aval.

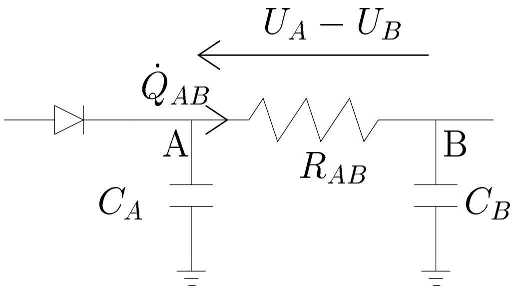


FIG. 1.19: *Exemple de représentation électrique de l'écoulement entre un stock A et un stock B : les deux compartiments sont caractérisés par leur capacité électrique, le courant $\dot{Q}_{AB}$, de A vers B résulte de la chute de potentiel à travers la résistance électrique R_{AB}.*

Pression transmurale : le rayon des vaisseaux, surtout veineux, dépend fortement de la différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur du vaisseau, appelée pression transmurale. Ainsi, le changement de posture, s'il n'est pas la cause de l'écoulement du sang, affecte la section des vaisseaux, donc la capacité et la résistance à l'écoulement (voir (1.5) et (1.6)), et aura donc des effets sur la répartition du sang. De même, la respiration induit des changements de pression dans le thorax et à l'extérieur *proche* du thorax, qui provoquent donc des variations de calibre des vaisseaux correspondants.

Soit p_e la pression à l'extérieur (qui peut être une fonction de la respiration). Alors sa section S est proportionnelle à $p_{l,\theta} - p_e$; on note donc R et C comme des fonctions de la pression transmurale :

$$R(p_{l,\theta} - p_e) = \frac{8\pi l\eta}{S(p_{l,\theta} - p_e)^2} \quad \text{et} \quad C(p_{l,\theta} - p_e) = \frac{3S(p_{l,\theta} - p_e)l(\varrho + 1)^2}{E(2\varrho + 1)} \tag{1.7}$$

où l'on a considéré que le rapport ϱ ne dépendait pas de la pression transmurale.
C est donc proportionnelle à la pression transmurale, et R est inversement proportionnelle à son carré.
Nous verrons plus précisément la modélisation adoptée dans les parties [3.3.2] et [3.3.3].

1.2.2.3 La commande

La cause de la circulation du sang est la contraction des ventricules, dont nous savons maintenant qu'elle est commandée par les changements de concentration en Calcium dans les cellules contractiles. Nous aurons donc à donner de cette “activation par la chimie” une représentation mathématique à l'échelle du cœur entier.

1.2.2.4 Le contrôleur

Dans cette thèse, nous nous intéresserons au système commandé en boucle ouverte. En ce qui concerne sa régulation, nous disposons d'un modèle différentiel de la régulation artérielle par le SNA, proposé dans [Ver96] et [Mon98] (lui-même inspiré de [SH95]) ; il permet de reproduire certaines caractéristiques dynamiques : composantes fréquentielles respiratoire et plus basse fréquence (0,1 Hz) dans le rythme cardiaque et la pression artérielle. Actuellement, il se présente comme suit :

$$\left\{\begin{array}{ll} \tau_{Na}\dot{C}_{Na} + C_{Na} & = k_{Na}\nu_s\left(t - \theta_{Na}\right) \\ \dot{\phi} & = -k^p\nu_p + k^s C_{Na} \\ \nu_s & = -\mathcal{N}(k_m p + k_d\dot{p}) \\ \nu_p & = \mathcal{N}(k_m p + k_d\dot{p}) \end{array}\right. \tag{1.8}$$

$\phi(t)$ est la pulsation instantanée du cœur et $C_{Na}(t)$ est la concentration en Noradrénaline. La fonction $\mathcal{N}(.)$ désigne un relais avec une caractéristique sigmoïde modélisant la réponse elle du barorécepteur.
Dans [Ver96] la pression artérielle p est donnée par (1.9), qui est un modèle incomplet de la circulation (cœur pompant dans un réservoir de sang infini en amont et en aval) :

$$\dot{p} = -\frac{p}{\tau_a} + Q \tag{1.9}$$

Avec

$$Q(t) = I(t)\,\frac{1}{2}\left(1 + \sin[\omega_1 t + \phi(t)]\right) \tag{1.10}$$

où la “contractilité” $I(t)$ est fonction de $C_{Na}(t)$ par :

$$I(t) = i_0 + k_i C_{Na}(t) \tag{1.11}$$

ν_s est l'entrée de la voie sympathique (qui agit à travers C_{Na}) et ν_p est celle de la voie parasympathique qui agit directement sur le rythme.
$\tau_{Na}, \tau_a, \theta_{Na}, k_{Na}, k_m, k_d, k^p, k^s, i_0, k_i, \omega_1, R, C$ sont des paramètres. Dans ce document, nous nous

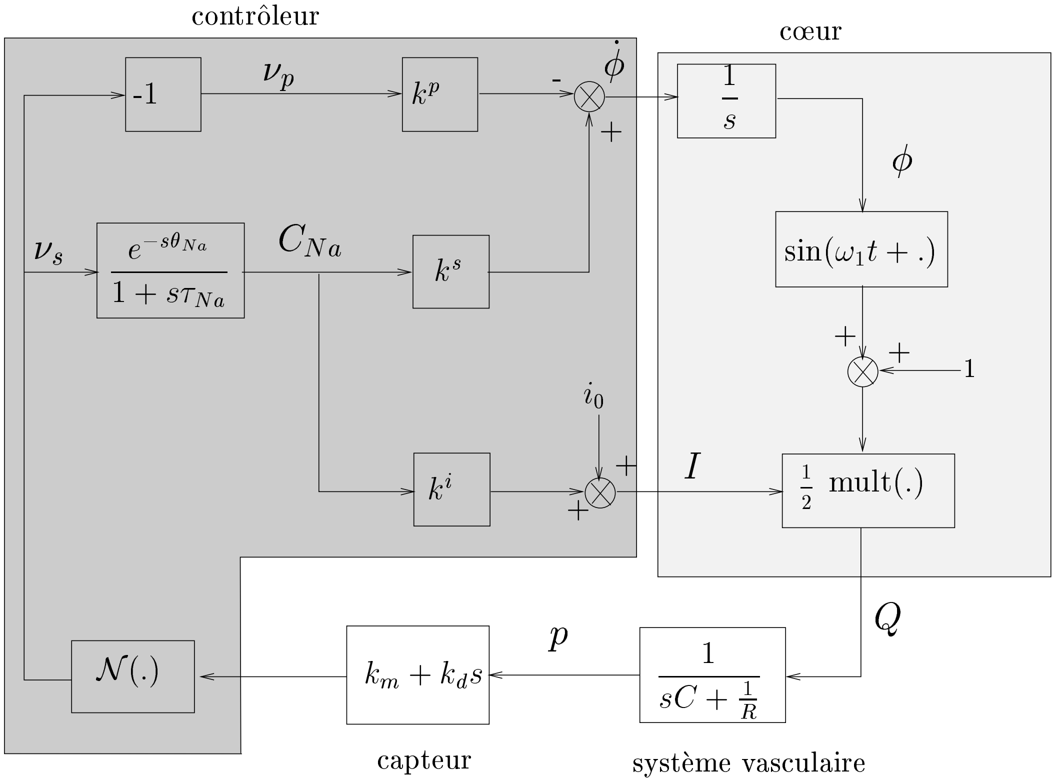


FIG. 1.20: *Schéma bloc du SCV contrôlé par le SNA, correspondant aux équations (1.8), (1.9), (1.10) et (1.11).*

intéresserons aux sous-systèmes *cœur* et *système vasculaire.*

1.3 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons étudié la physiologie du système cardiovasculaire, schématisé comme suit : il s'agit d'un réseau fermé, dans lequel le sang circule grâce à une double pompe, actionnée par le nœud sinusal. Pour comprendre les mécanismes de contraction et de relaxation de la pompe, on a examiné la structure de ses cellules contractiles, dont les

ponts actine-myosine sont les éléments clefs ; leur activité est possible en présence d'ATP et elle est déclenchée par l'augmentation de la concentration en calcium. Cette structure permet d'expliquer le comportement du muscle (raccourcissement et force) à plusieurs échelles, jusqu'à celle macroscopique du cœur, qui nous intéresse. Nous pouvons maintenant citer les caractéristiques dont le modèle doit rendre compte ; pour le muscle en général : courbes force-longueur, relation force-vitesse, contractions et relaxations isométrique, isotonique, et pour le cœur en particulier : contraction et relaxation isovolumiques, relation de Starling.
Pour ce faire, nous avons vu dans une seconde partie que plusieurs approches étaient possibles, selon les exploitations visées. Nous choisissons de nous placer à mi-chemin entre les modèles de représentation des connaissances et ceux "boîte noire", en adoptant une description par modèle interne, construit à partir des connaissances de la physique du système. Certaines grandeurs seront des variables d'état du modèle (volumes des différents compartiments du circuit, contraintes ...), et l'activité électro-chimique de l'actionneur du système sera la commande.

Nous pouvons maintenant exposer la construction de notre modèle de pompe cardiaque à proprement parler, en commençant par le muscle.

Chapitre 2

Modélisation du muscle et de sa commande

Dans une première partie, nous présentons les modèles que nous utiliserons par la suite : le modèle du filament glissant de Huxley pour le mécanisme de contraction à l'échelle des ponts Actine-Myosine, le modèle de Hill à l'échelle de la fibre musculaire, et la méthode des moments de G.I. Zahalak, qui permet le passage du modèle de pont à celui de muscle [2.1].
Dans une seconde partie, nous proposons un choix des fréquences de création et de destruction des ponts intervenant dans le formalisme de Huxley ; puis nous calculons les deux premiers moments de la distribution des ponts pour obtenir un nouveau modèle d'élément contractile actif, constitué de deux équations différentielles ordinaires couplées. Nous montrons que ce système présente les comportements essentiels qui en feront un modèle de muscle. En particulier, il comporte une commande que l'on peut relier à l'activité chimique dans la cellule contractile [2.2].
Enfin, dans une troisième partie, nous ajoutons les modèles de comportement des éléments passifs série et parallèle, tirés de la littérature, ce qui nous permet d'exposer un modèle de muscle complet [2.3].

2.1 Les modèles de l'activité musculaire existants

2.1.1 Présentation de modèles à l'échelle microscopique

2.1.1.1 La théorie du filament glissant de Huxley

Cette théorie est due à A. F. Huxley ; il s'agit de l'hypothèse du mécanisme de la contraction musculaire le plus largement accepté à ce jour, présenté originellement dans [Hux57] : on considère un demi-sarcomère, pour lequel A et M désignent respectivement un site d'accrochage sur l'actine et une tête de myosine. M oscille de part et d'autre de sa position d'équilibre O, conséquence de l'agitation thermique ; on note x la distance entre O et le site A le plus proche. Si un pont se forme alors que A est à x de M alors il se forme précisément avec cette longueur. Huxley postule que cet attachement n'a lieu que pour x strictement positif et inférieur à une élongation seuil notée h : $x \in [0, h]$. Parmi les paires non liées, il s'en forme f par seconde, et parmi les paires attachées il s'en détruit g par seconde. Huxley propose aussi que les fréquences f et g soient des fonctions de x. La liaison OM est supposée élastique ; ainsi quand un pont AM se forme, la force exercée par le ressort OM s'applique sur A, et donc sur le filament d'actine, et concourt ainsi au mouvement relatif du filament fin par rapport au filament épais à la vitesse v. Si s désigne la longueur d'un sarcomère, $v = \dot{s}$. Huxley donne une formulation mathématique du processus à l'échelle du sarcomère, en

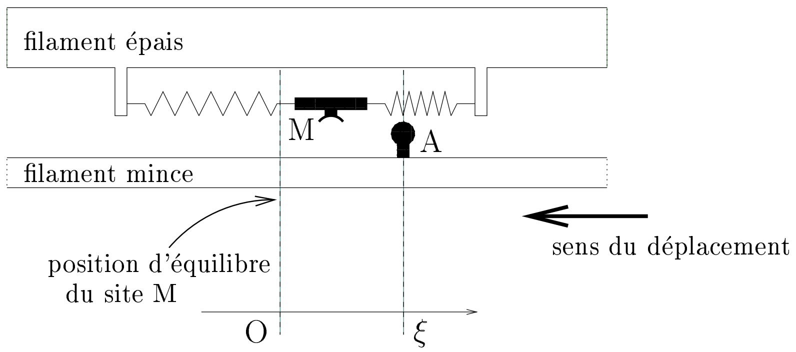


FIG. 2.1: *Schématisation de la liaison Actine-Myosine par Huxley*

notant n la proportion de ponts AM attachés avec l'élongation x :

$$\frac{dn}{dt} = (1-n)f - ng \tag{2.1}$$

ou $-v\dfrac{dn}{dx} = (1-n)f - ng$, en utilisant $v = -\dfrac{dx}{dt}$.
Huxley propose que les fréquences f et g soient des fonctions de l'élongation x (voir la figure 2.2) car il suppose que la réaction d'attachement est catalysée par des enzymes qui sont fixées au filament de myosine ; ainsi, A doit être suffisamment proche d'un M pour que le pont puisse se former avec la longueur correspondante.
Les chances pour qu'un pont formé se casse ne sont jamais nulles (sauf en O) ; elles sont très grandes pour des déformations qui s'opposeraient au raccourcissement du sarcomère. Le fait que f et g puissent être non nulles sur un intervalle commun assure que le muscle ne reste pas dans un état figé ("rigor"), de telle sorte qu'il y a sans cesse une activité de renouvellement ("turnover") des ponts.

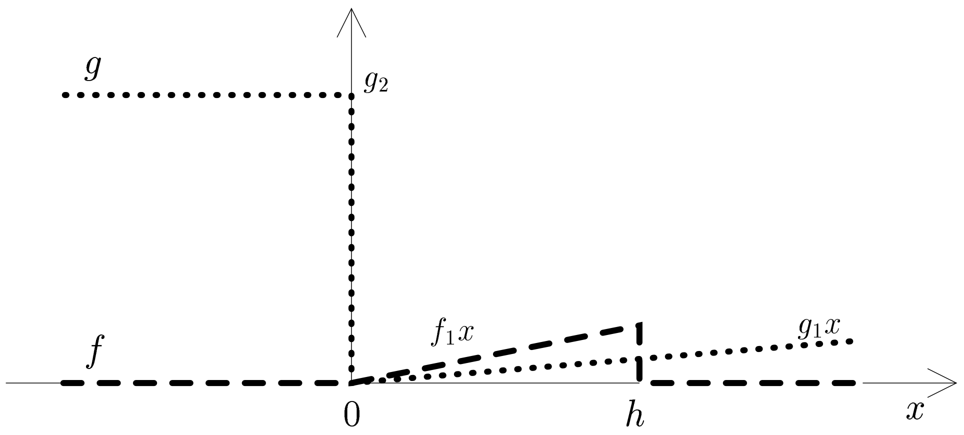


FIG. 2.2: *Fréquences $f(.)$ et $g(.)$ dans le modèle de Huxley*

Remarque importante : d'après le cycle (1.1), un pont AM peut se former à condition qu'une molécule d'ATP soit fixée à M, qui l'hydrolyse avant l'attachement à A. Cette réserve d'énergie chimique est alors disponible au moment de la création du pont, et peut se transformer en énergie mécanique peu de temps après, expliquant que le ressort AM créé est considéré comme déjà déformé.

L'équation d'évolution de n a été reprise par de nombreux auteurs sous la forme d'une équation aux dérivées partielles, pour laquelle nous donnons ci-dessous une justification possible.

Nous posons $\xi = \dfrac{x}{h}$ et $\eta = \dfrac{s_0}{h}$, avec s_0 la longueur d'un sarcomère dans un état de référence, arbitraire, que nous préciserons plus loin. On note μ la densité volumique de couples A-M par unité de volume (qui est donc le nombre maximal de ponts AM rapporté au volume). Dans [Hux57, Zah81, WH99] cette grandeur est définie comme le nombre de têtes de myosine par unité de volume. La densité des paires attachées à l'instant t et ayant la déformation ξ est notée $n(\xi, t)$. Cela veut dire que, au second ordre près en $\delta\xi$, le nombre de ponts AM formés dont la déformation est dans $[\xi, \xi + \delta\xi]$, à l'instant t, est : $n(\xi, t)\mu\mathcal{A}s\delta\xi$, où $\mathcal{A}$ est l'aire de la section d'un sarcomère.

Loi de conservation des ponts :
Soit ε_c la déformation du sarcomère telle que : $s = s_0(1 + \varepsilon_c)$. À l'instant $t+\delta t$, du fait du mouvement d'ensemble à la vitesse $s_0\dot{\varepsilon}_c$ pendant la durée δt, on suppose que tous les ponts formés ont une déformation supplémentaire δx (ce qui revient à supposer que les filaments mince et épais sont rigides), qui est approximée au second ordre près en δt par $s_0\dot{\varepsilon}_c\delta t$. Ainsi, après avoir normalisé par h, l'intervalle $[\xi, \xi + \delta\xi]$ devient $[\xi + \eta\,\dot{\varepsilon}_c\delta t, \xi + \delta\xi + \eta\,\dot{\varepsilon}_c\delta t]$; le nombre de ponts est alors par définition $n(\xi + \eta\,\dot{\varepsilon}_c\delta t, t + \delta t)\mu As\delta\xi$.

On en déduit la dérivée totale de n au cours du mouvement (dérivée du nombre de ponts suivant la direction du mouvement) : $\dfrac{Dn}{Dt} = \lim\limits_{\delta t \to 0} \dfrac{1}{\delta t}\left(n(\xi + \eta\,\dot{\varepsilon}_c \delta t, t + \delta t) - n(\xi, t)\right)$, que l'on notera plus simplement $\dot{n}$, d'où

$$\dot{n} = \frac{\partial n}{\partial t} + \eta\,\dot{\varepsilon}_c\,\frac{\partial n}{\partial \xi}$$

Ainsi, même si ξ n'est pas une variable de position, $\dot{n}$ a la forme d'une dérivée particulaire.
D'autre part, on a vu que Huxley proposait le modèle cinétique (2.1) de création et de destruction des ponts : $\dot{n} = (1-n)f - ng$.
En combinant avec l'expression précédente, on obtient le modèle de l'évolution des ponts, auquel il faut ajouter une condition initiale pour obtenir un problème de Cauchy :

$$\left\{\begin{array}{ll} \dfrac{\partial n}{\partial t} + \eta\,\dot{\varepsilon}_c(t)\,\dfrac{\partial n}{\partial \xi} & = f(\xi,t)\ \left[1 - n(\xi,t)\right] - g(\xi,t)\,n(\xi,t) \\ & \\ n(\xi,0) & = n_0(\xi)\ \text{ pour tout } \xi \end{array}\right. \tag{2.2}$$

où $\dot{\varepsilon}_c$ est fonction du temps et f et g sont fonctions des deux variables d'espace et du temps.

Solution du modèle de Huxley :
l'équation (2.2) est hyperbolique du premier ordre et linéaire.
La solution existe pour $\dot{\varepsilon}_c(t)$ et $(f+g)(\xi,t)$ continues ; elle est unique dès que $\dot{\varepsilon}_c \in L^\infty(\mathbb{R})$ (voir par exemple [Hör97]). On peut expliciter sa solution, le domaine des $\{(t,\xi);\quad t \in \mathbb{R}^+, \xi \in \mathbb{R}\}$ étant accessible par les caractéristiques, qui sont ici définies par

$$\forall t \geq 0, \quad y(\xi,t) = \xi + \int_0^t \eta\,\dot{\varepsilon}_c(\tau)\,d\tau = \xi + \eta\ \left[\varepsilon_c(t) - \varepsilon_c(0)\right]$$

Si l'on pose $N(\xi,t) = n\left(y(\xi,t),t\right)$, on a $\dfrac{dN}{dt} = \dfrac{\partial n}{\partial y}\dfrac{dy}{dt} + \dfrac{\partial n}{\partial t} = \dfrac{\partial n}{\partial y}\,\eta\,\dot{\varepsilon}_c(t) + \dfrac{\partial n}{\partial t}$.
Donc N vérifie l'équation différentielle (2.3) :

$$\left\{\begin{array}{l} \dot{N}(\xi,t) + \left[f\left(y(\xi,t),t\right) + g\left(y(\xi,t),t\right)\right]\,N(\xi,t) = f\left(y(\xi,t),t\right) \\ N(\xi,0) = n_0(\xi) \quad \text{pour tout } \xi \end{array}\right. \tag{2.3}$$

ce qui donne :

$$\begin{aligned} N(\xi,t) \ &= n_0(\xi)\exp\left[-\int_0^t \left(f\left(y(\xi,\tau),\tau\right) + g\left(y(\xi,\tau),\tau\right)\right)d\tau\right] \\ &+ \int_0^t f\left(y(\xi,\tau),\tau\right)\exp\left[-\int_\tau^t \left(f\left(y(\xi,\nu),\nu\right) + g\left(y(\xi,\nu),\nu\right)\right)d\nu\right]d\tau \end{aligned}$$

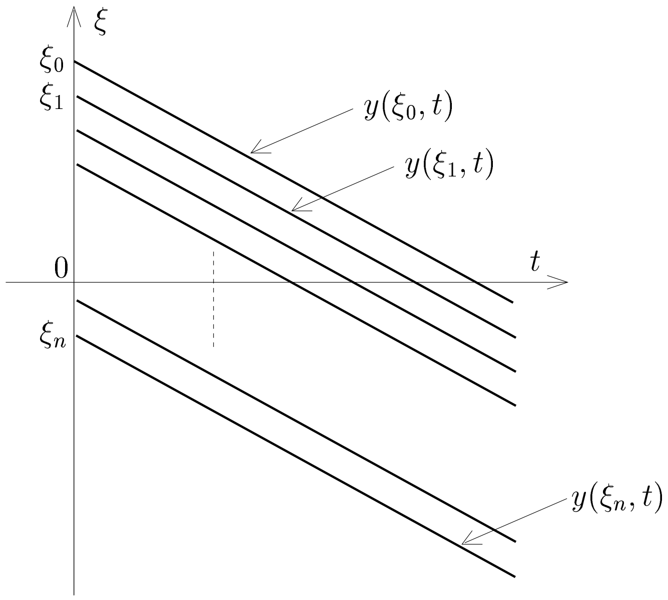


FIG. 2.3: *Description du demi-plan $(t \geq 0, \xi)$ par les caractéristiques $(t, y(\xi, t))$ pour $\dot{\varepsilon}_c(t) < 0$ et constant.*

Comme $n(\xi, t) = N\left(\xi - \int_0^t \eta\, \dot{\varepsilon}_c(\tau)\, d\tau, t\right)$, on a :

$$\begin{aligned} n(\xi,t) \;&= n_0(\xi + \eta\,\varepsilon_c(0) - \eta\,\varepsilon_c(t)) \exp\left[-\int_0^t (f+g)\,(\xi + \eta\,\varepsilon_c(\tau) - \eta\,\varepsilon_c(t), \tau)\; d\tau\right] + \\ &\int_0^t f(\xi + \eta\,\varepsilon_c(\tau) - \eta\,\varepsilon_c(t), \tau)\; \exp\left[-\int_\tau^t (f+g)\,(\xi + \eta\,\varepsilon_c(\nu) - \eta\,\varepsilon_c(t), \nu)\; d\nu\right] d\tau \end{aligned} \tag{2.4}$$

On déduit de (2.3) et de la positivité de f et g que l'ensemble $[0, 1]$ est attracteur pour n. En particulier, si $0 \leq n_0 \leq 1$, on a $0 \leq n \leq 1$.

Remarque sur n_0 : supposons maintenant qu'il n'y a pas de pont déformé au delà d'une certaine limite à l'instant initial, ce que l'on note $n_0(\xi) = 0$ pour $|\xi| > \bar{\xi}$, et que ε_c est borné, par exemple $|\varepsilon_c| \leq \overline{\varepsilon_c}$.

Alors, pour $\xi > \bar{\xi} + 2\eta\,\overline{\varepsilon_c}$, on a

$$\begin{aligned} \xi + \eta\; (\varepsilon_c(0) - \varepsilon_c(t)) \;&> \bar{\xi} + \eta\; (\varepsilon_c(0) - \varepsilon_c(t)) + 2\eta\,\overline{\varepsilon_c} \\ &> \bar{\xi} \end{aligned}$$

De même, pour $\xi < -\bar{\xi} - 2\eta\,\overline{\varepsilon_c}$, on a $\xi + \eta\; (\varepsilon_c(0) - \varepsilon_c(t)) < -\bar{\xi}$.

Donc $n_0(\xi + \eta\,\varepsilon_c(0) - \eta\,\varepsilon_c(t)) = 0$ pour $|\xi| > \bar{\xi} + 2\eta\,\overline{\varepsilon_c}$.

Comme de plus $f(\xi, t) = 0$ pour $\xi \in \mathbb{R}\backslash[0, 1]$, on déduit finalement de (2.3) que $n(\xi, t) = 0$ pour

tout $t \geq 0$ quand $|\xi| > \max(1, \bar{\xi}) + 2\eta\, \overline{\varepsilon_c}$.
Enfin, les fonctions f et g étant par définition positives ou nulles, on peut de plus supposer que $\lim_{t\to+\infty} \int_0^t (f+g)\,(\xi + \eta\, \varepsilon_c(\tau) - \eta\, \varepsilon_c(t), \tau)\; d\tau = +\infty$, de sorte que, d'après (2.4), l'influence de n_0 est négligeable. Nous verrons que cette condition est naturelle pour notre modèle de myocarde actif. Dans la suite on prendra $n_0 = 0$.

Le modèle du filament glissant formalisé ainsi par Huxley est la base de nombreux travaux de modélisation de l'activité musculaire. Les changements apportés concernent les fonctions $f(\xi)$ et $g(\xi)$, parfois jusqu'à les rendre très complexes :

2.1.1.2 Les fréquences d'attachement et de détachement dans la littérature

Huxley proposait les fonctions f et g représentées sur la figure 2.2, et les valeurs suivantes donnent les meilleurs résultats relatifs aux comportements observés par Hill en contraction isotonique : $f_1 = 43,3/h\, sec^{-1}$, $g_1 = 10/h\, sec^{-1}$, et $g_2 = 209\, sec^{-1}$.
Dans [Zah81] l'auteur propose une variante du modèle de Huxley concernant les fonctions f et g : la fréquence de détachement a une pente plus importante pour de grandes élongations, ce qui permet de rendre mieux compte de la diminution importante de la force pour de grandes élongations. Zahalak propose $g_3 = 50/h\, sec^{-1}$. La modification de Feit dans [Fei77] concerne la dépendance explicite

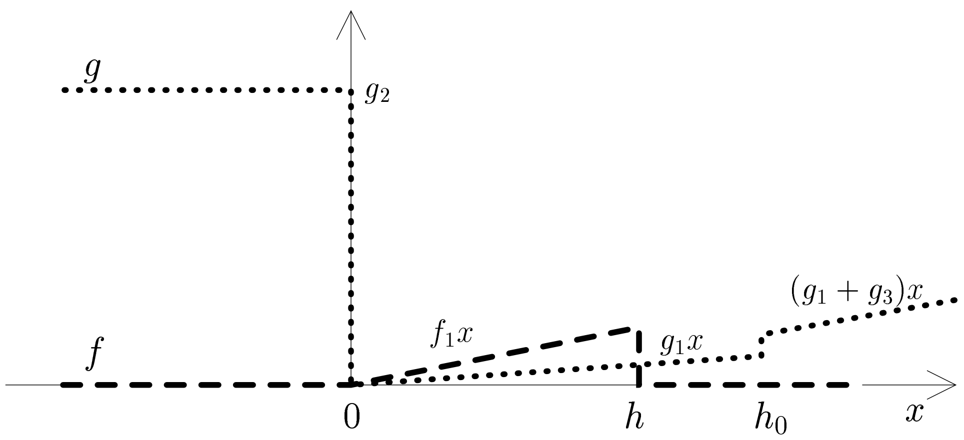


FIG. 2.4: *Fréquences $f(.)$ et $g(.)$ dans le modèle de Zahalak*

de f en la variable temps, afin d'adapter le modèle de Huxley au muscle cardiaque, pour lequel l'intensité de l'activation varie au cours du temps, en réponse aux changements de concentration en Calcium dans les cellules contractiles : $f(x,t) = k(x)\gamma(t)$, où γ s'appelle le facteur d'activation.

Indépendamment du mécanisme sous-jacent à la contraction au niveau microscopique, nous allons maintenant voir des modèles de comportement macroscopique.

2.1.2 Présentation de modèles à l'échelle macroscopique

2.1.2.1 Modèle rhéologique du muscle : le modèle de Hill

Pour une fibre musculaire entière, on modélise l'ensemble des sarcomères par un unique ressort noté EC (élément contractile), comme dans [Kat92], [Cha87].
En série avec EC, on place un second ressort ES, qui permet de rendre compte des déformations isométriques : ES modélise un degré de liberté interne pour la déformation de la fibre ; il s'allonge si EC se raccourcit et si le muscle entier ne peut pas se raccourcir (le contraire a lieu en relaxation à longueur constante).
On introduit un troisième ressort, soit en parallèle de EC (modèle de Voigt), soit en parallèle du montage série EC-ES (modèle de Maxwell). Ce ressort, noté EP, rend compte de la force observée à partir d'une certaine longueur du muscle alors que celui-ci n'est pas stimulé.
Les trois montages de la figure 2.5 sont appelés modèles de Hill ; on peut parler de modèle de Hill à deux éléments et modèle de Hill à trois éléments. Pour ceux-ci nous distinguerons le modèle de Hill-Maxwell et celui de Hill-Voigt.
La plupart des modèles mathématiques de muscle que nous avons rencontrés dans la littérature sont basés sur ces trois modèles, qui sont parfois considérés à plusieurs échelles. Par exemple, dans [PN97], le modèle de Hill-Maxwell est utilisé pour modéliser chaque sarcomère, en considérant également la masse des filaments ; le modèle de la fibre résulte de la mise en série de plusieurs modèles de Hill, et rend compte du caractère distribué de la contraction.

Soient l_c, l_s et l les longueurs de l'élément contractile, de l'élément série et de la fibre entière respectivement, l_{c_0}, l_{s_0} et l_0 étant leurs longueurs respectives dans un état de référence. Pour les éléments passifs, nous choisissons pour cet état le repos, i.e. une contrainte nulle. Pour l'élément actif EC, c'est un état arbitraire, qui définit la longueur à partir de laquelle on choisit de compter les déformations, mais nous verrons qu'il ne suffit pas de connaître la déformation de EC pour connaître sa contrainte, mais qu'il faut aussi se donner "l'intensité d'activation chimique" et la vitesse de la déformation.
Soient ε_c, ε_s et ε les déformations associées : $l_X = l_{X_0}\,(1+\varepsilon_X)$ pour $X = c, s,\ .$
<u>Conséquences du montage série-parallèle :</u>

- Modèle de Hill-Voigt.
  $\sigma = \sigma_s = \sigma_c + \sigma_p$
- Modèle de Hill-Maxwell.

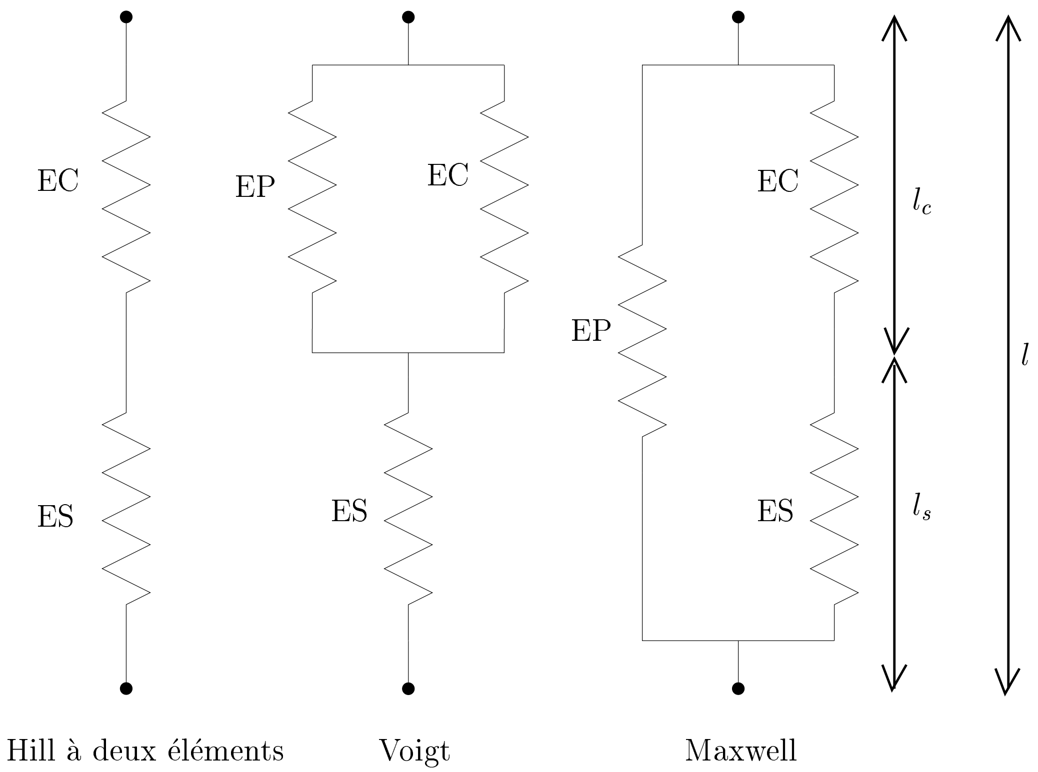


FIG. 2.5: *Modèles de Hill du muscle : EC est le ressort contractile actif, ES est le ressort passif en série, EP est le ressort passif en parallèle*

La contrainte dans ES est égale à celle dans EC : $\sigma_c = \sigma_s$.
La contrainte totale est la somme des contraintes dans EC et dans EP : $\sigma = \sigma_c + \sigma_p$.

Il n'est pas réaliste de chercher une correspondance directe entre les trois ressorts et les constituants physiques du muscle ([Bou]), et il n'y a pas de raison "physique" à préférer l'un des deux modèles de Hill à trois éléments. Cependant, le modèle de Voigt offre un degré de liberté qui semble difficilement maîtrisable : à l'état passif, $\sigma_c = 0$, si le muscle est cependant déformé, il peut exister une contrainte due aux parties passives, et la déformation totale est à répartir sur ES et sur EP. Il est plus simple de décider que dans cet état la déformation totale est entièrement imputée à EP, et que ES n'est présent que pour expliquer les situations isométriques. Nous choisissons donc dans la suite le modèle de Maxwell, qui est d'ailleurs le plus répandu dans la littérature.

Il s'agit maintenant de définir la relation entre la contrainte et la déformation pour chacun des trois ressorts.

2.1.2.2 Lois de comportement des ressorts des modèles de Hill

Les expériences ont montré que la caractéristique contrainte-déformation des éléments passifs n'est pas linéaire, et bien souvent les modèles proposés sont de type exponentiel :

$$\frac{d\sigma}{d\varepsilon} = K_1\sigma + K_2 \tag{2.5}$$

où K_1 et K_2 sont des constantes.
Dans [MP73] ce modèle est étudié pour les éléments passifs du muscle, en bon accord avec les données expérimentales, et nous le retiendrons pour l'élément passif EP. On retrouve ce modèle dans un grand nombre d'ouvrages de modélisation : [Bou], [DE82], [Cha87].
En revanche, dans [MP74], les auteurs constatent que la contrainte totale en fonction de la déformation totale ne peut se mettre sous la forme (2.5) qu'avec k_2 dépendant du temps. En fait, l'entrée chimique n'est pas prise en considération, ce qui rend les résultats sur l'élément EC incomplets.

2.1.3 Du comportement mécanique des ponts à celui du sarcomère

On suppose comme dans [Hux57] qu'un pont attaché se comporte comme un ressort linéaire de raideur k. Chaque demi-sarcomère comprend un nombre variable de tels ressorts ; les forces qu'ils subissent, parce qu'ils sont créés déformés, s'appliquent aux sites A et sont donc transmises au filament mince, participant ainsi au même déplacement relatif du filament d'actine par rapport à celui de myosine. C'est pourquoi l'on considère que ces ressorts sont montés en parallèle. Un tel assemblage conduit donc à sommer toutes les forces produites par les ressorts pour obtenir la force qui explique le déplacement macroscopique d'un sarcomère entier.

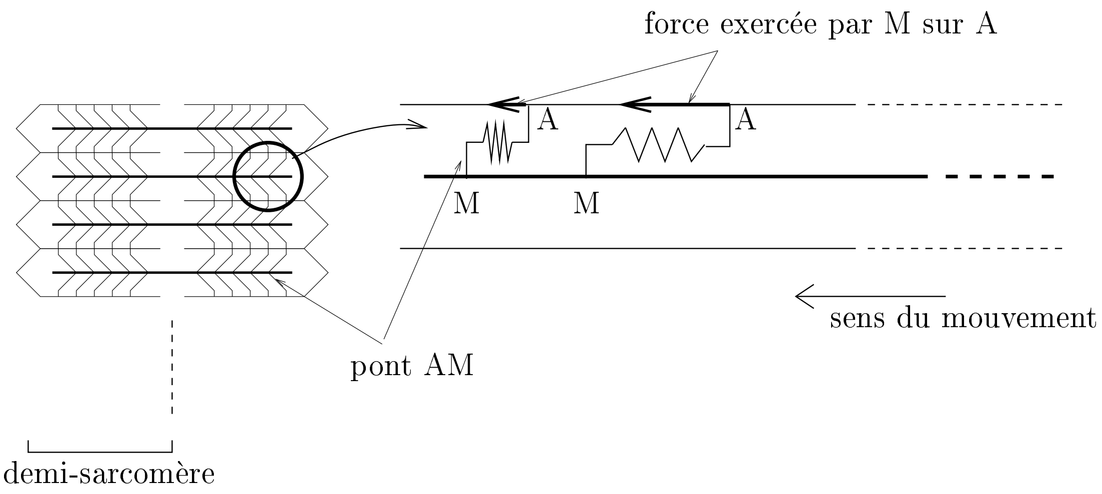


FIG. 2.6: *Schéma d'un sarcomère et zoom sur des liaisons Actine-Myosine*

Dans ce qui suit, on s'appuiera sur l'interprétation statistique du modèle de Huxley, comme dans [Zah81, Zah86] où les résultantes en raideur, en force et en énergie sont vues comme les moments d'ordre respectif 0, 1 et 2 de la distribution n. Nous noterons :

$$M_p(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \xi^p n(\xi, t) d\xi \ , \quad p = 0,\ 1,\ 2. \tag{2.6}$$

Dans [Zah81] G. I. Zahalak obtient alors le système dynamique (2.7) de trois équations différentielles couplées :

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} &= b_0 - F_0 \\ \frac{dM_1}{dt} &= b_1 - F_1 - v(t)M_0 \\ \frac{dM_2}{dt} &= b_2 - F_2 - 2\,v(t)M_1 \end{aligned} \right. \tag{2.7}$$

où pour $p \in \{0, 1, 2\}$, $\quad b_p = h^{p+1} \int_{-\infty}^{+\infty} \xi^p\, f(\xi)\, d\xi \quad$ et $\quad F_p = h^{p+1} \int_{-\infty}^{+\infty} \xi^p\, [f(\xi) + g(\xi)]\ n(\xi, t)\, d\xi$

L'auteur montre que lorsqu'on suppose a priori une densité n gaussienne en ξ, les F_p s'écrivent comme des fonctions explicites des M_p ; le système (2.7) est alors appelé modèle des moments (DM pour "Distribution-moment Model"). Connaissant les conditions initiales, on peut calculer M_0, M_1, M_2, et donc la raideur, la force et l'énergie, pour une distribution des ponts qui s'écrit comme suit :

$$n(\xi, t) = \frac{M_0(t)}{\sqrt{2\pi}\sigma(t)}\, e^{-\frac{[\xi - \mu_n(t)]^2}{2\sigma_n^2(t)}}$$

où $\mu_n(t) = \dfrac{M_1(t)}{M_0(t)}$ et $\sigma_n(t) = \sqrt{\dfrac{M_2(t)}{M_0(t)} - \left(\dfrac{M_1(t)}{M_0(t)}\right)^2}$.
Comme le souligne G.I. Zahalak, l'approximation par la gaussienne, comparée à la solution n exacte du modèle de Huxley avec les f et g originelles, est grossière ; mais elle permet de retrouver des résultats qualitatifs intéressants, comme l'évolution de la force au cours du temps à vitesse de déformation constante et la relation force-vitesse ([Zah81], [Zah86]).
Ici nous ne ferons pas cette hypothèse de loi normale.

2.2 Proposition d'un modèle d'élément contractile commandé

Notre démarche est de conserver l'équation de Huxley d'évolution du nombre de ponts liés, de ne pas chercher à en expliciter la solution, mais de proposer des fonctions f et g telles que, comme dans [Zah81], l'on puisse mettre le système (2.7) sous une forme résolue par rapport aux dérivées. On considère que les fréquences f et g sont des fonctions positives de la déformation ξ, comme dans [Hux57], et du temps, ce qui sera le moyen de contrôler la contraction.

2.2.1 Choix des fréquences d'attachement et de détachement des ponts

On se souvient du cycle ATP (1.1) décrit dans la partie 1.1.2 : nous supposons toutes les réactions en sens inverse de celui figuré très lentes.

En appliquant la loi d'action de masse, il vient :

$$\left\{\begin{array}{lll}
\dfrac{d}{dt}[M.ATP] & = k_4[AM][ATP] - k_1[M.ATP] & (a) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[M.ADP.P] & = k_1[M.ATP] - k_2[A][M.ADP.P] & (b) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[A] & = k_4[AM][ATP] - k_2[A][M.ADP.P] & (c) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[AM] & = k_3[AM.ADP.P] - k_4[AM][ATP] & (d) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[AM.ADP.P] & = k_2[A][M.ADP.P] - k_3[AM.ADP.P] & (e) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[ADP] & = k_3[AM.ADP.P] - k_5[ADP][P] & (f) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[P] & = k_3[AM.ADP.P] - k_5[ADP][P] & (g) \\[2ex]
\dfrac{d}{dt}[ATP] & = k_5[ADP][P] - k_4[AM][ATP] & (h)
\end{array}\right. \tag{2.8}$$

Le système (2.8) aux huit inconnues $[M.ATP], [M.ADP.P], [A], [AM], [AM.ADP.P], [ADP], [P], [ATP]$ est algébro-différentiel ; en effet, quatre relations algébriques expriment la conservation de respectivement l'Actine, la Myosine, l'Adénosine diphosphate et le phosphate :

$$\begin{array}{rcll}
\dfrac{d}{dt}\left([A] + [AM] + [AM.ADP.P]\right) & = & 0 & ((c) + (d) + (e)) \\
\dfrac{d}{dt}\left([M.ATP] + [M.ADP.P] + [AM] + [AM.ADP.P]\right) & = & 0 & ((a) + (b) + (d) + (e)) \\
\dfrac{d}{dt}\left([M.ATP] + [M.ADP.P] + [AM.ADP.P] + [ADP] + [ATP]\right) & = & 0 & ((a) + (b) + (e) + (f) + (h)) \\
\dfrac{d}{dt}\left([M.ATP] + [M.ADP.P] + [AM.ADP.P] + [P] + [ATP]\right) & = & 0 & ((a) + (b) + (e) + (g) + (h))
\end{array}$$

On notera μ_A, μ_M, μ_{ADP}, μ_P les constantes correspondantes, que l'on peut prendre comme paramètres. Alors, en éliminant par exemple $[A], [M.ATP], [ADP]$ et $[P]$, le système (2.8) devient différentiel et n'a plus que quatre variables d'état.

Lien avec le modèle de Huxley :

Nous supposons que les concentrations des deux formes intermédiaires $M.ADP.P$ et $AM.ADP.P$ évoluent tellement vite devant les autres concentrations qu'on les considère instantanément à l'équilibre. On a alors, d'après (2.8 b) et (2.8 e) :

$$k_1[M.ATP] = k_2[A][M.ADP.P] \quad \text{et} \quad k_2[A][M.ADP.P] = k_3[AM.ADP.P] \tag{2.9}$$

Alors (2.8 d) devient :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}[AM] &= k_3[AM.ADP.P] - k_4[AM][ATP] \\ &= k_2[A][M.ADP.P] - k_4[AM][ATP] \\ &= k_1[M.ATP] - k_4[AM][ATP] \end{aligned} \tag{2.10}$$

Rappelons que nous avons défini μ comme la concentration totale en paires possibles ; on peut prendre :

$$\mu = \mu_M = [AM]+[M.ATP]+[AM.ADP.P]+[M.ADP.P] \quad \text{ou} \quad \mu = \mu_A = [AM]+[A]+[AM.ADP.P].$$

Et on a déduit de (2.8) que μ est une constante.
On choisit dans la suite $\mu = \mu_M$ (comme dans [Hux57]). En utilisant (2.9), il vient :

$$\mu = [AM] + \left(1 + \frac{k_1}{k_3} + \frac{k_1}{k_2\,[A]}\right)[M.ATP]$$

En reportant dans (2.10), on a donc

$$\frac{d[AM]}{dt} = \frac{k_1}{1 + \frac{k_1}{k_3} + \frac{k_1}{k_2\,[A]}}\,(\mu - [AM]) - k_4[ATP][AM] \tag{2.11}$$

On suppose que $k_1 \simeq k_2\,[A]$: dans [EHC80] on peut rapprocher le modèle à quatre états de celui qu'on étudie, ce qui donne, pour une concentration moyenne $[A] = 10^{-3}$ mol l^{-1}, $k_1 = 28$ sec^{-1} et $k_2\,[A] = 40$ sec^{-1}.
D'après [Kat92], [DV00], la réaction (3) du cycle ATP (1.1) est la réaction limitante de tout le cycle, et k_3 est petit devant les autres taux. En particulier $k_3 \ll k_1$. On posera désormais $k_{ATP} \triangleq k_3$, qu'on appellera taux ATPasique ; ce sera pour nous *la* vitesse caractéristique de l'activité ATPasique de la myosine (on fera ainsi l'approximation que la durée d'un cycle ATP vaut k_{ATP}^{-1}).
Ce choix est par exemple justifié dans [DV00] : le modèle repose sur des mesures montrant que le taux d'attachement est essentiellement limité par la dissociation du phosphate (équation 3 du cycle), et l'étape d'hydrolyse de l'ATP est négligée.

Donc $\dfrac{k_1}{1 + \frac{k_1}{k_3} + \frac{k_1}{k_2\,[A]}} \simeq \dfrac{k_1}{2 + \frac{k_1}{k_3}} \simeq k_{ATP}$.
Alors, après avoir divisé par μ dans (2.11), on obtient

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{[AM]}{\mu}\right) = k_{ATP}\left(1 - \frac{[AM]}{\mu}\right) - k_4[ATP]\frac{[AM]}{\mu} \tag{2.12}$$

que l'on peut rapprocher de (2.1) :

$$\frac{dn}{dt} = f\,(1-n) - g\,n$$

On suppose de plus que l'ATP est en excès devant toutes les autres espèces, et on la considère constante [Kat92],[Pan80].
On identifie donc f avec k_{ATP} et g avec $k_4[ATP]$.

<u>Dépendances de f et g en ξ et t :</u>
Nous incluons maintenant le fait que f et g ne sont pas de simples constantes, mais des fonctions de ξ et de t.

- Fréquence d'attachement $f(\xi, t)$:
  comme dans [Hux57], nous posons que f est nulle :

  - pour $\xi < 0$, ce qui garantit que la création de ponts concourt au glissement dans un seul sens (celui de la contraction),
  - pour $\xi > 1$ (les ponts ne peuvent se former qu'avec une déformation limite).

  Et d'après ce qui précède, pour les ξ tels que $f(\xi, .)$ est non nulle, f vaut k_{ATP}.

- Fréquence de détachement $g(\xi, t)$:
  pour les $\xi \in [0, 1]$, nous postulons que la chimie n'intervient pas dans la destruction, mais que les ponts avec de telles longueurs peuvent se casser à cause du mouvement du sarcomère. Ainsi, pour $\xi \in [0, 1]$, nous proposons $g(\xi, t) = |\dot{\varepsilon}_c(t)|$.

  Comme dans [Hux57], un pont ne peut donc pas se créer avec un ξ en dehors de $[0, 1]$. Pour autant, les ponts ayant évolué jusqu'à de telles déformations peuvent encore se casser : d'une part, "grâce à la chimie", car les réactions (1),(4) et (5) du cycle continuent d'avoir lieu, k_2 et k_3 étant nuls. À ce niveau de modélisation, nous ne souhaitons pas introduire une seconde variable relative à la chimie, c'est pourquoi on propose que la "contribution" chimique de $g(., t)$ soit encore égale au taux k_{ATP} . Cela revient à supposer que $k_4[ATP] = k_3$; ce choix est proche des valeurs de [DV00], où $k_3 \simeq 76$ sec^{-1} et $k_4 = 760\ 10^3$ mol^{-1} l sec^{-1}, en prenant donc $[ATP] = 100$ μmol l^{-1}, qui est une valeur raisonnable de la concentration en ATP considérée constante.
  D'autre part, indépendamment de la chimie, la destruction peut résulter de l'activité mécanique.
  Donc, pour $\xi \notin [0, 1]$, nous proposons $g(\xi, t) = |\dot{\varepsilon}_c(t)| + k_{ATP}$.

> Ce choix a été en partie guidé par des observations récentes : dans [WH99], les auteurs rappellent que le modèle des ponts AM "classique", dans lequel chaque cycle est directement lié aux différentes étapes de l'hydrolyse de l'ATP, ne peut pas rendre compte de l'évolution de la force au cours de contractions rapides. Dans [CWP94], ce problème a été résolu en supposant que les ponts peuvent se détacher mécaniquement, avant que le processus d'hydrolyse de l'ATP soit fini. Dans [WH99], la constante de temps de détachement g augmente avec la vitesse de raccourcissement, rendant ainsi possible que les ponts se cassent avant que l'ATP soit hydrolysé, en particulier pour de grandes vitesses de raccourcissement.

Enfin, l'existence du cycle (1.1) d'attachement-détachement dépend de la concentration en Calcium $C_a(t)$ dans la cellule, qui peut varier au cours du temps. Le cycle a lieu si cette concentration est suffisamment grande, soit supérieure à une concentration seuil que nous noterons $\bar{C}$. D'où le résumé qui suit :

Pour $C_a(t) \geq \bar{C}$:

- pour $\xi \in [0,1]$ $\quad \begin{cases} f(\xi,t) & = k_{ATP} \\ g(\xi,t) & = |\dot{\varepsilon}_c(t)| \end{cases}$

- pour $\xi \notin [0,1]$ $\quad \begin{cases} f(\xi,t) & = 0 \\ g(\xi,t) & = k_{ATP} + |\dot{\varepsilon}_c(t)| \end{cases}$

D'autre part, la relaxation commence quand les pompes du reticulum sarcoplasmique se mettent à retirer le Calcium de la troponine ; alors le cycle ATP ne peut plus avoir lieu, et la vitesse de détachement des ponts AM dépendrait de celle des pompes du RS [Kat92]. On propose, dans ce cas, que la fréquence de destruction par la chimie vaille une constante notée k_{RS}, censée caractériser l'activité des pompes actives du RS ; par ailleurs les ponts peuvent encore être détruits par l'activité mécanique [SB90]. D'où :

Pour $\bar{C} > C_a(t) > 0$:

$$\forall\, \xi \in \mathbb{R} \quad \begin{cases} f(\xi,t) & = 0 \\ g(\xi,t) & = k_{RS} + |\dot{\varepsilon}_c(t)| \end{cases}$$

Nous supposons que quand la cellule n'est pas stimulée électriquement, sa concentration en Calcium est nulle : $C_a(t) = 0$. Et alors $f = g = 0$.

Nous proposons finalement de résumer ces définitions par morceaux en fonction d'une seule commande, que l'on note $u(t)$.
Dans ce qui suit, $\mathbb{I}_J$ désigne la fonction indicatrice de l'intervalle J.

Définitions de la commande $u(t)$ et des fréquences $f(\xi,t)$ et $g(\xi,t)$:

$$\text{Soit } u(t) = |u(t)|_+ - |u(t)|_- \text{ avec } \begin{cases} |u(t)|_+ & = k_{ATP}\ \mathbb{I}_{\{C_a(t)\geq \bar{C}\}} \\ |u(t)|_- & = k_{RS}\ \mathbb{I}_{\{\bar{C}>C_a(t)>0\}} \end{cases} \tag{2.13}$$

$$\begin{aligned} f(\xi,t) &= \begin{cases} |u(t)|_+ & \text{pour } \xi \in [0,1] \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \\ g(\xi,t) &= |u(t)| + |\dot{\varepsilon}_c(t)| - f(\xi,t) \quad \text{pour tout } \xi \in \mathbb{R} \end{aligned} \tag{2.14}$$

Sur la figure 2.7 on a schématisé la concentration en Calcium intracellulaire et la commande $u(t)$ correspondant à la définition (2.13).
Lacker et Peskin, dans [LP86], proposent un modèle où les ponts ne s'attachent que dans une confi-

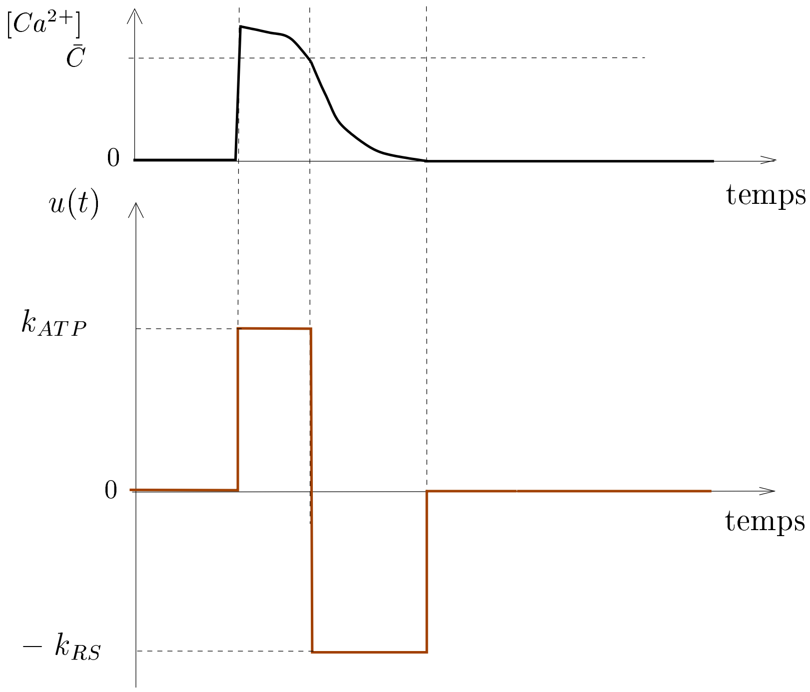


FIG. 2.7: *Correspondance entre la concentration calcique intracelullaire et la commande $u(t)$.*

guration, avec un f constant, alors que g est encore une fonction de ξ, ce qui permet d'obtenir une expression de la force développée à vitesse de raccourcissement constante proche de l'équation de Hill. Cette expression est reprise dans [KT86] avec une fonction g constante par morceau, donc comparable à celle que nous proposons à t fixé, pour reproduire la relation force-vitesse pour le

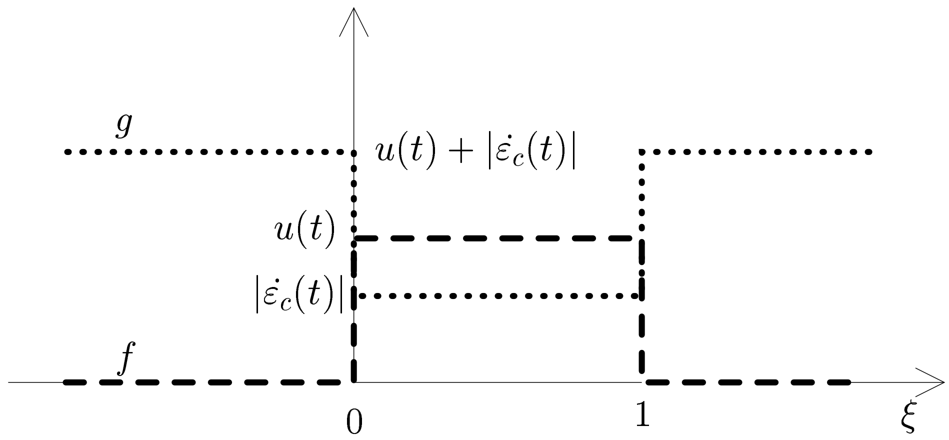


FIG. 2.8: *Graphe des fonctions $f(.,t)$ et $g(.,t)$, où $u(t)$ est positif strictement et vaut donc k_{ATP}. Cas où le taux ATPasique est supérieur à celui du raccourcissement.*

muscle cardique. Ce même modèle est repris par [GM92a] en y ajoutant la dynamique du Calcium intracellulaire.

Dans notre modèle, on peut déjà remarquer que quand EC est au repos, i.e. $\dot{\varepsilon}_c = 0$, la contraction peut démarrer grâce à $u > 0$: pour $C_a(t) > \bar{C}$ l'attachement se fait à cette fréquence pour les ξ dans l'intervalle utile, sans qu'il y ait détachement. Celui-ci entre en concurrence avec l'attachement dès que le mouvement a lieu.
Lorsque $u < 0$, $f = 0$, et s'il n'y a pas de mouvement, $g = |u|_-$, ce qui rend compte de la relaxation active.
Au contraire, quand la commande est nulle, i.e. quand EC est passif, ni l'attachement ni le détachement ne peuvent se faire, et s'il y a une vitesse d'ensemble, elle entraîne le détachement des ponts (quelle que soit leur déformation).

Nous allons à présent utiliser le calcul des moments de la partie [2.1.3] pour passer au modèle d'élément contractile.

2.2.2 Obtention d'un modèle macroscopique des parties contractiles

Nous considérons d'abord un seul sarcomère, puis un élément contractile formé d'une série de sarcomères.

2.2.2.1 Échelle du sarcomère

Le nombre total de ponts formables dans un sarcomère est $\mu s\mathcal{A}$. Son incompressibilité entraîne que $s\mathcal{A} = s_0\mathcal{A}_0$, où $\mathcal{A}_0$ est l'aire de la section d'un sarcomère dans l'état de référence. On considère pour l'instant que μ est constant.

Raideur et moment d'ordre 0 : dans un sarcomère, tous les ressorts élémentaires (linéaires de raideur k) sont montés en parallèle, donc ceux dont la déformation est dans $[\xi, \xi + d\xi]$ ont comme raideur $\bar{k}n(\xi,t)d\xi$, avec $\bar{k} = k\mu\mathcal{A}_0 s_0$. Ainsi la constante $\bar{k}$ apparaît comme la raideur maximale dans un sarcomère, correspondant au cas où toutes les paires potentielles sont attachées.
La raideur résultante totale $K(t)$ est la somme sur toutes les déformations des raideurs élémentaires :

$$K(t) = \bar{k}\int_{-\infty}^{+\infty} n(\xi,t)d\xi = \bar{k}M_0(t) \tag{2.15}$$

Contrainte et moment d'ordre 1 : chaque ressort déformé de ξ est soumis à la force $kh\xi$, donc ceux dont la déformation est dans $[\xi, \xi + d\xi]$ sont soumis à la force $kh\mu\mathcal{A}_0 s_0\, \xi n(\xi,t)d\xi$. En divisant par l'aire de référence $\mathcal{A}_0$ on définit alors la contrainte lagrangienne maximale par $\bar{\sigma} = kh\mu s_0$. La contrainte totale est donc :

$$\sigma_c(t) = \bar{\sigma}\int_{-\infty}^{+\infty} \xi n(\xi,t)d\xi = \bar{\sigma}M_1(t) \tag{2.16}$$

Energie interne et moment d'ordre 2 : au niveau microscopique, de l'énergie potentielle est emmagasinée dans les ponts d'union élastiques. Cela conduit à l'énergie interne au niveau macroscopique.

$$E_c(t) = \bar{e}\int_{-\infty}^{+\infty} \xi^2 n(\xi,t)d\xi = \bar{e}M_2(t) \tag{2.17}$$

Avec $\bar{e} = \dfrac{1}{2}\,\bar{\sigma}\mathcal{A}_0 h$.

2.2.2.2 Équations différentielles vérifiées par la raideur et la contrainte

Pour obtenir les équations de moments, nous allons encore utiliser la méthode des caractéristiques. Ainsi, le moment d'ordre p, défini par l'équation (2.6), s'écrit :

$$M_p(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} (\xi+\eta\,\varepsilon_c(t)-\eta\,\varepsilon_c(0))^p\, n(\xi+\eta\,\varepsilon_c(t)-\eta\,\varepsilon_c(0),t)d\xi = \int_{-\infty}^{+\infty} (\xi+\eta\,\varepsilon_c(t)-\eta\,\varepsilon_c(0))^p N(\xi,t)d\xi$$

On dérive par rapport à t :

$$\dot{M}_p(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \left[p\eta\dot{\varepsilon}_c(t)(\xi+\eta\,\varepsilon_c(t)-\eta\,\varepsilon_c(0))^{p-1}N(\xi,t) + (\xi+\eta\,\varepsilon_c(t)-\eta\,\varepsilon_c(0))^p\frac{\partial N(\xi,t)}{\partial t}\right]d\xi$$

En utilisant (2.3) et (2.14) et en convenant que $M_{-1} = 0$, on obtient l'équation différentielle vérifiée par M_p :

$$\begin{cases} \dot{M}_p(t) &= -\left(|u(t)| + |\dot{\varepsilon}_c(t)|\right) M_p(t) + p\eta\, \dot{\varepsilon}_c(t) M_{p-1}(t) + \dfrac{1}{p+1}|u(t)|_+ \\ & \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad p = 0,\ 1,\ 2\ldots \\ M_p(0) &= \displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \xi^p n_0(\xi) d\xi \end{cases} \tag{2.18}$$

Après avoir multiplié par $\bar{k}$ l'équation pour $p = 0$ et par $\bar{\sigma}$ celle pour $p = 1$, on déduit de là les équations différentielles donnant K et σ_c :

$$\dot{K} = -\ \left(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|\right)\ K + \bar{k}\, |u|_+ \tag{2.19}$$

$$\dot{\sigma_c} = -\ \left(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|\right)\ \sigma_c + \dot{\varepsilon}_c K\, \frac{s_0}{\mathcal{A}_0} + \frac{1}{2}\bar{\sigma}\, |u|_+ \tag{2.20}$$

où l'on a remplacé $\eta\bar{\sigma}$ par $\dfrac{s_0}{\mathcal{A}_0}\,\bar{k}$ pour faire appaître K dans (2.20).

2.2.2.3 Hypothèses de modélisation de l'élément macroscopique EC

Les parties contractiles du muscle sont faites de séquences de cellules contractiles séparées par les disques intercalaires, et chaque cellule renferme une série de sarcomères, séparés par les lignes Z. On suppose alors que l'élément contractile macroscopique (EC) résulte de la mise en série de N sarcomères identiques ; sa longueur est $l_c = Ns$. Sa déformation ε_c est définie par $l_c = l_{c_0}\ (1 + \varepsilon_c)$. On suppose qu'elle est uniforme : $\varepsilon_c = \dfrac{l_c - l_{c_0}}{l_{c_0}} = \dfrac{s - s_0}{s_0}$.

Nous proposons maintenant un modèle du type (2.19), (2.20).

Les lignes Z et les disques intercalaires étant considérées rigides, la contrainte σ_c est la même dans un sarcomère et dans EC ; la commande, qui est aussi locale, reste la même. Comme la déformation est ε_c, il s'ensuit que l'équation (2.20) est encore valable pour EC ; on la réécrit en faisant apparaître le terme $l_{c_0}\,\dot{\varepsilon}_c$, qui est la vitesse de EC :

$$\dot{\sigma_c} = -\ \left(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|\right)\ \sigma_c + \dot{\varepsilon}_c \frac{K}{N}\, \frac{l_{c_0}}{\mathcal{A}_0} + \frac{1}{2}\bar{\sigma}\, |u|_+ \tag{2.21}$$

On est donc conduit à poser que la raideur de la série de N sarcomères vaut $K_c \triangleq \dfrac{K}{N}$ (ce que l'on aurait fait a priori pour un ressort linéaire). L'équation (2.19) devient pour EC :

$$\dot{K}_c = -\ \left(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|\right)\ K_c + \frac{\bar{k}}{N}\, |u|_+ \tag{2.22}$$

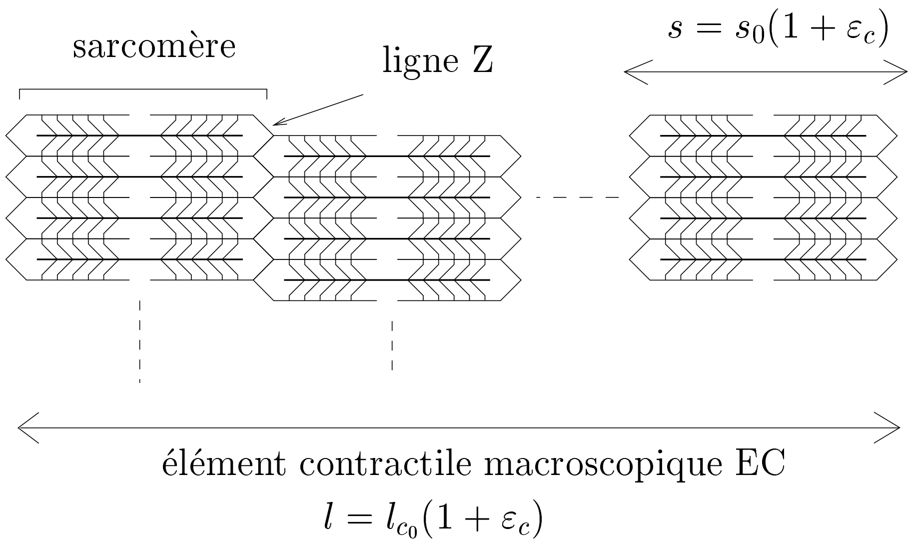


FIG. 2.9: *Représentation schématique d'une série de sarcomères en coupe longitudinale*

Grandeur proportionnelle à un moment	*facteur de proportionnalité*	*valeur limite en contraction*
k_c raideur $\propto M_0$	$k\mu s_0^2$	$k_0 = k\mu s_0^2$
σ_c contrainte $\propto M_1$	$k\mu h s_0$	$\sigma_0 = \frac{1}{2}k\mu h s_0$

TAB. 2.1: *Résumé des grandeurs macroscopiques*

Afin de faire apparaître dans (2.21) un terme mécanique usuel en "raideur . vitesse de déformation" on pose $k_c(t) = K_c(t)\dfrac{l_{c_0}}{\mathcal{A}_0} = K(t)\dfrac{s_0}{\mathcal{A}_0}$.
Finalement, en actualisant les équations (2.22) et (2.21), il vient :

$$\boxed{\begin{aligned} \dot{k_c} &= -\ (|u| + |\dot\varepsilon_c|)\ k_c + k_0\,|u|_+ && (2.23)\\ \dot{\sigma_c} &= -\ (|u| + |\dot\varepsilon_c|)\ \sigma_c + k_c\,\dot\varepsilon_c\ +\ \sigma_0\,|u|_+ && (2.24)\\ &\text{Avec}\quad k_0 = \frac{s_0}{\mathcal{A}_0}\bar{k} = k\mu s_0^2 \quad \text{et} \quad \sigma_0 = \frac{\bar\sigma}{2} = \frac{1}{2}kh\mu s_0 \end{aligned}}$$

Nous avons identifié les grandeurs k_0 et σ_0 comme les valeurs limites en contraction des raideur et contrainte respectivement, ce que nous justifierons dans la partie [2.3.1]. La force maximale

exercée par le muscle est une caractéristique importante du muscle, pour laquelle on peut trouver des mesures expérimentales.
NB : pour l'état de référence de EC, qui définit s_0, nous choisissons la longueur minimale atteignable en contraction, comme dans [Zah86].

2.2.2.4 Interprétation de la commande pour les éléments contractiles

La commande chimique modélisée par $u(t)$ doit rendre compte de l'activation de tout l'élément EC. Lorsque celui-ci est stimulé, le potentiel d'action le parcourt, conduisant à l'augmentation de la concentration en Calcium interne ; ainsi, la propagation du PA le long de EC donne naissance à un "front d'activation" dans EC.
On a défini $\bar{C}$ comme la concentration en Calcium cellulaire à partir de laquelle les ponts entrent dans le cycle attachement-détachement. Pour la "grosse" cellule qu'est EC, on note encore $C_a(t)$ sa concentration en Calcium totale, calculée en ramenant la concentration en calcium dans les cellules effectivement dépolarisées à l'instant t à l'ensemble des cellules dépolarisables constituant EC (on s'affranchit ainsi du caractère distribué). Il faut comparer $C_a(t)$ au seuil $\bar{C}$ pour déterminer l'instant

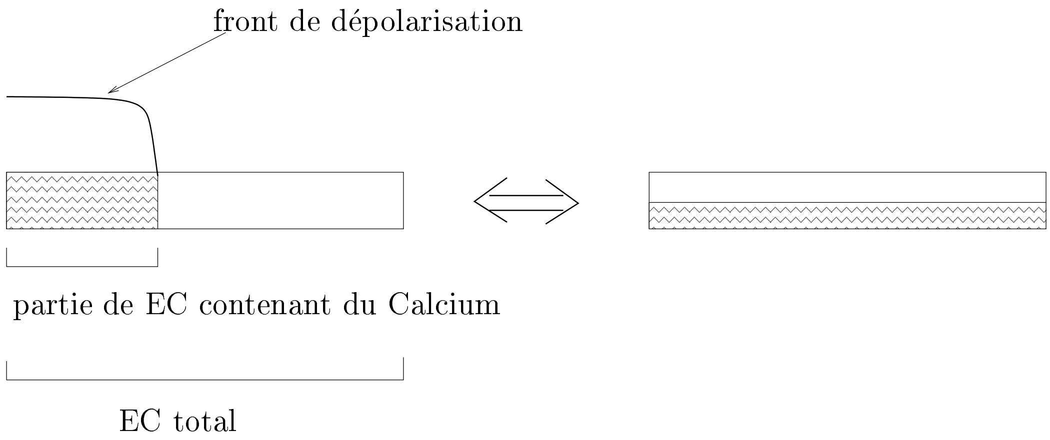


FIG. 2.10: *Modélisation du front d'activation dans EC*

d'entrée dans le cycle des ponts. Donc $|u(t)|_+$ s'écrit encore $k_{ATP}\mathbb{I}_{\{C_a(t)>\bar{C}\}}$.
Sur la figure 2.10, on a représenté l'hypothèse qui permet de passer à un modèle non distribué : à un instant donné, le potentiel d'action a parcouru une partie de EC, menant à l'augmentation de la quantité de calcium dans cette portion ; dans un milieu uniforme, ceci est équivalent à dire que l'ensemble de EC est activé, la quantité de Calcium étant en même proportion (donc diminuée en conséquence).
Dans une cellule la concentration en Calcium $[Ca^{2+}]_i$ atteint son maximum en 50 msec environ, et la force commence à augmenter 30 msec après le début de l'augmentation de $[Ca^{2+}]_i$. La concentration

seuil $\bar{C}$ est typiquement supérieure à $0.5\,\mu$mol l^{-1}.
Puisque le PA est la cause de l'augmentation de Calcium dans EC, pour un PA qui dépolarise tout EC en 50 msec, la concentration dans EC est maximale au bout de $50 + 50 = 100$ msec.

2.2.2.5 Récapitulatif et commentaires sur le modèle d'EC

À partir des calculs faits en [2.2.2] nous proposons comme modèle d'élément contractile EC le système d'équations (2.23) et (2.24), dans lequel k_c et σ_c sont des variables d'état et l'entrée est le couple $(\dot{\varepsilon}_c; u)$ (avec $u(t)$ pouvant prendre les valeurs de la figure 2.7). Nous verrons dans la section suivante que $\dot{\varepsilon}_c$ devient une variable d'état quand on précise le "contexte" d'utilisation de EC. Pour l'instant nous supposons que le taux de déformation de EC est connu.

$$\boxed{\left\{\begin{array}{llr} \dot{k}_c &= -\,(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\;k_c \;+\; k_0\;|u|_+ \quad , \quad k_c(0) = k_c^0 & (2.25a) \\ \\ \dot{\sigma}_c &= -\,(|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\;\sigma_c \;+\; k_c\,\dot{\varepsilon}_c \;+\; \sigma_0\;|u|_+ \quad , \quad \sigma_c(0) = \sigma_c^0 & (2.25b) \end{array}\right.} \qquad (2.25)$$

Avec $0 \leq k_c^0 < k_0$ et $0 \leq \sigma_c^0 < \sigma_0$.
Ce système se résout analytiquement :

$$\left\{\begin{array}{ll} k_c(t) &= k_c^0\, e^{-\int_0^t (|u|+|\dot{\varepsilon}_c|)(\tau)d\tau} + \displaystyle\int_0^t k_0 |u(\tau)|_+ e^{-\int_\tau^t (|u|+|\dot{\varepsilon}_c|)(\eta)d\eta}\, d\tau \\ \\ \sigma_c(t) &= \sigma_c^0\, e^{-\int_0^t (|u|+|\dot{\varepsilon}_c|)(\tau)d\tau} + \displaystyle\int_0^t \left[k_c\dot{\varepsilon}_c + \sigma_0 |u|_+\right](\tau) e^{-\int_\tau^t (|u|+|\dot{\varepsilon}_c|)(\eta)d\eta}\, d\tau \end{array}\right. \qquad (2.26)$$

Nous savons que u est un taux, donc nous posons $u = \dot{a}$. Le modèle (2.25) est de la classe des systèmes à hystérésis étudiés dans [BS95]. On peut en particulier voir la propriété de "rate independence" : en multipliant formellement par dt, il vient

$$\left\{\begin{array}{ll} dk_c &= -\,(|da| + |d\varepsilon_c|)\;k_c \;+\; k_0\;|da|_+ \\ \\ d\sigma_c &= -\,(|da| + |d\varepsilon_c|)\;\sigma_c \;+\; k_c\,d\varepsilon_c \;+\; \sigma_0\;|da|_+ \end{array}\right. \qquad (2.27)$$

où seules les variations des grandeurs interviennent, indépendamment de leur vitesse.
On introduit alors une nouvelle variable de "temps" s définie par

$$s = \int_0^t \left[|u(\tau)| + |\dot{\varepsilon}_c(\tau)|\right] d\tau \quad \text{soit} \quad ds = |da| + |d\varepsilon_c|$$

On a $\dot{s} = 0 \Rightarrow u = \dot{\varepsilon}_c = 0 \Rightarrow \dot{k}_c = \dot{\sigma}_c = 0$: on peut dater toutes les valeurs de k_c et σ_c avec la nouvelle variable s. Soient $\tilde{\sigma}_c(s) \stackrel{\triangle}{=} \sigma_c(t)$, $\tilde{\varepsilon}_c(s) \stackrel{\triangle}{=} \varepsilon_c(t)$, $\tilde{a}(s) \stackrel{\triangle}{=} a(t)$ les fonctions correspondantes.

Après avoir divisé par $\dot{s} = |u| + |\dot{\varepsilon}_c|$ dans (2.25), i.e. formellement par $|da| + |d\varepsilon_c|$ dans (2.27), on obtient

$$\left\{ \begin{array}{ll} \tilde{k}_c'(s) & = -\,\tilde{k}_c(s) \,+\, k_0\,\tilde{a}'(s) \\ \\ \tilde{\sigma}_c'(s) & = -\,\tilde{\sigma}_c(s) \,+\, \tilde{k}_c(s)\,\tilde{\varepsilon}_c'(s) \,+\, \sigma_0\,\tilde{a}'(s) \end{array} \right. \tag{2.28}$$

qui permet d'obtenir les formulations explicites de $\tilde{k}_c(s)$, de $\tilde{\sigma}_c(s)$, et donc (2.26).

2.2.3 Analyse qualitative du modèle

Le modèle d'élément actif (2.25) donne lieu à des comportements en contraction active ($u \geq 0$) que nous présentons en cinq propriétés. **NB** : la relaxation active ($u = -k_{RS}$) qu'il était indispensable de prendre en compte pour un modèle de l'activité complète du muscle, sera peu étudiée dans la suite de la thèse.
Dans cette partie, on considère $u \geq 0$, donc on peut remplacer $|u|$ par u dans (2.25), ce qui donne

$$\left\{ \begin{array}{llr} \dot{k}_c & = -\,(u + |\dot{\varepsilon}_c|)\;k_c \,+\, k_0\,u \quad , \quad k_c(0) = k_c^0 & (2.29a) \\ \\ \dot{\sigma}_c & = -\,(u + |\dot{\varepsilon}_c|)\;\sigma_c \,+\, k_c\,\dot{\varepsilon}_c \,+\, \sigma_0\,u \quad , \quad \sigma_c(0) = \sigma_c^0 & (2.29b) \end{array} \right. \tag{2.29}$$

- **Propriété 1 :** l'activité de contraction peut démarrer à partir du repos grâce à la commande chimique u.

- **Propriété 2 :** quand l'élément contractile EC est activé ($u = k_{ATP} > 0$), on a $k_c > 0$; quand il est non activé ($u = 0$), il tend à être librement extensible ($k_c \to 0$).

- **Propriété 3 :** en contraction, la raideur et la contrainte de EC sont bornées ; k_0 et σ_0 sont les valeurs maximales respectives.
  A fortiori, pour la contraction particulière isométrique de la fibre entière (voir la section suivante), σ_0 est la valeur maximale de σ_c, et c'est donc l'équivalent de P_0 dans la formule de Hill (1.2).

- **Propriété 4 :** EC présente le comportement de muscle souhaité : sous la commande u, l'élément contractile génère une force en même temps que sa longueur diminue. Plus précisément, à taux de raccourcissement donné, il existe une commande u positive qui fait passer la contrainte dans EC de 0 à une valeur prescrite dans $[0, \sigma_0[$.
  De plus, pendant la contraction, si $u \geq \dfrac{-k_0}{\sigma_0}\,(\dot{\varepsilon}_c)_{min}$, alors σ_c reste positive.

- **Propriété 5 :** le modèle proposé conduit à une expression de la vitesse de raccourcissement -(2.36)- comparable à la formule de Hill (1.2).

Démonstrations des propriétés :

Il s'agit de propriétés en contraction, donc nous supposons dans la suite $u \geq 0$.

Propriété 1 :
si on fait $\dot{\varepsilon}_c = 0$ dans (2.29) il vient :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \dot{k}_c & = (k_0 \; - \; k_c) \; u \\ \\ \dot{\sigma_c} & = (\sigma_0 \; - \; \sigma_c) \; u \end{array} \right. \tag{2.30}$$

Donc, avec $u = k_{ATP} > 0$, comme $0 \leq k_c^0 < k_0$ et $0 \leq \sigma_c^0 < \sigma_0$, on a k_c et σ_c croissantes.
Cette caractéristique est essentielle, et beaucoup des modèles intéressants, en termes de reproduction de comportements du muscle, ne l'intègrent pas (par exemple dans [MP74] : le modèle ne peut pas être simulé à partir du repos).

Propriété 2 :
quand EC est activé ($u > 0$), on voit avec (2.26) que $k_c > 0$. Quand EC est passif, i.e. quand la commande chimique est nulle, il doit être *mou* et n'opposer idéalement aucune *résistance* quand on tire dessus. On retrouve cette caractéristique unilatérale de EC en faisant $u = 0$ dans (2.29) :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \dot{k}_c & = - \; |\dot{\varepsilon}_c| \; k_c \\ \\ \dot{\sigma_c} & = - \; |\dot{\varepsilon}_c| \; \sigma_c \; + \; k_c \, \dot{\varepsilon}_c \end{array} \right. \tag{2.31}$$

Donc si $\displaystyle\int_0^{+\infty} |\dot{\varepsilon}_c(t)| \, dt = +\infty$, $k_c(t)$ et $\sigma_c(t)$ tendent vers 0.

Propriété 3 :
on impose que la vitesse de EC est négative : $sgn(\dot{\varepsilon}_c) = -1$.
Soient $\bar{k}_c$ et $\bar{\sigma}_c$ les valeurs à l'équilibre de k_c et σ_c. D'après (2.29), comme $\dot{\varepsilon}_c$ est négatif, on a

$$\left\{ \begin{array}{ll} \bar{k}_c & = k_0 \dfrac{u}{u - \dot{\varepsilon}_c} \\ \\ \bar{\sigma}_c & = \bar{k}_c \dfrac{\dot{\varepsilon}_c}{u - \dot{\varepsilon}_c} + \sigma_0 \dfrac{u}{u - \dot{\varepsilon}_c} \end{array} \right. \tag{2.32}$$

Soient $\bar{k}$ et $\bar{\sigma}$ les valeurs maximales de k_c et σ_c respectivement. Comme $\lim\limits_{u \to +\infty} \bar{k}_c = k_0$ et $\lim\limits_{u \to +\infty} \bar{\sigma}_c = \sigma_0$, on voit que $\bar{k}$ et $\bar{\sigma}$ vérifient $\bar{k} \geq k_0$ et $\bar{\sigma} \geq \sigma_0$.
D'autre part, si k_c atteint k_0, (2.29 a) devient $\dot{k}_c = k_0 \, \dot{\varepsilon}_c$, qui est négatif par hypothèse ; donc

$\bar{k} = k_0$. De même, si σ_c atteint σ_0, d'après (2.29 b), $\dot{\sigma_c} = (k_0 + \sigma_0)\ \dot{\varepsilon}_c$, donc $\bar{\sigma} = \sigma_0$.

Propriété 4 :
nous allons montrer que, connaissant le taux de déformation $\dot{\varepsilon}_c$, il existe un u tel que, partant de 0, σ_c atteint une valeur prescrite dans $[0, \sigma_0[$.
On vient de voir que les valeurs maximales prises par k_c et σ_c sont respectivement k_0 et σ_0. Donc les valeurs de σ_c dans l'intervalle $[0, \sigma_0[$ sont atteignables avec u fini, pour t assez grand. On considère $\dot{\varepsilon}_c < 0$ constant et u constant ; on pose $X = \dfrac{u}{\dot{\varepsilon}_c}$. D'après (2.32), on a $\bar{\sigma}_c = \dfrac{X}{X-1}\left(\sigma_0 + \dfrac{k_0}{X-1}\right)$, i.e. :

$$X^2 + X\,\frac{k_0 - \sigma_0 + 2\bar{\sigma}_c}{\sigma_0 - \bar{\sigma}_c} - \frac{\bar{\sigma}_c}{\sigma_0 - \bar{\sigma}_c} = 0 \tag{2.33}$$

Comme $k_0 > \sigma_0$ et $\sigma_0 - \bar{\sigma}_c > 0$, (2.33) a deux solutions réelles de signe opposé ; soit X_1 la racine négative, notée comme une fonction de $\bar{\sigma}_c$:

$$X_1(\bar{\sigma}_c) = \frac{1}{2}\,\frac{-k_0 + \sigma_0 - 2\bar{\sigma}_c}{\sigma_0 - \bar{\sigma}_c} - \frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{k_0 - \sigma_0 + 2\bar{\sigma}_c}{\sigma_0 - \bar{\sigma}_c}\right)^2 + 4\frac{\bar{\sigma}_c}{\sigma_0 - \bar{\sigma}_c}} \tag{2.34}$$

Alors la valeur de u qui permet à σ_c d'atteindre $\bar{\sigma}_c$ est $u(\sigma_c) \stackrel{\triangle}{=} \dot{\varepsilon}_c X_1(\bar{\sigma}_c)$.

Inversement, à u et $\dot{\varepsilon}_c < 0$ constantes données, la valeur atteinte par σ_c est $\bar{\sigma}_c$ donnée par (2.32).

Montrons maintenant une condition large assurant que σ_c reste positif :
supposons que σ_c atteigne 0, alors d'après (2.29)

$$\dot{\sigma}_c|_{\sigma_c=0} = k_c\dot{\varepsilon}_c + \sigma_0 u$$

dont la valeur minimale est $k_0\,(\dot{\varepsilon}_c)_{min} + \sigma_0 u$; si elle est positive, on est donc assuré que $\sigma_c|_{\sigma_c=0}$ n'est pas décroissante.
Propriété 5 :
on considère la contraction isotonique : la contrainte σ_c est dans ce cas connue et constante ($\dot{\sigma}_c = 0$), et on n'impose plus que le signe de la vitesse de EC, $\dot{\varepsilon}_c < 0$; la commande u est par ailleurs connue. Alors (2.29 b) donne

$$\dot{\varepsilon}_c(t) = \frac{\sigma_c - \sigma_0}{\sigma_c + k_c(t)}\,u \tag{2.35}$$

On note v l'amplitude de la vitesse de raccourcissement de EC ; d'après (2.35) on a :

$$v(t) = l_{c0}\,\frac{\sigma_0 - \sigma_c}{\sigma_c + k_c(t)}\,u \tag{2.36}$$

D'autre part, en éliminant $\dot{\varepsilon}_c$ entre (2.29 a) et (2.29 b), on trouve que k_c est solution de l'équation différentielle (2.37) :

$$\dot{k_c} = -\frac{u}{k_c + \sigma_c}\,(k_c - k_{c_1})\,(k_c - k_{c_2}) \tag{2.37}$$

où $k_{c_{1,2}} = \dfrac{1}{2}\left(k_0 - \sigma_0 \pm \sqrt{(k_0-\sigma_0)^2 + 4k_0\sigma_c}\right)$, avec $k_{c_1} < 0$ et $k_{c_2} > 0$.
Ainsi, étant donnée la contrainte σ_c imposée au muscle, il existe une raideur $k_c(t)$ et un taux de déformation $\dot{\varepsilon}_c(t)$ qui évoluent au cours du temps pour assurer l'équilibre de σ_c. Partant de $k_c(0)$ positif ou nul et inférieur à k_{c_2}, k_c croît jusqu'à atteindre k_{c_2}, donc la valeur maximale de $v(t)$ est atteinte en $t = 0$:

$$\max_t \; v(t) = v(0) = l_{c_0} \frac{\sigma_0 - \sigma_c}{\sigma_c + k_c(0)}\, u \tag{2.38}$$

L'expression (2.38) est à comparer avec l'équation de Hill du muscle (1.2).
Dans (2.36) on met en évidence le terme d'activation u du muscle ; de plus, comme v est une fonction décroissante de σ_c, elle est maximale pour une charge imposée nulle.
Soit $v_{\max} = \max_{\sigma_c} \; v(0)$. En prenant $u = k_{ATP}$, on a :

$$v_{\max} = l_{c_0} \frac{\sigma_0}{k_c(0)}\, k_{ATP} \tag{2.39}$$

Or, nous avons vu dans la partie [1.1.2] que $v_{\max}$ est liée à l'activité ATPasique du complexe Actine-Myosine, représenté ici par k_{ATP}.

2.3 Modèle de la fibre musculaire entière

Pour les raisons exposées dans la partie [2.1.2], nous adoptons le modèle rhéologique de Hill-Maxwell, representé dans la figure 2.5, où nous précisons que EC est un ressort actif par une flèche symbolisant l'entrée chimique. Il reste à modéliser les ressorts passifs que sont EP et ES.

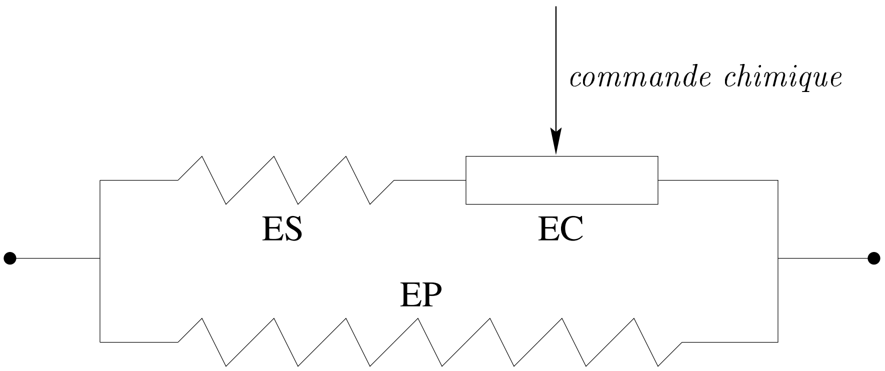


FIG. 2.11: *Modèle de Hill-Maxwell du muscle et particularisation de l'élément actif*

2.3.1 Introduction de l'élément série et conséquences

Comme nous l'avons déjà souligné, ES explique la possible déformation interne du muscle, et il est difficilement accessible à la mesure. Certaines études expérimentales montrent que ES a une relation contrainte-déformation du type $\dfrac{d\sigma}{d\varepsilon} = k\sigma + c$, où c est souvent négligé ([DE82]).
Dans un premier temps, pour ne pas complexifier davantage le modèle complet du muscle sans nécessité liée à l'utilisation, nous supposons que ES est un ressort linéaire de raideur k_s :

$$\sigma_s = k_s \varepsilon_s$$

Le montage série impose la relation suivante entre les différentes déformations :

$$\varepsilon_s = \frac{l_0}{l_{s0}}\,\varepsilon - \frac{l_{c0}}{l_{s0}}\,\varepsilon_c\ , \tag{2.40}$$

ainsi que l'égalité des contraintes dans EC et dans ES :

$$\sigma_c = k_s\,\frac{l_0}{l_{s0}}\,\varepsilon - k_s\,\frac{l_{c0}}{l_{s0}}\,\varepsilon_c \tag{2.41}$$

Si la longueur totale de la fibre $l_0\,\varepsilon$ est connue, le système (2.25) devient le système (2.42), qui est algébrique et différentiel :

$$\left\{\begin{array}{lll} \dot{k}_c &= -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ k_c\ +\ k_0\ |u|_+ \quad , \quad k_c(0) = 0 & (2.42a) \\[2ex] \dot{\sigma_c} &= -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ \sigma_c\ +\ k_c\,\dot{\varepsilon}_c\ +\ \sigma_0\ |u|_+ \quad , \quad \sigma_c(0) = 0 & (2.42b) \\[2ex] & l_{s0}\,\sigma_c + k_s l_{c0}\,\varepsilon_c = k_s l_0\,\varepsilon & (2.42c) \end{array}\right. \tag{2.42}$$

Les comportements intéressants de (2.42) sont résumés par les propriétés suivantes :

- **Propriété 6 :** la charge maximale en contraction isométrique dépend du support temporel de $u > 0$, i.e. de la durée de l'activation. Pour une activation suffisamment longue, elle vaut σ_0.
- **Propriété 7 :** en contraction isotonique, la vitesse de raccourcissement de la fibre entière est donnée par (2.36).

Démonstrations :
On suppose $u \geq 0$.

Propriété 6 : en contraction isométrique, ε est par définition constant ; on dérive (2.42 c) par rapport au temps, ce qui donne, en posant $\kappa = \dfrac{l_{s_0}}{l_{c_0} k_s}$:

$$\dot{\varepsilon}_c = -\,\kappa \dot{\sigma}_c \tag{2.43}$$

En $t = 0$, comme $k_c(0) = \sigma_c(0) = 0$, (2.42) devient

$$\left\{\begin{array}{ll} \dot{k}_c & = k_0\, u \\ \dot{\sigma}_c & = \sigma_0\, u \\ \dot{\varepsilon}_c & = -\,\kappa \dot{\sigma}_c \end{array}\right. \tag{2.44}$$

Ainsi, u étant positive strictement, $\dot{k}_c > 0$, $\dot{\sigma}_c > 0$, d'où $\dot{\varepsilon}_c(0) < 0$. Initialement on est donc en contraction et la force augmente.
Tant que $\dot{\sigma}_c > 0$, l'équation (2.42 b) devient

$$\dot{\sigma}_c\, [1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)] = u\,(\sigma_0 - \sigma_c)$$

La raideur k_c étant elle aussi croissante à partir d'une valeur nulle, le terme $1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)$ ne peut pas être nul, donc finalement

$$\left\{\begin{array}{lll} \dot{k}_c & = -\,u\, \dfrac{\sigma_0 - \sigma_c}{1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)}\, \kappa\, k_c + u(k_0 - k_c) & , \quad k_c(0) = 0 \\ & & \\ \dot{\sigma}_c & = u\, \dfrac{\sigma_0 - \sigma_c}{1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)} & , \quad \sigma_c(0) = 0 \end{array}\right. \tag{2.45}$$

Et $\dot{\varepsilon}_c$ et $\dot{\sigma}_c$ sont bien de signe contraire en contraction isométrique (équation (2.43)).
Vues les expressions respectives de k_0 et σ_0, on a $k_0 \gg \sigma_0$, et comme σ_c croît moins vite que k_c, plus $\kappa\,(\sigma_c + k_c)$ est grand devant 1, plus σ_c croît lentement. Donc, pour que σ_c atteigne une valeur prescrite, le support temporel de $u > 0$ peut être d'autant plus court que $\kappa\,(\sigma_c + k_c)$ est plus petit devant 1, ce qui peut être assuré par k_s grand (i.e. ES rigide).
À la limite, si $\kappa k_c \simeq 0$ (ce qui entraîne $\kappa \sigma_c \simeq 0$), alors

$$\left\{\begin{array}{lll} \dot{k}_c & \simeq u\,(k_0 - k_c) & , \quad k_c(0) = 0 \\ & & \\ \dot{\sigma}_c & \simeq u\,(\sigma_0 - \sigma_c) & , \quad \sigma_c(0) = 0 \end{array}\right.$$

Propriété 7 : en contraction isotonique d'après (2.41) la vitesse de déformation de EC est, à un facteur près, celle de la fibre entière :

$$\dot{\varepsilon} = \frac{l_{c0}}{l_0}\, \dot{\varepsilon}_c \quad \text{i.e.} \quad \dot{l} = \dot{l}_c \tag{2.46}$$

2.3.2 Loi de comportement des éléments passifs parallèles

Nous avons vu que le ressort parallèle EP rend compte d'une force totale augmentée pour de grandes déformations ; nous nous reférons notemment à [MP73] pour proposer une caractéristique contrainte-déformation de type exponentiel :

$$\frac{d\sigma_p}{d\varepsilon} = k_{p_1}\sigma_p + k_{p_2} \tag{2.47}$$

Remarque : ce modèle de l'élément passif se déduit de (2.25) en faisant $u = 0$ (passivité) et k_c constant.

On pose que la contrainte σ_p est nulle pour une déformation nulle, alors on a

$$\sigma_p = \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}}\left(e^{k_{p_1}\varepsilon} - 1\right) \tag{2.48}$$

2.3.3 Modifications possibles du modèle

Les paramètres k_0 et σ_0, valeurs limites de la raideur et de la contrainte en contraction, rendent compte des limitations physiques du muscle. Ils dépendent entre autres de la densité volumique de paires μ que l'on a supposée constante jusqu'à présent. C'est le nombre de ponts potentiellement formables, i.e disponibles pour se lier, qui peut en fait varier en fonction de grandeurs telles que la longueur de la fibre, la concentration en Calcium...

2.3.3.1 Variation du nombre de paires avec la précharge

On a vu que le nombre de paires potentielles dépend de la longueur de recouvrement des deux filaments, ce que l'on peut modéliser par μ fonction de la déformation de EC. Cependant, comme ceci vise à reproduire la loi de Starling de dépendance de la force en la longueur initiale du muscle (avant l'entrée en contraction active), on préfère une dépendence de μ en la déformation totale de la fibre, i.e. pas uniquement en la déformation de EC : $\mu(\varepsilon)$.
Dans les expressions de k_c et de σ_c du tableau 2.1, on remplace k_0 et σ_0 respectivement par :

$$k_0(\varepsilon) = k{s_0}^2\,\mu(\varepsilon) \quad \text{et} \quad \sigma_0(\varepsilon) = \frac{1}{2}khs_0\,\mu(\varepsilon)$$

D'où

$$\dot{k}_c = k_0(\varepsilon)\dot{M}_0 + \dot{\varepsilon}k_0'(\varepsilon)\,M_0 = k_0(\varepsilon)\dot{M}_0 + \dot{\varepsilon}k_0(\varepsilon)\,\frac{\mu'(\varepsilon)}{\mu(\varepsilon)}\,M_0$$

et

$$\dot{\sigma}_c = \frac{1}{2}\sigma_0(\varepsilon)\dot{M}_1 + \dot{\varepsilon}\frac{1}{2}\sigma_0'(\varepsilon)\,M_1 = \frac{1}{2}\sigma_0(\varepsilon)\dot{M}_1 + \dot{\varepsilon}\frac{1}{2}\sigma_0(\varepsilon)\,\frac{\mu'(\varepsilon)}{\mu(\varepsilon)}\,M_1$$

Donc les équations différentielles (2.23) et (2.24) deviennent :

$$\dot{k}_c = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ k_c\ + \dot{\varepsilon}\,\frac{\mu'(\varepsilon)}{\mu(\varepsilon)}\,k_c\ +\ k_0(\varepsilon)\ |u|_+$$

$$\dot{\sigma_c} = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ \sigma_c + k_c\,\dot{\varepsilon}_c\ \ + \dot{\varepsilon}\,\frac{\mu'(\varepsilon)}{\mu(\varepsilon)}\,\sigma_c\ +\ \sigma_0(\varepsilon)\ |u|_+$$

Un choix pertinent pour $\mu(\varepsilon)$ est une fonction croissante, par exemple affine puis constante au-delà d'un seuil.

Conséquences sur le comportement qualitatif
En contraction isométrique, la longeur initiale est $l(0) = l_0\,(1 + \varepsilon(0))$, et par définition $\dot{\varepsilon} = 0$. Donc si $\mu(\varepsilon)$ est croissante, alors pendant une telle contraction la contrainte maximale est d'autant plus grande que $l(0)$ est grande.

2.3.3.2 Variation du nombre de paires avec la concentration en Calcium

Le Calcium fixé sur la troponine libère le site réservé à la myosine, donc plus il y a de calcium dans EC plus il y a de paires disponibles pour former des ponts, ce que l'on peut modéliser par μ fonction croissante de C_a. Si on la note $\mu(C_a)$, des calculs comparables à ceux de la partie [2.3.3.1] donnent :

$$\dot{k}_c = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ k_c\ + \dot{C}_a\,\frac{\mu'(C_a)}{\mu(C_a)}\,k_c\ +\ k_0(C_a)\ |u|_+$$

$$\dot{\sigma_c} = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ \sigma_c + k_c\,\dot{\varepsilon}_c\ \ + \dot{C}_a\,\frac{\mu'(C_a)}{\mu(C_a)}\,\sigma_c\ +\ \sigma_0(C_a)\ |u|_+$$

avec cette fois

$$k_0(C_a) = k{s_0}^2\,\mu(C_a) \quad \text{et} \quad \sigma_0(C_a) = \frac{1}{2}khs_0\,\mu(C_a)$$

Conséquences
Si on prend ce mécanisme en compte, la contrainte maximale atteinte en contraction varie au cours du temps parce que $[Ca^{2+}]$ varie pendant les 100 premières msec de l'activation.
De plus, $\mu(C_a)$ peut dépendre de la déformation, par l'intermédiaire de la sensibilité au Calcium (concentration nécessaire pour saturer la troponine).

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons considéré la structure du muscle à l'échelle des ponts Actine-Myosine, cette fois-ci sous l'angle de la modélisation, avec le modèle de Huxley du filament glissant. Puis nous avons rapproché ce modèle du cycle ATP décrit dans le chapitre 1 ; on a pu établir une

correspondance entre les deux en ne considérant que la dynamique la plus lente du cycle ATP. Ceci nous a permis de proposer des fréquences d'attachement et de détachement des ponts les plus simples possible, qui aient par ailleurs une interprétation chimique (activité ATPasique de la myosine) et mécanique (vitesse de déformation de l'élément contractile).
Alors, à partir de l'expression des deux premiers moments de la distribution des ponts, nous avons obtenu deux équations différentielles ordinaires couplées, définissant la raideur et la contrainte instantanées du sarcomère. Puis, en considérant que l'élément macroscopique contractile, EC, est une mise en série de sarcomères, ce formalisme a été étendu à l'échelle du muscle. Ce modèle a des propriétés qui en font un bon candidat pour être un modèle de muscle (mise en évidence d'une commande reliée à la chimie, comportement en contraction isotonique proche des observations de Hill,...).
Enfin, nous avons modélisé les deux éléments passifs aboutissant à un modèle de Hill-Maxwell, rendant possibles les contraction et relaxation isométriques et expliquant une force importante quand le muscle est étiré mais pas activé.

Il s'agit maintenant de proposer, sur cette base de modèle de muscle actif, un modèle de cœur pompant dans le système vasculaire.

Chapitre 3

Proposition d'un modèle du système cardio-vasculaire

Ce chapitre exploite le modèle de muscle exposé dans le chapitre 2. Il s'agit d'abord de définir un modèle simple pour le ventricule : un cylindre dont l'épaisseur est formée de l'enroulement de fibres musclaires, qui se déforme uniquement suivant sa circonférence. Nous sommes alors en mesure de proposer une relation entre la contrainte dans les fibres, le volume et la pression intra-ventriculaires. En plus du modèle de comportement des fibres cardiaques, nous prenons en compte la dynamique liée à la masse des tissus. Le modèle de cœur finalement construit est un ensemble de deux cylindres identiques, ventricules gauche et droit [3.1].
Dans une seconde partie, nous insérons le modèle de cœur dans le reste de la circulation, constitué de quatre compartiments, chacun d'entre eux étant représenté par une capacité [3.2].
Nous pouvons finalement proposer un modèle de la circulation du sang, activée par un terme de commande chimique. Certaines perturbations, telles que la respiration et le passage du clinostatisme à l'orthostatisme, sont également modélisées [3.3].

3.1 Modèle de cœur

Dans cette partie nous proposons une façon de passer du modèle en contrainte-déformation (σ, ε) pour le muscle à celui en pression-volume pour le ventricule.

3.1.1 Le modèle de muscle appliqué au ventricule cardiaque

On modélise le ventricule par un cylindre épais et creux, formé par l'enroulement des fibres en anneaux concentriques. Ce modèle est une approximation grossière du ventricule gauche, et encore davantage du droit. Neanmoins, cette hypothèse sur l'enroulement des fibres est en partie validée par l'observation ; par exemple, dans [Hou90], on observe que "les fibres myocardiques circulaires sont de loin les plus nombreuses".

3.1.1.1 Passage du modèle de fibre 1D à un modèle de muscle épais

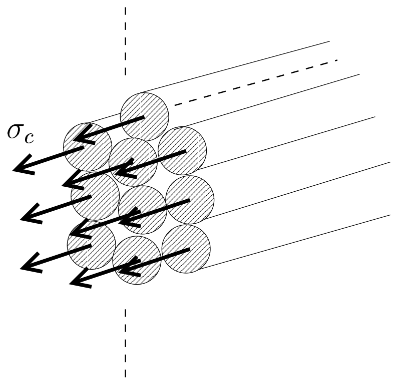


FIG. 3.1: *Structure de l'épaisseur de la paroi*

On suppose que l'épaisseur de la paroi est constituée de fibres musculaires parallèles. Il est naturel de sommer les forces dues à chaque sarcomère en parallèle, à rapporter à une surface qui est la somme des surfaces d'un sarcomère. Ainsi, la contrainte est la même que pour un sarcomère "géant", et en tout point de la surface totale.
On imagine que les fibres s'enroulent et se referment sur elles-mêmes le long d'une génératrice du cylindre. Avec ce modèle, le cylindre ne peut se déformer que suivant sa circonférence, gardant une hauteur H_0 constante.
Conséquence importante : les phases isovolumiques sont alors également isométriques.
On fait l'hypothèse que la déformation est uniforme dans le ventricule.

Soient e l'épaisseur, r, V et r_e, V_e les rayons, volumes respectivement intérieur et extérieur. On note e_0, r_0, V_0, r_{e_0} et V_{e_0} les mêmes grandeurs au repos. L'incompressibilité du matériau muscle s'exprime par :

$$V_e - V = V_{e_0} - V_0 \quad \text{i.e. (hypothèse d'une hauteur constante)} \quad r_e^2 - r^2 = r_{e_0}^2 - r_0^2$$

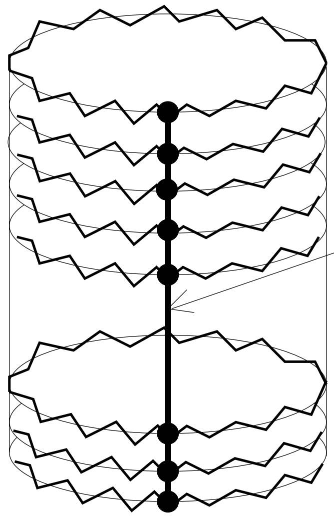


FIG. 3.2: *Schéma de l'enroulement des fibres se rejoignant sur une même génératrice*

On fait l'hypothèse d'une épaisseur fine pour toutes les déformations étudiées : $r_e^2 - r^2 \simeq 2e\,r$. Alors l'hypothèse d'incompressibilité donne $r\,e = r_0\,e_0$, soit en fonction des volumes intérieurs :

$$e\sqrt{V} = e_0\sqrt{V_0} \tag{3.1}$$

Étant donnée l'hypothèse d'un seul degré de liberté pour la déformation du ventricule, la déformation de la fibre ε est telle que

$$\varepsilon = \frac{r - r_0}{r_0} = \frac{\sqrt{V} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}} \tag{3.2}$$

3.1.1.2 Comportement des éléments parallèles

On reprend l'équation (2.48) dans laquelle on remplace ε par son expression en fonction de V, il vient :

$$\sigma_p = \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}}\left(e^{k_{p_1}\left(\sqrt{\frac{V}{V_0}}-1\right)} - 1\right) \tag{3.3}$$

3.1.1.3 Relation entre la contrainte dans les fibres et la pression

Soient ρ la masse volumique du muscle, v_r la vitesse de la paroi dans la direction radiale. D'après [Bac77], l'équation de la dynamique appliquée à un petit élément de paroi, et projetée dans la direction radiale donne

$$\frac{\partial}{\partial r}(r\sigma_r) - \sigma_\theta = \rho r\frac{\partial v_r}{\partial t} \tag{3.4}$$

en négligeant les contraintes de cisaillement, les moments de flexion, les effets de la gravitation. D'autre part, en négligeant le terme de viscosité due au contact avec le fluide dans la direction

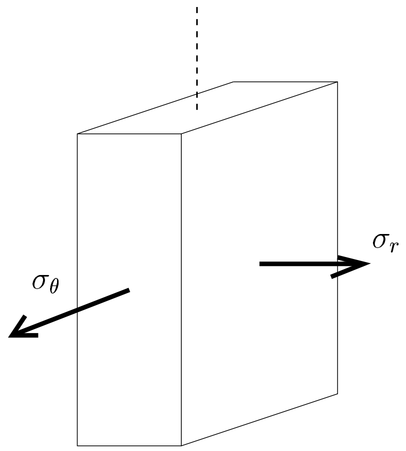


FIG. 3.3: *Représentation des contraintes dans les directions circonférentielle (σ_θ) et radiale (σ_r)*

radiale, on a :

$$\sigma_r = -p \tag{3.5}$$

Comme dans [Bac77], on intègre (3.4) dans la direction radiale à travers l'épaisseur de la paroi, en considérant que σ_θ et $\dfrac{\partial v_r}{\partial t}$ ne dépendent pas de r et que ρ est constante :

$$-r_e p_e + rp - \sigma_\theta e = \rho \frac{\partial v_r}{\partial t} \frac{1}{2} \left(r_e^2 - r^2\right)$$

Sous l'hypothèse d'épaisseur fine, et en ne considérant que la pression interne p, on obtient finalement (3.6) que l'on qualifie d'équation de Laplace dynamique :

$$rp - \sigma_\theta e = \rho e \frac{\partial v_r}{\partial t} r \tag{3.6}$$

Back étudie l'importance de l'accélération dans les changements de pression et de flux dans les cavités cardiaques, et déduit de mesures réelles que ce terme n'est pas important dans l'équilibre des forces appliquées à la paroi.
Dans la suite, nous négligeons donc le terme d'accéleration radiale dans (3.6), qui devient

$$rp = \sigma_\theta e \tag{3.7}$$

On remplace e et r par leur expression en fonction des volumes (3.1) et (3.2) ; puis, comme $\sigma_\theta = \sigma_c + \sigma_p$, il vient :

$$\boxed{p(V, \sigma_c) = \frac{e_0}{r_0} \frac{V_0}{V} \left[\sigma_c + \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}} \left(e^{k_{p_1}\left(\sqrt{\frac{V}{V_0}}-1\right)} - 1\right)\right]} \tag{3.8}$$

On suppose ainsi que la pression sur les parois du ventricule est la seule charge du cœur ; ce choix est criticable pour le VD, pour lequel la contraction du VG représente sûrement une force extérieure non négligeable :

Prise en compte possible de l'interaction ventriculaire :

Les deux ventricules sont en réalité accolés, ce qui peut être représenté par le schéma de la figure 3.4 en gardant les modèles de cylindres. On note $2\,\alpha$ l'angle du secteur défini par les génératrices

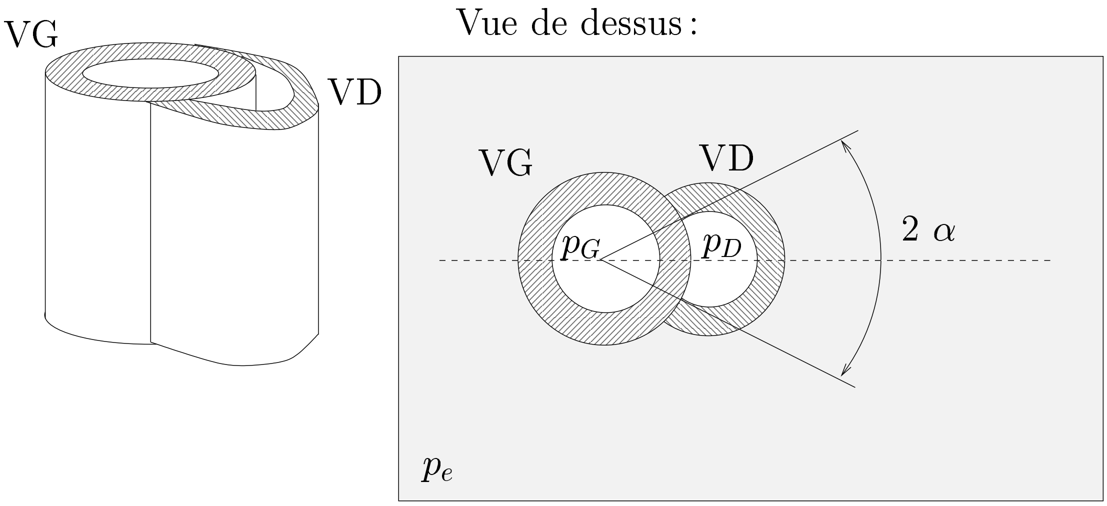


FIG. 3.4: *Interaction entre les deux ventricules*

communes aux deux ventricules. Considérons le VG :

- pour $\theta \notin [-\alpha, \alpha]$, la pression extérieure est p_e
- pour $\theta \in [-\alpha, \alpha]$, la pression extérieure est p_D

À cause de cette variation de pressions extérieures, la contrainte dans la paroi ne peut pas être considérée comme homogène ; cependant, comme extension directe de ce qui précède, on considère que σ_θ est la valeur moyenne de la contrainte dans la paroi. De même, on doit considérer une valeur moyenne de la pression extérieure, que l'on note p_{eD} : il est raisonnable en première approximation de considérer une moyenne pondérée des pressions extérieures, en faisant intervenir le ratio des surfaces en contact avec p_e d'une part, et p_D d'autre part.

Ainsi, comme dans [MR79], on propose :

$$p_{eD} = f_\alpha\, p_D + (1 - f_\alpha)\, p_e$$

avec f_α le pourcentage de surface du VG qui est en contact avec le VD.

Alors dans l'équation $-r_e p_e + r_G p_G - \sigma_{\theta_G} e_G = 0$, on remplace p_e par p_{eD}, ce qui donne :

$$-r_e\left[f_\alpha\, p_D + (1 - f_\alpha)\, p_e\right] + r_G p_G - \sigma_{\theta_G} e_G = 0 \quad \text{où} \quad 0 \le f_\alpha \le 1$$

$f_\alpha = 0$ correspond au cas où les deux ventricules sont disjoints.
On a donc

$$p_G = \frac{e_G}{r_G}\sigma_{\theta_G} + \left(1 + \frac{e_G}{r_G}\right)\left[f_\alpha\, p_D + (1 - f_\alpha)\, p_e\right] \tag{3.9}$$

Si l'on considère le VD, on a cette fois-ci

- pour $\theta \notin [-\alpha, \alpha]$, la pression extérieure est p_e
- pour $\theta \in [-\alpha, \alpha]$, la pression extérieure est p_G

Les calculs sont normalement plus complexes, car le VD ne peut plus être assimilé à un cylindre. Cependant, en considérant que (3.7) reste valide, et que le même ratio f_α intervient, on a :

$$p_D = \frac{e_D}{r_D}\sigma_{\theta_D} + \left(1 + \frac{e_D}{r_D}\right)\left[f_\alpha\, p_G + (1 - f_\alpha)\, p_e\right] \tag{3.10}$$

Dans la suite, on considère $p_e = 0$. On a donc :

$$\left\{\begin{array}{ll} p_G & = \dfrac{e_G}{r_G}\sigma_{\theta_G} + \left(1 + \dfrac{e_G}{r_G}\right) f_\alpha\, p_D \\ & \\ p_D & = \dfrac{e_D}{r_D}\sigma_{\theta_D} + \left(1 + \dfrac{e_D}{r_D}\right) f_\alpha\, p_G \end{array}\right.$$

On a finalement

$$\left\{\begin{array}{ll} p_G & = \left[1 - f_\alpha^2\left(1 + \dfrac{e_G}{r_G}\right)\left(1 + \dfrac{e_D}{r_D}\right)\right]^{-1} \left[\dfrac{e_G}{r_G}\sigma_{\theta_G} + \dfrac{e_D}{r_D}\left(1 + \dfrac{e_G}{r_G}\right) f_\alpha\right] \\ & \\ p_D & = \left[1 - f_\alpha^2\left(1 + \dfrac{e_G}{r_G}\right)\left(1 + \dfrac{e_D}{r_D}\right)\right]^{-1} \left[\dfrac{e_D}{r_D}\sigma_{\theta_D} + \dfrac{e_G}{r_G}\left(1 + \dfrac{e_D}{r_D}\right) f_\alpha\right] \end{array}\right. \tag{3.11}$$

Ainsi, pour $f = 0$, on retrouve l'expression de la pression établi en considérant les ventricules découplés : pour $f > 0$, la pression effective est plus grande, ce qui est conforme à ce qu'on attendait.

Nous avons négligé le terme d'accélération de la paroi dans la direction radiale ; nous allons écrire à présent le bilan des forces dans la direction tangentielle des fibres.

3.1.2 Modélisation de l'accélération de la paroi

La masse équivalente pour une fibre élémentaire circonférentielle est $m = \rho\mathcal{A}l = \rho\mathcal{A}_0 l_0$, en la supposant incompressible. On imagine cette masse entièrement localisée entre les deux ressorts ES et EC, supposés, eux, sans masse. On fait l'hypothèse que m n'a pas d'épaisseur, de telle sorte que la longeur totale de la fibre est encore la somme des longueurs respectives de EC et de ES. On oriente

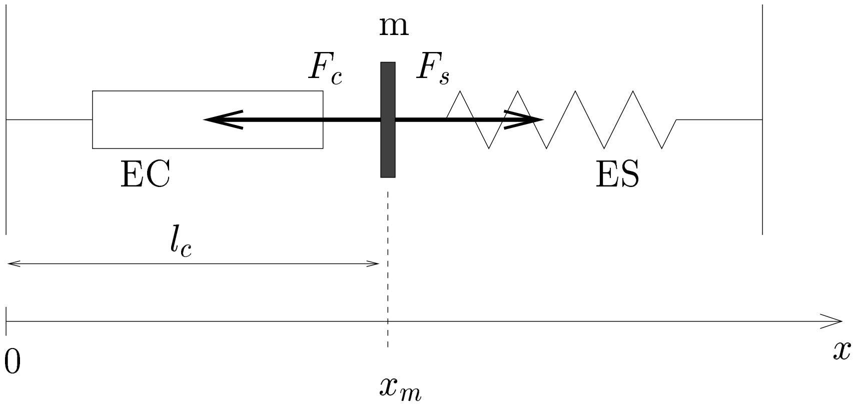


FIG. 3.5: *Ajout de la masse du muscle dans le modèle de Hill*

le système comme le montre la figure 3.5. Les éléments EC et ES exercent sur m respectivement les forces $\vec{F_c}$ et $\vec{F_s}$. De plus cette masse se séplace dans un milieu visqueux (collagène, contact du sang), donc on introduit une force de frottement en $-\lambda\dot{x}_m$. Alors la loi fondamentale de la dynamique appliquée à m donne :

$$m\,\vec{\ddot{x}_m}=\vec{F_c}+\vec{F_s}-\lambda\,\vec{\dot{x}_m} \tag{3.12}$$

On inscrit ici les relations algébriques : la force développée par EC doit conduire à son raccourcissement, i.e. déplacer m vers 0 ; on pose donc que $\overline{F}_c$ et x_m sont de signe opposé, alors que $\overline{F}_s$ est du signe de x_m. Donc en projection sur $\left[0,\vec{x}\right)$, l'équation (3.12) devient

$$m\ddot{x}_m=-F_c+F_s-\lambda\dot{x}_m$$

On rapporte tout à l'aire $\mathcal{A}_0$, et l'on pose $M=\dfrac{m}{A_0}=\rho\,l_0$; comme $\dot{x}_m=l_{c_0}\,\dot{\varepsilon}_c$, il vient

$$M\,l_{c_0}\,\ddot{\varepsilon}_c=-\sigma_c+\sigma_s-\frac{\lambda l_{c_0}}{\mathcal{A}_0}\,\dot{\varepsilon}_c \tag{3.13}$$

Sous l'hypothèse de ES linéaire, on remplace σ_s par $k_s\varepsilon_s$ où ε_s est donné par (2.40) : $\varepsilon_s=\dfrac{l_0}{l_{s_0}}\,\varepsilon-\dfrac{l_{c_0}}{l_{s_0}}\,\varepsilon_c$.
On a finalement :

$$\ddot{\varepsilon}_c+2\zeta\omega\,\dot{\varepsilon}_c+\omega^2\,\varepsilon_c=-\alpha\,\sigma_c+\beta\,\varepsilon \tag{3.14}$$

où $\zeta,\omega,\alpha,\beta$ sont donc reliés aux paramètres physiques caractérisant la fibre comme suit :

$$2\zeta\omega=\frac{\lambda}{\rho\,l_0\,\mathcal{A}_0}\quad;\quad\omega^2=\frac{1}{l_{s_0}}\,\frac{k_s}{\rho\,l_0}\quad;\quad\alpha=\frac{1}{l_{c_0}}\,\frac{1}{\rho\,l_0}\quad;\quad\beta=\frac{1}{l_{s_0}}\,\frac{1}{l_{c_0}}\,\frac{k_s}{\rho} \tag{3.15}$$

En remplaçant ε par son expression en fonction de V (3.2), l'équation (3.14) s'écrit :

$$\boxed{\ddot{\varepsilon}_c+2\zeta\omega\,\dot{\varepsilon}_c+\omega^2\,\varepsilon_c=-\alpha\,\sigma_c+\beta\,\frac{\sqrt{V}-\sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}}} \tag{3.16}$$

À présent, le système dynamique composé de (2.25) et (3.16) est résolu par rapport aux dérivées, donc simulable, et s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{X} & = \mathcal{F}(X, V, u(t)) \\ X(0) & = X_0 \end{cases} \tag{3.17}$$

Où X est le vecteur d'état $(k_c \;\; \sigma_c \;\; \varepsilon_c \;\; \dot{\varepsilon}_c)^T$.
Par exemple, si l'on veut simuler la contraction isovolumique, il suffit de connaître le volume télédiastolique V_{TD} et les valeurs initiales X du vecteur d'état, par exemple : $k_c(0) = 0$, $\sigma_c(0) = 0$, $\dot{\varepsilon}_c(0) = 0$, et

$$\varepsilon_c(0) = \frac{\beta}{\omega^2} \frac{\sqrt{V_{TD}} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}} \tag{3.18}$$

pour avoir une accélération $\ddot{\varepsilon}_c$ initialement nulle.
Remarque : on trouve dans [FI98] plusieurs références à des travaux rapportant des mesures d'oscillations des muscles cardiaque et squelettique, pour des concentrations de Calcium intracellulaires moyennes (entre celle imposant la relaxation des sarcomères et celle menant à la contraction). Les auteurs de [FI98] montrent que pour des filaments sans protéines régulatrices (tropomyosine et troponine, voir le chapitre 1), en présence des produits de l'hydrolyse de l'ATP, de telles oscillations continuent d'avoir lieu.
Nous retiendrons de ces travaux que l'accélération de fibres musculaires isolées peut être mesurée. En ce qui concerne la paroi du cœur, nous nous référons aux mesures faites par le capteur accompagnant la sonde de stimulation BEST, disponibles pour le ventricule droit.

3.2 Couplage du cœur et de la circulation

3.2.1 Modélisation des valves

On écrit la conservation du volume ventriculaire : $\dot{V}$ est égal à la somme des débits algébriques. Ainsi, quand la pression veineuse est supérieure à la pression dans le ventricule, $\dot{V}$ est positif ; quand la pression dans le ventricule est supérieure à la pression artérielle, il est négatif. En reprenant le modèle de valve exposé dans la section [1.2.2.2], on a par exemple pour le ventricule gauche l'équation (3.19) :

$$\dot{V} = \frac{1}{R_{pv}} \left| p_{pv} - p(V, \sigma_c) \right|_+ - \frac{1}{R_{sa}} \left| p(V, \sigma_c) - p_{sa} \right|_+ \tag{3.19}$$

où $p(V, \sigma_c)$ est donnée par (3.8).
R_{pv} et R_{sa} sont les résistances à l'écoulement du sang à travers les valves cardiaques respectivement veineuse et artérielle.
D'autre part les pressions $p_{pv}(t)$ et $p_{sa}(t)$ désignent respectivement les pressions pulmonaire veineuse et systémique artérielle.

3.2.2 Modélisation des vaisseaux

Les pressions dans les veines et les artères sont des variables d'état du système complet ; chacun des quatre compartiments a une certaine capacité, et une résistance sépare compartiments artériel et veineux.
Par exemple, l'évolution de la pression artérielle systémique est régie par l'équation différentielle :

$$C_{sa}\dot{p}_{sa} = \frac{1}{R_{sa}}\,|p(V,\sigma_c) - p_{sa}|_+ \;-\; \frac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \tag{3.20}$$

où $p_{sv}(t)$ est la pression systémique veineuse ; C_{sa} est la compliance artérielle systémique et R_S est la résistance totale systémique.

Évolution de la pression artérielle ainsi modélisée :
On considère par exemple la pression artérielle systémique ; on note $\tau_{sa} = C_{sa}\,R_{sa}$ et $\tau_S = C_{sa}\,R_S$. La pression dans le ventricule gauche est notée p_G.

- **Cas où** $p_G < p_{sa}$ **:** soit $t = 0$ l'instant de fermeture de la valve sigmoïde aortique.
  L'équation (3.20) se réduit à
  $$\dot{p}_{sa} + \frac{1}{\tau_S}\,p_{sa} = \frac{1}{\tau_S}\,p_{sv}$$
  On a donc
  $$p_{sa}(t) = p_{sa}(0)\,e^{-\frac{t}{\tau_S}} \;+\; e^{-\frac{t}{\tau_S}}\,\left[\frac{1}{\tau_S}\int_0^t p_{sv}(u)e^{-\frac{u}{\tau_S}}du\right]$$
  Si l'on considère $p_{sv} = \bar{p}$ constante, alors
  $$p_{sa}(t) = p_{sa}(0)\,e^{-\frac{t}{\tau_S}} \;+\; \bar{p}\,\left(1 \,-\, e^{-\frac{t}{\tau_S}}\right) \tag{3.21}$$
  Si l'on suppose de plus que $\bar{p} \simeq 0$, alors on retrouve une expression de la pression artérielle qui est bien connue des physiologistes [HP92].

- **Cas où** $p_G > p_{sa}$ **:** on suppose maintenant que $t = 0$ est l'instant d'ouverture de la valve sigmoïde aortique.
  Le terme $p_G - p_{sa}$ est alors largement dominant devant $p_{sa} - p_{sv}$, ce qui assure que $p_{sa}(t)$ croît pendant cette phase. (3.20) s'écrit :
  $$\dot{p}_{sa} + \left(\frac{1}{\tau_{sa}} + \frac{1}{\tau_S}\right)p_{sa} = \frac{1}{\tau_{sa}}\,p_G \;+\; \frac{1}{\tau_S}\,p_{sv}$$
  On note $\tau = \dfrac{\tau_{sa}\,\tau_S}{\tau_{sa} + \tau_S}$. Après intégration on obtient :
  $$p_{sa}(t) = p_{sa}(0)\,e^{-\frac{t}{\tau}} \;+\; e^{-\frac{t}{\tau}}\,\left[\frac{1}{\tau_{sa}}\int_0^t p_G(u)e^{-\frac{u}{\tau}}du \;+\; \frac{1}{\tau_S}\int_0^t p_{sv}(u)e^{-\frac{u}{\tau}}du\right]$$

$p_{sv}(t) = \bar{p}$ est pratiquement constante devant $p_{sa}(t)$ et $p_G(t)$ durant cette phase.

$$p_{sa}(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} \left[p_{sa}(0) - \frac{\tau}{\tau_S}\bar{p} - \frac{\tau}{\tau_{sa}} p_G(0) \right] + \frac{\tau}{\tau_S}\bar{p} + \frac{\tau}{\tau_{sa}} p_G(t) - e^{-\frac{t}{\tau}} \frac{\tau}{\tau_{sa}} \int_0^t p_G{}'(u) e^{-\frac{u}{\tau}} du \tag{3.22}$$

Si l'on suppose de nouveau que $\bar{p} \simeq 0$, et $p_{sa}(0) \simeq p_G(0)$ (l'égalité a lieu en 0^-), on a

$$p_{sa}(t) = \frac{\tau}{\tau_{sa}} p_G(t) - e^{-\frac{t}{\tau}} \frac{\tau}{\tau_{sa}} \int_0^t p_G{}'(u) e^{-\frac{u}{\tau}} du$$

Donc, tant que p_G est croissante, l'évolution de $p_{sa}(t)$ suit approximativement celle de p_G, et l'éjection persiste.

3.2.3 Modélisation de l'activité commandée par le pacemaker naturel

Lorsque le SCV n'est pas contrôlé par le SNA (i.e. la boucle baroréflexe est ouverte), le cœur bat à une fréquence fixe (celle du pacemaker sinusal), et l'intensité des contractions est constante. Nous proposons ci-dessous un modèle simple de la commande correspondant à cette situation.

La commande $u(t)$ à l'échelle du ventricule :

Le potentiel d'action se propage sous la "forme d'une nappe", d'une extrémité à l'autre du cylindre, dépolarisant successivement les "couronnes d'éléments contractiles". Pour modéliser cette activation, on suppose, comme dans la partie sur la commande de EC [2.2.2 D], que le ventricule est activé en bloc, et que la déformation est uniforme.

Pendant un cycle cardiaque de durée T, on modélise $u(t)$ comme suit : l'activité électrique naissant dans l'oreillette droite, il s'écoule un certain temps, dit délai auriculo-ventriculaire (DAV), entre le début de l'excitation du cœur et celle des ventricules à proprement parler ; nous le noterons φ. Ensuite, pendant une durée notée d_+, la commande u est positive, et vaut donc k_{ATP} ; puis la relaxation active a lieu pendant d_- et alors $u = -k_{RS}$. Enfin, jusqu'au prochain battement, u reste nulle, i.e. le ventricule est à son potentiel électrique de repos (voir la figure 3.7).

Dans la situation relative au "pacemaker" naturel, u a toutes ses caractéristique ($T, \varphi, d_+, d_-, k_{ATP}$ et k_{RS}) constantes.

Comme nous n'avons pas modélisé l'activité contractile des oreillettes, le délai auriculo-ventriculaire n'a pas de signification dans notre modèle ; c'est pourquoi φ vaut 0 dans la suite.

3.3 Modèle retenu de la circulation du sang

Finalement, on peut donner les équations du système dynamique complet, dont chacun des paramètres a été introduit précédemment pour le ventricule gauche. Pour chaque ventricule, on

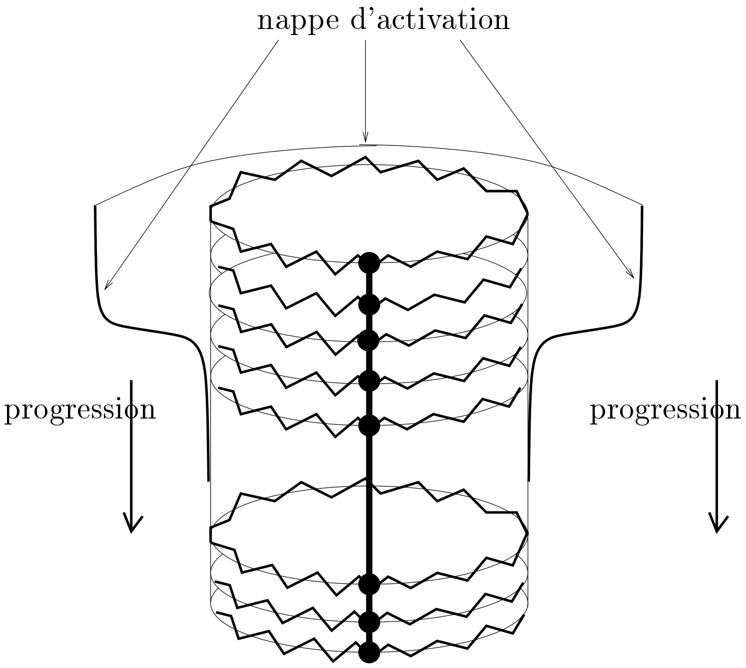


FIG. 3.6: *Propagation de l'onde spatiale d'activation du ventricule*

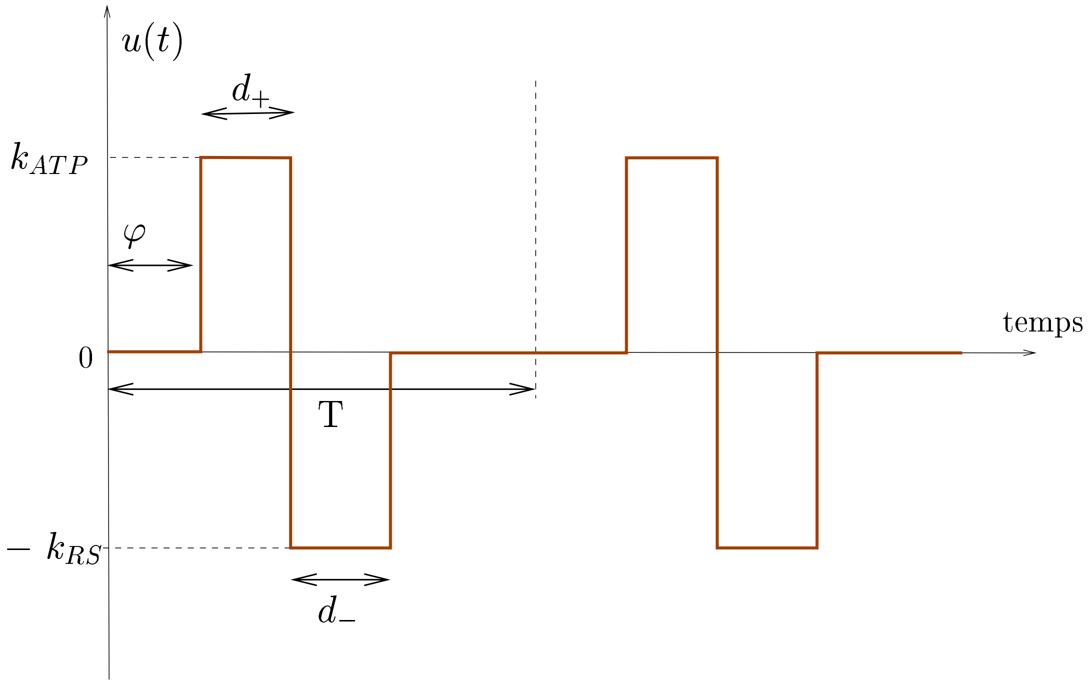


FIG. 3.7: *Représentation de la commande du ventricule*

couple les équations (2.25) et (3.16) à l'équation de conservation du volume ventriculaire (3.19). La commande $u(t)$ a l'allure représentée sur la figure 3.7, pour chacun des ventricules gauche et droit.

3.3.1 Modèle retenu du SCV

Ventricule gauche

$$\begin{cases} \dot{k}_{c_G} & = -\left(|u| + |\dot{\varepsilon}_{c_G}|\right)\, k_{c_G} \,+\, k_0\, |u|_+ \\ \dot{\sigma}_{c_G} & = -\left(|u| + |\dot{\varepsilon}_{c_G}|\right)\, \sigma_{c_G} \,+\, k_{c_G}\, \dot{\varepsilon}_{c_G} \,+\, \sigma_0\, |u|_+ \\ \ddot{\varepsilon}_{c_G} = & -2\zeta\omega\, \dot{\varepsilon}_{c_G} \,-\, \omega^2\, \varepsilon_{c_G} \,-\alpha\, \sigma_{c_G} \,+\, \beta\, \left(\sqrt{\dfrac{V_G}{V_{0_G}}} - 1\right) \\ \dot{V}_G = & \dfrac{1}{R_{pv}}\, |p_{pv} - p_G(V_G, \sigma_{c_G})|_+ - \dfrac{1}{R_{sa}}\, |p_G(V_G, \sigma_{c_G}) - p_{sa}|_+ \end{cases} \tag{3.23}$$

Où $p_G(V_G, \sigma_{c_G}) = \dfrac{e_{0_G}}{r_{0_G}}\, \dfrac{V_{0_G}}{V_G} \left(\sigma_{c_G} + \dfrac{k_{p_{2G}}}{k_{p_{1G}}} \left[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{V_G}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1\right]\right)$

<u>Conditions initiales</u>:

$$k_{c_G}(0) = \sigma_{c_G}(0) = \dot{\varepsilon}_{c_G}(0)$$

$$V_G(0) > 0$$

$$\varepsilon_{c_G}(0) = \frac{\beta}{\omega^2}\, \frac{\sqrt{V_G(0)} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}}$$

Ventricule droit

$$\begin{cases} \dot{k}_{c_D} & = -\left(|u| + |\dot{\varepsilon}_{c_D}|\right)\, k_{c_D} \,+\, k_0\, |u|_+ \\ \dot{\sigma}_{c_D} & = -\left(|u| + |\dot{\varepsilon}_{c_D}|\right)\, \sigma_{c_D} \,+\, k_{c_D}\, \dot{\varepsilon}_{c_D} \,+\, \sigma_0\, |u|_+ \\ \ddot{\varepsilon}_{c_D} = & -2\zeta\omega\, \dot{\varepsilon}_{c_D} \,-\, \omega^2\, \varepsilon_{c_D} \,-\alpha\, \sigma_{c_D} \,+\, \beta\, \left(\sqrt{\dfrac{V_D}{V_{0_D}}} - 1\right) \\ \dot{V}_D = & \dfrac{1}{R_{sv}}\, |p_{sv} - p_D(V_D, \sigma_{c_D})|_+ - \dfrac{1}{R_{pa}}\, |p_D(V_D, \sigma_{c_D}) - p_{pa}|_+ \end{cases} \tag{3.24}$$

Où $p_D(V_D, \sigma_{c_D}) = \dfrac{e_{0_D}}{r_{0_D}} \dfrac{V_{0_D}}{V_D} \left(\sigma_{c_D} + \dfrac{k_{p_{2D}}}{k_{p_{1D}}} \left[e^{k_{p_{1D}} \left(\sqrt{\frac{V_D}{V_{0_D}}} - 1 \right)} - 1 \right] \right)$

Conditions initiales :

$$k_{c_D}(0) = \sigma_{c_D}(0) = \dot{\varepsilon}_{c_D}(0)$$

$$V_D(0) > 0$$

$$\varepsilon_{c_D}(0) = \frac{\beta}{\omega^2} \frac{\sqrt{V_D(0)} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}}$$

Circuit vasculaire

$$\left\{ \begin{array}{rl} C_{sa}\dot{p}_{sa} = & \dfrac{1}{R_{sa}} |p_G - p_{sa}|_+ \; - \; \dfrac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \\ C_{sv}\dot{p}_{sv} = & -\dfrac{1}{R_{sv}} |p_{sv} - p_D|_+ \; + \; \dfrac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \\ C_{pa}\dot{p}_{pa} = & \dfrac{1}{R_{pa}} |p_D - p_{pa}|_+ \; - \; \dfrac{1}{R_P}(p_{pa} - p_{pv}) \end{array} \right. \tag{3.25}$$

Avec

$$\begin{aligned} C_{pv}p_{pv}(t) \;=\; & C_{sa}p_{sa}(0) + C_{sv}p_{sv}(0) + C_{pa}p_{pa}(0) + C_{pv}p_{pv}(0) \\ & - [C_{sa}p_{sa}(t) + C_{sv}p_{sv}(t) + C_{pa}p_{pa}(t)] + V_G(0) + V_D(0) - [V_G(t) + V_D(t)] \end{aligned} \tag{3.26}$$

Les quatre pressions $p_{pv}(t)$, $p_{sa}(t)$, $p_{sv}(t)$ et $p_{pa}(t)$ sont régies par des équations comparables ; mais, en exprimant que le volume total V_T est constant, l'une des variables d'état devient une combinaison linéaire des autres. On a choisi arbitrairement d'éliminer la variable p_{pv}.

Conditions initiales :

$$p_{sa}(0) > 0,\; p_{sv}(0) > 0,\; p_{pa}(0) > 0,\; p_{pv}(0) > 0.$$

Remarque importante sur la prise en compte de l'interaction ventriculaire :
Le modèle ainsi proposé tient compte par construction du couplage des deux ventricules par le montage série, mais ne prend pas en compte les deux couplages directs possibles : par le péricarde, et par le septum [BDS+98]. Nous avons vu que ce dernier peut être considéré en choisissant comme pression extérieure aux deux ventricules une pression moyenne pondérée par un facteur dépendant de l'aire de la surface commune (voir l'équation (3.10)). Cette contribution est d'après [BDS+98] minime à l'état normal (en diastole en tous cas). Pour le premier couplage direct cité, il s'agit de considérer que le péricarde enveloppe les deux ventricules : pendant le remplissage, le péricarde est étiré, donc la variation de volume de l'un a une répercussion sur la pression dans les deux ventricules.

Dans le modèle que nous proposons, cela revient à rendre la contrainte dans EP dépendante de la déformation des deux ventricules ; ainsi pour p_G et p_D on propose :

$$p_G(V_G, \sigma_{c_G}) = \frac{e_{0_G}}{r_{0_G}} \frac{V_{0_G}}{V_G} \left(\sigma_{c_G} + \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}} \left[e^{k_{p_1} \left(\sqrt{\frac{V_G+V_D}{V_{0_G}+V_{0_D}}} - 1 \right)} - 1 \right] \right)$$

Et

$$p_D(V_D, \sigma_{c_D}) = \frac{e_{0_D}}{r_{0_D}} \frac{V_{0_D}}{V_D} \left(\sigma_{c_D} + \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}} \left[e^{k_{p_1} \left(\sqrt{\frac{V_G+V_D}{V_{0_G}+V_{0_D}}} - 1 \right)} - 1 \right] \right)$$

avec k_{p_1} et k_{p_2} constantes.

Pour finir, nous proposons de modéliser les perturbations physiologiques du SCV décrites dans la partie [1.1.4].

3.3.2 Intégration de la respiration

Notre objectif est de rendre compte de l'influence mécanique de la respiration sur la fonction cardiaque : l'aide de l'inspiration au remplissage. Comme nous l'avons vu dans la partie [1.2.2.2], la respiration induit des changements de pression dans la cage thoracique et à l'extérieur proche, donc dans la pression transmurale des veines qui en font partie.

Pour prendre en compte l'intérieur et l'extérieur de la cage thoracique, on sépare le stock veineux systémique en deux stocks : sous le diaphragme et au-dessus. Comme nous nous intéressons au remplissage du cœur, le compartiment au dessus du diaphragme sera assimilé à l'oreillette droite, et celui en-dessous au reste de la circulation veineuse systémique. Entre ces deux compartiments il peut exister un débit, donc un gradient de pression ; c'est pourquoi nous introduisons une résistance entre les deux stocks, qui est dépendante de la pression transmurale.

On note p_{od} la pression dans le compartiment OD, R_{od} la résistance entre l'OD et le ventricule droit et C_{od} la compliance de l'OD. Les abréviations sv sont maintenant reservées au compartiment systémique veineux privé de l'OD. Soit R_{od-sv} la résistance entre l'OD et le compartiment systémique veineux.

La capacité est proportionnelle à la section S du vaisseau et la résistance est inversement proportionnelle à son carré. Donc la constante de temps "$\tau = RC$" est inversement proportionnelle à S.

En inspiration la pression dans le thorax diminue, donc S augmente ; et en expiration, S diminue.

En première approximation, on propose le modèle simple suivant :

$$C_{od}(p_{th}) = C_{od0} + c_1 p_{th} \quad \text{et} \quad C_{sv}(p_{th}) = C_{sv0} - c_2 p_{th} \tag{3.27}$$

On décompose S en deux termes : une section moyenne S_0 indépendante et une section S_1 qui varie avec la respiration : soit $S = S_0 \pm S_1(p_{th})$.

R est inversement proportionnelle à S :

$$R \propto \frac{1}{S^2} = \frac{1}{S_0^2\,(1 \pm S_1/S_0)^2}$$

Comme les variations S_1 sont petites devant S_0, on fait l'approximation :

$$R \propto R_0\left(1 \pm 2\frac{S_1}{S_0}\right)$$

On écrit finalement

$$R_{od-sv} = R_0(1 - r_1\overline{p_{th}}) \tag{3.28}$$

où $\overline{p_{th}}$ est la pression dans le thorax centrée.
L'équation différentielle du volume droit devient :

$$\dot{V}_D = \frac{1}{R_{od}}\,|p_{od} - p_D(V_D, \sigma_{c_D})|_+ - \frac{1}{R_{pa}}\,|p_D(V_D, \sigma_{c_D}) - p_{pa}|_+ \tag{3.29}$$

L'équation du stock OD est régi par

$$C_{od}(p_{th})\dot{p}_{od} = \frac{1}{R_{od-sv}\,(p_{th})}\,|p_{sv} - p_{od}|_+ \; - \; \frac{1}{R_{od}}\,|p_{od} - p_D|_+ \tag{3.30}$$

Et l'équation d'évolution de la pression veineuse systémique devient :

$$C_{sv}(p_{th})\dot{p}_{sv} = - \; \frac{1}{R_{od-sv}\,(p_{th})}\,|p_{sv} - p_{od}|_+ \; + \; \frac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \tag{3.31}$$

Du côté pulmonaire, tout le compartiment veineux est dans la cage thoracique, donc il est entièrement soumis aux mêmes variations de pression respiratoire. Ainis, la capacité pulmonaire veineuse et donc la constante de temps augmente en inspiration et diminue en expiration.

3.3.3 Modélisation du passage à l'orthostatisme

Nous avons vu que le passage de la position allongée à la position debout provoque une séquestration de sang dans les veines, conséquence de la dilatation veineuse systémique.
Comme nous l'avons vu dans la partie [1.2.2.2], la capacité veineuse systémique dépend de la pression transmurale, donc du terme de pression dû à la gravité. Dans notre modèle, seule la capacité veineuse systémique en sera affectée. Comme elle est proportionnelle à la section du compartiment, on la note $C_{sv} = C_{sv0} + C(l_{sv}, \theta)$, où C_{sv0} est la capacité pour l'aire de référence S_0 en position allongée ($\theta = 0$). En première approximation, nous proposons que $C(l_{sv}, \theta)$ soit proportionnel à la longueur l_{sv} du compartiment et à $\cos\theta$. Cette capacité étant une valeur "moyenne" en espace, on choisit pour l_{sv} la moitié de la distance entre le cœur et l'extrémité de la circulation systémique (on prend en compte les effets d'une hauteur de sang moyenne). Soit c_{sv} le coefficient de proportionnalité, il vient :

$$C_{sv} = C_{sv0} + c_{sv}\, l_{sv}\, \cos\theta$$

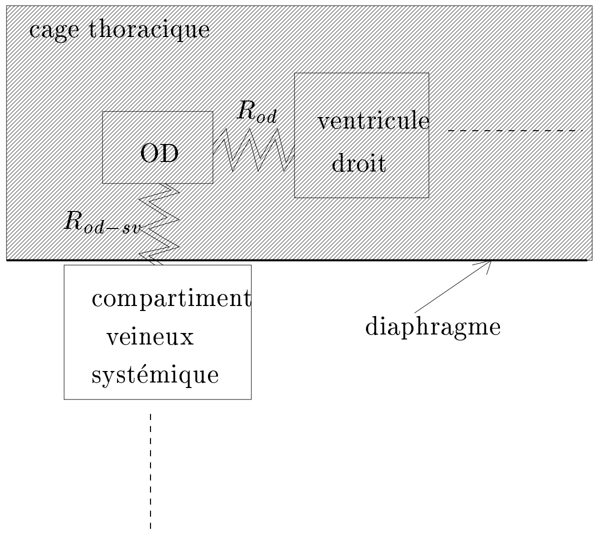


FIG. 3.8: *Séparation du compartiment veineux systémique par le diaphragme*

On note $F(\theta) = c_{sv}\, l_{sv}\, \cos\theta$. Au cours du tilt-test θ est une fonction du temps, et C_{sv} est maintenant une variable d'état :

$$\begin{cases} \dot{C_{sv}} & = \dot{\theta}\, F'(\theta) \\ C_{sv}(0) & = C_{sv0} \end{cases} \tag{3.32}$$

Actualisation du modèle

On ajoute (3.32) aux équations d'état, $\dot{\theta}\, F'(\theta)$ étant une entrée.
Cette variation paramétrique conduit à :

$$\dot{V}_{sv}(t) = \dot{C}_{sv}(t)\, p_{sv}(t) \;+\; C_{sv}(t)\, \dot{p}_{sv}(t)$$

D'où les changements suivants :

- la conservation du volume total aboutissant à l'expression de la presion pulmonaire (3.26) devient (3.33)

$$\begin{aligned} C_{pv}p_{pv}(t) \quad = \quad & C_{sa}p_{sa}(0) + C_{sv}(0)p_{sv}(0) + C_{pa}p_{pa}(0) + C_{pv}p_{pv}(0) \\ & - [C_{sa}p_{sa}(t) + C_{sv}(t)p_{sv}(t) + C_{pa}p_{pa}(t)] + V_G(0) + V_D(0) - [V_G(t) + V_D(t)] \end{aligned} \tag{3.33}$$

- L'équation régissant l'évolution de p_{sv} dans (3.25) devient :

$$\dot{p}_{sv} = \frac{1}{C_{sv}} \left[-\frac{1}{R_{sv}} \left| p_{sv} - p_D \right|_+ \;+\; \frac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \;-\; \dot{\theta}\, F'(\theta)\, p_{sv} \right] \tag{3.34}$$

En simulation, on doit montrer que si l'amplitude et la durée de $u(t)$ ne changent pas, cette situation peut avoir des conséquences graves sur la répartition des différents volumes de sang.

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étendu le modèle de muscle (chapitre 2) au ventricule cardiaque, assimilé à un cylindre pouvant se déformer uniformément suivant son rayon. L'existence d'un degré de liberté interne (éléments contractile et passif en série) rendent possible la contraction isovolumique, également isométrique. Sur la base de cette géométrie, nous avons obtenu l'expression de la pression intraventriculaire, fonction des contraintes active et passive (élément parallèle), et inversement proportionnelle au volume instantané.
En y ajoutant un modèle de valve tout-ou-rien, nous avons relié le volume du ventricule aux pressions en amont et en aval, celles-ci étant par ailleurs solutions d'équations différentielles du premier ordre (cellule résistance-capacité).
Pour finir, nous avons montré comment adapter le modèle à deux perturbations : la respiration et un changement possible de compliance veineuse systémique, représentant les effets à court terme de la gravitation sur le SCV.

Après avoir étudié les propriétés qualitatives du modèle, nous allons à présent l'approcher d'une manière davantage quantitative.

Chapitre 4

Identification semi-quantitative du modèle

Par "identifier de manière semi-quantitative" on entend : attribuer aux paramètres des valeurs numériques dans une plage physiologiquement admissible. Cette "admissibilité" sera définie expérimentalement : soit directement sur les paramètres s'ils sont accessibles, soit sur les grandeurs physiques assimilables à certaines variables d'état du modèle.
Ainsi, on utilisera des mesures faites pendant des expériences clefs, que l'on peut reproduire numériquement avec un petit nombre de paramètres ; c'est le cas des contractions isotonique et isométrique. On montrera que notre modèle permet de mettre en relation certaines grandeurs d'une manière quantitativement satisfaisante.
Ayant validé le modèle de muscle, on pourra l'étendre à celui du ventricule, en commençant par l'étude en contraction isovolumique, pour laquelle on dispose de mesures intraventriculaires. Ensuite, on identifiera les paramètres restants dans des situations plus complexes, pour parvenir au modèle complet de la circulation, étudié pour une commande périodique.

4.1 Identification du modèle de muscle

Les expériences utilisées sont les contractions isotonique et isométrique. Elles vons permettre de déterminer des ordres de grandeur pour les paramètres $l_{c_0}, \sigma_0, k_c(0), k_{ATP}, k_0, \dfrac{l_{s_0}}{l_{c_0}}, k_s$.

4.1.1 Contraction isotonique

Nous avons vu dans le chapitre 2 que le comportement du muscle au cours d'une contraction isotonique est caractérisé par sa vitesse initiale de raccourcissement pour une charge donnée.

Avec notre modèle, nous avons pu établir l'expression (2.38) :

$$v(0) = l_{c_0} \frac{\sigma_0 - \sigma_c}{\sigma_c + k_c(0)} k_{ATP}$$

Pour la valider, nous avons donc besoin de connaître les valeurs numériques de : $l_{c_0}, \sigma_0, k_c(0)$ et k_{ATP}.

La mise en correspondance de (2.38) avec l'équation de Hill (1.2) :

$$v = b \frac{P_0 - P}{P + a}$$

donne

$$k_c(0) = a \quad \text{et} \quad l_{c_0} k_{ATP} = b \tag{4.1}$$

On a rassemblé dans le tableau 4.1 plusieurs valeurs trouvées dans la littérature.

Grandeur	*Valeur*	*Source*
σ_0, contrainte maximale	135 10^3 Pa	[GM92b]
	119 10^3 Pa	[GM92a]
	96,5 10^3 Pa	[DNKW84]
$k_c(0)$	9,52 10^3 Pa	[GM92a], [DNKW84]
$l_{c_0} k_{ATP}$	10^{-6} m $\sec^{-1}$	[GM92a], [DNKW84]
v_{max}, vitesse maximale de raccourcissement	50 10^{-6}m $\sec^{-1}$	[Leh82]
	13,6 10^{-6} m $\sec^{-1}$	[GM92a], [DNKW84]
k_{ATP}	10 $\sec^{-1}$	[FSS94]
	5 $\sec^{-1}$	[WH99], [Pao95]
l_{c_0}, longueur minimale	10^{-6} m pour le sarcomère	
	10^{-3} m pour la fibre	
	10^{-2} m pour le muscle	

TAB. 4.1: *Valeurs de référence pour la contraction isotonique*

D'après la propriété 5, $v_{max} = v(0)|_{\sigma_c=0} = l_{c_0} \frac{\sigma_0}{k_c(0)} k_{ATP}$; nous voyons à présent que cette expression est compatible avec les valeurs du tableau 4.1. Nous pouvons prendre :

Valeurs nominales choisies pour le sarcomère :

- $\sigma_0 = 10^5$ Pa.
- $l_{c_0} = s_0 = 10^{-6}$ m.
- $k_c(0) = 10^4$ Pa.

- $v_{max} = 5\ 10^{-5}$m sec^{-1}

- $k_{ATP} = 5$ sec^{-1}

À l'échelle du muscle, nous avons fait l'hypothèse que les paramètres prennent les mêmes valeurs que pour le sarcomère, à part la longueur l_{c_0}, qui peut varier du millimètre au centimètre. J.G. Pinto et Y.C. Fung [PF73], ont réalisé des expériences de contraction isotonique par la méthode de "quick release", sur le muscle papillaire de lapin, qui se prête bien à notre modèle, puisqu'il est de forme cylindrique, avec des fibres dans la seule direction du cylindre. Cependant, la caractéristique vitesse-force ne ressemble pas toujours à une hyperbole ; en effet, lorsqu'on lâche le muscle après la contraction isométrique, pour des faibles charges l'élément série est lui aussi initialement en compression, ce qui fait que la vitesse totale de raccourcissement du muscle est la somme de celles des deux éléments série et contractile. Le système masse-ressort équivalent peut donc avoir un régime transitoire avec des oscillations importantes au moment du lâcher, ce qui rend les mesures de vitesse initiales difficilement interprétables. Il reste que les conditions de contraction istonique obtenues sont différentes de celles supposées quand nous avons établila formule de Hill (propriété 5 du chapitre 2) : l'élément série joue un rôle important, alors que nous supposions un cas théorique où seul l'élément contractile intervient.
Pour l'identification dans le cas du muscle, on peut se reporter à [Fun81], où il est fait référence aux travaux de Edman et Nilsson (1968), qui ont réalisé le même type d'expérience, et ont donné les paramètres a et b de (1.2) identifiés sur les courbes obtenues : b est donné en [longueurs de muscle sec^{-1}], ce que l'on suppose égal à $\frac{b}{l_{c_0}}$. Ceci donne avec $b = 1,57$ longueurs de muscle sec^{-1} : $k_{ATP} = 1,57$ sec^{-1}.
Illustration numérique de la contraction isotonique:
Sur la figure (4.1) on a représenté des simulations de la vitesse initiale de raccourcissement en fonction d'une charge constante, pour trois valeurs de k_{ATP} dans la plage de valeurs admissibles discutées précédemment.

4.1.2 Contraction isométrique

Quand on met en série les éléments actif EC et passif ES, on peut rendre compte d'un deuxième type de contraction : l'isométrique. Nous avons proposé que ES soit modélisé par un ressort linéaire de raideur k_s. On sait alors que le système en k_c, σ_c peut se mettre sous la forme (2.45), résolue

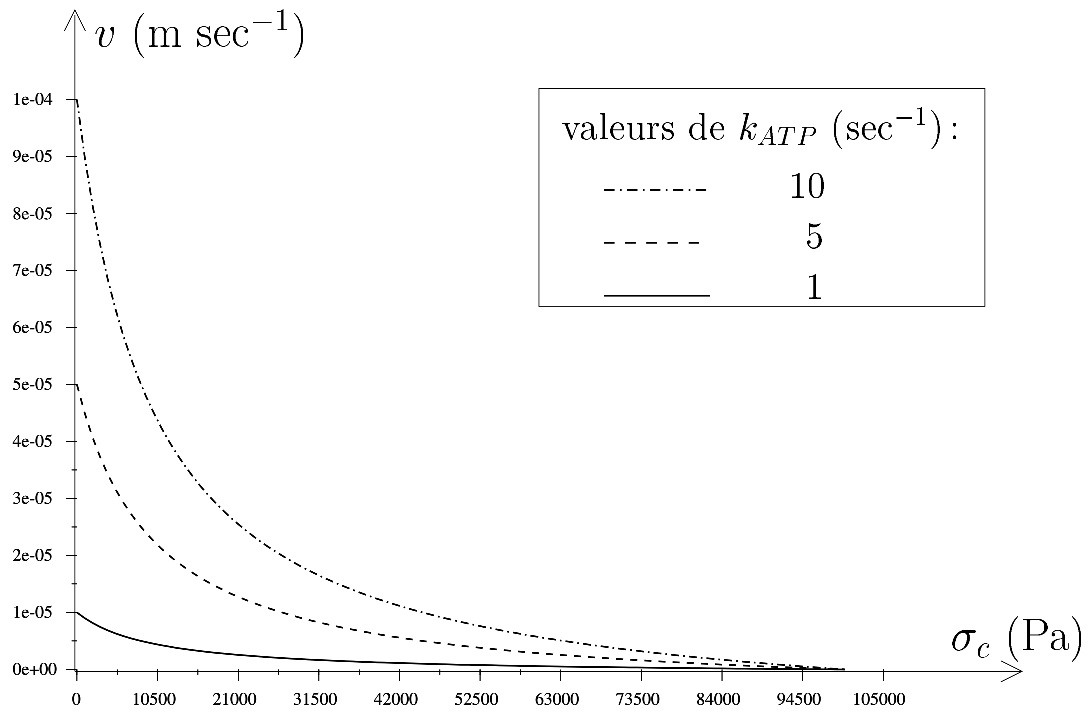


FIG. 4.1: *Simulation de la contraction isotonique : amplitude de la vitesse de raccourcissement $v(0)$ en fonction de la charge constante σ_c pour trois valeurs de k_{ATP}.*

par rapport aux dérivées, à une seule entrée ($u = k_{ATP} > 0$) :

$$\begin{cases} \dot{k}_c &= -\, k_{ATP}\, \dfrac{\sigma_0 - \sigma_c}{1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)}\, \kappa\, k_c + k_{ATP}(k_0 - k_c) \quad , \quad k_c(0) = 0 \\ \\ \dot{\sigma}_c &= k_{ATP}\, \dfrac{\sigma_0 - \sigma_c}{1 + \kappa\,(\sigma_c + k_c)} \quad , \quad \sigma_c(0) = 0 \end{cases}$$

Avec $\kappa = \dfrac{l_{s_0}}{l_{c_0} k_s}$.
On doit donc connaître les valeurs de k_0, et de κ.

Grandeur	*Valeur*	*Source*
k_0, valeur maximale de k_c	10^6 Pa	[Com84]
taux de raccourcissement de EC en CI	0-0,8 sec^{-1}	[PCS72]
$\dot{\sigma_c}(t)$ maximal en CI	2 10^5 Pa sec^{-1}	[RJW00]
raideur de ES k_s	10^8 Pa	[Com84], [Bur72]

TAB. 4.2: *Valeurs de référence pour la contraction isométrique*

D'après l'équation (2.42 c), on a en contraction isométrique :

$$\dot{\varepsilon}_c(t) = -\,\kappa\dot{\sigma}_c(t)$$

Le tableau 4.2 fournit des mesures de $\dot{\sigma}_c(t)$ et $\dot{\varepsilon}_c(t)$ maximales: respectivement 2 10^5 Pa et 0,8 sec^{-1} ; on tire de là $\kappa = 4\ 10^{-6}\ \mathrm{Pa}^{-1}$.
L'expression littérale de κ donne alors, avec $k_s = 10^8$ Pa, $l_{s_0} = 4\ 10^2\ l_{c_0} = 4\ 10^{-4}$ m.

Confirmation des valeurs de σ_0 et k_{ATP} : avec notre modèle et la propriété 6, on a montré que $\dot{\sigma_c}(0) = \sigma_0\ k_{ATP}$ est la valeur maximale de $\dot{\sigma_c}(t)$ au cours d'une contraction isométrique ; or, on a vu qu'on pouvait prendre $\dot{\sigma_c}(0) = 2\ 10^5$ Pa sec^{-1}, ce qui est maintenant compatible avec les valeurs déjà choisies pour σ_0 (10^5 Pa) et k_{ATP} (entre 1 et 10 sec^{-1}).

Illustration numérique

La figure 4.2 représente les évolutions de k_c et de σ_c pour différentes durées d'activation ($u > 0$). On retrouve numériquement la propriété que la valeur limite de contrainte dépend de la durée d'activation ; la montée de la contrainte est qualitativement comparable aux courbes expérimentales ([GM92a], [GM92b],[RJW00]), et sa pente initiale est quantitativement cohérente avec [PCS72],[RJW00].

De plus, l'hypothèse de ε_c affine en σ_c en contraction isométrique est corroborée par des enregistrements de raccourcissement de sarcomères en contraction isométrique (voir par exemple [KP75]). On a également fait varier k_{ATP}, comme l'illustre la figure 4.3.

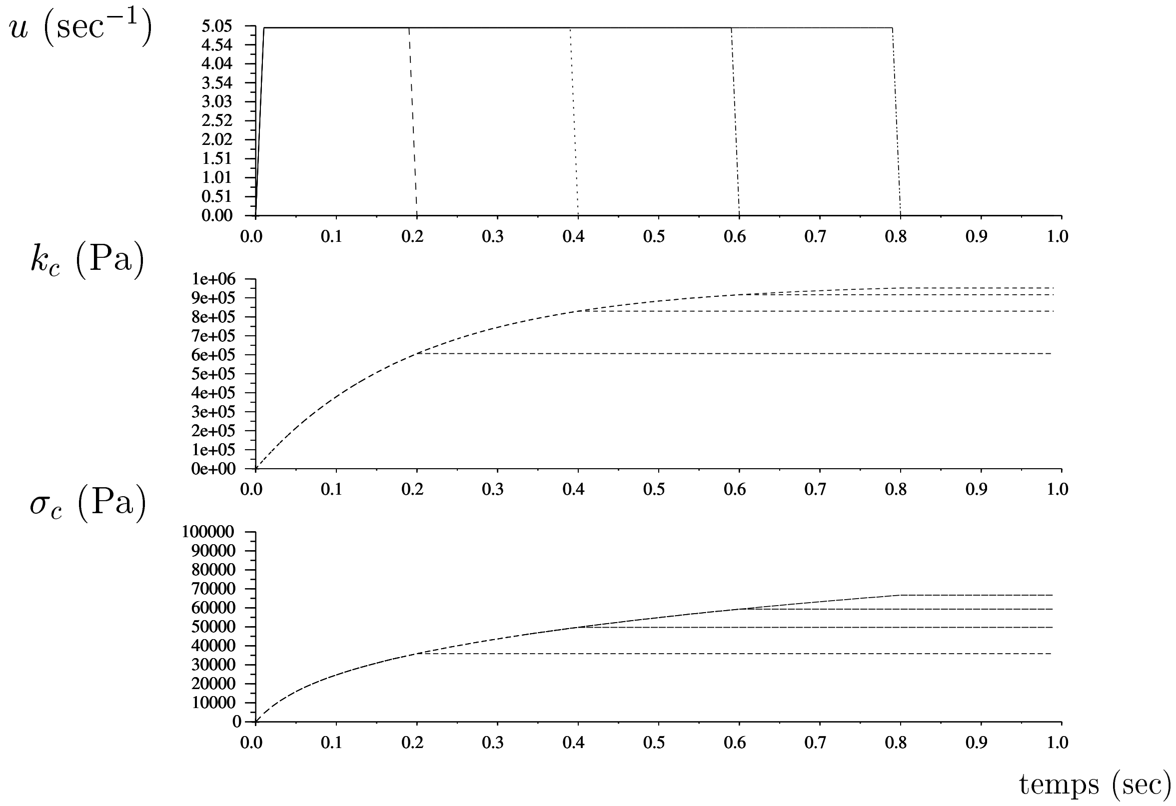


FIG. 4.2: *Évolutions de la raideur et de la contrainte de EC pendant une contraction isométrique pour quatre durées croissantes d'activation : 200, 400, 600 puis 800 msec. L'amplitude de u est* $k_{ATP} = 5\ sec^{-1}$ *et* $\kappa = 4\ 10^{-6}\ Pa^{-1}$.

4.1.3 Application : simulation d'une contraction auxotonique

Grâce aux résultats d'identification précédents, nous pouvons simuler une contraction qui n'est ni isotonique, ni isométrique, ce qui permet de proposer une caractéristique contrainte-déformation pour EC dans un cadre plus général, difficilement accessible à la mesure.
Le modèle correspondant est (2.25) avec $sgn(\dot{\varepsilon}_c) = -1$ et $u > 0$:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \dot{k}_c & = - \ (u - \dot{\varepsilon}_c) \ k_c \ + \ k_0 \ u \quad , \quad k_c(0) = 0 \\ \\ \dot{\sigma}_c & = - \ (u - \dot{\varepsilon}_c) \ \sigma_c \ + \ k_c \, \dot{\varepsilon}_c \ + \ \sigma_0 \ u \quad , \quad \sigma_c(0) = 0 \end{array} \right. \tag{4.2}$$

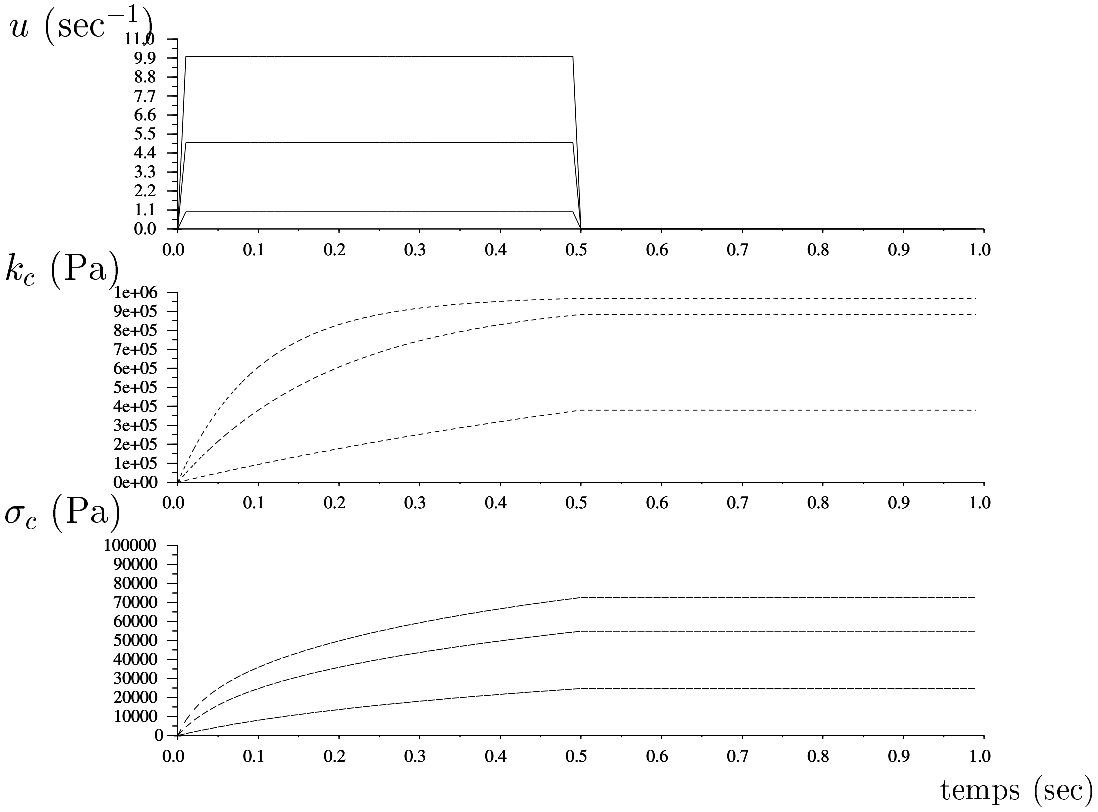


FIG. 4.3: *Évolutions de la raideur et de la contrainte de EC pendant une contraction isométrique pour une durée d'activation fixée et trois valeurs de* k_{ATP} : $1, 5 puis 10\ sec^{-1}$ *et* $\kappa = 4\ 10^{-6}\ Pa^{-1}$.

Nour prenons par exemple pour l'entrée $\dot{\varepsilon}_c$ une valeur de l'ordre du taux de raccourcissement en contraction isométrique, soit $\dot{\varepsilon}_c = -0,5$ sec^{-1}.
On peut alors simuler le modèle (4.2) ; on a choisi de représenter la caractéristique contrainte-déformation pour quatre valeurs de k_{ATP}, calculées d'après la propriété 4 (voir la figure 4.4).
Comme nous le verrons dans la suite, les valeurs de $\bar{\sigma}_c$, choisies ici pour le muscle, correspondent également aux valeurs admissibles de contrainte dans le ventricule.

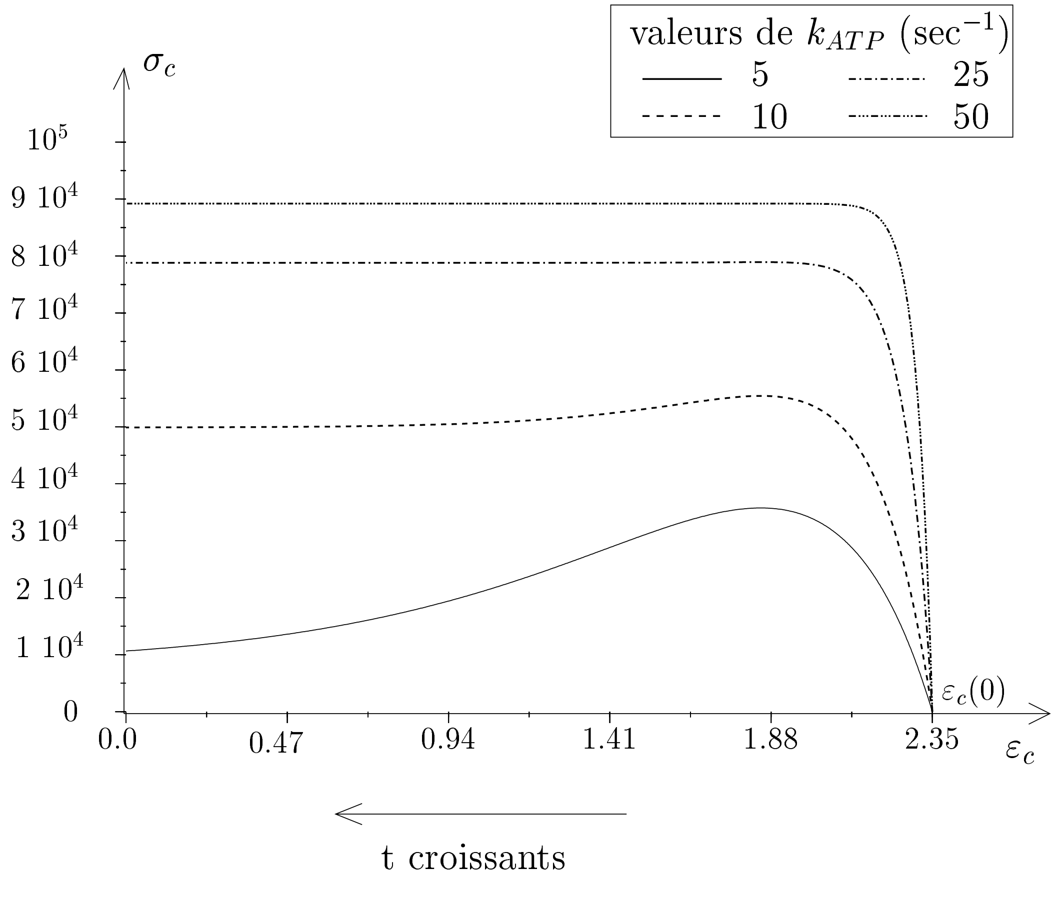


FIG. 4.4: *Caractéristique contrainte-déformation de EC pour différentes valeurs de k_{ATP}. La déformation initiale vaut 2,35, ce qui correspond à une longueur initiales de sarcomère de 2,35 μm ; la contrainte et la raideur initiales sont nulles ; le taux de déformation est constant et vaut -0,5 sec^{-1}. La commande u est d'amplitude k_{ATP} pendant toute la simulation.*

Pour le comportement de la fibre entière en général -pas seulement en contraction- on a vu qu'il fallait ajouter à (2.25) l'équation de régularisation (3.14). Les paramètres qui interviennent sont : ω , pulsation propre du système oscillant, ζ, coefficient d'amortissement, α et β, coefficients du second membre du système oscillant (voir (3.15)). Les oscillations du muscle sont surtout avérées dans le cas particulier du myocarde, pour lequel on dipose également de mesures. C'est pourquoi nous poursuivons l'identification dans le cadre du modèle de pompe cardiaque.

4.2 Identification du modèle de pompe cardiaque

Nous allons chercher à donner des ordres de grandeur aux paramètres : $\zeta, \omega, \alpha, \beta, V_0, e_{0_G}, e_{0_D}, k_{p_1}, k_{p_2}$. Par exemple, le système différentiel relatif au ventricule gauche est (3.23) :

$$\begin{cases} \dot{k}_c = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ k_c\ +\ k_0\ |u|_+ \\ \dot{\sigma}_c = -\ (|u| + |\dot{\varepsilon}_c|)\ \sigma_c\ +\ k_c\,\dot{\varepsilon}_c\ +\ \sigma_0\ |u|_+ \\ \ddot{\varepsilon}_c + 2\zeta\omega\ \dot{\varepsilon}_c + \omega^2\ \varepsilon_c = -\alpha\ \sigma_c\ +\ \beta\ \left(\sqrt{\dfrac{V}{V_0}} - 1\right) \\ \dot{V} = \dfrac{1}{R_{pv}}\,|p_{pv} - p(V,\sigma_c)|_+ - \dfrac{1}{R_{sa}}\,|p(V,\sigma_c) - p_{sa}|_+ \end{cases}$$

Où la pression est donnée par l'équation (3.8) :

$$p(V,\sigma_c) = \frac{e_0}{r_0}\,\frac{V_0}{V}\,\left(\sigma_c + \frac{k_{p_2}}{k_{p_1}}\,\left[e^{k_{p_1}\left(\sqrt{\frac{V}{V_0}}-1\right)} - 1\right]\right)$$

Signaux disponibles durant l'étude :
pour l'analyse qui suit, nous avons disposé de :

- signaux "classiques" obtenus de manière non invasive : ECG de surface, pression artérielle au doigt (FinaPress), mouvements thoraciques (respiration).

- Signaux obtenus de manière invasive pendant une intervention chirurgicale : accélération de la paroi du ventricule droit, pressions intraventriculaires.
  Dans l'annexe B figure un extrait de documentation technique du constructeur de l'accéléromètre : partant de la constatation que les différentes phases du cycle cardiaque, diastole et systole, induisent des mouvements importants de la masse cardiaque, l'entreprise Sorin-Biomedica a développé le capteur BEST (*Biomechanical Endocardial Sorin Transducer*), qui enregistre de telles vibrations : un micro-accéléromètre est inséré à l'extrémité distale d'une sonde endocavitaire dans un micro-conteneur rigide hermétique. Il lui a été associé un circuit électronique traitant le signal obtenu à partir du cristal piézo-électrique, afin de le transmettre vers l'extérieur à travers les conducteurs de la sonde. La rigidité du conteneur assure que le capteur n'est sensible qu'aux forces inertielles engendrées par les mouvements du myocarde.

Etant données l'hypothèse d'un seul degré de liberté pour la déformation du ventricule d'une part, et l'absence d'information sur l'emplacement précis de la sonde dans le ventricule d'autre part, nous considérons que l'accélération mesurée est celle du ressort contractile EC.

Après avoir examiné les signaux enregistrés, comportant des périodes d'étalonnage, de calibration ou très bruitées, on parvient à isoler une sous-séquence "propre" de 32000 échantillons représentant 32 secondes.
Sur la figure 4.5, on désigne par : ECG, l'électrocardiogramme, PVD, la pression dans le ventricule

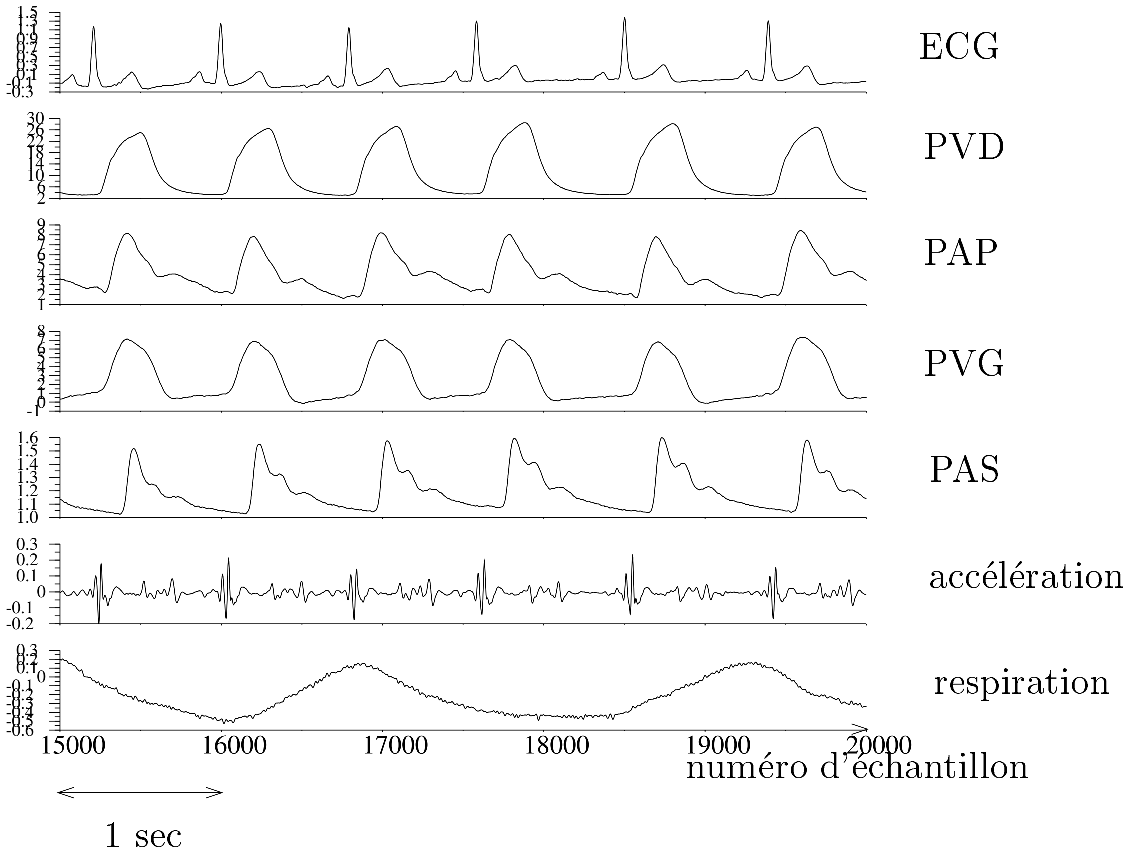


FIG. 4.5: *Extrait des données réelles, échantillonnées à 1000 Hz*

droit, PAP, la pression artérielle pulmonaire, PVG, la pression dans le ventricule gauche, PAS, la pression artérielle systémique.

4.2.1 Contraction isovolumique

Dans cette partie, on cherche à valider le modèle (2.25, 3.16) et à identifier ses paramètres. On se place en contraction ($sgn\ \dot{\varepsilon}_c = -1$) et à volume constant. Au battement numéroté n, on note V_n

ce volume ; comme u est positif, le système s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{k}_c = -\ (u - \dot{\varepsilon}_c)\ k_c\ +\ k_0\ u \\ \dot{\sigma_c} = -\ (u - \dot{\varepsilon}_c)\ \sigma_c\ +\ k_c \dot{\varepsilon}_c\ +\ \sigma_0\ u \\ \ddot{\varepsilon}_c + 2\zeta\omega\, \dot{\varepsilon}_c + \omega^2\, \varepsilon_c = -\alpha\, \sigma_c + \beta\, \dfrac{\sqrt{V_n} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}} \end{array} \right. \tag{4.3}$$

si l'on néglige l'influence de EP, on sait relier facilement σ_c et la pression p, grâce à (3.8). Il vient

$$\ddot{\varepsilon}_c + 2\zeta\omega\, \dot{\varepsilon}_c + \omega^2\, \varepsilon_c = -\alpha_n\, p + \beta_n \tag{4.4}$$

où $\alpha_n = \dfrac{\alpha r_0}{e_0 V_0}\, V_n$ et $\beta_n = \beta\, \dfrac{\sqrt{V_n} - \sqrt{V_0}}{\sqrt{V_0}}$ sont des constantes à chaque battement.

NB : sans invoquer les changements d'activité du SNA, le volume V_n de fin de remplissage peut déjà changer d'un battement à l'autre à cause de l'activité respiratoire, ce que nous ne savons pas prendre en compte (même si nous avons un signal de respiration).

Délimitation de la contraction isovolumique sur les signaux :

on choisit le sommet de l'onde R sur l'ECG comme marqueur de début, et le début de la montée de la pression artérielle pulmonaire pour la fin [SD95], [Bou]. La figure 4.6 représente les signaux au cours d'un cycle cardiaque ; on ne considère pas ceux relatifs au ventricule gauche pour deux raisons : la pression artérielle est enregistrée à l'extrémité d'un doigt de la main, elle est donc très différente de la pression dans l'aorte (ceci explique certainement la tardive montée en pression, comparée à celle de la pression dans le ventricule gauche). D'autre part, la sonde BEST se trouve dans le ventricule droit, donc l'accélération enregistrée est a priori bien à mettre en relation avec la pression dans le même ventricule.

Identification de ω et ζ à partir des signaux de pression et d'accélération :

dans la séquence de 32 secondes, on isole à chaque battement la contraction isovolumique (CI) à partir des critères qui viennent d'être définis. On choisit comme longueur représentative d'une CI moyenne : 76 échantillons, soit 76 millisecondes ; après avoir éliminé les séquences trop courtes, on obtient 32 CI de 76 échantillons chacune.

Afin d'avoir une idée du contenu fréquentiel de ces séquences, on les concatène. Le signal ainsi obtenu a 2432 échantillons (cf figure 4.7). Le spectre d'énergie (module carré de la transformée de Fourier) est entièrement ramassé en-dessous de 58 Hz, représenté sur la figure 4.8. On y retrouve bien-sûr la périodicité "artificielle" correspondant à la mise bout à bout des 32 séquences (de 76 msec chacune) : le pic à 14 Hz, soit une période de 71,5 msec. Le pic largement dominant se situe autour de 25 Hz (aussi dominant sur le spectre du signal originel, comme le montre la figure 4.9). Cette fréquence dominante justifie qu'on essaie d'identifier une fréquence propre au système.

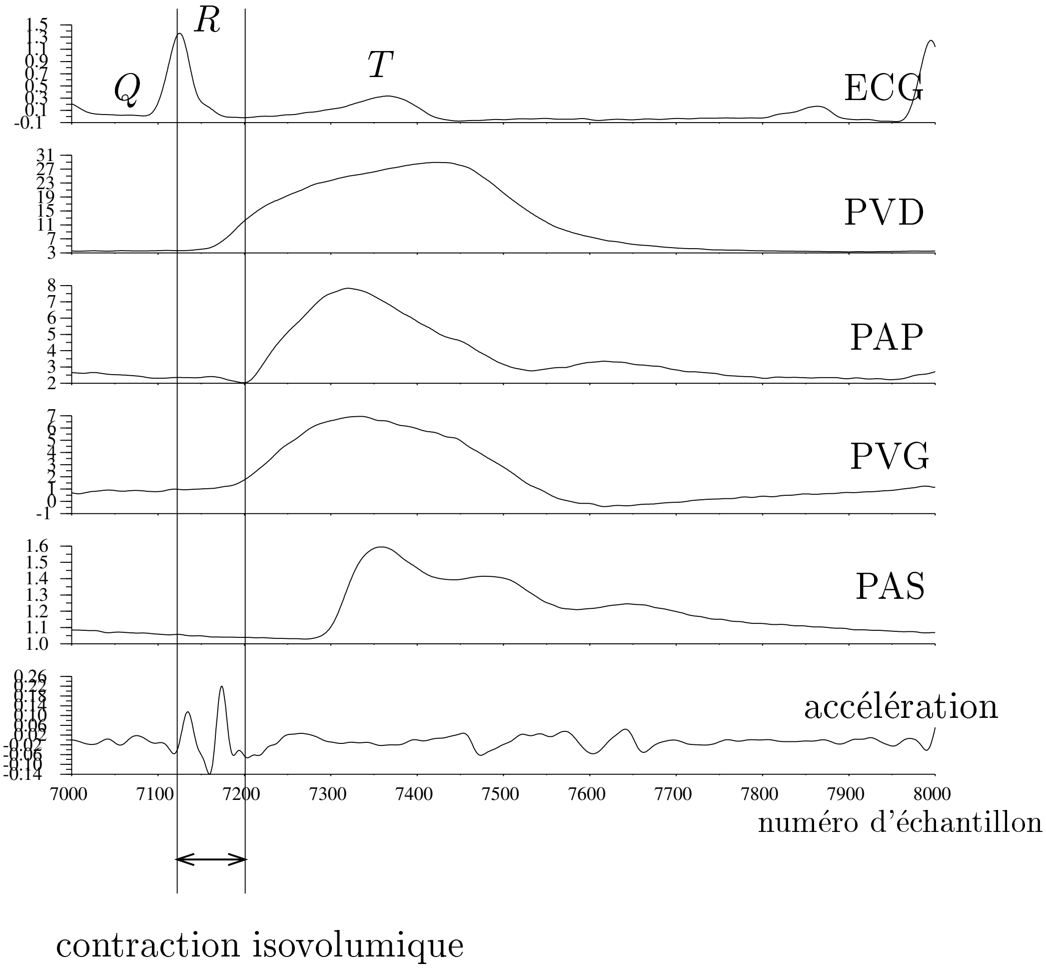


FIG. 4.6: *Données réelles pendant un cycle cardiaque ; mise en évidence de la contraction isovolumique pour le ventricule droit.*

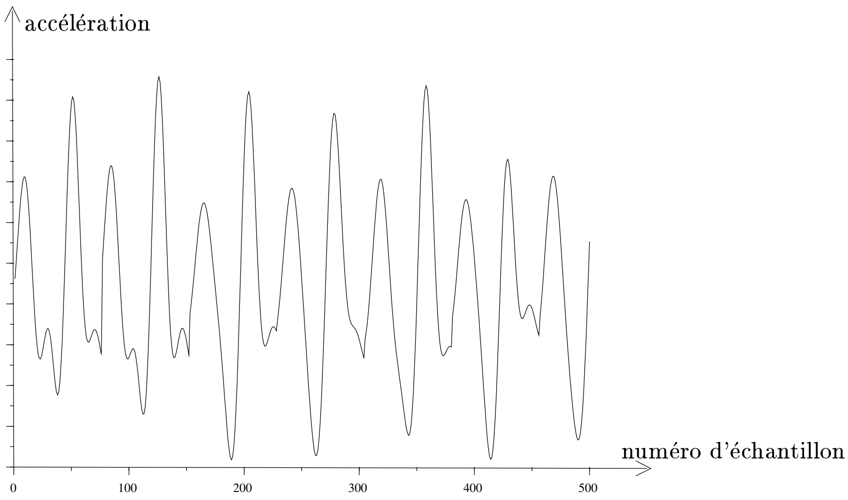


FIG. 4.7: *500 premiers échantillons de la concaténation des contractions isovolumiques sur le signal d'accélération*

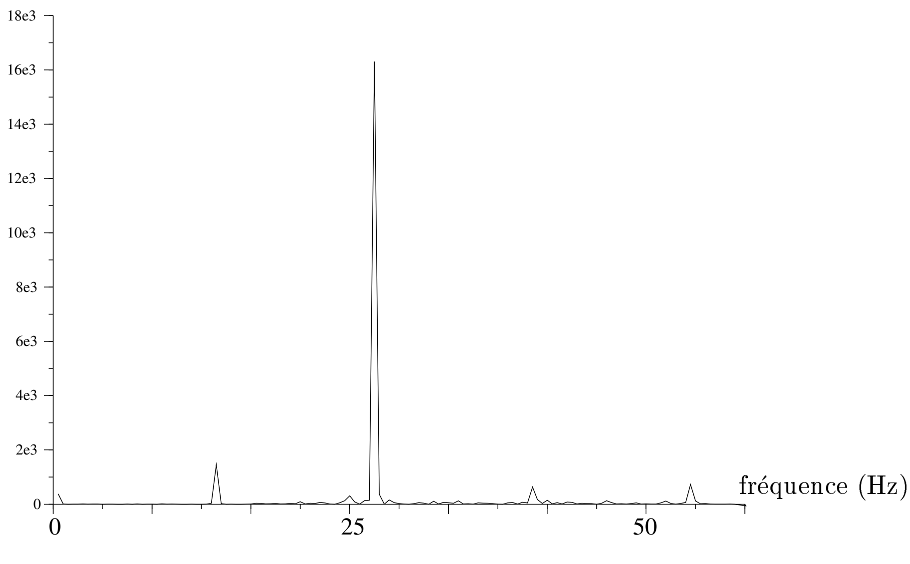


FIG. 4.8: *Spectre d'énergie sur la série des 32 contractions isovolumiques concaténées*

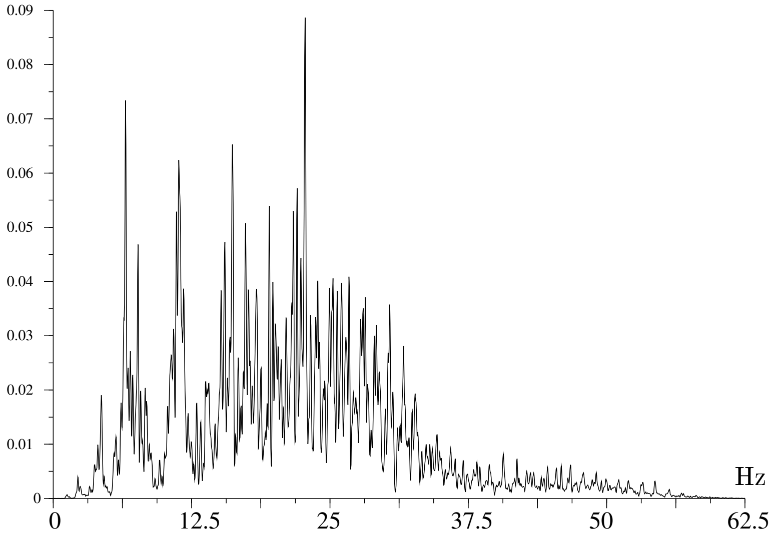


FIG. 4.9: *Spectre d'énergie moyen sur le signal d'accélération*

À partir du signal d'accélération, on construit un signal de "déformation" par deux intégrations successives. Sur la figure 4.10 on a représenté, à un facteur d'échelle près, la pression et la déformation pour un cycle cardiaque représentatif : le signal de pression ressemble à une rampe ; visuellement, le signal de déformation pourrait résulter de son filtrage par un filtre stable du second ordre.
On cherche donc à identifier ω et ζ dans le modèle (3.16), que l'on a réécrit en fonction de la pression sous la forme de (4.4) :

$$\ddot{\varepsilon}_c + 2\zeta\omega\,\dot{\varepsilon}_c + \omega^2\,\varepsilon_c = -\alpha_n\,p + \beta_n$$

Pour isoler l'entrée p, on fait passer β_n dans le membre de gauche, et l'on pose $\varepsilon_n(t) = \varepsilon_c(t) + \dfrac{\beta_n}{\omega^2}$.
On doit donc finalement identifier ω et ζ dans le modèle suivant :

$$\left\{\begin{array}{ll} \dot{X}_n & = F X_n + G_n p \\ Y_n & = (H \quad 0)\; X_n \end{array}\right. \tag{4.5}$$

Avec $X_n(t) = (\varepsilon_n(t) \;\; \dot{\varepsilon}_n(t))^T$, $F = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\omega^2 & -2\zeta\omega \end{pmatrix}$, $G_n = \begin{pmatrix} 0 \\ -\alpha_n \end{pmatrix}$.
H est un scalaire que nous ne chercherons pas à identifier ; on peut juste noter que : si le signal fourni par la sonde est une accélération, il est logique de penser qu'en l'intégrant deux fois avec chaque condition initiale nulle on construit $l_c - l_c(0)$. En construisant Y_n comme nous l'avons fait, on

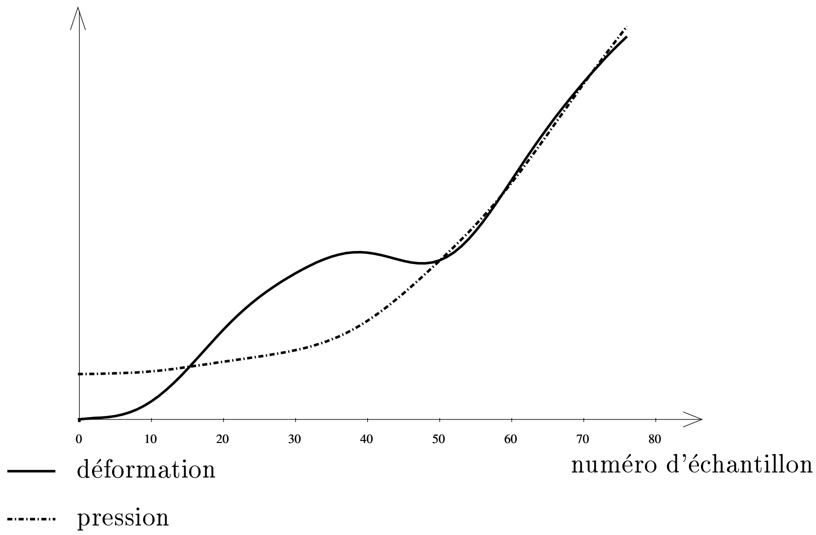


FIG. 4.10: *Pression et déformation mesurée (calculée par double intégration du signal d'accélération réel)*

suppose donc que $l_c - l_c(0) = H\left(\varepsilon_c(t) + \dfrac{\beta_n}{\omega^2}\right)$, i.e. que $l_c - l_c(0)$ est proportionnel à la déformation de EC "corrigée" par un terme fonction de la précharge.
Soit $\hat{\mathcal{H}}_n$ l'estimée de la fonction de transfert entre p et Y_n au battement n :

$$\hat{Y}_n(z) = \frac{D_n(z)}{z^2 + a_1 z + a_2} \tag{4.6}$$

où $D_n(z)$ est un polynôme en z, avec

$$a_1 = -2e^{-\zeta\omega h_e}\cos\left(\sqrt{1-\zeta^2}\,\omega h_e\right) \quad \text{et} \quad a_2 = e^{-2\zeta\omega h_e}$$

où h_e désigne la période d'échantillonnage.
On utilise la fonction de Scilab qui permet de trouver la fonction de transfert du second ordre qui minimise l'erreur de reconstruction au sens des moindres carrés.
Ceci permet finalement d'identifier ω et ζ à partir du dénominateur de $\hat{\mathcal{H}}_n$:

$$\omega^2 = \frac{1}{4h^2}\left(\ln^2 a_2 + \left[2\pi - 2\,\mathrm{Arccos}\left(\frac{1}{2}\frac{a_1}{\sqrt{a_2}}\right)\right]^2\right) \text{ et } \zeta^2 = \frac{\ln^2 a_2}{\ln^2 a_2 + \left[2\pi - 2\,\mathrm{Arccos}\left(\frac{1}{2}\frac{a_1}{\sqrt{a_2}}\right)\right]^2}$$

On trouve :

$$\boxed{\omega = 96,5 \pm 18,3 \ \ (\text{rad sec}^{-1}) \quad \text{et} \quad \zeta = 0,125 \pm 0,04} \tag{4.7}$$

Les bornes supérieures de ω (110 rad sec^{-1}) et ζ (0,3) donnent les meilleurs résultats de reconstruction sur des signaux correspondant à un cycle moyen (voir la figure 4.11).

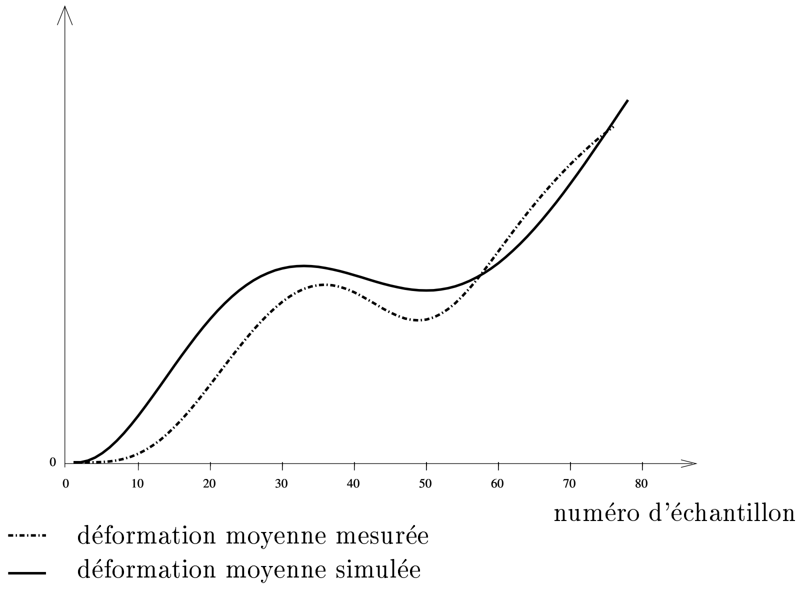


FIG. 4.11: *Exemple de reconstruction sur un cycle*

Illustration numérique de la contraction isovolumique :

On connaît maintenant les valeurs de $k_0, \sigma_0, \omega, \zeta$.
On fixe de plus $V_n = 9V_0$, $\alpha = 5\ 10^{-4}$ et $\beta = 5\ 10^4$, valeurs que nous justifierons dans la partie suivante.
On peut alors simuler le modèle (4.3). Sur la figure 4.12, on a représenté les résultats de simulation pour trois valeurs de k_{ATP}.

4.2.2 Choix des paramètres définissant le ventricule

Après avoir identifié ω et ζ, les paramètres qu'il reste à identifier sont :

$$V_0, r_0, e_{0_G}, e_{0_D}, k_{p_1}, k_{p_2}, \alpha, \beta.$$

Au passage, nous retrouverons la valeur de σ_0.
Les valeurs indicées par 0 correspondent à un repos complet (passif et actif, σ_c et σ_p nuls), du ventricule, qui n'a en pratique jamais lieu. La configuration qui s'en rapproche le plus est celle en fin de relaxation isovolumique, pour laquelle les mesures sont assez rares ; on trouve plus facilement des mesures faites en fin d'éjection ou en fin de remplissage.

Bien que la valeur de H_0, hauteur du cylindre, n'apparaisse pas explicitement, on doit connaître

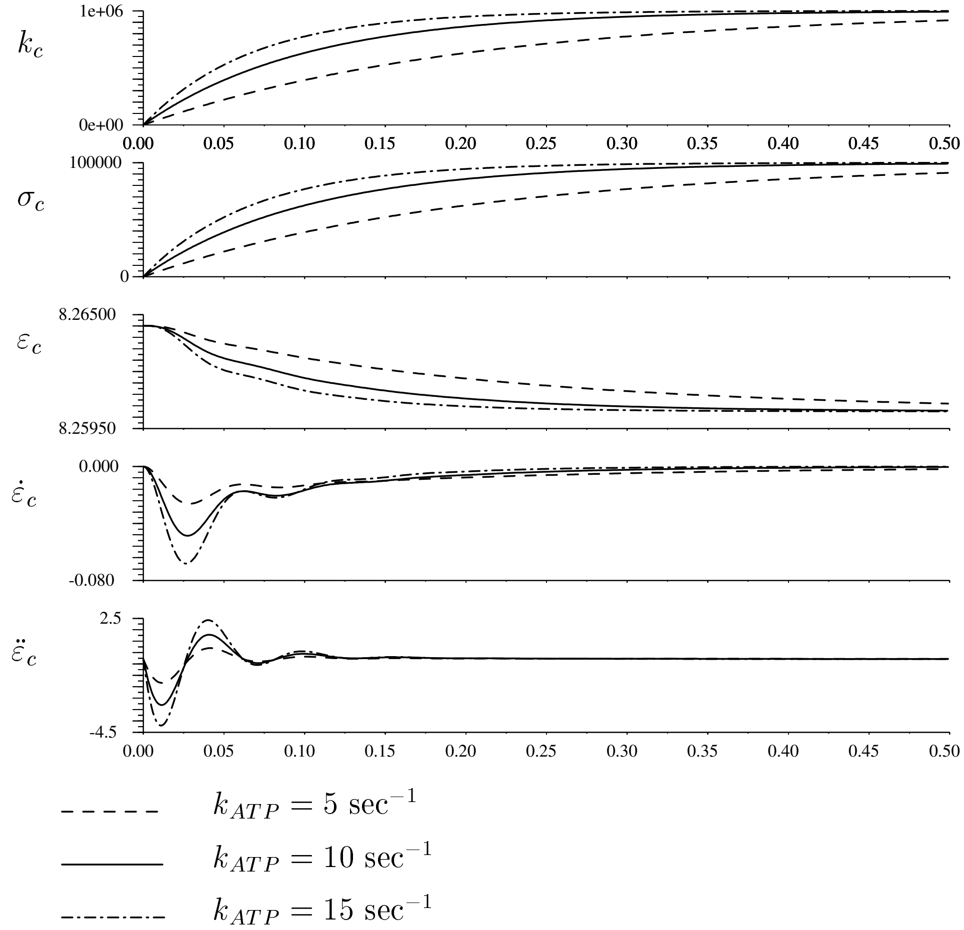


FIG. 4.12: *Simulation à volume constant avec variation de la commande*

sa valeur pour fixer l_0 ; on prend, pour les deux ventricules, $H_0 = 4,5\ 10^{-2}$ m, valeur donnée par [Pal90].

• **Choix de** V_0 : on prend 10^{-5} m^3, qui est la moitié de la valeur en fin d'éjection donnée dans

volume du VG	92 10^{-6} m^3 fin de remplissage	[Kat92]
	22 10^{-6} m^3 fin d'éjection	[Kat92]
	40 10^{-6} m^3 fin d'éjection	[Pal90]
	60-200 10^{-6} m^3	[Hou90]
volume au repos	0-50 10^{-6} m^3	[Pal90]
volume du VD	60-200 10^{-6} m^3	[Hou90]
somme des volumes résiduels	50 10^{-6} m^3	[Com84]

TAB. 4.3: *Volumes des ventricules en différents instants du cycle cardiaque*

[Kat92], et qui est dans la plage donnée par [Pal90] (voir le tableau 4.3).

• **Valeurs de** r_0 **et** l_0 : avec les valeurs choisies précédemment $H_0 = 4,5\ 10^{-2}$ m et et $V_0 = 10^{-5}$ m^3,

rayon	2,8 10^{-2} m, sphère, en fin de remplissage	[Kat92]
	1,7 10^{-2} m, sphère, en fin d'éjection	[Kat92]
	1,6 10^{-2} m, cylindre, en fin d'éjection	[Pal90]

TAB. 4.4: *Rayons du ventricule gauche pour différents modèles*

on a $r_0 = \sqrt{\dfrac{V_0}{H_0\pi}} = 8,4\ 10^{-3}$ m, i.e. $l_0 = 2\pi\, r_0 = 5,3\ 10^{-2}$ m, ce qui est en accord avec la table 4.4 (c'est la moitié de la valeur donnée par [Kat92] pour une sphère, mais qui correspond à la fin de l'éjection, donc supérieure à celle au repos). On choisit $r_0 = 10^{-2}$ m pour chaque ventricule.

• **Valeurs de** e_{0_G} **et** e_{0_D} : comme on a modélisé les deux ventricules par des cylindres de mêmes dimensions intérieures, on attribue les différences de pressions intraventriculaires gauche et droite à celles des épaisseurs respectives. En effet, plaçons-nous en fin d'éjection ; on peut alors considérer que seule la contrainte active agit. On suppose que les deux ventricules ont atteint le même volume V après éjection ; alors

$$p_G = \frac{e_{0_G}}{r_0}\,\frac{V_0}{V}\,\sigma_{c_G} \quad \text{et} \quad p_D = \frac{e_{0_D}}{r_0}\,\frac{V_0}{V}\,\sigma_{c_D}$$

Si la contraction est maximale, $\sigma_{c_G} = \sigma_{c_D} = \sigma_0 = 10^5$ Pa. D'après [SD95], les valeurs systoliques vérifient approximativement $p_G = 4,5\ p_D$, ce qui donne donc $e_{0_G} = 4,5\ e_{0_D}$.

e_{0_G}	0,9-1 10^{-2} m	[DE82]
	10^{-2} m en fin de remplissage	
	2 10^{-2} m en fin d'éjection	
	7,6 10^{-3} m	[Bur72]
	6-10 10^{-3} m	[Hou90]
e_{0_D}	3-4 10^{-3} m	[DE82]
	2-3 10^{-3} m	[Hou90]
	1,6 10^{-3} m	[Bur72]

TAB. 4.5: *Épaisseurs des parois des deux ventricules*

Avec ce rapport de proportionnalité entre les deux épaisseurs et le tableau 4.5, on propose finalement $e_{0_G} = 1,4\ 10^{-2}$ m et $e_{0_D} = 0,3\ 10^{-2}$ m. Par exemple, pour e_{0_G}, la valeur est comprise entre deux valeurs extrêmes tirées de [DE82] : la valeur en fin de remplissage, 10^{-2} m, est normalement en dessous de la valeur au repos, alors que celle en fin d'éjection, 2 10^{-2} m, est au-dessus.

• **Confirmation du choix de $\sigma_0 = 10^5$ Pa pour le ventricule** : plaçons-nous en fin d'éjection active, moment où σ_c a atteint sa valeur maximale ; le volume du ventricule est alors un peu supérieur à sa valeur en fin d'éjection. D'après les valeurs du tableau 4.3, on prend $V = 5\ 10^{-5}$ m^3. Les valeurs de pression dans l'artère et le ventricule à ce moment sont presque les mêmes ; on choisit $p = 16\ 10^3$ Pa, valeur normale de pression aortique systolique. Or, d'après notre modèle, $p = \dfrac{e_0}{r_0}\dfrac{V_0}{V}\,(\sigma_c + \sigma_p)$. Comme, au vu des caractéristiques contrainte-déformation pour les éléments actif et passif parallèle ([SD95], [Bou]), il est légitime de donner le même ordre de grandeur à la contrainte active σ_c et à celle passive σ_p, on a $p = \dfrac{e_0}{r_0}\dfrac{V_0}{V}\,2\,\sigma_c$, ce qui, avec $p = 16\ 10^3$ Pa, donne $\sigma_c = 0,29\ 10^3$ Pa. Cette valeur vaut approximativement 1/3 de 10^5, donc fixer $\sigma_0 = 10^5$ Pa comme borne maximale de contrainte est raisonnable au vu des valeurs de pression systolique.

• **Choix de k_{p_1} et k_{p_2}** : On se reporte à l'article [MP73] : les estimations faites sur le muscle papillaire (de chat) donnent $k_{p_1} = 26$ et $k_{p_2} = 4\ 10^3$ Pa, valeurs moyennes sur 7 sujets.
On se réfère encore à une contraction maximale : $\sigma_c = \sigma_0$. D'après le tableau 4.3, une valeur maximale de volume de remplissage du ventricule gauche serait $V = 5\ 10^{-5}$ m^3 [Kat92], ce qui donne $\dfrac{V}{V_0} = 9$, soit $\varepsilon = \sqrt{\dfrac{V}{V_0}} - 1 = 2$. Pour une telle déformation, la contrainte générée par EP doit être de l'ordre de σ_0 ; c'est pourquoi on prend $k_{p_1} = 2$, plus faible que la valeur dans [MP73], et $k_{p_2} = 4\ 10^3$ Pa, car alors pour $\varepsilon = 2$ on a $\sigma_p = \dfrac{k_{p_2}}{k_{p_1}}\left(e^{k_{p_1}\varepsilon} - 1\right) = 1,07\ 10^5$ Pa $\simeq \sigma_0$.

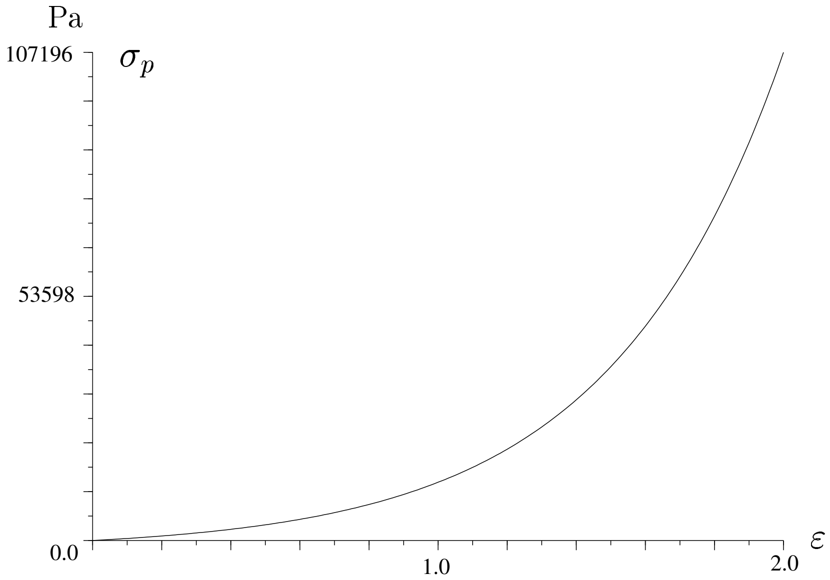


FIG. 4.13: *Caractéristique contrainte-déformation de l'élément EP pour $k_{p_1} = 2$ et $k_{p_2} = 4\ 10^3$ Pa*

• **Choix de α et β** : ce sont des paramètres agrégés, dont les expressions ont été obtenues en même temps que celles de ω et ζ (équation 3.15) :

$$\alpha = \frac{1}{l_{c_0}} \frac{1}{\rho\, l_0} \quad ; \quad \beta = \frac{1}{l_{s_0}} \frac{1}{l_{c_0}} \frac{k_s}{\rho} \quad ; \quad 2\zeta\omega = \frac{\lambda}{\rho\, l_0\, \mathcal{A}_0} \quad ; \quad \omega^2 = \frac{1}{l_{s_0}} \frac{k_s}{\rho\, l_0}$$

Nous rassemblons dans le tableau 4.6 toutes les valeurs de paramètres qui peuvent servir à cette identification. On y a inclus κ, qui est, d'après notre modèle, un paramètre agrégé : $\kappa = \dfrac{l_{s_0}}{l_{c_0} k_s}$.
On peut tirer de là l'expression du coefficient de frottement λ, censé prendre en compte les effets

Élément	*Valeur*	*Source*
ω	100 rad sec^{-1}	calculée
ζ	0,3	calculée
κ	$4\ 10^{-6}$ Pa	calculée
l_0	10^{-2} m	calculée
masse volumique du muscle ρ	10^3kg m^{-3}	[DE82]
raideur de ES k_s	10^8 Pa	[Com84], [Bur72]

TAB. 4.6: *Grandeurs utiles pour le calcul de α et β*

du sang et des tissus (comme le collagène) : l'expression formelle de $2\zeta\omega$ d'une part et son calcul d'autre part donnent $60 = \dfrac{\lambda}{\rho\, l_0\, \mathcal{A}_0}$. Pour une section de fibre circulaire, avec un rayon de l'ordre du centimètre, on prend $\mathcal{A}_0 = 4\ 10^{-4}$ m^2 ; on obtient alors, avec les valeurs du tableau 4.6 : $\lambda = 0,24$ Pl. De même, de l'expression de ω^2 on tire $l_{s_0}\ l_0 = \dfrac{k_s}{\rho\omega^2} = 10$ m^2, ce qui semble beaucoup trop important (on attend des longueurs de l'ordre du cm) ; la résonance à ω est probablement une résonance interne de l'accéléromètre.
On supposera dans la suite que l_{s_0} et l_0 sont du même ordre, soit $l_{s_0} = 10^{-2}$ m.
Alors, même si l'on vient de montrer que les expressions détaillées de ω et ζ sont peu exploitables, les expressions respectives de α et β conduisent à $\beta = k_s \dfrac{l_0}{l_{s_0}} \alpha \simeq k_s\alpha$. Avec $k_s = 10^8$ Pa, on a donc $\dfrac{\beta}{\alpha} = 10^8$ Pa. On garde ce degré de liberté pour l'instant, et l'on ajustera α et β au vu des simulations.

Récapitulatif des paramètres identifiés

- $e_{0_G} = 1,4\ 10^{-2}$ m et $e_{0_D} = 0,3\ 10^{-2}$ m
- $r_0 = 10^{-2}$ m
- $V_0 = 10^{-5}$ m^3
- $k_s = 10^8$ Pa
- $k_{p_1} = 2$
- $k_{p_2} = 4\ 10^3$ Pa
- $k_0 = 10^6$ Pa
- $\sigma_0 = 10^5$ Pa
- $\omega = 110$ rad sec^{-1}
- $\zeta = 0,3$
- $\dfrac{\beta}{\alpha} = 10^8$

Pour valider le modèle de fonctionnement de la pompe dans toutes ses phases, il faut maintenant la coupler au reste de la circulation.

4.3 Identification et validation du modèle de circulation pour une commande périodique

Dans ce qui suit, nous nous plaçons dans le cadre restreint d'une commande périodique, qui nous permettra de définir un régime de circulation stabilisé. Les valeurs qu'on trouve en général dans la littérature sont obtenues en rythme sinusal.
Les équations dont les paramètres restent à identifier sont :

– Conservation du volume ventriculaire gauche (3.23) :

$$\dot{V}_G = \frac{1}{R_{pv}} \left|p_{pv} - p_G(V_G, \sigma_{c_G})\right|_+ - \frac{1}{R_{sa}} \left|p_G(V_G, \sigma_{c_G}) - p_{sa}\right|_+$$

– Conservation du volume ventriculaire droit (3.24) :

$$\dot{V}_D = \frac{1}{R_{sv}}\left|p_{sv} - p_D(V_D, \sigma_{c_D})\right|_+ - \frac{1}{R_{pa}}\left|p_D(V_D, \sigma_{c_D}) - p_{pa}\right|_+$$

– Réseau vasculaire (3.25) :

$$\left\{\begin{array}{rcl} C_{sa}\dot{p}_{sa} = & \dfrac{1}{R_{sa}}\left|p_G - p_{sa}\right|_+ & - \ \dfrac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \\ C_{sv}\dot{p}_{sv} = & -\dfrac{1}{R_{sv}}\left|p_{sv} - p_D\right|_+ & + \ \dfrac{1}{R_S}(p_{sa} - p_{sv}) \\ C_{pa}\dot{p}_{pa} = & \dfrac{1}{R_{pa}}\left|p_D - p_{pa}\right|_+ & - \ \dfrac{1}{R_P}(p_{pa} - p_{pv}) \end{array}\right.$$

Avec

$$\begin{aligned} C_{pv}p_{pv}(t) \quad = \quad & C_{sa}p_{sa}(0) + C_{sv}p_{sv}(0) + C_{pa}p_{pa}(0) + C_{pv}p_{pv}(0) \\ & - [C_{sa}p_{sa}(t) + C_{sv}p_{sv}(t) + C_{pa}p_{pa}(t)] + V_G(0) + V_D(0) - [V_G(t) + V_D(t)] \end{aligned}$$

Soit à identifier les paramètres suivants :

- R_{pv} : résistance à travers la valve mitrale (OG),
- R_{sv} : résistance à travers la valve tricuspide (OD),
- R_{sa}: résistance à travers la valve aortique,
- R_{pa} : résistance à travers la valve pulmonaire,
- R_s : résistance périphérique systémique,
- R_p : résistance périphérique pulmonaire,
- C_{sa} : capacité systémique artérielle,
- C_{pa} : capacité pulmonaire artérielle,
- C_{sv} : capacité systémique veineuse,
- C_{pv} : capacité pulmonaire veineuse.
- V_T : volume sanguin total.

Élément	*Valeur*	*Source*
R_p	10^7 Pa sec m^{-3}	[DE82]
	1,4 10^7 Pa sec m^{-3}	[HP92]
R_s	13 10^7 Pa sec m^{-3}	[DE82]
	12,65 10^7 Pa sec m^{-3}	[Com84]
	14 10^7 Pa sec m^{-3}	[HP92]
C_{pa}	1,7 10^{-8} m^3 Pa^{-1}	[DE82]
	5 10^{-8} m^3 Pa^{-1}	[HP92]
C_{sa}	8 10^{-9} m^3 Pa^{-1}	[DE82]
	7,5 10^{-8} m^3 Pa^{-1}	[HP92]
C_{pv}	6 10^{-7} m^3 Pa^{-1}	[HP92]
C_{sv}	13 10^{-6} m^3 Pa^{-1}	[HP92]
aire valvulaire mitrale	6-7 10^{-4} m^2	[Hou90]
	2-3 10^{-4} m^2	[DE82]
diamètre valve aorte	2,2-2,5 10^{-2} m	[Hou90]
diamètre valve mitrale	2,5-3,0 10^{-2} m	[Hou90]
diamètre valve pulmonaire	> aorte	[Hou90]
diamètre valve tricuspide	> mitrale	[Hou90]

TAB. 4.7: *Valeurs numériques des résistances et capacités dans la littérature. On a relevé aussi les diamètres et sections de valves, qui serviront à calculer les résistances correspondantes.*

Les valeurs des résistances R_S et R_P et des quatre capacités seront prises très proches des valeurs rassemblées dans le tableau 4.7.
Il faut d'autre part calculer les résistances à travers les valves. On utilise la formule de Poiseuille exposée au chapitre 1 : $R = \frac{8\pi l\eta}{S^2}$, où η est le coefficient de viscosité du sang. Par exemple, on prend $\eta = 5\ 10^{-3}$ Pl, comme dans [Com84]. Alors, pour une aire valvulaire de 10^{-4} m^2 (ordre de grandeur tiré du tableau 4.7), et une longueur de l'ordre du centimètre (on se place en sortie de la valve), on a :

$$R_{sa} = R_{pa} = R_{sv} = R_{pv} = \frac{8\pi 5\ 10^{-3}\ 10^{-2}}{10^{-8}} \simeq 130\ 10^3 \text{ Pa sec m}^{-3}$$

En simulation, on sera cependant contraint de prendre des valeurs un plus grandes.

Conditions initiales :

- Volumes sanguins : d'après [Swy] et [DE82] on choisit la répartition du volume sanguin total comme suit :

- le compartiment systémique artériel représente environ 11% du volume total,
- le compartiment systémique veineux, 60%,
- le compartiment pulmonaire artériel, 7%,
- le compartiment pulmonaire veineux, 15%,
- et chaque ventricule, 2%.

En s'inspirant également de [Hou90], on choisit un volume total proche de 5,5 litres. Les pourcentages précédants nous conduisent aux conditions initiales suivantes :

Variable d'état	*Valeur initiale*
volume ventriculaire gauche	$4{,}6\ 10^{-4}\ \mathrm{m}^3$
volume ventriculaire droit	$2{,}1\ 10^{-4}\ \mathrm{m}^3$
volume pulmonaire veineux	$0{,}9\ 10^{-3}\ \mathrm{m}^3$
volume pulmonaire artériel	$0{,}35\ 10^{-3}\ \mathrm{m}^3$
volume systémique veineux	$3\ 10^{-3}\ \mathrm{m}^3$
volume systémique artériel	$0{,}75\ 10^{-3}\ \mathrm{m}^3$

TAB. 4.8: *Volumes initiaux*

– Pressions sanguines : on doit les fixer d'après des valeurs physiologiques de pression ; on donne les ordres de grandeurs d'après [Com84], [SD95] :
  - pression dans la veine cave supérieure (assmimilée à la pression systémique veineuse) : 0-0,5 10^3 Pa,
  - pression ventriculaire droite : systolique : 3,5 10^3 Pa, télédiastolique : 6 10^2 Pa,
  - pression artérielle pulmonaire : systolique : 3,5 10^3 Pa, diastolique : 1,5 10^3 Pa,
  - pression ventriculaire gauche : systolique : 18 10^4 Pa, télédiastolique : 1,5 10^3 Pa,
  - pression aortique (assimilée à la pression systémique artérielle) : systolique : 18 10^4 Pa, diastolique : 11 10^3 Pa.

  Ceci nous conduit à proposer les valeurs initiales de la table 4.9 ; et l'on considère, comme les physiologistes en ont l'habitude, que les pressions artérielle et veineuse pulmonaires sont identiques. Les pressions initiales dans les ventricules sont fixées par les volumes initiaux des ventricules et les contraintes actives initiales (voir l'expression (3.8)).

Remarque : les volumes et pressions ventriculaires initiaux constituent la précharge ; les volumes et pressions artériels initiaux constituent la postcharge.

Variable d'état	*Valeur initiale*
pression pulmonaire veineuse	2 10^3 Pa
pression pulmonaire artérielle	2 10^3 Pa
pression systémique veineuse	0,5 10^3 Pa
pression systémique artérielle	1,5 10^4 Pa

TAB. 4.9: *Pressions initiales*

Caractéristiques de $u(t)$
Nous considérons une situation périodique ; on choisit $T = 1sec$, qui correspond au rythme sinusal contrôlé par le SNA, situation basale pour laquelle on a beaucoup de mesures (littérature et signaux réels, par exemple sur la figure 4.5). Nous avons déjà proposé une valeur physiologique de u en contraction active, i.e. de k_{ATP}. Pour la relaxation active, qui nécessiterait une étude (au même titre que la contraction), nous prenons k_{RS} du même ordre de grandeur que k_{ATP}. En simulation, nous choisirons $k_{RS} = 20$ sec^{-1}, valeur minimale du taux de dissociation du calcium de la troponine donnée dans [NN00], et qui permet d'obtenir une chute de pression intraventriculaire satisfaisante. Pour avoir un ordre de grandeur des durées d_+ et d_-, on utilise l'image de l'activité électrique qu'est l'ECG. La durée des phénomènes électriques ventriculaires se mesure approximativement par QT : la contraction active, qui correspond à la montée en pression, dure de Q au début de l'onde T, ce qui donne à peu près $d_+ = 150$ msec ; la relaxation active commence ensuite, jusqu'à la fin de l'onde T, c'est-à-dire d_- dure entre 250 et 300 msec.

Choix de R_S : en simulation, on a remarqué que l'on pouvait avoir des évolutions des variables d'état pour chaque ventricule qui soient physiologiquement satisfaisantes, alors que, au contraire, en périphérie, l'évolution des variables n'était pas admissible : avec la valeur de R_S tirée du tableau 4.7, le compartiment systémique veineux se remplissait aux dépens du compartiment pulmonaire veineux, qui se vidait en quelques battements. En prenant une valeur environ 5 fois plus grande, la situation est à peu près stabilisée (voir la figure 4.17). On notera qu'une augmentation de R_S est une forme de contrôle sympathique.

Sur la figure 4.14 on a représenté les signaux simulés pour le ventricule gauche, en montrant que l'on peut isoler les phases de contraction isovolumique et de relaxation isovolumique. On a ajusté α et β pour que la charge $\alpha\,\sigma_c + \beta\,\left(\sqrt{V/V_0} - 1\right)$ du système du deuxième ordre en ε_c (voir l'équation (3.16)) soit équitablement répartie entre la pression et le volume ventriculaires : on choisit $\alpha = 5\ 10^{-4}$ et $\beta = 50$ (ce qui correspond à ES moins raide), alors pour $\sigma_c = \sigma_0$ et $\sqrt{\dfrac{V}{V_0}} - 1 = 2$, on a $\alpha\,\sigma_c$ et $\beta\left(\sqrt{V/V_0}-1\right)$ du même ordre. En particulier, en contraction isovolumique, l'augmentation de σ_c est suivie par ε_c, ce qui explique les oscillations de l'accélération pendant cette phase (voir la figure 4.14).

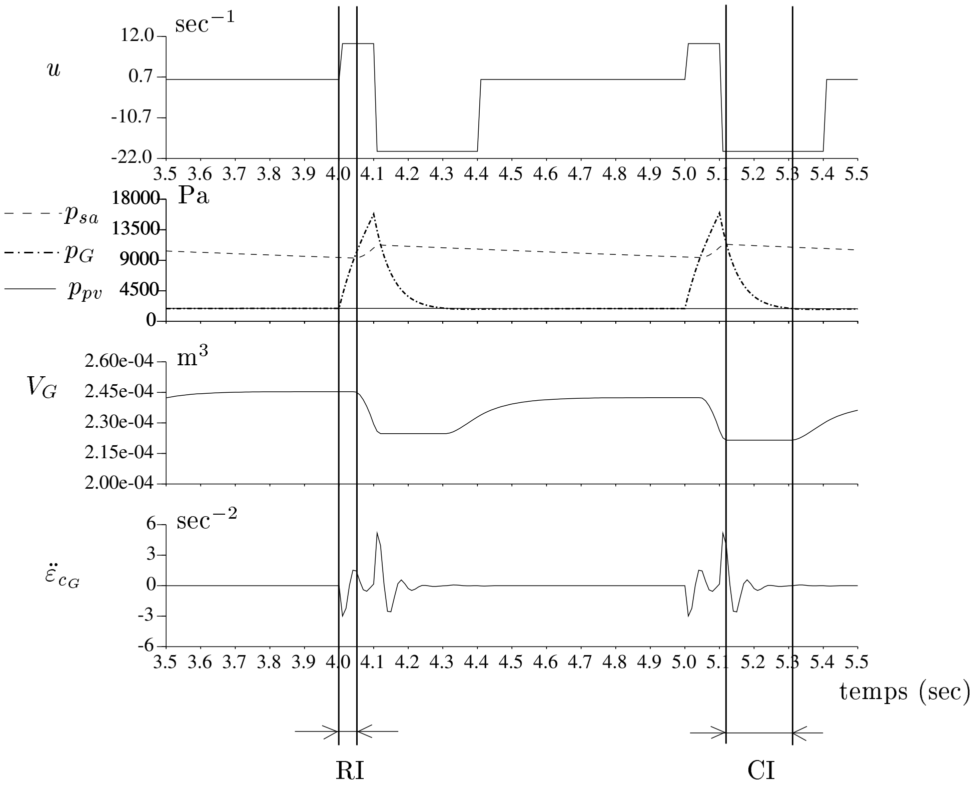


FIG. 4.14: *Signaux simulés relatifs au ventricule gauche pendant deux cycles cardiaques. RI et CI désignent respectivement la relaxation et la contraction isovolumiques.*

Nous donnons ci-dessous les paramètres qui découlent du travail d'identification, et qui seront utilisés dans les simulations du dernier chapitre. Certaines valeurs ont été modifiées au vu des simulations, pour obtenir des évolutions de variables les plus proches possibles des valeurs physiologiques connues en rythme sinusal :

- $d_+ = 0,15$ sec
- $d_- = 0,3$ sec
- $T = 1$ sec
- $k_{ATP} = 10$ sec^{-1}
- $k_{RS} = 20$ sec^{-1}
- $\alpha_G = \alpha_D = 5\ 10^{-4}$
- $\beta_G = \beta_D = 50$
- $\omega_G = \omega_D = 100$ rad sec^{-1}
- $\zeta_G = \zeta_D = 0,3$
- $R_S = 5\ 10^8$ Pa sec m^{-3}

- $k_{p_{1G}} = k_{p_{1D}} = 2$
- $k_{p_{2G}} = 1,4\ 10^3$ Pa
- $k_{p_{2D}} = 0,9\ 10^3$ Pa
- $e_{0_G} = 1,4\ 10^{-2}$ m
- $e_{0_D} = 0,3\ 10^{-2}$ m
- $r_{0_G} = 1,35\ 10^{-2}$ m
- $r_{0_D} = 1,35\ 10^{-2}$ m
- $V_{0_G} = V_{0_D} = 5\ 10^{-5}$ m^3
- $k_0 = 10^6$ Pa
- $\sigma_0 = 10^5$ Pa
- $R_P = 10^7$ Pa sec m^{-3}
- $R_{sa} = 10^7$ Pa sec m^{-3}
- $R_{pa} = 10^7$ Pa sec m^{-3}
- $R_{sv} = 5\ 10^6$ Pa sec m^{-3}
- $R_{pv} = 10^6$ Pa sec m^{-3}
- $C_{sa} = 0,5\ 10^{-8}$ m^3 Pa^{-1}
- $C_{pa} = 10^{-8}$ m^3 Pa^{-1}
- $C_{sv} = 10^{-5}$ m^3 Pa^{-1}
- $C_{pv} = 5\ 10^{-7}$ m^3 Pa^{-1}

Conditions initiales :

- $V_G = V_D = 2,5\ 10^{-4}$ m^3
- $V_{sa} = 0,75\ 10^{-3}$ m^3
- $V_{pa} = 0,35\ 10^{-3}$ m^3
- $V_{sv} = 3\ 10^{-3}$ m^3
- $V_{pv} = 0,75\ 10^{-3}$ m^3
- $p_{sa} = 13\ 10^3$ Pa
- $p_{pa} = 2\ 10^3$ Pa
- $p_{sv} = 0,3\ 10^3$ Pa
- $p_{pv} = 2\ 10^3$ Pa

On a représenté l'évolution des volumes et des pressions en périphérie du cœur sur les figures 4.16 et 4.17.

Validation du modèle de circulation

En simulation, toutes les variables d'état ont l'évolution qualitative souhaitée (voir la figure 4.15) : à chaque cycle cardiaque, la montée de u entraîne la montée en pression dans les deux ventricules ; tant que la pression dans ces cavités est inférieure à celle dans l'artère, p_{sa} à gauche, p_{pa} à droite, le volume reste constant, comme on peut le voir sur les deux courbes donnant le volume ventriculaire. Quand la pression ventriculaire atteint la pression dans l'artère, l'éjection commence, i.e. les volumes V_G et V_D diminuent. 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 constant de nouveau. Quand la pression devient inférieure à celle dans la veine en amont, p_{pv} pour le VD, p_{sv} pour le VD, le remplissage commence, jusqu'à ce que la pression ventriculaire devienne égale à la pression veineuse, ce qui entraîne la fermeture de la valve. Un nouveau cycle peut alors débuter. En périphérie du cœur, on obtient de nettes oscillations à la fréquence cardiaque sur les pressions artérielles ; en revanche, les pressions veineuses sont basses et peu variables. Le volume

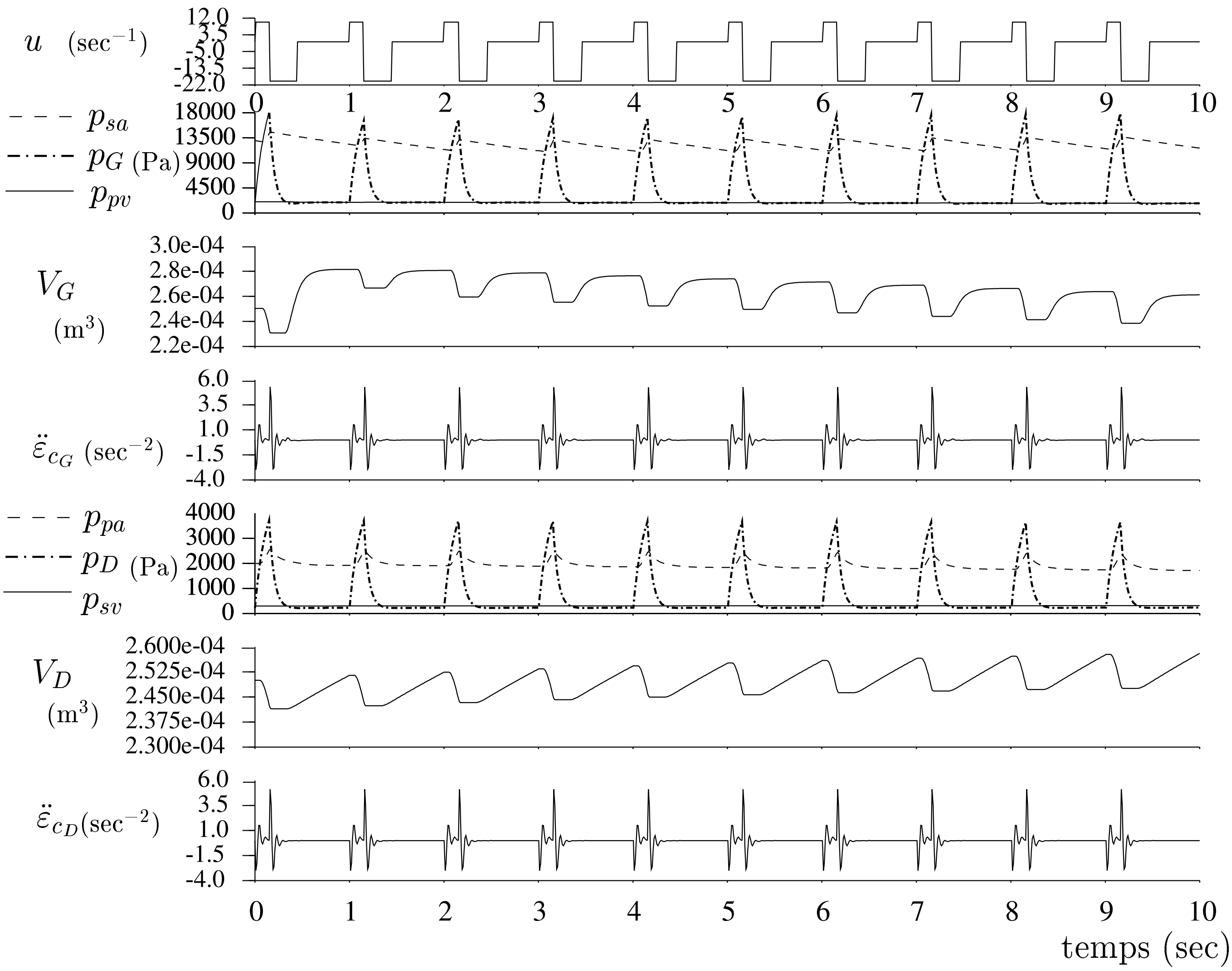


FIG. 4.15: *Simulations sur quelques cycles consécutifs avec une commande périodique*

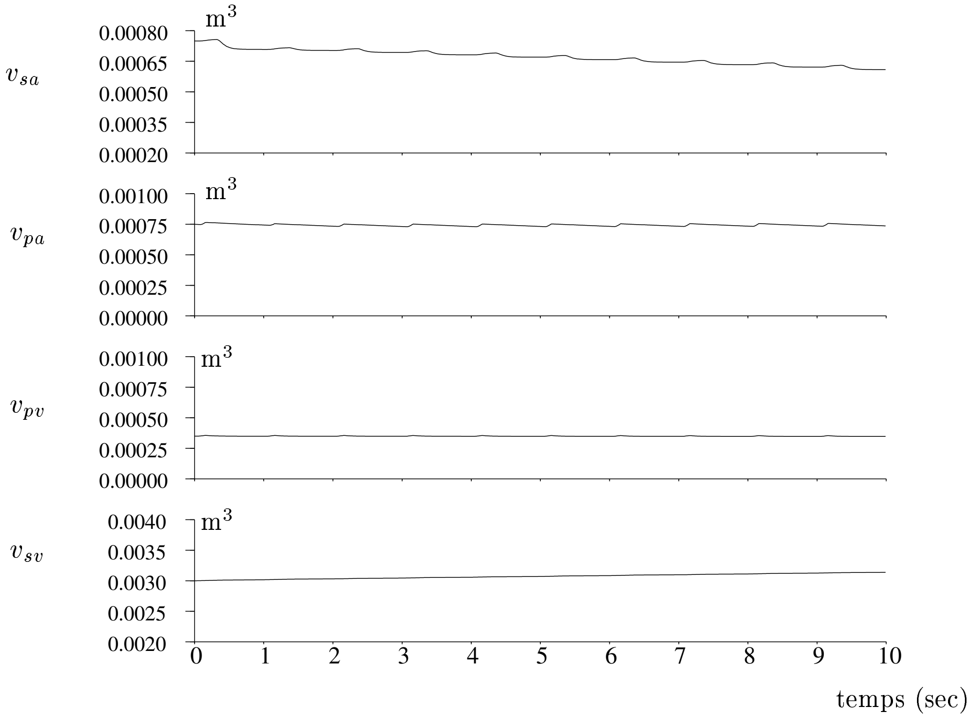


FIG. 4.16: *Volumes des quatre compartiments périphériques correspondant à la simulation de la figure 4.15.*

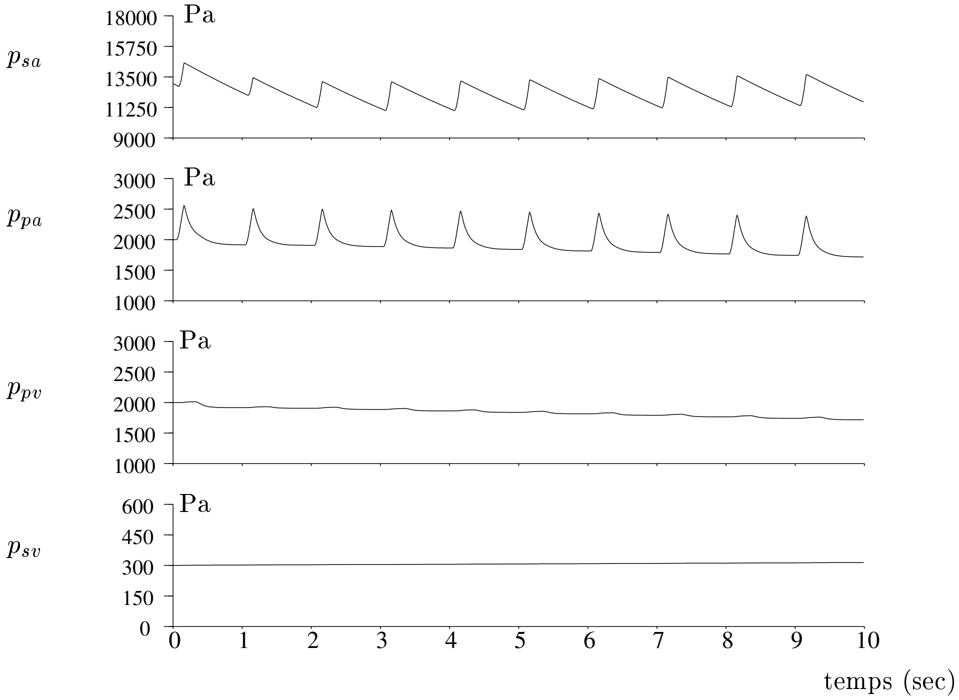


FIG. 4.17: *Pressions dans les quatre compartiments périphériques correspondant à la simulation de la figure 4.15.*

veineux systémique est grand devant tous les autres, et il est pratiquement constant ; ceci rend compte du fait que c'est un compartiment très compliant, qui constitue le réservoir principal du système complet.
D'un point de vue plus quantitatif, on voit que les pressions évoluent dans des intervalles de valeurs en accord avec la physiologie (figure 4.17). Certes, les volumes ventriculaires sont un peu élevés, et les valeurs de débit un peu faibles, de l'ordre de $3\ 10^{-5}$ m^3 sec^{-1}, soit environ un tiers de celles données par [Hou90], [Com84], et [Swy].
Bien-sûr, le fait que les débits des deux pompes ne soient pas égaux mènera à long terme au désamorçage du système de circulation. Un contrôleur serait nécessaire pour assurer cette régulation. À ce propos, la modification concernant la dépendance de σ_p en la somme des volumes ventriculaires droit et gauche devrait rendre le système plus facilement contrôlable.

4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons identifié tous les paramètres nécessaires à la simulation du modèle du système cardio-vasculaire, ainsi que la commande, en nous basant sur des rapports d'expériences relevés dans la littérature. En "découpant" le modèle en sous-systèmes dont le comportement est particulièrement simple (donc largement étudié), nous avons isolé -à chaque fois que c'était possible- le plus petit jeu de paramètres à identifier. Ainsi, pour la contraction isotonique, la contraction isométrique, puis, pour le ventricule, la contraction isovolumique, nous avons proposé des valeurs numériques en accord avec certaines expériences de la littérature. Enfin, le système complet a été validé avec une commande périodique.

Chapitre 5

Application du modèle à l'étude d'indicateurs

Dans ce chapitre, nous proposons d'exploiter le modèle pour valider numériquement des indicateurs existants. Sur les courbes pression-volume : un indicateur de la contraction active ventriculaire (élastance télésystolique E_{TS}) variant avec le contrôle chimique, un indicateur des propriétés mécaniques de l'aorte (élastance diastolique E_a) variant avec la postcharge ; on propose également de quantifier l'efficacité du remplissage.
Dans une deuxième partie, on calcule à partir des signaux obtenus en simulation d'une activation sympathique, deux grandeurs censées refléter des changements de contractilité : dérivée maximale de la pression intra-ventriculaire, et la valeur crête à crête maximale de l'accélération de la paroi du ventricule droit, dont l'évolution en simulation est celle attendue.

5.1 Définitions d'indicateurs

5.1.1 Indicateurs définis à partir des courbes pression-volume

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les courbes pression-volume ventriculaires, voire la position de seulement quelques points de ces courbes, sont porteuses d'information sur la "fonction cardiaque".
En simulation, on peut reproduire ces courbes en traçant en continu la pression ventriculaire en fonction du volume ventriculaire, comme le montre la figure 5.1.

Suga et Sagawa proposent de faire la part des choses entre la "mécanique" et le contrôle chimique du ventricule, à partir des courbes pression-volume ; ils ont montré expérimentalement [SS74] que lorsque le ventricule (in situ et isolé avec simulation de la charge) éjecte un volume de sang variable,

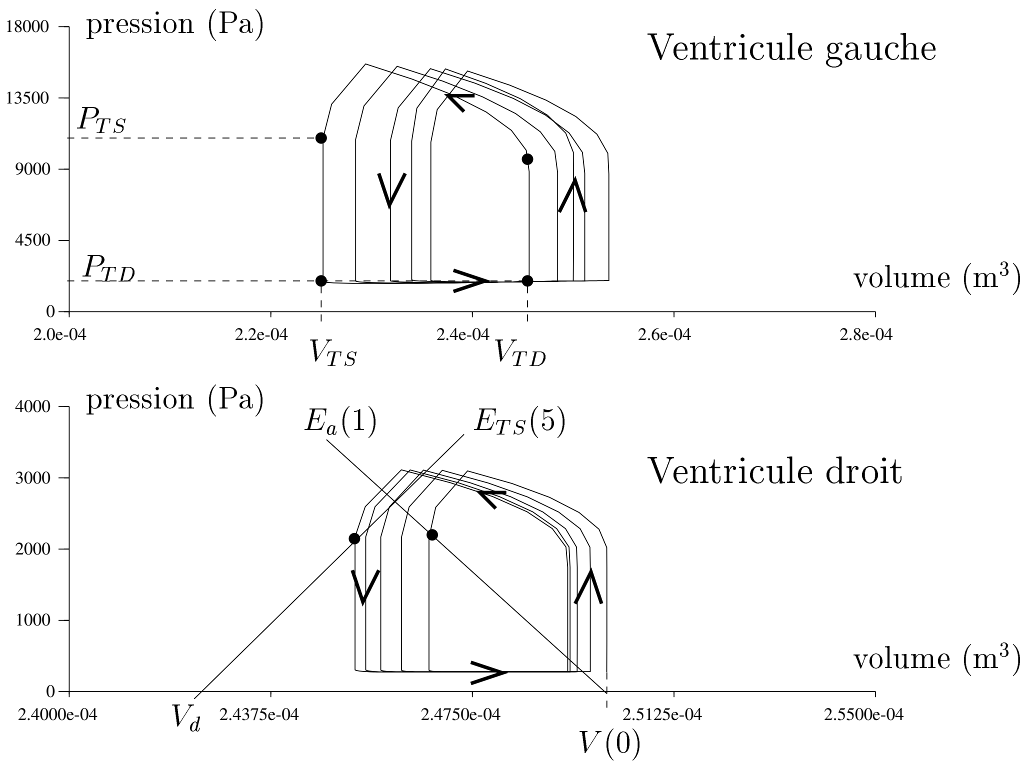


FIG. 5.1: *Résultats de simulations sous la forme de diagrammes "pression-volume" pour les deux ventricules, sur 5 cycles consécutifs. Les flèches indiquent le sens de parcours au cours du temps. Sur les courbes du ventricule gauche, on a représenté les points (V_{TD} , P_{TD}) et (V_{TS} , P_{TS}) pour le dernier cycle. Sur les courbes du ventricule droit, $E_a(1)$ est l'opposé de la pente de la droite d'élastance artérielle au premier cycle, $E_{TS}(5)$ est la pente de la droite d'élastance télésystolique au cinquième cycle (voir texte) ; V_d est une constante arbitraire.*

la pression de fin d'éjection est d'autant plus faible que le volume éjecté est plus grand. Plus précisément, les points (volume reçu, pression en fin d'éjection) sont alignés sur une droite de pente négative appelée par les auteurs *élastance télésystolique* et notée $-E_{TS}$ (voir la figure 5.1).
Par ailleurs, Sagawa et al. [SMBS83] utilisent des approximations du signal de pression aortique en régime stabilisé pour montrer que la pression artérielle en fin d'éjection est d'autant plus grande que le volume reçu est plus grand. Plus précisément, les points (volume reçu, pression en fin d'éjection) sont alignés sur une droite de pente appelée *élastance artérielle* et notée E_a. On peut tracer cette droite sur la courbe pression-volume (voir la figure 5.1). Dans [SMBS83] ce résultat a été utilisé conjointement aux mesures sur ventricule, qui conduisent à E_{TS}, pour calculer le volume éjecté quand on connaît les caractéristiques de l'artère ; la comparaison entre le volume ainsi calculé et le volume effectivement éjecté prouve la propriété de prédiction de cette méthode.
Suga et Sagawa ont montré de plus que E_a varie avec la postcharge et peu avec la contractilité, et que E_{TS} varie avec la contractilité et peu avec les conditions de charge ; ceci fait de E_a un indicateur de la mécanique du circuit artériel, et de E_{TS} un indicateur de la contractilité.

5.1.2 Indicateurs en phase isovolumique

On s'attachera principalement à retrouver certains résultats concernant la contraction active. Citons les deux indicateurs de contractilité que nous étudierons numériquement :

- Dérivée de la pression intra-ventriculaire
- Valeur crête à crête maximale de l'accélération de paroi intra-ventriculaire droite (PEA pour Peak Endocardial Acceleration).

La figure 5.2 est un extrait d'information technique sur la sonde BEST et l'indice PEA : celui-ci est à comparer avec la dérivée maximale de la pression quand on provoque pharmacologiquement (injection de dobutamine) une augmentation de la contractilité. Au cours de cette expérience, les deux indices augmentent.

Pour fabriquer à partir de notre modèle les grandeurs définies dans les parties [5.1.1] et [5.1.2], il faut savoir simuler les variations d'utilisation du modèle qui permettront de montrer qu'il s'agit bien d'indicateurs.

5.1.3 Simulation de conditions de fonctionnement particulières

- **Variation de la postcharge** :
  Dans [SMBS83] les variations de résistance modélisent les principales variations de la postcharge. Dans notre modèle ceci correspond, pour le ventricule gauche, à la variation du paramètre R_S.

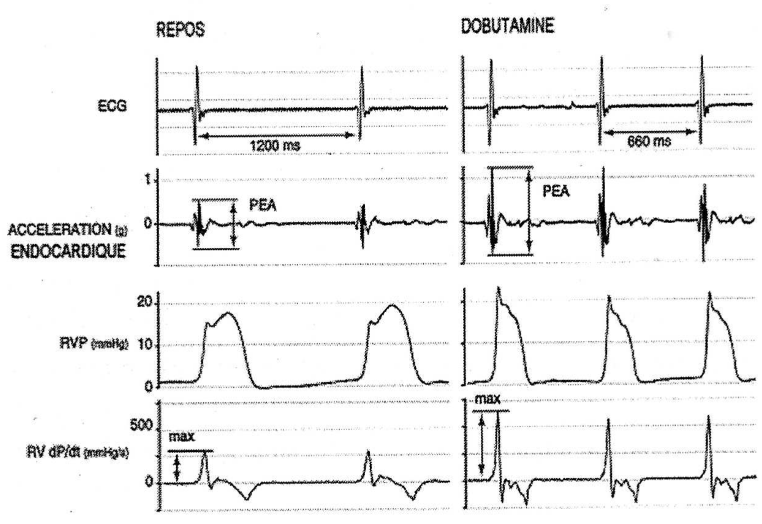


FIG. 5.2: *Comparaison des signaux en période normale (vague dominant) et après stimulation sympathique (injection de dobutamine)*

- **Variations de l'activité sympathique** :
  Une stimulation sympathique entraîne l'augmentation de la quantité entrante de Ca^{2+} dans chaque cellule contractile : comme la vitesse ATPasique de la myosine, k_{ATP}, dépend de la concentration intracellulaire en Calcium [Kat92], k_{ATP} augmente avec l'activité sympathique. Dans le même temps, la vitesse des pompes à Ca^{2+} du reticulum sarcoplasmique, k_{RS}, qui dépend de la concentration en Calcium, augmente également. Enfin, les vitesses de dépolarisation et de repolarisation augmentent, ce qui conduit à une durée d'activation $(d_+ + d_-)$ et une durée totale de cycle (T) plus courtes. Ces vitesses dépendent aussi de la concentration en Calcium. Pour modéliser de façon simple ces changements, on postule que la durée d'activation est inversement proportionnelle à "l'amplitude" de cette activation (figure 5.3).
  En simulation, un **changement de contractilité** seule sera en particulier modélisé par l'augmentation de k_{ATP} ; on a en effet montré dans les chapitres précédents que la vitesse maximale de raccourcissement dépend de la commande chimique représentée par k_{ATP}, qui varie précisément avec la contractilité.
  Sur la figure 5.4 on a reporté des résultats de simulation d'une stimulation sympathique : jusqu'à la sixième seconde, la commande est périodique de période $T = 1$ sec, ce qui correspond à un rythme sinusal normal. les valeurs de k_{ATP} et k_{RS} sont respectivement 10 sec^{-1} et 20 sec^{-1}. À la sixième seconde, T est divisée par 2, k_{ATP} et k_{RS} sont multipliés par 2, ce qui

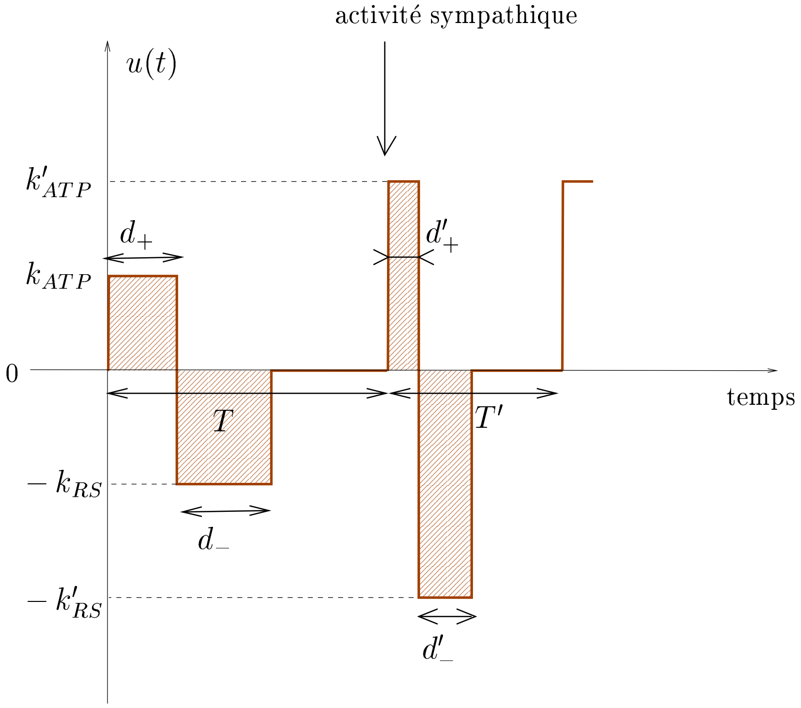


FIG. 5.3: *Simulation des rythme sinusal et de l'activation sympathique. On a représenté un cas typique où la fréquence cardiaque est doublée :* $T' = \dfrac{T}{2}$ *; l'aire sous la courbe* $u(t)$ *est la même avant et pendant l'activation sympathique, et vaut :* $k_{ATP}\, d_+ - \; k_{RS}\, d_- \; = k'_{ATP}\, d'_+ \; - \; k'_{RS}\, d'_-$.

représente pour nous une activation sympathique. Comme le temps d'activation est lui aussi divisé par 2, les pressions restent presque les mêmes par rapport à l'état basal. Néanmoins, les maxima de la dérivée de la pression et de l'accélération endocavitaires, pour chacun des ventricules, augmentent, ce qui sera précisé dans la suite.

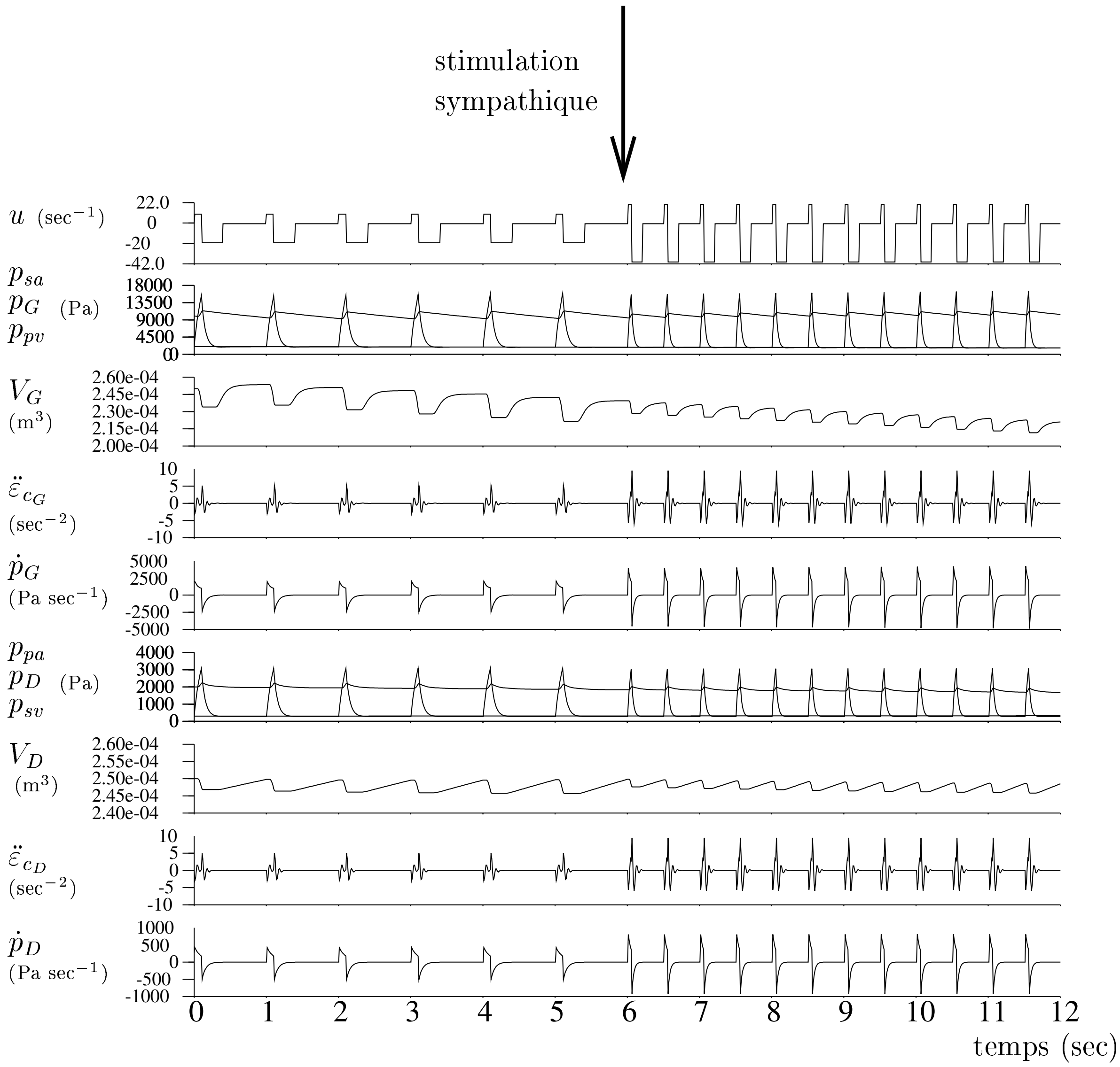


FIG. 5.4: *Signaux obtenus en simulation d'une stimulation sympathique.*

5.2 Indicateurs pendant les phases d'éjection et de remplissage

Soient d_{ES} la durée de l'éjection systolique, t_{TS} l'instant de fin de systole, et T la durée du cycle (voir la figure 5.5).

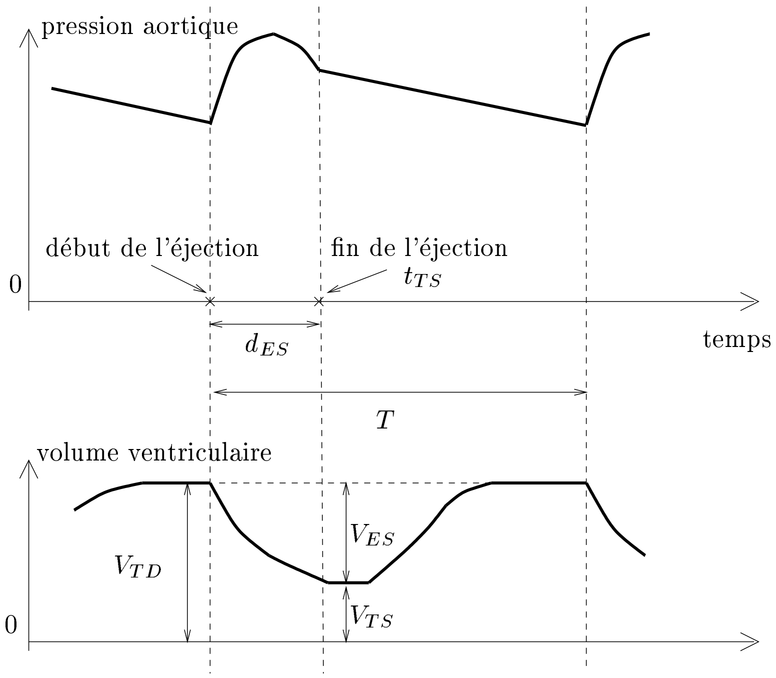


FIG. 5.5: *Évolutions types de la pression aortique et du volume ventriculaire*

5.2.1 Indicateur de l'éjection dans l'aorte : E_a

À partir d'approximations sur les valeurs moyennes au cours d'un cycle cardiaque, et en modélisant l'aorte par un modèle de windkessel à trois éléments (R_c, C, R), Sagawa et ses collègues ont montré [SMBS83]

$$p_{sa}(t_{TS}) = E_a\, V_{ES} \quad \text{avec} \quad E_a = \frac{R_c + R}{d_{ES} + \tau\left[1 - \exp\left(-(T - d_{ES})/\tau\right)\right]} \tag{5.1}$$

où $\tau = RC$.

Lien avec le modèle :

Pendant l'éjection du ventricule gauche, on peut réécrire l'équation (3.20) comme suit :

$$C_{sa}\dot{p}_{sa} = -\dot{V}_G - \frac{1}{R_S}\left(p_{sa} - p_{sv}\right) \tag{5.2}$$

On pose que $t = 0$ est l'instant d'ouverture de la valve, et l'on intègre sur la durée de l'éjection :

$$C_{sa}\left[p_{sa}(t_{TS}) - p_{sa}(0)\right] = V_{ES} - \frac{1}{R_S}\int_0^{t_{TS}} \left[p_{sa}(\tau) - p_{sv}(\tau)\right]\, d\tau$$

On adopte la même démarche que dans [SMBS83] : on approxime tout d'abord l'intégrale par l'aire du trapèze (qui est, vue la courbe de pression issue de notre simulateur, un choix raisonnable) :
$\int_0^{t_{TS}} \left[p_{sa}(\tau) - p_{sv}(\tau)\right]\, d\tau = \frac{d_{ES}}{2}\left[p_{sa}(t_{TS}) - p_{sv}(t_{TS}) + p_{sa}(0) - p_{sv}(0)\right]$.
On considère de plus que p_{sv} varie peu devant p_{sa}, i.e. $p_{sv} \simeq \bar{p}$, avec $\bar{p}$ constante. Il vient

$$\left(C_{sa} + \frac{d_{ES}}{2R_S}\right) p_{sa}(t_{TS}) = V_{ES} + \left(C_{sa} + \frac{d_{ES}}{2R_S}\right) p_{sa}(0) + \frac{d_{ES}}{R_S}\,\bar{p}$$

On néglige dans la suite l'influence de la pression veineuse ; en notant $\tau_S = C_{sa}\, R_S$, on a :

$$p_{sa}(t_{TS}) = \frac{R_S}{\tau_S + \frac{1}{2}\, d_{ES}}\, V_{ES} + p_{sa}(0) \tag{5.3}$$

D'autre part, quand la valve sigmoïde est fermée, on a, d'après l'équation 3.21 et en négligeant la pression veineuse :

$$p_{sa}(T) = p_{sa}(t_{TS})\, \exp\left(-\frac{T - t_{TS}}{\tau_S}\right) \tag{5.4}$$

En supposant que $p_{sa}(0)$ et $p_{sa}(T)$ sont égales (régime périodique), on injecte dans (5.3) l'expression de $p_{sa}(0) = p_{sa}(T)$ tirée de (5.4), ce qui donne finalement :

$$\boxed{p_{sa}(t_{TS}) = \tilde{E}_a\, V_{ES} \quad \text{avec} \quad \tilde{E}_a = \frac{R_S}{\left(\tau_S + \frac{1}{2}\, d_{ES}\right)\left[1 - \exp\left(-\frac{T - d_{ES}}{\tau_S}\right)\right]}} \tag{5.5}$$

Ainsi, à partir de quelques approximations du modèle en régime périodique, on montre que $p_{sa}(t_{TS})$ est une fonction linéaire de V_{ES}, de pente $\tilde{E}_a$, dont l'expression littérale est proche de celle proposée dans [SMBS83]. Comme dans ces travaux, où d_{ES} est supposé indépendant des résistance périphériques, $\tilde{E}_a$ est une fonction croissante de R_S ; en effet :

$$\frac{\partial \tilde{E}_a}{\partial R_S} = \frac{\frac{d_{ES}}{2}\left[1 - \exp\left(-\frac{T - d_{ES}}{R_S C_{sa}}\right)\right] + (T - d_{ES})\left(1 + \frac{d_{ES}}{2 R_S C_{sa}}\right)\exp\left(-\frac{T - d_{ES}}{R_S C_{sa}}\right)}{\left(R_S C_{sa} + \frac{1}{2}\, d_{ES}\right)^2\left[1 - \exp\left(-\frac{T - d_{ES}}{R_S C_{sa}}\right)\right]^2}$$

est positive car $(T - d_{ES})$ est par définition positif.
Résultats numériques : On a utilisé les valeurs de paramètres pour calculer $\tilde{E}_a$ pour différentes valeurs de résistance systémique ; la simulation a servi à relever le temps d'éjection, qui varie nécessairement avec la postcharge. Les résultats sont reportés dans le tableau 5.1. Au cours de ces mêmes simulations on a construit pour le ventricule gauche les courbes pression-volume représentées

R_S (Pa sec m^{-3})	durée d'éjection (sec)	$\tilde{E}_a$ (Pa m^{-3})
5 10^8	0,107	6 10^8
5 10^7	0,116	10^8
2,5 10^7	0,129	0,82 10^8

TAB. 5.1: *Utilisation de la formule (5.5) pour trois couples de résistance systémique et durée d'éjection relevés en simulation*

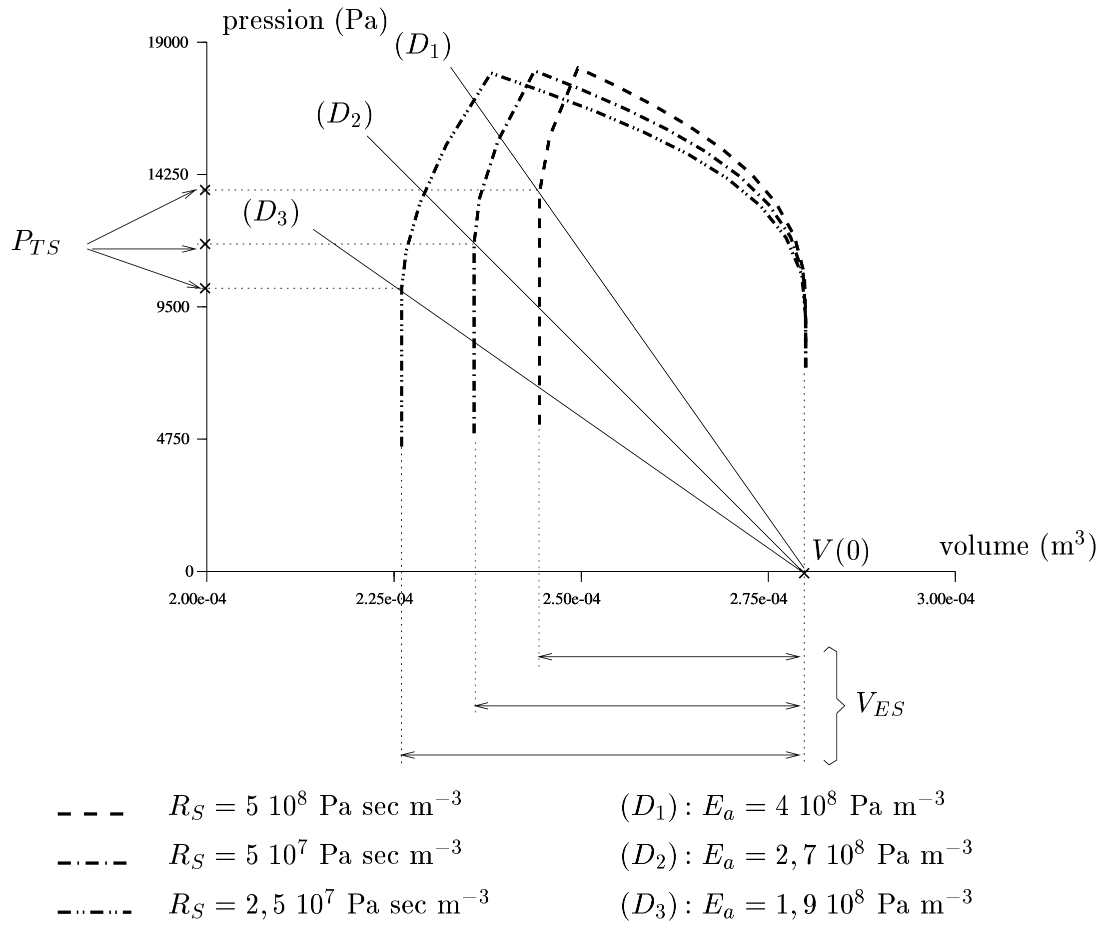


FIG. 5.6: *Variation de la courbe pression-volume avec la postcharge : la durée de stimulation est constante, V_{TD} et P_{TD} sont fixées, k_{ATP} vaut 10 sec^{-1}. À chaque expérience on fait varier la valeur de R_S.*

sur la figure 5.6 ; on y a tracé les droites reliant $(V(0), 0)$ à (V_{TS}, P_{TS}), dont la pente augmente avec R_S. La différence entre la pente mesurée et la pente calculée à l'aide de (5.5) vient des approximations faites pour établir cette dernière expression : en plus du schéma d'approximation de l'intégrale, le régime périodique n'était pas réellement atteint, et la pression veineuse est variable, du moins non nulle.

5.2.2 Indicateur de l'éjection par le ventricule : E_{TS}

Suga et Sagawa ont montré expérimentalement [SS74] que la pression télésystolique gauche dépend du volume éjecté de la manière suivante :

$$p_G(t_{TS}) = E_{TS}\ (V_{TD} - V_{ES} - V_0) \tag{5.6}$$

où E_{TS} varie beaucoup en réponse aux changements de contractilité et, au contraire, est insensible aux conditions de charge [SSSB77], [SSS73]. Dans ces travaux, les auteurs ne proposent pas d'expression analytique de E_{TS}.

Lien avec le modèle : pour reproduire les conditions expérimentales de [SMBS83] en simulation, on fait varier le volume éjecté en faisant bouger la pression aortique initiale $p_{sa}(0)$. Pour une commande donnée, on observe que la pression dans le ventricule en fin de systole est une fonction décroissante du volume éjecté (voir la figure 5.7).

La caractéristique n'est pas affine comme dans [SMBS83] mais plutôt hyperbolique. La valeur extrapolée de V_{ES} pour laquelle $p_{G_{TS}}$ est nulle varie également avec u. Néanmoins, pour un volume d'éjection donné, la pression télésystolique est d'autant plus grande que la commande active est plus élevée, ce qui va dans le sens des observations expérimentales de Sagawa.

On peut proposer comme indicateur la dérivée $\dfrac{\partial p_{G_{TS}}}{\partial V_{ES}}$ (qui est encore une fonction de V_{ES}).

Sur la figure 5.8 on a représenté des résultats de simulation dans le plan (volume-pression) pour trois valeurs de k_{ATP}, où l'on peut repérer les points $(V_{TS},\ P_{TS})$:plus k_{ATP} est grand, plus P_{TS} et le volume éjecté sont grands.

Comme dans [SMBS83], on peut utiliser conjointement les deux indicateurs pour prédire le volume éjecté et la pression télésystolique : on trace sur un même graphe les caractéristiques $p_{G_{TS}}$ fonction de V_{ES} obtenues séparément pour le ventricule et pour l'aorte, avec des valeurs de k_{ATP} et R_S correspondant à l'état basal ; leur intersection fixe le couple $(V_{ES}, p_{G_{TS}})$ effectivement obtenu pour ces deux valeurs (figure 5.9).

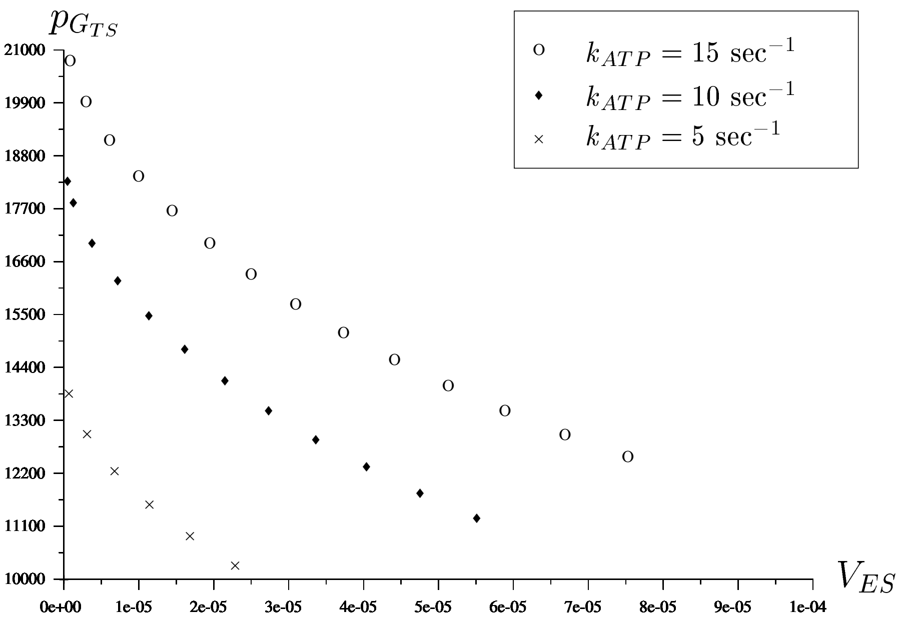


FIG. 5.7: *Pression télésystolique $p_{G_{TS}}$ fonction du volume d'éjection systolique V_{ES} pour trois valeurs de la commande de contraction active k_{ATP}*

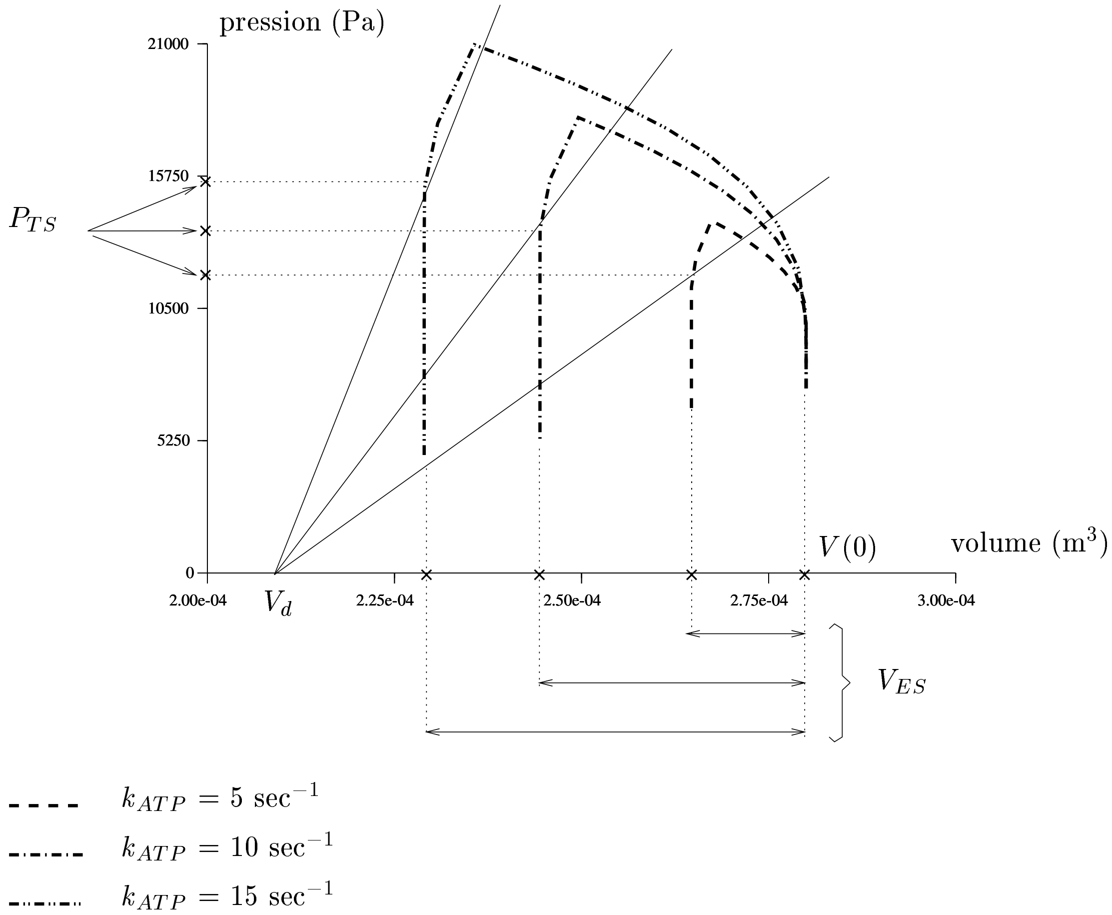


FIG. 5.8: *Variation de la courbe pression-volume avec l'inotropisme : à durée de stimulation constante, le volume éjecté et la pression télésystolique augmentent avec k_{ATP}. On a représenté les droites de pente E_{TS} telles que Sagawa les définit.*

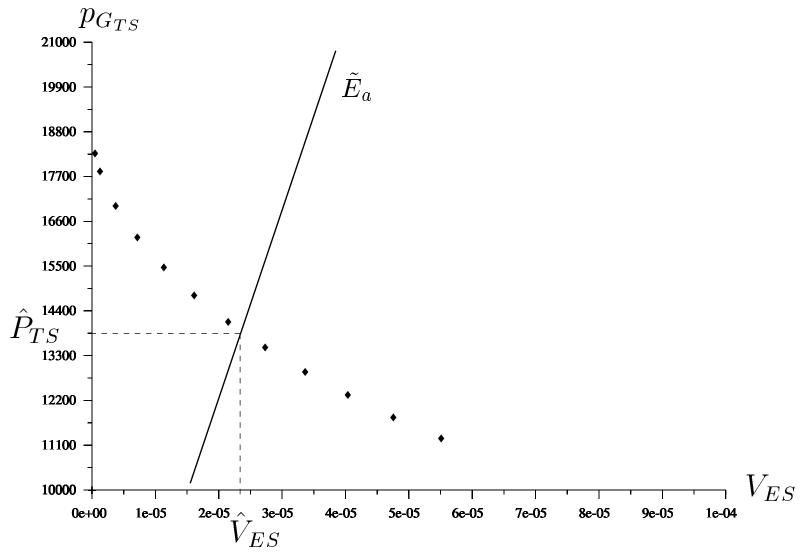


FIG. 5.9: *Obtention d'un point de fonctionnement ($\hat{V}_{ES}$, $\hat{P}_{TS}$) par intersection des deux caractéristiques ventriculaire et aortique, pour $k_{ATP} = 10$ sec^{-1} et $R_S = 5\ 10^8$ $Pa\ sec\ m^{-3}$.*

5.2.3 Indicateur de remplissage

Plus la pression veineuse est grande par rapport à la pression dans le ventricule, "meilleur" est le remplissage. Par exemple, pour le ventricule gauche, tant que la pression veineuse pulmonaire est supérieure à la pression ventriculaire, on a (voir (3.23)) :

$$\dot{V}_G = \frac{1}{R_{pv}}\left[p_{pv} - p_G(V_G)\right] \quad \text{avec} \quad p_G(V_G) = \frac{1}{V_G}\,\frac{e_{0_G}\,V_{0_G}\,k_{p_{2G}}}{r_{0_G}\,k_{p_{1G}}}\left[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{V_G}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1\right]$$

que l'on peut réécrire sous la forme

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left(V_G^2\right) = \frac{1}{R_{pv}}\left(p_{pv}V_G - \Gamma_0\left[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{V_G}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1\right]\right) \tag{5.7}$$

où l'on a posé $\Gamma_0 = \dfrac{e_{0_G}\,V_{0_G}\,k_{p_{2G}}}{r_{0_G}\,k_{p_{1G}}}$.
De (5.7) on tire la valeur asymptotique $\bar{V}$ du volume de remplissage, qui vérifie :

$$p_{pv}(\bar{V})\bar{V} - \Gamma_0\left[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{\bar{V}}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1\right] = 0 \tag{5.8}$$

où $p_{pv}(\bar{V})$ est donnée (voir (3.25)) par :

$$C_{pv}\dot{p}_{pv} = -\dot{V}_G + \frac{1}{R_P}(p_{pa} - p_{pv}) \tag{5.9}$$

à l'instant où V_G vaut $\bar{V}$.
Soit t_{0D} l'instant de démarrage du remplissage. Pendant la diastole, on peut raisonnablement négliger le terme $\frac{1}{R_P}(p_{pa} - p_{pv})$ dans (5.9), car les pressions artérielle et veineuse pulmonaires sont alors sensiblement les mêmes (voir la figure 4.17), ce qui donne :

$$p_{pv}(\bar{V}) = p_{pv}(t_{0D}) + \frac{1}{C_{pv}}\left(V_{G_{TS}} - \bar{V}\right) \tag{5.10}$$

On a donc une bonne approximation du volume $\bar{V}$ par l'intersection des deux fonctions

$$\begin{cases} V \to & \Gamma_0\,[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{V}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1] \\ V \to & V\left[p_{pv}(t_{0D}) + \dfrac{1}{C_{pv}}\left(V_{G_{TS}} - V\right)\right] \end{cases}$$

On peut de plus avoir une idée de la durée de diastole en regardant la vitesse initiale de remplissage ; au démarrage, comme $V_G = V_{G_{TS}}$ en $t = t_{0D}$, on a d'après (3.23) :

$$\dot{V}_G(t_{0D}) = \frac{1}{R_{pv}}\left[p_{pv}(t_{0D}) - \frac{\Gamma_0}{V_{G_{TS}}}\left[e^{k_{p_{1G}}\left(\sqrt{\frac{V_{G_{TS}}}{V_{0_G}}}-1\right)} - 1\right]\right) \tag{5.11}$$

Alors, une durée caractéristique est celle écoulée entre t_{0D} et l'instant de l'intersection de la droite de pente $\dot{V}_G(t_{0D})$ avec $V = \bar{V}$; on la note τ_D.
On propose finalement comme indicateur du remplissage le couple $\left(\bar{V}, \tau_D\right)$.
Numériquement, on mesure directement ces deux grandeurs à partir de l'évolution temporelle du volume ventriculaire, comme l'illustre la figure 5.10 : on a simulé le remplissage du ventricule gauche sans limitation de durée ; on observe que quand la pression veineuse de remplissage augmente, la valeur asymptotique du volume augmente et le temps caractéristique τ_D diminue (au sens large).

5.3 Indicateurs pendant les phases isovolumiques

5.3.1 Expressions formelles de deux indicateurs de la contractilité

5.3.1.1 L'indicateur "Peak Endocardial Acceleration"

PEA, *Peak Endocardial Acceleration*, est la valeur crête-crête du signal d'accélération pendant la phase de contraction isovolumique, calculée à chaque cycle cardiaque. Des études ont montré

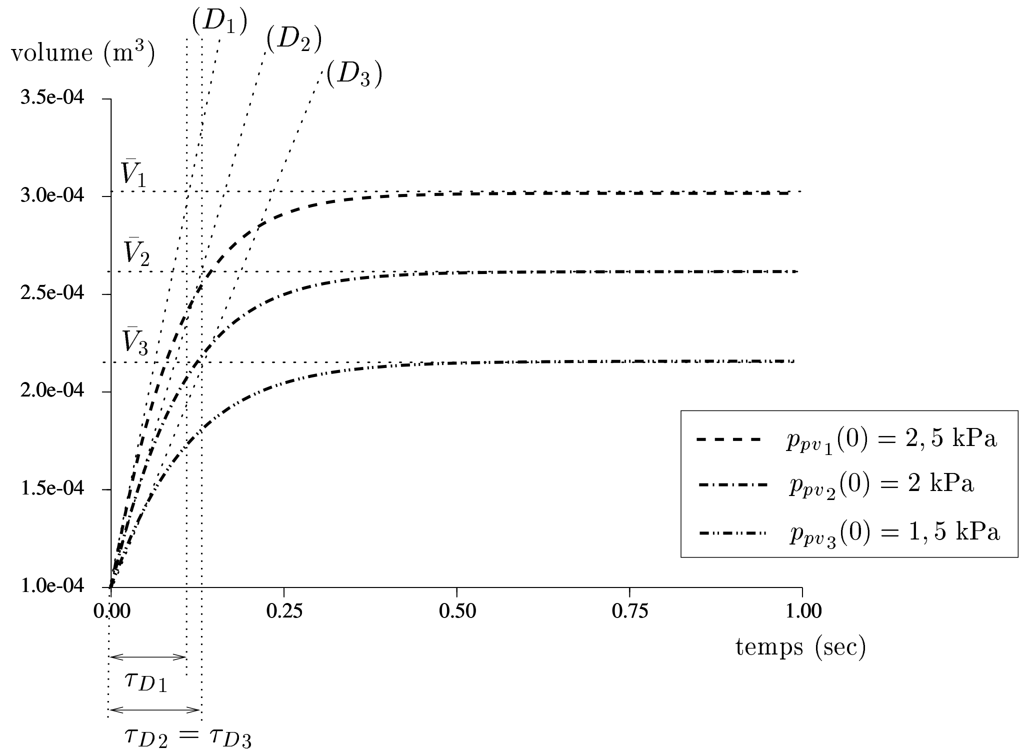


FIG. 5.10: *Simulation du remplissage du ventricule gauche pour trois valeurs de pression veineuse pulmonaire initiale. (D_1), (D_2), et (D_3) sont les droites d'ordonnée à l'origine $V_G(0)$ et de pente $\dot{V}_1(0)$, $\dot{V}_2(0)$ et $\dot{V}_3(0)$ obtenues respectivement pour $p_{pv_1}(0)$, $p_{pv_2}(0)$ et $p_{pv_3}(0)$.*

qu'elle est fortement corrélée à la dérivée maximale de la pression intra-ventriculaire au cours du temps ; pour cette raison, le PEA est susceptible de fournir un indice de la contractilité du myocarde [RBCP96].

Nous rappelons notre interprétation : la sonde n'enregistre que l'accélération modélisée par (3.14), i.e. tangentielle à la paroi et dans la direction perpendiculaire à l'axe de révolution du cylindre représentant le ventricule.
Pendant la contraction isovolumétrique, le ventricule est isolé de la circulation extérieure : $\dot{V} = 0$.
On dérive (3.14) par rapport au temps, il vient :

$$\frac{d^3\varepsilon_c}{dt^3} + 2\zeta\omega\, \ddot{\varepsilon}_c + \omega^2\, \dot{\varepsilon}_c = -\alpha\, \dot{\sigma}_c$$

Soit $t = t_e$ l'un des instants où $\ddot{\varepsilon}_c$ passe par un extremum ; l'équation précédente devient alors :

$$2\zeta\omega\, \ddot{\varepsilon}_c(t_e) + \omega^2\, \dot{\varepsilon}_c(t_e) = -\alpha\, \dot{\sigma}_c(t_e)$$

On remplace $\dot{\varepsilon}_c$ par sa valeur tirée de (2.24). À l'instant $t_e = \text{Argmax}\,|\ddot{\varepsilon}_c(t)|$, il vient :

$$2\zeta\omega\ddot{\varepsilon}_c = -\,\dot{\sigma}_c \left(\alpha + \frac{\omega^2}{k_c - \sigma_c\,\text{sgn}\,(\dot{\varepsilon}_c)}\right) + \omega^2\, \frac{\sigma_c - \sigma_0}{k_c - \sigma_c\,\text{sgn}\,(\dot{\varepsilon}_c)}\, k_{TAP} \tag{5.12}$$

où l'on a remplacé u par k_{TAP} (contraction active).
Dans l'équation (5.12) $\text{sgn}\,(\dot{\varepsilon}_c)$ vaut -1 (contraction), ce qui donne :

$$2\zeta\omega\ddot{\varepsilon}_c(t_e) = -\,\dot{\sigma}_c(t_e) \left(\alpha + \frac{\omega^2}{k_c(t_e) + \sigma_c(t_e)}\right) + \omega^2\, \frac{\sigma_c(t_e) - \sigma_0}{k_c(t_e) + \sigma_c(t_e)}\, k_{ATP}(t_e)$$

Donc, comme $\dot{\sigma}_c(t_e)$ et $u(t_e)$ sont positifs, $\ddot{\varepsilon}_c(t_e)$ est négative.
On remplace σ_c par sa valeur donnée par l'équation (3.8) : $\sigma_c = \dfrac{r_0}{e_0 V_0}\, Vp - \sigma_p(V)$, avec $\sigma_p(V)$ donnée par (3.3). Il vient

$$2\zeta\omega\ddot{\varepsilon}_c = -\frac{r_0 V}{e_0 V_0}\, \dot{p} \left(\alpha + \frac{\omega^2}{k_c + \frac{r_0 V}{e_0 V_0}\, p - \sigma_p(V)}\right) + \omega^2\, \frac{\frac{r_0 V}{e_0 V_0}\, p - \sigma_0}{k_c + \frac{r_0 V}{e_0 V_0}\, p - \sigma_p(V)}\, k_{ATP}$$

On suppose que l'accélération enregistrée est $l_{c0}\ddot{\varepsilon}_c$; on approxime alors PEA par $2\, l_{c0} \max\limits_{c.iso.} |\ddot{\varepsilon}_c|$, où "c.iso" désigne la période de contraction isovolumique. On note T l'instant où le maximum des maxima de $|\ddot{\varepsilon}_c|$ est atteint ; c'est par définition le moment où l'on obtient PEA pour le battement cardiaque en cours.
En prenant la valeur absolue de (5.12) on obtient finalement la grandeur positive appelée PEA :

$$\text{PEA} = \frac{r_0 V}{e_0 V_0}\, \frac{l_{c0}}{\zeta\omega} \left(\alpha + \frac{e_0 V_0\, \omega^2}{e_0 V_0\, k_c + r_0 V p - e_0 V_0 \sigma_p(V)}\right) \dot{p} + \frac{\omega\, l_{c0}}{\zeta}\, \frac{\sigma_0 e_0 V_0 - r_0 V p}{e_0 V_0 k_c + r_0 V p - e_0 V_0 \sigma_p(V)}\, k_{ATP} \tag{5.13}$$

PEA est une grandeur que l'on peut calculer à chaque battement, fonction de grandeurs variables elles aussi d'un battement à l'autre ; on réécrit (5.13) pour le battement n :

$$\boxed{\begin{aligned}\mathrm{PEA}(n) = &\left(a + \frac{b}{e_0 V_0\ [k_c(n) - \sigma_p(V(n))] + r_0\, V(n)\, p(n)}\right) V(n)\, \dot{p}(n) \\ &+ \frac{c - bV(n)\, p(n) - d\sigma_p(V(n))}{e_0 V_0\ [k_c(n) - \sigma_p(V(n))] + r_0\, V(n)\, p(n)}\, k_{ATP}(n)\end{aligned}} \tag{5.14}$$

Avec

$$a = \frac{r_0}{e_0 V_0} \frac{l_{c0}}{\zeta\omega}\, \alpha\, ;\ b = r_0\, \frac{l_{c0}\omega}{\zeta}\, ;\ c = \sigma_0 e_0 V_0\, \frac{l_{c0}\omega}{\zeta}\, ;\ d = \frac{c}{\sigma_0}$$

D'après (5.14), PEA est relié à $\dot{p}$, et également à p et à k_{ATP}, grandeur elle-même liée à la vitesse de raccourcissement en contraction isotonique (voir (2.35)). On montre ainsi formellement que PEA dépend de deux grandeurs connues pour refléter la contractilité.
Dans la suite, nous étudierons numériquement la dépendance de PEA par rapport à k_{ATP}.

5.3.1.2 Dérivée maximale de la pression intraventriculaire

Notre modèle donne, pour le ventricule droit et en contraction isovolumique ($\dot{V}_D = 0$) :

$$\dot{p}_D = \frac{e_{0_D} V_{0_D}}{r_{0_D}} \frac{1}{V_D}\, \dot{\sigma}_{c_D} \tag{5.15}$$

avec σ_{c_D} solution de (3.24).
On sait d'après les résultats du chapitre 4 -voir la figure 4.12- que $\dot{\sigma}_c$ augmente avec k_{ATP} en contraction isovolumique, donc d'après (5.15) $\dot{p}$ est une fonction croissante de k_{ATP}.
Plus précisément, d'après (5.15) et (3.24), le maximum de $\dot{p}$ est atteint au tout début de la contraction isovolumique, et vaut, si σ_{c_D} et k_{c_D} sont initialement nulles :

$$\dot{p}_D(0) = \frac{e_{0_D} V_{0_D}}{r_{0_D}\, V_{TD_n}}\, \sigma_0\, k_{ATP}$$

au battement n.
Donc, à volume télédiastolique fixé, $\dot{p}_D(0)$ est une fonction croissante de k_{ATP}.

5.3.2 Études numériques

Nous avons implémenté la méthode de calcul du PEA pour l'adapter à notre simulateur : en début de chaque contraction isovolumique, on calcule la valeur crête-crête maximale de l'accélération sur une durée fixée de 100 msec (comme le fait le logiciel Sorin-Biomedica). Nous commençons par mettre en œuvre cet algorithme sur des données réelles.

5.3.2.1 Calcul du PEA sur des données réelles en rythme sinusal puis en blocage autonome

Sur les signaux réels, nous calculons le PEA, mais nous ne pouvons pas le comparer aux valeurs qui seraient fournies par le programme de Sorin-Biomedica (nous n'avions pas pu l'enregistrer). Nous avons choisi d'exploiter les deux situations ; état basal, état sans contrôle végétatif. Comme l'injection de βbloquants a été faite avant celle d'atropine, on n'a pas accès à un état de stimulation sympathique pure.
D'après les résultats de la figure 5.11, il apparaît que le PEA augmente légèrement en blocage autonome. Ceci pourrait être dû à l'augmentation de la fréquence cardiaque, qui fait indirectement augmenter la contractilité, phénomène appelé loi de Bowditch (voir le chapitre 1).

5.3.2.2 Comparaison des deux indicateurs calculés sur des signaux simulés

En simulation d'une stimulation sympathique correspondant à la figure 5.4, on calcule la dérivée maximale de la pression et le PEA. Le calcul du PEA en simulation, avant et après stimulation sympathique, conduit à la figure 5.12 : on montre numériquement que le minimum de l'oscillation de l'accélération, atteint en contraction isovolumique, diminue quand k_{ATP} augmente ; cette diminution à elle seule fait augmenter le maximum crête-à-crête. Comme de plus k_{RS} a aussi augmenté, le lobe dû à la chute de la pression augmente lui aussi. Il s'ensuit que le PEA augmente quand l'activité sympathique simulée augmente. Remarque : on aurait pu adapter la durée de la “fenêtre” de calcul du PEA à la durée du cycle, et donc ne considérer que les effets de la montée en pression sur l'accélération même quand celle-ci devient très rapide.
La figure (5.13) concerne l'évolution de la dérivée maximale en contraction isovolumique pour la même expérience numérique ; comme attendu, elle augmente avec k_{ATP}.

5.4 Conclusion

Dans ce chapitre, on a exploité le modèle élaboré pour étudier l'incidence de changements des conditions d'utilisation sur certaines grandeurs. On a proposé une manière de simuler un changement de contractilité en augmentant k_{ATP}, ou plus généralement une stimulation sympathique en augmentant k_{ATP}, k_{RS}, et en diminuant la période de la commande $u(t)$. On a obtenu une caractérisation de l'éjection du ventricule en mesurant la pression télésystolique en fonction du volume éjecté, ceci pour plusieurs valeurs de k_{ATP} ; la caractéristique obtenue est décroissante, ce qui est conforme aux résultats expérimentaux de Suga et Sagawa. Connaissant les caractéristiques de l'aorte, on montre aussi que le modèle permet de retrouver l'information sous la forme synthétique proposée par ces auteurs, à savoir la prédiction du volume éjecté en régime stabilisé.
Dans une deuxième partie, on a étudié deux indicateurs obtenus en phase isovolumique : la dérivée

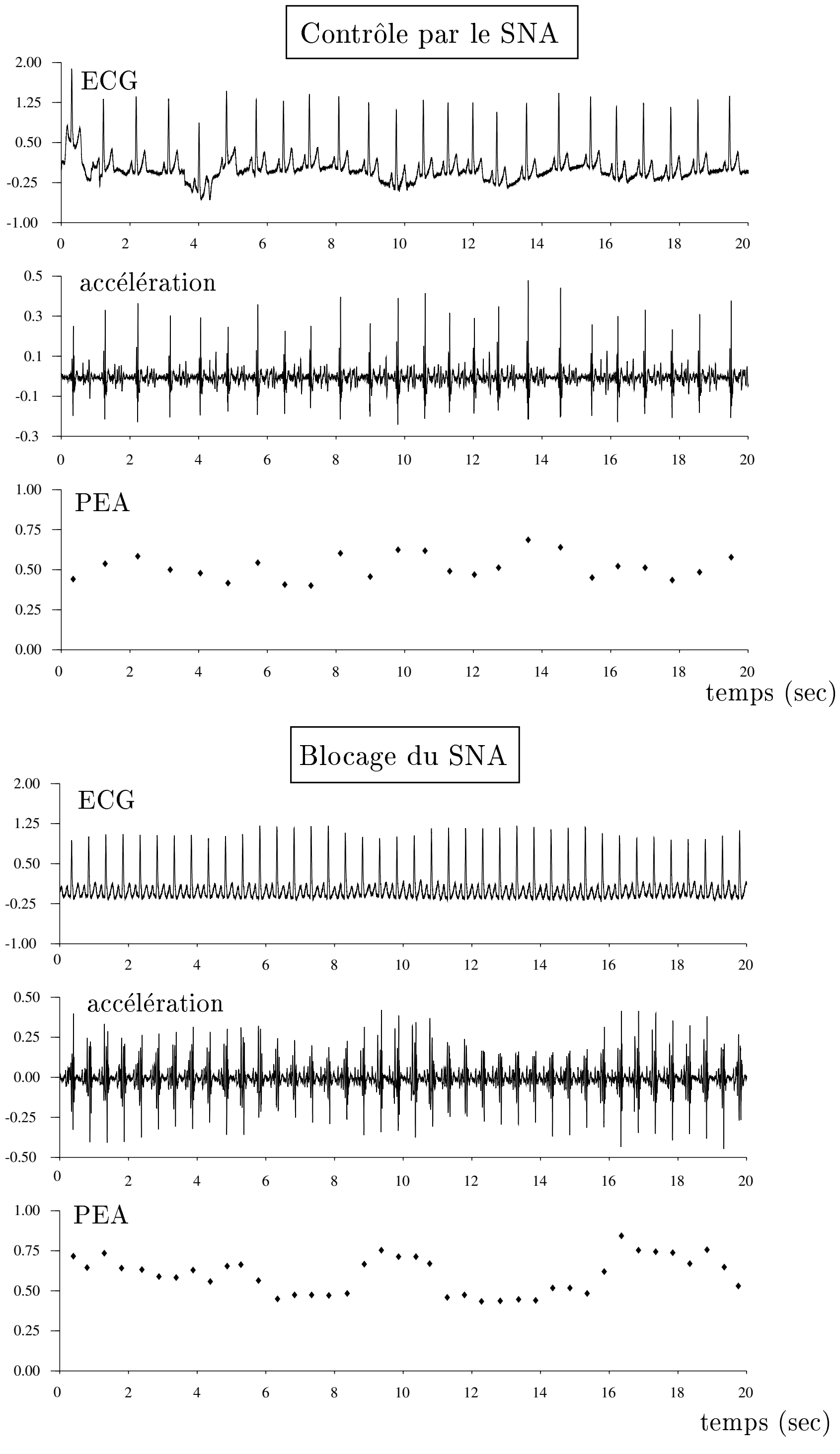


FIG. 5.11: *ECG et accélération réelles, PEA estimé sur 100 msec, pour deux situations physiologiques différentes : à l'état basal et en blocage autonome. Dans le premier cas, le PEA moyen est 0,52 . 9,81 m sec^{-2}, dans le deuxième il vaut 0,61 . 9,81m sec^{-2}.*

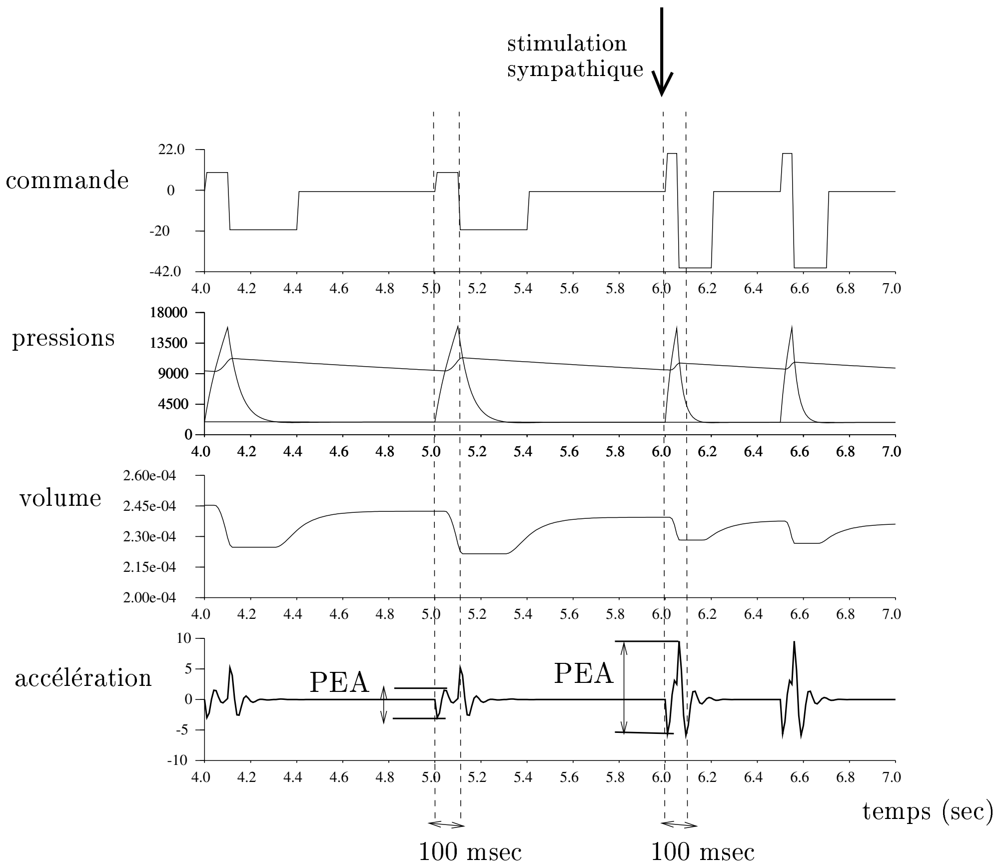


FIG. 5.12: *Illustration du calcul du PEA sur l'accélération simulée, pour deux cycles cardiaques avant et après stimulation sympathique ; la valeur crête-crête maximale est relevée pendant les 100 premières millisecondes de la contraction ventriculaire.*

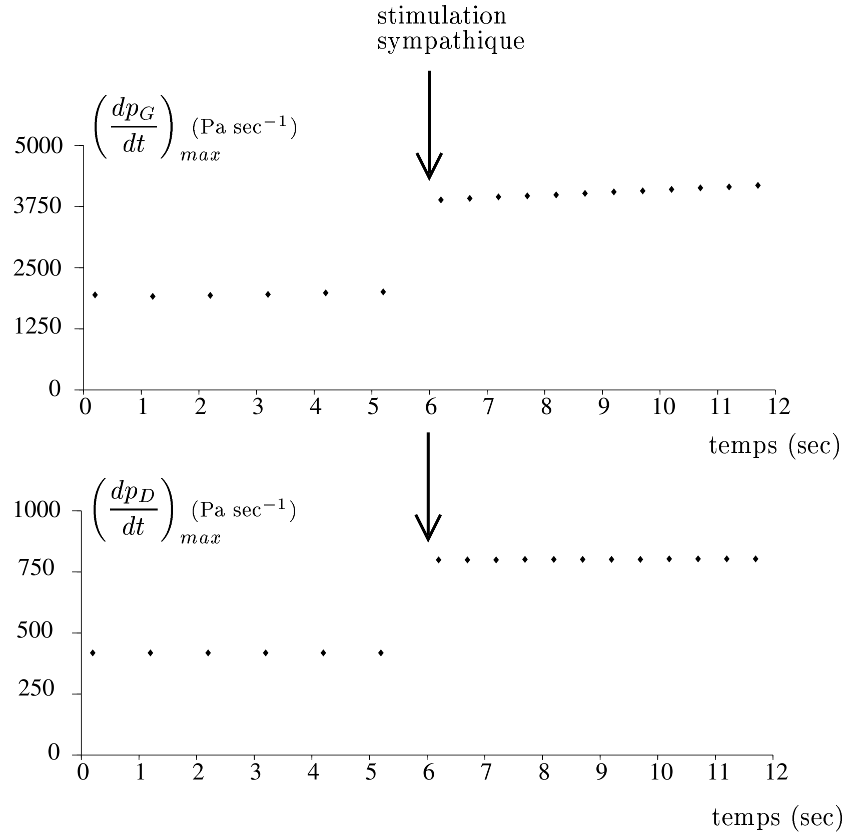


FIG. 5.13: *dérivée maximale de la pression intra-ventriculaire en contraction isovolumique pour chaque ventricule, au cours de l'expérience correspondant à la simulation 5.4.*

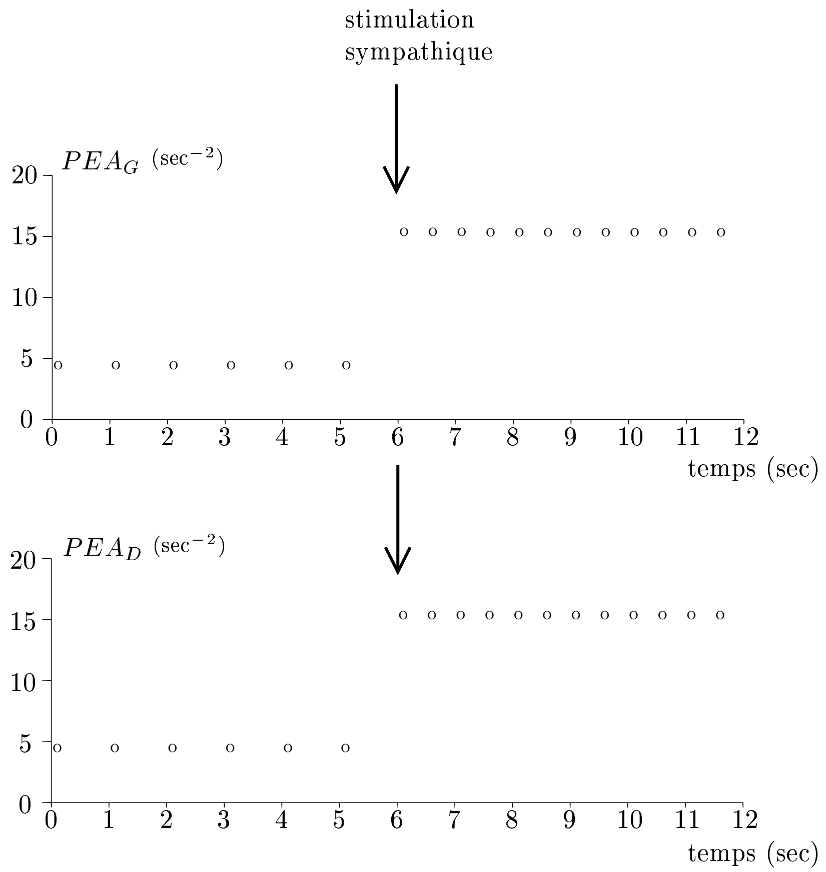


FIG. 5.14: *Effets d'une stimulation sympathique sur le PEA pour chaque ventricule, au cours de l'expérience correspondant à la simulation 5.4.*

maximale de la pression et la valeur crête à crête maximale de l'accélération de paroi. On a montré en simulation qu'ils augmentent quand k_{ATP} augmente ; et comme il est par ailleurs admis qu'ils reflètent les changements de contractilité myocardique, on peut en conclure que k_{ATP} est une bonne représentation de la contractilité.

Chapitre 6

Conclusion

6.1 Résultats

Dans le modèle de A.F. Huxley, régissant le nombre de ponts Actine-Myosine, nous avons proposé des fréquences d'attachement et de détachement fonctions des mécanismes chimiques élémentaires d'une part et de la vitesse de déformation d'autre part. À partir de l'expression de la raideur et de la contrainte résultant de l'ensemble des ponts connectés à chaque instant, nous avons obtenu deux équations différentielles ordinaires couplées, dont l'entrée chimique est une grandeur microscopique. Nous avons montré que le comportement de ce modèle en contraction est en bon accord avec les résultats expérimentaux, ce qui nous permet de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de la contraction musculaire. En particulier, l'expression analytique de la vitesse maximale de raccourcissement en contraction isotonique, obtenue avec notre modèle, est proportionnelle au taux k_{ATP} de la vitesse limitante de l'activité ATPasique de la Myosine, ce qui fait de k_{ATP} un candidat d'indicateur de la contractilité.
En ajoutant des modèles simples pour les éléments passifs du muscle, nous avons aussi étudié la contraction isométrique pour le muscle entier. Pour passer au ventricule, nous avons considéré que les fibres ainsi modélisées formaient des anneaux concentriques, aboutissant à un cylindre épais et creux, ne pouvant se déformer que dans une direction. Nous avons également modélisé la masse des tissus, ce qui nous a permis de proposer un système résolu par rapport aux dérivées.
Dans l'étape de quantification qui a suivi, nous avons pu donner à chaque paramètre une valeur telle que les variables du modèle avaient une évolution quantitative en accord avec la physiologie.
À l'issue des quatre premiers chapitres de la thèse, nous disposons finalement d'un simulateur du système cardio-vasculaire, validé dans des conditions de commande périodique, et qui peut maintenant servir à explorer des situations plus complexes.
À l'échelle du SCV, le taux k_{ATP} représente la commande chimique de la contraction du ventricule cardiaque, donc le contrôle de la montée en pression qui mènera à l'ejection ; dans le dernier chapitre,

on a fait varier ce paramètre en simulation et observé les effets sur les courbes pression-volume, sur la dérivée de la pression en contraction isovolumique et sur l'amplitude du signal d'accélération ; on a également simulé des conditions plus générales d'activation sympathique. On observe qu'au cours de ces expérimentations numériques, les indicateurs cités évoluent de la manière attendue. On en conclut que la commande $u(t)$ comme on l'a formalisée, et particulièremennt son amplitude en contraction active, constituent un bon choix de modélisation. En retour, devant l'évolution des dits indicateurs dans des situations cette fois mal définies ou peu connues a priori, on pourra proposer des explications d'origine chimique, concernant l'activité contractile du cœur.

6.2 Perspectives

6.2.1 Branchement du contrôleur SNA

À l'issue de cette thèse, la sortie naturelle du contrôleur est $u(t)$.
On peut reprendre le contrôleur proposé par [Ver96] et [Mon98], exposé dans la partie [1.2.2.4]. L'équation (1.10)

$$Q(t) = I(t)\,\frac{1}{2}\left(1 + \sin[\omega_1 t + \phi(t)]\right)$$

est à remplacer par (3.23) :

$$\left\{\begin{array}{ll} \dot{k}_{c_G} & = -\left(|u(t)| + |\dot{\varepsilon}_{c_G}|\right)\, k_{c_G} \; + \; k_0\, |u(t)|_+ \\ \dot{\sigma}_{c_G} & = -\left(|u(t)| + |\dot{\varepsilon}_{c_G}|\right)\, \sigma_{c_G} \; + \; k_{c_G}\, \dot{\varepsilon}_{c_G} \; + \; \sigma_0\, |u(t)|_+ \\ \ddot{\varepsilon}_{c_G} = & -\, 2\zeta_G\omega_G\, \dot{\varepsilon}_{c_G} \; - \; \omega_G^2\, \varepsilon_{c_G} \; - \alpha_G\, \sigma_{c_G} \; + \; \beta_G \left(\sqrt{\dfrac{V_G}{V_{0_G}}} - 1\right) \\ \dot{V}_G = & \dfrac{1}{R_{pv}}\, |p_{pv} - p_G(V_G, \sigma_{c_G})|_+ - \dfrac{1}{R_{sa}}\, |p_G(V_G, \sigma_{c_G}) - p_{sa}|_+ \end{array}\right.$$

Où les caractéristiques de $u(t)$ sont, en boucle fermée, des fonctions du temps :

$$u(t) \stackrel{\triangle}{=} \tilde{u}\left(t, T(t), d_+(t), d_-(t), k_{ATP}(t), k_{RS}(t)\right)$$

En particulier, la période $T(t)$ vaut $\dfrac{2\pi}{\phi(t)}$, avec $\phi(t)$ donnée par (1.8) :

$$\left\{\begin{array}{ll} \tau_{Na}\dot{C}_{Na} + C_{Na} & = k_{Na}\nu_s\left(t - \theta_{Na}\right) \\ \dot{\phi} & = -k^p\nu_p + k^s C_{Na} \\ \nu_s & = -\mathcal{N}(k_m p + k_d\dot{p}) \\ \nu_p & = \mathcal{N}(k_m p + k_d\dot{p}) \end{array}\right.$$

Actuellement les caractéristiques k_{ATP} et k_{RS} sont constantes par battement. Il faudra donc commencer par proposer une version discrète du contrôleur existant.

6.2.2 Validation clinique des indicateurs et utilisation

Il s'agit essentiellement du dernier point de la conclusion : les indicateurs sont-ils réellement des indicateurs de l'état physiologique, i.e. permettent-ils de déceler voire préciser une pathologie? On pourrait par exemple examiner des données provenant de patients atteints des pathologies suivantes :

- insuffisance cardiaque (mettre en évidence que l'inefficacité de la pompe est due à la "faiblesse" -à préciser- de la contractilité myocardique) ;
- certaines anomalies du contrôleur : par exemple, les syncopes dites "vasovagales" sont dues à un dysfonctionnement du contrôleur, en particulier des mécanorécepteurs.

Chez certaines personnes victimes de cette dernière pathologie, la syncope peut être prévenue en implantant un pacemaker. Les pacemakers BEST-Living (Sorin) suppléent au contrôleur existant en stimulant le cœur à une fréquence qui est asservie au PEA [Cd98].

6.2.3 Utilisation de la loi de comportement pour un modèle distribué

Une action de recherche coopérative appelée "IMAGES DE L'ACTIVITÉ ÉLECTROMÉCANIQUE DU COEUR" a été récemment créée (cf. [http://www-rocq.inria.fr/who/Frederique.Clement/icema.html]). Elle "propose d'associer des méthodes d'imagerie électrocardiographique de l'activité électrique du coeur et ultrasonore 3D de son activité mécanique pour obtenir une représentation dynamique de l'activité électromécanique cardiaque. Ces images dynamiques, observables chez l'homme par des instruments de mesure non invasifs, seront le reflet macroscopique du couplage à l'échelle de la cellule musculaire cardiaque entre excitation et contraction". C'est précisément pour ce couplage que nous avons proposé le modèle (2.25) en $(u(t), k_c(t), \sigma_c(t), \dot{\varepsilon}_c(t))$ exposé dans cette thèse, comme modèle de comportement local. L'intégration de ces systèmes élémentaires sur l'ensemble du coeur donnera lieu à la résolution numérique d'un système d'équations aux dérivées partielles à l'aide d'un maillage à base anatomique.

De la représentation électromécanique cardiaque ainsi obtenue, validée par des mesures électrocardiographiques et ultrasonores 3D, pourront alors être extraits des paramètres de nature physiologique qui seront utiles au physiologiste et au clinicien. Le suivi de ces paramètres devrait permettre à terme :

- de mieux expliquer le fonctionnement du couplage excitation-contraction dans le coeur,
- de faciliter le diagnostic de certaines pathologies du système cardio-vasculaire et de son contrôleur,

- de proposer des lois de commande électriques et de calibration pour pacemakers artificiels implantables (comme celui déjà proposé par Sorin-Biomedica).

Annexe A

Présentation du simulateur

On donne ci-dessous le programme principal et deux détails de blocs (figures A.1 et A.2). Ils ont été programmés en Scilab, en utilisant la boîte à outils Scicos (Scilab Connected Object Simulator), qui fournit un environnement de développement graphique dédié à la modélisation et à la simulation de systèmes dynamiques hybrides.

A.1 Modèle du ventricule

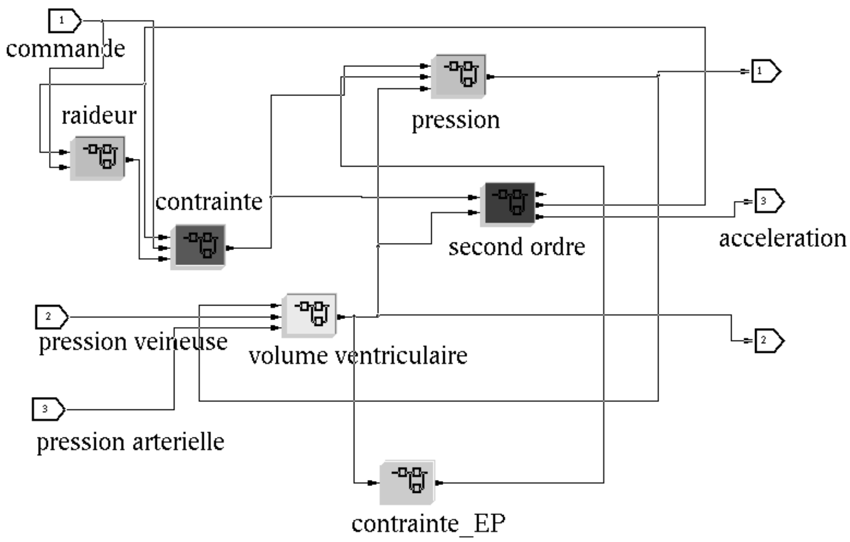


Fig. A.1: *Schéma bloc correspondant à un ventricule (équations 3.23 ou 3.24)*

A.2 Détails du bloc définissant la contrainte de EC

Par exemple, le bloc appelé "contrainte" dans le schéma figure A.1 correspond à l'équation (2.24), et a été programmé dans Scicos comme le montre la figure A.2.

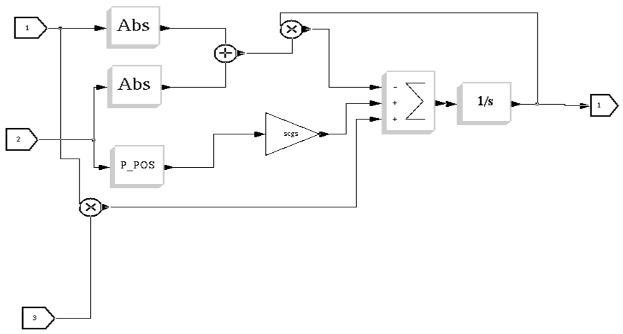
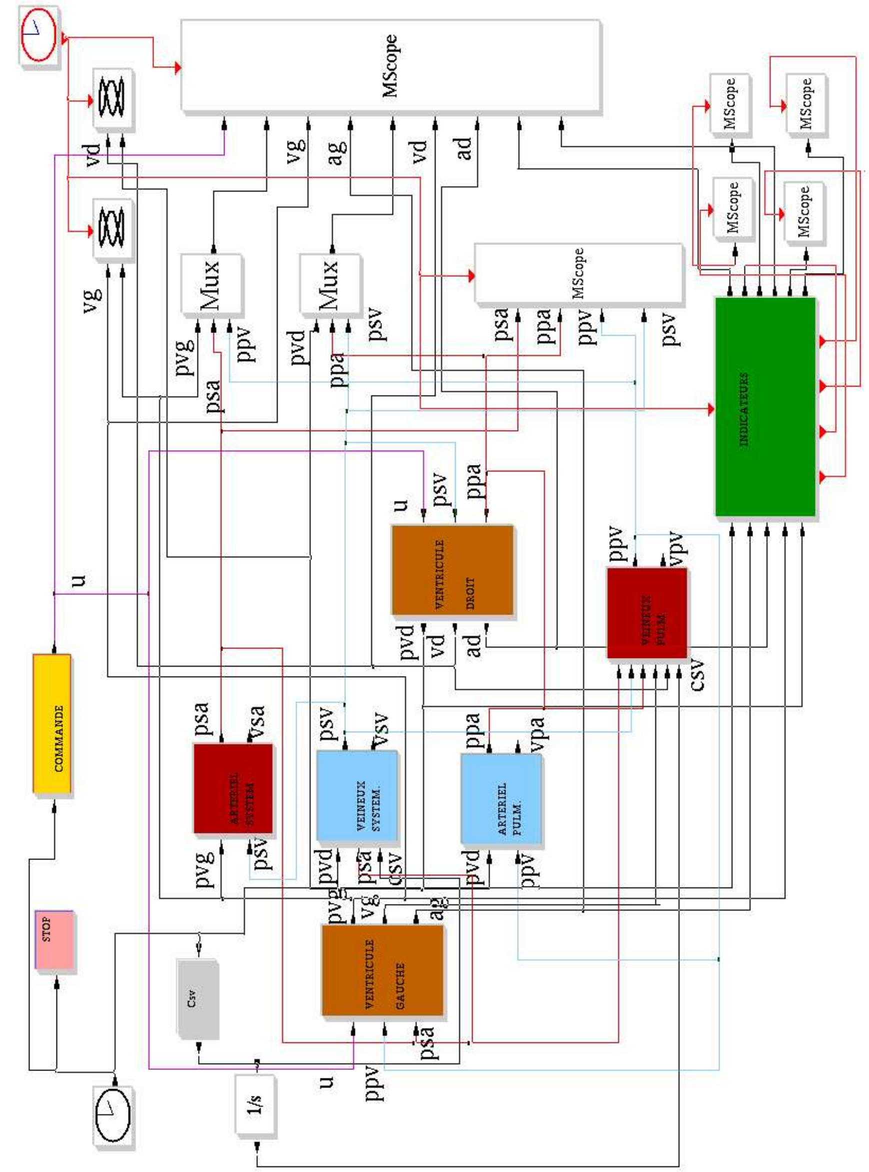


FIG. A.2: *Détails du bloc "contrainte" du schéma figure A.1 : P-POS désigne la partie positive ; le paramètre "scgs" correspond à σ_0.*

A.3 Modèle su SCV

Le schéma qui suit est le programme du modèle complet de la circulation sanguine programmé dans Scicos ; chaque bloc désigne un compartiment, renfermant des blocs du type A.1.


MScope
Mux
Mux
MScope
MScope
MScope
MScope
MScope
vd
vg
ag
vd
ad
vg
pvg
psa
ppv
pvd
ppa
psv
psa
ppa
ppv
psv
INDICATEURS
u
psv
ppa
VENTRICULE DROIT
pvd
vd
ad
ppv
vpv
VEINEUX PULM.
csv
u
COMMANDE
psa
vsa
ARTERIEL SYSTEM
pvg
psv
psv
vsv
VEINEUX SYSTEM.
pvd
psa
csv
ppa
vpa
ARTERIEL PULM.
pvd
ppv
STOP
Csv
VENTRICULE GAUCHE
vg
ag
psa
u
ppv
1/s

Annexe B

Documentation technique sur la sonde BEST

B.1 Principe de la mesure

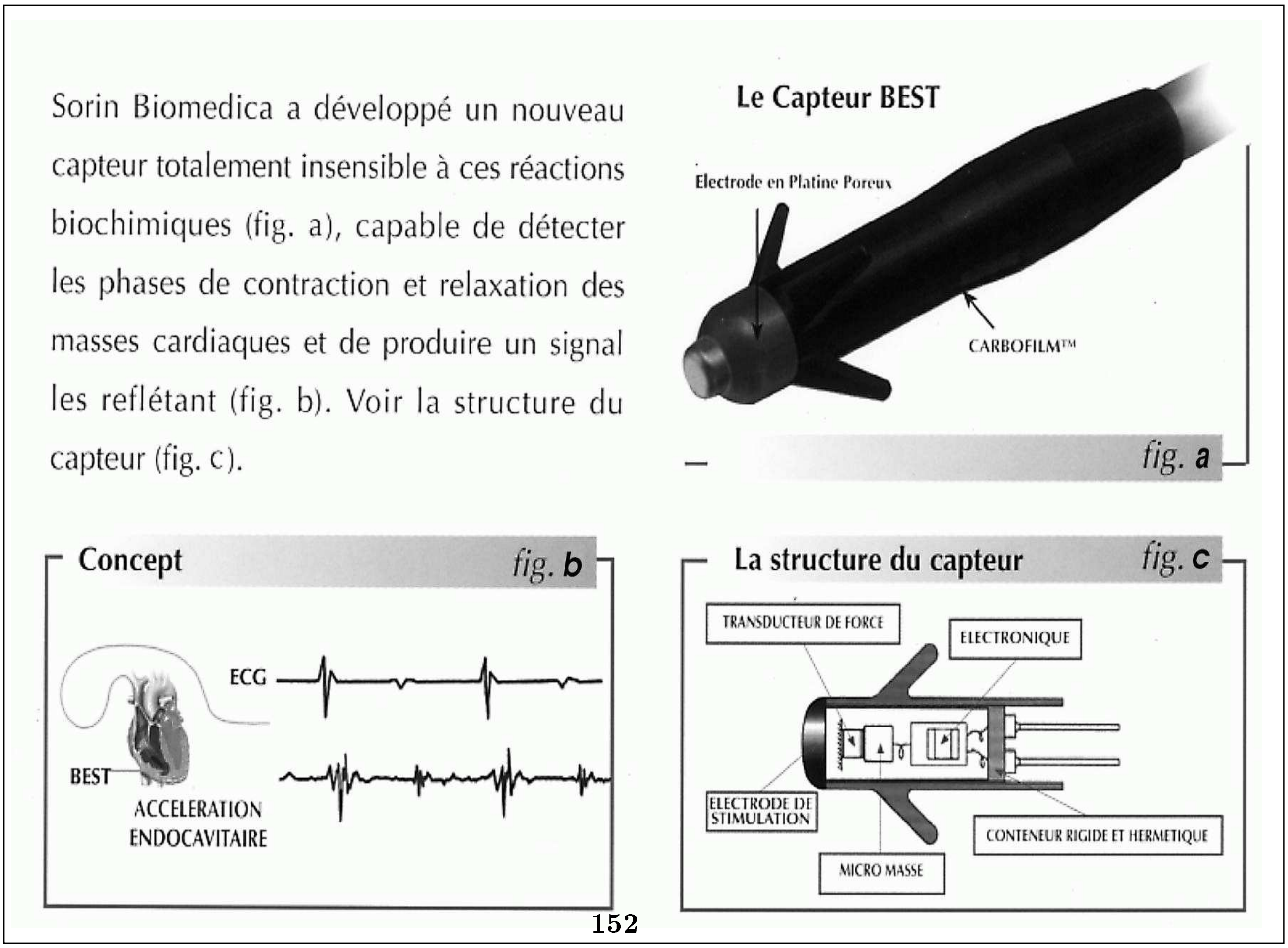


Fig. B.1: *Information technique tirée de la revue Stimucœur*

B.2 Le signal PEA

PEA, *Peak Endocardial Acceleration*, est la valeur crête à crête du signal d'accélération pendant la phase de contraction isovolumique. Il est calculé à chaque cycle cardiaque. Il présente une étroite corrélation avec la dérivée maximale de la pression, et reflète donc la fonction contractile du cœur. Il est actuellement utilisé :

- pour asservir la fréquence du stimulateur cardiaque LIVING (Sorin Biomedica).
- À des fins diagnostiques et thérapeutiques chez des patients présentant des maladies cardiaques, telles que des cardiomyopathies, syndrome vaso-vagal...

Annexe C

Abréviations et notations

A : actine
$\mathcal{A}$: aire de la section d'un sarcomère
ATP : Adénosine Tri Phosphate
AV : auriculo-ventriculaire
C : capacité
C_{pa} : capacité pulmonaire artérielle
C_{pv} : capacité pulmonaire veineuse
C_{sa} : capacité systémique artérielle
C_{sv} : capacité systémique veineuse
C_a : concentration en Calcium
CI : contraction isovolumique
CT : citerne terminale
d_+ : durée de $u > 0$
d_- : durée de $u < 0$
e : épaisseur
E : module d'Young
E_a : élastance artérielle
E_{TS} : élastance télésystolique
EC : élément contractile
EP : élément parallèle
ES : élément série
f : fréquence d'attachement
g : fréquence de détachement
h : longueur maximale d'un pont AM
h_e : période d'échantillonnage
k_{ATP} : taux ATPasique de la myosine
M : myosine
n : densité de ponts AM normalisée
OD : oreillette droite
OG : oreillette gauche
p : pression
p_{pa} : pression pulmonaire artérielle
p_{pv} : pression pulmonaire veineuse
p_{sa} : pression systémique artérielle
p_{sv} : pression systémique veineuse
P_0 : charge maximale en contraction isométrique
P_{TD} : pression télédiastolique
P_{TS} : pression télésystolique
PA : potentiel d'action
Q : débit
r : rayon
R : résistance
R_P : résistance pulmonaire
R_S : résistance systémique
RS : reticulum sarcoplasmique
s : longueur d'un sarcomère
SA : sino-atrial
SCV : système cardio-vasculaire
SNA : système nerveux autonome
T : période cardiaque
u : commande
v : vitesse
V : volume
V_{ES} : volume d'éjection systolique

V_{pa} : volume pulmonaire artériel
V_{pv} : volume pulmonaire veineux
V_{sa} : volume systémique artériel
V_{sv} : volume systémique veineux
V_{TD} : volume télédiastolique
V_{TS} : volume télésystolique
VD : ventricule droit
VG : ventricule gauche
x : position de M par rapport à l'équilibre
ε : déformation
ζ : coefficient d'amortissement
η : s_0/h
μ : densité volumique de paires A-M
ξ : x/h
ρ : masse volumique du muscle
ρ_s : masse volumique du sang
φ : délai d'activation entre oreillette et ventricule
σ : contrainte
ω : pulsation propre

Indices :
c : contractile
D : droit
e : extérieur
ES : éjection systolique
G : gauche
p : parallèle
P : pulmonaire
pa : pulmonaire artériel
pv : pulmonaire veineux
s : série
S : systémique
sa : systémique artériel
sv : systémique veineux
TD : télédiastolique
TS : télésystolique
0 : dans un état de référence

Notations mathématiques :
$\mathbb{I}_J$: fonction indicatrice de l'intervalle J.
$|\ |_+$: partie positive.
$|\ |_-$: partie négative.

Bibliographie

[Bac77] L. H. Back. Left ventricular wall and fluid dynamics of cardiac contraction. *Mathematical Biosciences*, 36, 1977.

[BDS+98] A.E. Baker, R. Dani, E.R. Smith, J.V. Tyberg, and I. Belenkie. Quantitative assessment of independent contributions of pericardium and septum to direct ventricular interaction. *Am. J. Physiol.*, 1998.

[Bou] J. P. Bourdarias. *La pathologie médicale de Pasteur Vallery-Radot, Jean Hamburger, François Lhermitte*, chapter 3. Flammarion médecine scicences.

[BS95] P.-A. Bliman and M. Sorine. Easy-to-use realistic dry friction models for automatic control. In *3rd European Control Conference*, Sept. 1995. Roma, Italy.

[Bur72] A.C. Burton. *Physiology and biophysics of the circulation.* Year book medical publishers, 1972.

[Cd98] R. Cavallo and Y. d'Herouville. Best living pea (ii). *Stimucœur*, 26(1), 1998.

[Cha87] G. Chauvet. *Traité de Physiologie théorique : De la cellule à l'homme*, volume 2. Masson edition, 1987.

[Com84] R. Comolet. *Biomécanique circulatoire.* Masson, 1984.

[CWP94] R. Cooke, H. White, and E. Pate. A model of the release of myosin from actin in rapidly contracting muscle fibers. *Biophysical journal*, 1994.

[DE82] G. Drobinsky and M. Eugène. *Exploration hémodynamique cardiovasculaire.* Masson, 1982.

[DKS87] R.W. DeBoer, J.M. Karemaker, and J. Strackee. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *American Journal of Physiology*, 1987.

[DNKW84] M. Daniels, M.I.M. Noble, H.E.D.J. Keurs, and B. Wohlfart. Velocity of sarcomere shortening in rat cardiac muscle: relationship to force, sarcomere length, calcium and time. *J. Physiol.*, 1984.

[DV00] I. Derényi and T. Vicsek. *Fluctuations and scaling in biology*, chapter Statistical theory of muscle contraction: new analytic results. T. Vicsek, 2000.

[EHC80] E.E. Eisenberg, T.L. Hill, and Y. Chen. Cross-bridge model of muscle contraction, quantitative analysis. *Biophysical journal*, 29, 1980.

[Fei77] T.S. Feit. Numerical study of the behavior of an activation parameter in a cardiac muscle model. *Mathematical Biosciences*, 34:251–265, 1977.

[FI98] H. Fujita and S. Ischiwata. Spontaneous oscillatory contraction without regulatory proteins in actin filmanent-reconstituted fibers. *Biophysical journal*, 1998.

[FSS94] J.T. Finer, R.M. Simmons, and J.A. Spudich. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature*, 1994.

[Fun81] Y.C. Fung. *Biomechanics, mechanical properties of living tissues.* Springer-Verlag, 1981.

[GM92a] J.M. Guccione and A.D. McCulloch. Mechanics of active contraction in cardiac muscle: constitutive relations for fiber stress that describe deactivation. *Transactions of the ASME*, 1992.

[GM92b] J.M. Guccione and A.D. McCulloch. Mechanics of active contraction in cardiac muscle: cylindrical models of the systolic left ventricule. *Transactions of the ASME*, 1992.

[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, 1952.

[Hil38] A. V. Hill. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc. Roy. Soc. London*, pages 126–136, 1938.

[Hör97] L. Hörmander. *Lectures on Nonlinear Hyperbolic Differential Equations.* Springer, 1997.

[Hou90] Y. Houdas. *Physiologie cardio-vasculaire.* Vigot, 1990.

[HP92] F. C. Hoppensteadt and C. S. Peskin. *Mathematics in Medicine and the Life Sciences*, chapter 5. Springer Texts in Applied Mathematics, 1992.

[Hux57] A. F. Huxley. *"Muscle structure and theory of contraction", Progress in biophysics and biological chemistry*, volume 7, chapter 6. Pergamon Press, 1957.

[Kat88] A.M. Katz. Influence of altered inotropy and lusitropy on ventricular pressure-volume loops. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 11(2):438–445, February 1988.

[Kat92] A. M. Katz. *Physiology of the Heart.* Raven Press, 1992.

[KHB97] Z. Knudsen, A. V. Holden, and J. Brindley. Qualitative modelling of mechano-electrical feed-back in a ventricular cell, Mai 1997. référence web.

[Kit79] R. I. Kitney. A nonlinear model for studying oscillations in the blood pressure control system. *J. Biomed. Eng*, April 1979.

[KP75] J.W. Krueger and G.H. Pollack. Myocardial sarcomere dynamics during isometric contraction. *J. Physiol.*, 1975.

[KP93] F. Kappel and R. O. Peer. A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular system. *J. Math. Biol*, pages 611–631, 1993.

[KS98] J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical physiology*, chapter 15. Springer, 1998.

[KT86] J.W. Krueger and K. Tsujioka. *Some mathematical questions in biology- Muscle physiology*, chapter "Sarcomere mechanics- Toward a physical basis for cardiac contraction", pages 155–222. R.M. Miura ed., 1986.

[Leh82] S. L. Lehman. *A detailed biophysical model of human extraocular muscle.* PhD thesis, University of California, 1982.

[LP86] H.M. Lacker and C.S. Peskin. *Some mathematical questions in biology- Muscle physiology*, chapter "A mathematical method for unique determination of cross-bridge properties from steady state mechanical and energetic experiments on macroscopic muscle", pages 121–153. R.M. Miura ed., 1986.

[LT71] R.W. Lymn and E.W. Taylor. Biochemistry, 1971.

[Mon98] A. Monti. Parameter assessment in a model for the control of cardiovascular functions. Rapport de stage de fin d'études de l'école Politecnico de Milan, 1998. stage effectué à l'INRIA.

[MP73] I. Mirsky and W. W. Parmley. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation Research*, XXXIII, 1973.

[MP74] I. Mirsky and W. W. Parmley. *CARDIAC MECHANICS: Physiological, Clinical, and Mathematical Considerations*, chapter 4. 1974.

[MR79] I. Mirsky and J.S. Rankin. The effects of geometry, elasticity, and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations. how important is the pericardium? *Circulation research*, 1979.

[NN00] V. Novak and J. Neumann. Mathematical model of the electromechanical heart contractile system - simulation results. In *Cardio model 2000, workshop proceedings*, 2000.

[Pal90] J. L. Palladino. *Models of cardiac muscle contraction and relaxation.* PhD thesis, University of Pennsylvania, 1990. thèse dirigée par A. Noordergraaf.

[Pan80] R.B. Panerai. A model of cardiac muscle mechanics and energetics. *J. Biomechanics*, 1980.

[Pao95] P. Paolini. Structure, ultrastructure and biochemistry of the skeletal myocite. lecture, 1995.

[PCS72] W.W. Parmley, L. Chuck, and E.H. Sonnenblick. Relation of v_{max} to different models of cardiac muscle. *Circulation Research*, XXX, 1972.

[PF73] J.G. Pinto and Y.C. Fung. Mechanical properties of the stimulated papillary muscle in quick-release experiments. *J. Biomechanics*, 6:617–630, 1973.

[PN97] J. L. Palladino and A. Noordergraaf. Muscle force transients from a dynamic distributed myocite model. In *19th international conference - IEEE-EMBS*, Chicago, Oct. 1997.

[RBCP96] A.F. Richards, T. Bombardini, G. Corbucci, and G. Plicchi. An implantable intracardiac accelerometer for monitoring myocardial contractility. *PACE*, 19, 1996.

[RJW00] J.J. Rice, M.S. Jafri, and R.L. Winslow. Modeling short-term interval-force relations in cardiac muscle. *Am. J. Phyisol. Heart Circ. Phyisiol.*, pages 913–931, 2000.

[SB90] S.U. Sys and D.L. Brutsaert. Relaxation systolique dans le cœur intact. In *Recherches en... Hypertrophie et insuffisance cardiaques*. B. Swynghedauw, inserm edition, 1990.

[SD95] S. Silbernagl and A. Despopoulos. *Atlas de poche de physiologie.* Flammarion médecines-sciences, 1995.

[SH95] H. Seidel and H. Herzel. *Moelling the dynamics of the biological systems*, chapter Modelling heart rate variability due to respiration and baroreflex, pages 205–229. Springer-Verlag, 1995.

[SMBS83] K. Sunagawa, W.L. Maughan, D. Burkhoff, and K. Sagawa. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricule. *Am. J. Physiol.*, 1983.

[Son64] E.H. Sonnenblick. Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Am. J. Physiol.*, 1964.

[SS74] H. Suga and K. Sagawa. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricule. *Circ. Res.*, 35:117–125, 1974.

[SSS73] H. Suga, K. Sagawa, and A.A. Shoukas. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricule and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.*, 32:314–332, 1973.

[SSSB77] K. Sagawa, H. Suga, A.A. Shoukas, and K.M. Bakalar. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am. J. Cardiol.*, 40:748–53, 1977.

[Swy] B. Swynghedauw. *Le cœur : fonctionnement, dysfonctionnements et traitements*, inserm-nathan edition. dossiers documentaires.

[Ver96] C. Vermeiren. *Analyse et modélisation du système cardio-vasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome.* PhD thesis, Université de Paris Val de Marne, 1996.

[WH99] J. Z. Wu and W. Herzog. Modelling concentric contraction of muscle using an improved cross-bridge model. *Journal of biomechanics*, 1999.

[Zah81] G. I. Zahalak. A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction. *Mathematical Biosciences*, (114):55:89, 1981.

[Zah86] G. I. Zahalak. A comparison of the mechanical behavior of the cat soleus muscle with a distribution-moment model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 108, May 1986.

[Zee77] E. C. Zeeman. *Catastrophe Theory. selected papers: 1972-1977*, chapter Differential equations for the heartbeat and nerve impulse, pages 83–139. Addison-Wesley, 1977.