

ECOLE CENTRALE DE LILLE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

THESE

Présentée en vue
d'obtenir le grade de

DOCTEUR

en

Productique : Automatique et Informatique Industrielle

par

Vanessa Alexandra DIAZ-ZUCCARINI

DOCTORAT DELIVRE CONJOINTEMENT PAR L'ECOLE CENTRALE DE LILLE ET
L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

ETUDE DES CONDITIONS D'EFFICACITE DU VENTRICULE GAUCHE PAR OPTIMISATION TELEONOMIQUE D'UN MODELE DE SON FONCTIONNEMENT

Soutenance prévue le mardi 2 décembre 2003

COMPOSITION DU JURY

M. Christian ODDOU	Rapporteur	Professeur à l'Université Paris XII Val de Marne
M. Yskandar HAMAM	Rapporteur	Professeur à l'ESIEE
M. Gianfranco PASSARIELLO	Rapporteur	Professeur à l'Université Simon Bolivar
M ^{me} Rosalba LAMANNA	Rapporteur	Professeur à l'Université Simon Bolivar
M. Jacques LEFEVRE	Directeur de thèse	Professeur PAST à l'Ecole Centrale de Lille
M ^{me} Marisol DELGADO	Directeur de thèse	Professeur à l'Université Simon Bolivar
M. Christian VASSEUR	Président	Professeur à l'USTL
M ^{me} Geneviève DAUPHIN-TANGUY	Examineur	Professeur à l'Ecole Centrale de Lille
M. Ahmed RAHMANI	Examineur	Maître de Conférences à l'Ecole Centrale de Lille
M. Alfonso ALONSO	Examineur	Professeur Associé à l'Université Simon Bolivar

Thèse en cotutelle préparée au Laboratoire d'Automatique et d'Informatique Industrielle de Lille
L.A.I.L., UMRS 8021-Ecole Centrale de Lille

AVANT-PROPOS

Le travail présenté dans ce mémoire est le fruit d'une collaboration dans le cadre d'un projet ECOS-Nord de coopération franco-vénézuelienne entre le groupe de « Modelaje y Simulacion » de l'Université Simon Bolivar et le Laboratoire d'Automatique et Informatique Industrielle de Lille de l'Ecole Centrale de Lille, au sein de l'équipe « Bond Graph ».

Nous remercions M. Philippe VANHEEGHE, directeur du LAIL de nous avoir reçue au sein de son laboratoire et M. Jean-Claude GENTINA, Directeur de l'Ecole Centrale de Lille. Nous exprimons également notre profonde gratitude à M. Pedro Maria ASO, Recteur de l'Université Simón Bolívar pour nous avoir soutenue pendant ces années de thèse dans le cadre d'une convention de cotutelle.

Nous exprimons notre très profonde gratitude à Mme Marisol DELGADO pour nous avoir soutenue tout au long de cette aventure durant laquelle tristement notre pays se déchire et nos institutions traversent des moments très durs ... mais où il reste néanmoins l'espoir d'un futur meilleur à travers l'expression de son peuple qui lutte contre l'ignorance et l'égoïsme.

Nous exprimons notre plus profonde gratitude à M. Jacques LEFEVRE, pour nous avoir encadré pendant la réalisation de ce travail et pour avoir été un guide et un ami. Lui, pour qui l'honnêteté intellectuelle sera toujours sa plus grande bataille et son plus grand étendard, nous a soutenue pendant ces années et nous a donné son temps, son savoir et sa précieuse aide pendant la préparation de ce texte. Qu'il trouve ici l'expression de toute notre amitié et notre profond respect.

Nous sommes très reconnaissant à M. Christian VASSEUR d'avoir accepté de présider notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissantes à Mme Rosalba LAMANNA, M. Iskandar HAMAM, M. Christian ODDOU et M. Gianfranco PASSARIELLO d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Nous les remercions surtout pour la patience et la bonne volonté avec lesquelles ils ont collaboré avec nous pour la préparation de ce travail.

Nous remercions vivement Mme Geneviève DAUPHIN-TANGUY de nous avoir accueillie dans son équipe au sein du LAIL et pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse. C'est un honneur de

la trouver parmi les membres du jury et une juste reconnaissance de son travail et son soutien pendant notre séjour à Lille, ainsi que son aide pendant la révision de ce mémoire.

Nous remercions aussi à M. Ahmed RAHMANI de nous avoir co-encadrer pendant la durée de notre travail et M. Alfonso ALONSO pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous tenons à témoigner notre amitié et notre reconnaissance à tous les chercheurs et thésards du LAIL ainsi qu'au personnel de l'Ecole Centrale de Lille pour la sympathie qu'ils entretiennent, spécialement à Marc, Christophe, Brigitte pour ceux qui ont été des vrais amis, merci de tout cœur...

Nous voulons remercier très spécialement une personne qui nous a donné son amitié, son honnêteté, son amour et son temps ... une de ces rares personnes qui sont dignes de toute confiance et que nous considérons presque comme notre nouvelle famille du nord ... merci beaucoup Mme TRICOT ... vous serez toujours dans notre cœur...

Nous voulons aussi remercier vivement Mlle CATSIAPIS et Mlle BUKOWSKI pour leur bonne humeur et leur gentillesse légendaire, et avec lesquelles nous avons découvert la vie et la richesse d'un pays et de ses gens.

Finalement, nous remercions les personnes qui nous sont chers mais qui sont loin...à nos amis et en particulier à notre famille qui a été toujours derrière nous pour nous soutenir et nous aimer...nous voudrions commencer par témoigner de notre profonde gratitude, amour et admiration à nos grands-parents, qui ont connu les guerres, la misère et la peur, mais qui ont su donner à leurs enfants et leurs petits-enfants l'exemple de l'amour, la joie et la motivation pour être toujours meilleur...

Nous remercions également nos parents et notre frère, qui nous ont aimée profondément à distance et qui nous ont soutenue avec beaucoup de sacrifice et avec beaucoup de douleur de nous savoir loin d'eux, et qui, nous en sommes sûr, sont même plus fiers que nous aujourd'hui de l'aboutissement de ce travail...

Finalement, je remercie César pour tout son amour, son aide et ses conseils pendant toutes ces années, et qui fait que dans ma vie, même dans les périodes les plus noires, brille toujours la lumière d'un espoir ...

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

INTRODUCTION GENERALE	1
1 SUR LA MODELISATION DES PHENOMENES CARDIAQUES	7
1.1 Introduction	7
1.2 Sur les Modèles, La Modélisation et les Bond Graphs	14
1.2.1 Les Modèles	14
1.2.2 La Modélisation des Systèmes Biologiques	17
1.2.3 La Modélisation par Bond Graph	21
1.3 L'anatomie du Cœur, la Contraction Musculaire et le Cycle Cardiaque	22
1.3.1 La Fonction des Pompes Ventriculaires et le Cycle Cardiaque	28
1.3.1.1 Remplissage Ventriculaire	29
1.3.1.2 Phase de Contraction Isovolumique	30
1.3.1.3 L'Ejection Ventriculaire	31
1.3.1.4 La Relaxation Ventriculaire	32
1.4 Modélisation du Ventricule Gauche : Une Vision Historique	33
1.4.1 Une Préparation Typique de Ventricule Gauche Isolé	34
1.4.2 La Modélisation des Phénomènes Cardiaques et la Validation des Modèles Mathématiques	47
1.4.1.1 Obtention de la Relation Pression-Volume Télésystolique	49
1.4.1.2 Etude plus Approfondie de l'influence du Mode de Contraction et de la Charge Ventriculaire	52
1.4.3 Le Concept d'Elastance-Compliance Dynamique et le Modèle Conceptuel	58
1.4.4 Le Modèle de Compliance Dynamique ou $C(t)$	60
1.4.5 Le Modèle de Compliance Dynamique Généralisé ou CDG(t)	64
1.5 Conclusions	79
2 UN MODELE BOND GRAPH SIMPLE DE L'HEMODYNAMIQUE ET DE LA MECANO CHIMIE DU VENTRICULE	83
2.1 Introduction	83
2.2 Un Bond Graph à Mot du Ventricule Gauche Isolé	84
2.3 Base de Résultats Expérimentaux Idéalisés	87
2.3.1 Résultats Expérimentaux Idéalisés à Débit Faible ou Moyen	88
2.3.2 Résultats Expérimentaux à Débit Elevé	89
2.3.3 Adéquation de la Base de Résultats aux Buts du Modèle	91
2.4 Description du Modèle de Base « Modifié »	92
2.4.1 Les Parties Mécaniques et Hydrauliques	93
2.4.2 Le Modèle de Fibre Musculaire	100

2.4.2.1	La Génération d'énergie Chimique par la Réaction d'Attachement-Détachement (Elément Résistif R_A)	103
2.4.2.2	La Transformation Mécano-Chimique d'Energie par les Ponts Actine Myosine Attachés : Le 2PC (Elément $C(X_A, L_M)$)	106
2.5	Paramètres du Modèle et Résultats de Simulation	115
2.5.1	Paramètres du Modèle	115
2.5.2	Résultats de Simulation	119
2.5.2.1	Résultats à débit faible ou moyen	121
2.5.2.2	Résultats à débit élevé	137
2.6	Conclusions	141
3	UN MODELE MULTI-CYLINDRES ACTIVE PAR UN MUSCLE INTEGRANT LA NOTION DE FILAMENTS GLISSANTS DE HUXLEY ET LE CONCEPT DE 2PC	147
3.1	Introduction	147
3.2	Intégration du Modèle Bond Graph 2PC et de la Théorie des Filaments Glissants de Huxley Adaptée au Muscle Cardiaque.	152
3.3	Amélioration du Modèle de Paroi : Un Ventricule Gauche Multi-Cylindrique	163
3.4	Une Approche Plus Fine de la Modélisation d'un Réseau d'Artères	167
3.4.1	Le Problème du Modèle Equivalent du Réseau Artériel Utilisant la Théorie des Lignes de Transmission	169
3.4.2	Une Simplification : La Solution de Womersley	171
3.4.3	Représentation d'un Segment de Tuyau Compliant par un Bond Graph	178
3.5	Quelques Résultats et Simulations	182
3.5.1	Paramètres du Modèle	182
3.5.2	Résultats de Simulation	198
3.6	Conclusions	210
4	LE CONCEPT D'EFFICACITE TELEONOMIQUE : UNE AIDE A LA COMPREHENSION DES MODELES PHYSIOLOGIQUES	215
4.1	Introduction	215
4.2	En Quête d'une Rationalisation Physique à Posteriori des Mécanismes Physiologiques : l'Optimisation Téléonomique	219
4.3	Sur les Critères d'Optimisation	227
4.4	L'Exemple du Système Cardiovasculaire	233
4.4.1	La Stratégie Optimale de l'Ejection Cardiaque : Travail Minimum	234
4.4.2	La Stratégie Optimale de l'Ejection Cardiaque : Dissipation Minimale	236
4.4.3	Optimisation pour la Fonction Ventriculaire Gauche : Entropie Minimale	238
4.4.4	Optimisation de la Dynamique Ventriculaire Pendant la Contraction Ventriculaire : Critère Combiné	240
4.5	Conclusions	243

5	INTRODUCTION A L'ETUDE TELEONOMIQUE DU MODELE DE VENTRICULE	247
5.1	Introduction	247
5.2	Les Méthodes Evolutives d'Optimisation	248
5.2.1	Les Algorithmes Génétiques	249
5.2.1.1	Evolution et Algorithmes Génétiques	252
5.2.1.2	Fonctionnement d'un Algorithme Génétique	255
5.2.2	Evolution Différentielle	265
5.2.2.1	Les Principes de l'ED	266
5.3	Une Méthode d'Optimisation Hybride entre AG et ED et le Problème d'Optimisation Proposé	270
5.3.1	La Méthode d'Optimisation Hybride	270
5.3.2	Notre Problème d'Optimisation	273
5.3.2.1	Le Modèle	273
5.3.2.2	Les Paramètres à Optimiser	277
5.3.2.3	La Fonction Objectif	277
5.3.2.4	Les Coefficients de Pondération de l'Objectif	281
5.4	Les Premiers Résultats de l'Optimisation	283
5.5	Conclusions	289
6	CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	291
6.1	Concernant les Apports du Travail	291
6.2	Quelques Considérations par Rapport aux Avantages Méthodologiques des Méthodes Graphiques, aux Outils de Simulation et au Rôle de la Simulation en Physiologie Cardiaque	295
6.3	Concernant les Publications	297
6.4	Perspectives	298
APPENDICE A : LES BONDS GRAPHS, PRINCIPES, CONCEPTS ET LANGAGE		
APPENDICE B : CODES DES MODELES		
APPENDICE C : L'ALGORITHME HYBRIDE		
APPENDICE D : ETUDE PRELIMINAIRE DE LA DESACTIVATION		
REFERENCES		

INTRODUCTION GENERALE

*“La nature est remplie d’une infinité de raisons dont l’expérience n’a jamais vu la trace”
-Léonard de Vinci-*

POSITIONNEMENT DES TRAVAUX

Nos travaux se situent dans le domaine de la modélisation et de la simulation en physiologie, plus précisément dans le domaine de la modélisation et de la simulation du ventricule gauche et de son réseau artériel. Le modèle qui va être décrit dans cette thèse s’insère dans un projet ECOS Nord de coopération franco-vénézuélienne intitulé « Modélisation des phénomènes cardiaques : de la cellule à l’organe » qui comprend deux parties : la modélisation de la boucle cardiaque, allant des mécanismes de contraction musculaire (sans trop les détailler) à l’hémodynamique du ventricule (c’est le travail qui nous concerne) et la modélisation des phénomènes chimiques qui sont à l’origine de la contraction musculaire et de leur contrôle (groupe ESIEE-Paris et Université Simon Bolivar).

De notre côté, le but ultime étant de fournir un modèle susceptible d’être intégré ultérieurement dans un modèle plus complet de l’ensemble de la boucle, il est naturellement impossible pour des raisons d’homogénéité des résultats et de temps de calcul de construire des modèles détaillés pour chacune des parties qui nous concernent. Le ventricule gauche est un système multi énergétique complexe avec des mécanismes fortement non linéaires. De plus, l’anatomie du coeur est très complexe et la dynamique des fluides d’un ventricule et de

son réseau, étant pulsatile, instable et non linéaire est à la frontière de ce qui peut être réalisé aujourd'hui avec des méthodes numériques.

Nos trois objectifs de base sont :

-Que le modèle soit en mesure de réaliser rapidement diverses expériences de simulation, ce qui nous conduit naturellement à éviter les modèles en équations aux dérivées partielles et à préférer l'emploi de modèles à paramètres localisés.

-Que le modèle puisse être utilisé par des médecins dans un but pédagogique. Il est donc important que les modèles utilisés soient mathématiquement et structurellement aussi simples et intuitifs que possible et énergétiquement cohérents.

-Que le modèle soit un outil pour la compréhension du système, donc, qu'il apporte des éléments de réponses aux questions suggérées par les résultats expérimentaux sur la dynamique ventriculaire disponibles dans la littérature et qu'il atteigne cet objectif dans une optique d'étude des relations entre structure et fonction.

PRESENTATION DU MEMOIRE

Avant de détailler le contenu des différents chapitres, nous allons présenter l'articulation logique de notre travail. Le chapitre 1 est une introduction à l'anatomie du cœur, aux modèles en général, à la modélisation en physiologie et aux approches existantes en ce qui concerne la modélisation cardiaque. Nous présentons en particulier les deux modèles phénoménologiques les plus utilisés dans ce domaine (les modèles de compliance dynamique et de compliance dynamique généralisée) en essayant de bien montrer leurs points forts et leurs limitations. Sur base de ces travaux, nous proposons et validons au chapitre 2 un modèle bond graph simple de ventricule gauche, généralisant fortement un modèle publié précédemment par l'un des co-promoteurs de ce mémoire et fournissant une alternative cohérente du point de vue énergétique et proche des mécanismes réels aux modèles phénoménologiques décrits au chapitre 1. Le chapitre 3 détaille alors une suite de modifications successives du modèle du chapitre 2 afin d'en améliorer le réalisme. Nous proposons et validons des améliorations de divers types allant de la chimie des protéines

contractiles à l'hémodynamique artérielle en passant par la géométrie du coeur. Le chapitre 4 donne alors une introduction au concept de téléonomie (raisonnement explicatif des structures observées dans un système biologique basé sur le fait que les systèmes naturels semblent avoir évolué pour devenir plus efficaces). Nous montrons que l'optimisation d'un modèle dans cette perspective téléonomique est une conséquence logique de sa modélisation et de sa simulation afin d'en extraire des informations sur son efficacité dans le cadre de l'évolution Darwinienne. Le chapitre 5 a pour but d'appliquer cette notion d'optimisation téléonomique en en faisant une application simple au modèle de ventricule présenté au chapitre 2. Pour ce faire, nous mettons au point un algorithme d'optimisation original combinant les caractéristiques de deux techniques évolutives récentes, les algorithmes génétiques et l'évolution différentielle. Nous présentons alors quelques essais d'optimisation menant à diverses conclusions intéressantes sur l'efficacité ventriculaire. Le chapitre 6 a enfin pour but de dresser un bilan du travail et d'en expliciter les perspectives.

Donnons maintenant quelques détails sur chacun des cinq premiers chapitres.

Premier chapitre : le chapitre 1 constitue l'introduction proprement dite de ce travail, nous y présentons le problème de la modélisation des systèmes en général et de la modélisation cardiaque en particulier, introduisant le système lui-même et donnant une description plus ou moins détaillée de ses mécanismes internes. Nous décrivons également des expériences de laboratoire pratiquées le plus souvent par les physiologistes et qui nous serviront de références de validation. Dans la dernière partie, nous présentons les modèles de compliance dynamique (**CD**) (utilisé pour les expériences à débit faible ou moyen) et de compliance dynamique généralisée (**CDG**) (utilisé pour les expériences à haut débit) à caractère phénoménologique et énergétiquement incohérents, qui ont servi de base pendant des années pour la caractérisation du comportement ventriculaire mais qui donnent peu de renseignements quant aux phénomènes physiques qui déterminent le comportement ventriculaire.

Deuxième chapitre : Au chapitre 2, nous proposons d'abord un modèle généralisant le travail de [LeFèvre et al., 1999] et fournissant une alternative au modèle (**CD**). Ce nouveau modèle tente d'expliquer de façon énergétiquement cohérente la plupart des mécanismes

ventriculaires allant de la chimie du muscle à l'hémodynamique de la cavité ventriculaire dans la gamme des débits faibles et moyens. Etant beaucoup plus basé sur les mécanismes réels que le modèle **CD**, ce nouveau modèle apporte des explications intéressantes quant aux résultats des expériences classiques mentionnées auparavant. Ces résultats sont donnés dans une section présentant de nombreuses simulations du modèle. Notre modèle est basé sur une généralisation à la chimie d'un élément typique des bond graphs mécano-électrique. Cet élément est un deux accès capacitif convertissant de façon réversible les énergies chimiques et mécanique. En anglais cet élément est appelé le 'two port C » et nous appellerons donc ce modèle le **2PC**. Dans une dernière partie, le **2PC** est alors modifié dans sa partie chimique pour tenir compte des mécanismes présents à haut débit, à savoir des effets de viscosité intramyocardique apparente et de désactivation musculaire. Ce modèle **2PC** modifié nous permet alors de reproduire les résultats du modèle **CDG** tout en étant plus simple que celui ci et beaucoup plus proche des mécanismes réels.

Troisième chapitre : Ce chapitre présente diverses améliorations du modèle **2PC** destinées à le rendre plus réaliste. Nous passons du modèle **2PC** simple ayant une chambre ventriculaire unique et des mécanismes de contraction musculaire simplistes à un modèle de ventricule qui tient compte d'une partie de la complexité des mécanismes cellulaires de la contraction musculaire (en utilisant une version simplifiée et modifiée en différences finies de la théorie de Huxley), avec plusieurs types de mécanismes contractiles (des ponts actine-myosine de longueurs différentes), et plusieurs compartiments qui se contractent de façon décalée dans le temps pour simuler d'une manière plus précise le comportement ventriculaire au niveau de l'organe (onde de contraction partant de la base vers l'apex). Nous améliorons également notre modèle de réseau artériel en passant d'une postcharge élémentaire à un modèle présentant une succession de « cellules hydrauliques » afin de tenir compte des phénomènes de réflexion d'onde et des aspects inertiels du débit sanguin. Dans la section « résultats » de ce chapitre nous présentons diverses simulations validant ce modèle et illustrant les conséquences hémodynamiques de l'onde de contraction mentionnée ci-dessus.

Quatrième chapitre : Ce chapitre présente l'utilisation de l'optimisation dans le cadre de l'évolution Darwinienne comme un outil pour la compréhension du système. Nous définissons la notion de « téléonomie » précédemment introduite et nous montrons comment

cette notion permet d'obtenir des informations utiles pour la compréhension du système en posant les bonnes questions, c'est-à-dire, en formulant une « fonction objectif » adéquate par rapport aux questions qui intéressent le modélisateur. Ensuite, nous décrivons brièvement quelques critères d'optimisation parmi les plus utilisés dans le domaine physiologique et nous présentons quelques applications spécifiques, tirées de la littérature, au problème de l'optimisation du système cardiovasculaire. Nous essayons dans ces exemples de montrer et de discuter la difficulté de formuler et d'appliquer une approche téléonomique quand le système étudié est très complexe et mal connu.

Cinquième chapitre : Le chapitre 5 donne un exemple d'application directe de la vision téléonomique sur notre modèle du chapitre 2, en utilisant des techniques évolutives d'optimisation. Notre travail ne fait qu'effleurer le sujet et l'exemple traité est très simplifié. Ce chapitre donne cependant une idée de la complexité du problème et notre implémentation de la méthode « téléonomique » en MATLAB-SIMULINK fournit un bon point de départ pour des études ultérieures. Nous décrivons les techniques évolutives utilisées (les Algorithmes Génétiques et l'Evolution Différentielle) et nous proposons un nouvel algorithme hybride et simple combinant les avantages des deux méthodologies. Nous proposons aussi notre « fonction objectif » et nous discutons les résultats préliminaires de l'optimisation.

CHAPITRE 1

SUR LA MODÉLISATION DES PHÉNOMÈNES CARDIAQUES

*“The difficulty lies not so much in developing new ideas as in escaping from old ones”
-John Maynard Keynes-*

1.1 INTRODUCTION

Le ventricule gauche est un muscle creux formant une cavité qui est la principale pompe du système cardio-vasculaire. Il doit assurer le passage du sang à travers tout le corps et doit donc fournir une grande quantité d'énergie hydraulique à partir de la compression par la paroi musculaire du sang contenu dans sa cavité interne. L'énergie mécanique de compression vient de la transformation opérée par les cellules musculaires de l'énergie biochimique qui leur est fournie par des mécanismes biochimiques divers. Ces mécanismes sont déclenchés par des influx électriques et génèrent non seulement du travail mécanique mais aussi beaucoup de chaleur.

Le ventricule gauche est donc un système multi-énergétique complexe présentant divers aspects énergétiques (chimique, électrique, thermique, mécanique, hydraulique). Ses mécanismes, tant au niveau de la biochimie cellulaire que des autres domaines, sont fortement non linéaires et les phénomènes dynamiques qu'ils engendrent ont des échelles de temps très différentes allant de la milliseconde au mois. De plus, l'anatomie du coeur est

très complexe et sa dynamique des fluides, étant pulsatile, instable et non linéaire est à la frontière de ce qui peut être réalisé aujourd'hui avec des méthodes numériques.

En conséquence, développer un modèle détaillé complet, partant des mécanismes de contraction musculaire et allant jusqu'aux aspects hémodynamiques du phénomène cardiaque, est une tâche difficile nécessitant des approches mathématiques très sophistiquées [Monti et Sorine, 2002]. Ce type de modèles détaillés est en effet basé sur des équations aux dérivées partielles non linéaires et dépendant du temps, avec des conditions aux frontières compliquées. De plus les équations constitutives du muscle cardiaque, représentant son élasticité variable et ses propriétés biochimiques sont elles mêmes très complexes. Les calculs nécessaires à la simulation de ce type de modèles et leurs traitements informatiques sont donc très lourds. Ils permettent bien sûr une étude approfondie des divers aspects d'un battement mais, vu la lourdeur de leur emploi, les chercheurs les utilisant ne font pas une étude exhaustive de leur comportement. Ils ne les simulent en fait fréquemment que dans quelques situations typiques et ne les soumettent qu'à des conditions d'entrée et de sortie assez simples. Ces modèles mécanistes détaillés, que nous appellerons «*en boîte quasi blanche*» sont donc surtout utiles dans la caractérisation fine du détail des phénomènes locaux survenant dans le ventricule lors de modes de contraction typiques, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques (par exemple une étude fine des tensions et déformations locales dans les parois, caractérisation des dyskinésies ventriculaire). De plus leur structure physique et mathématique étant complexe n'est compréhensible que par des spécialistes et n'est que difficilement communicable à la majorité du corps médical.

Le modèle qui va être décrit dans cette thèse a des buts entièrement différents. Il s'insère en effet dans un projet plus vaste de modélisation de la boucle cardiaque dans son entièreté et à divers niveaux allant de la biochimie cellulaire à l'hémodynamique et à son contrôle [Hamam, 2000 ; Hamam, 2001 ; Lefèvre, 2001]. Ce modèle de la boucle complète est destiné à étudier les transitoires et les divers états périodiques stables de pression et de débits obtenus dans la circulation sous diverses conditions environnementales (e.g. froid, chaud, exercice, hypo ou hypervolémie...) et sous l'action des contrôles neuro-hormonaux et pharmacologiques les plus importants (baro et chémo-récepteurs, adrénaline, béta-

bloquants...). Dans ce cadre, il est nécessaire de simuler de longues séquences de battements dans les états circulatoires les plus divers [LeFèvre et Bottemanne, 2000]. De plus, l'ensemble de la boucle devant être simulé, il est actuellement impossible pour des raisons d'homogénéité des résultats et de temps de calcul de prendre des modèles détaillés pour chacune des parties. De plus, afin de ne pas trop perturber les patients et/ou animaux sur lesquels les mesures de base validant ce type de modèles sont faites, l'on ne dispose en général que de peu de mesures expérimentales de pression et de débit. Il est donc inutile de trop détailler le fonctionnement de chaque partie du système et il suffit d'établir le modèle à un niveau de détail correspondant à celui des mesures disponibles dans la littérature. Enfin, ce type de modèle, en plus de son emploi dans des recherches de physiologie intégrative sur la boucle complète et son contrôle, doit aussi être utilisé par des médecins dans des buts pédagogiques. Il est donc important que les modèles utilisés soient mathématiquement aussi simples et « communicables » que possible. De plus, en utilisation pédagogique, il est nécessaire que l'étudiant puisse rapidement tester divers scénarios de modification des conditions physiologiques ou pathologiques. Il doit donc être en mesure de réaliser simplement et rapidement diverses expériences de simulation. Une des hypothèses de base sous tendant notre travail est que toutes ces conditions rendent nécessaire l'emploi de modèles évitant les équations aux dérivées partielles et donc utilisant les approches à paramètres localisés.

De nombreux auteurs ont déjà modélisé le ventricule en utilisant ce type de modèle [Rideout, 1991]. Ils utilisent en général une approche que nous qualifierons d'approche par « boîtes quasi noires ». Leurs modèles sont formés par l'interconnexion d'éléments résistifs, capacitifs et inertiels représentant phénoménologiquement¹ les divers mécanismes énergétiques que l'on suppose être à l'oeuvre dans le ventricule. Bien entendu, ces modèles ne sont pas entièrement abstraits. Leurs éléments ont une interprétation physique globale (e.g. stockage et génération d'énergie élastique, pertes de pression dépendant de la vitesse...) mais, vu leur nature phénoménologique, ils ne fournissent que très peu d'explications en

¹ Un modèle phénoménologique reproduit un phénomène c'est à dire un ensemble de relations observées entre deux ou plusieurs variables. Toutefois, il relie ces variables au moyen d'équations abstraites obtenues le plus souvent empiriquement. Il n'est donc aucunement relié aux mécanismes physiques produisant ces relations et n'est donc pas capable de les expliquer.

termes de mécanismes ventriculaires. Cependant, ces modèles sont très aisés à simuler et ce, de façon rapide et robuste. De plus, en choisissant les formes fonctionnelles de leurs éléments de façon suffisamment générale, on peut leur faire représenter un grand nombre de données issues des expériences. Depuis 1970, ils ont donc été et sont toujours intensivement employés dans les modèles de la boucle ventriculaire complète mis au point pour la gamme d'applications décrite plus haut [Vaartjes et Boom, 1987 ; Bottemanne et al., 1999].

Toutefois, il est nécessaire d'aller plus loin. Tout d'abord, depuis 1985, les physiologistes se sont intéressés de plus près au métabolisme cardiaque. De nouvelles méthodes de mesure leur ont permis de mesurer *in vitro* et *in vivo* la consommation d'oxygène du ventricule et donc d'estimer sa consommation d'ATP en diverses situations expérimentales et naturelles. Suga a alors montré qu'il existait des relations simples mais toujours partiellement inexplicables entre cette consommation d'énergie et le travail mécanique fourni par le ventricule [Sagawa et al. 1988]. Si elles sont confirmées, même de façon approximative et dans une gamme de situations spécifiques, ces relations sont évidemment d'un grand intérêt clinique puisqu'elles permettent de caractériser le rendement du coeur.

Afin de les comprendre, il est nécessaire d'étudier l'énergétique de nos modèles. Or, pour les modèles en boîtes quasi noires décrits plus haut, cela est impossible pour deux raisons. Premièrement, leur élément de base assurant le développement de la contraction est un ressort à raideur variable dépendant uniquement du temps. Un tel élément est incohérent du point de vue énergétique puisqu'il ne tient pas compte de l'énergie nécessaire à cette variation de raideur, c'est à dire de l'énergie fournie par l'ATP [LeFèvre J., 1993]. Cela est admissible en première approximation si on ne s'intéresse qu'aux phénomènes hémodynamiques résultant de cette variation de raideur mais c'est absolument insuffisant si ce que l'on veut étudier est précisément l'énergétique cardiaque. De plus, les études modernes de physiologie cellulaire ont mis en évidence les détails moléculaires d'un grand nombre des mécanismes sous-jacents aux éléments des modèles en boîtes quasi noires. Ces mécanismes sont influencés de façon rétro-active par les circonstances de fonctionnement de la boucle cardio-vasculaire et par de nombreux médicaments. Pour comprendre ces

phénomènes, il est donc nécessaire d'ouvrir ces boîtes noires et de commencer à intégrer tous ces mécanismes dans un modèle du ventricule complet. Bien sûr, pour les raisons évoquées plus haut, il faut en toute chose raison garder et donc se limiter à un niveau de complexité bien choisi.

Depuis le début des années 80, quelques auteurs ont proposés de tels modèles que nous appellerons en « boîtes grises » [LeFèvre *et al.*, 1988 ; Drzewiecky *et Li*, 1998]. Ils ont tenu compte, à des degrés divers de complexité, de la géométrie du ventricule et des mécanismes moléculaires d'excitation et de contraction du myocarde. Leurs modèles comportent donc une partie chimique consommant l'énergie de l'ATP pour faire se contracter le muscle et une partie mécano-hydraulique représentant la paroi du ventricule et la masse de sang contenue.

Toutefois, sans aucune exception, ces modèles utilisent toujours comme élément actif de base la génération périodique d'une quantité d'énergie potentielle élastique dans la paroi ventriculaire au moyen d'un ressort variable. Ce ressort ne dépend plus explicitement du temps mais bien d'un signal uni-directionnel allant de la partie chimique du modèle vers ce ressort². C'est bien sûr un progrès puisque ces modèles permettent de représenter la génération d'énergie chimique et sa résultante mécanique. Toutefois, il a été suggéré [LeFèvre *et al.*, 1991] que ce type de liaison uni-directionnelle entre partie chimique et mécanique était irréaliste et qu'il fallait prendre en compte un couplage bi-directionnel instantané et réversible entre ces deux parties du modèle. En 1999, une première implémentation de cette idée a été publiée et les premiers tests ont été effectués [LeFèvre *et al.*, 1999].

Ce modèle à couplage bi-directionnel représente l'élément générant la force du muscle comme une boîte stockant deux formes d'énergie potentielle, l'une chimique et l'autre mécanique et réalisant entre ces deux formes une transformation d'énergie réversible et bi-directionnelle. Cette boîte est reliée au reste du modèle par deux accès (ports en anglais), l'un par lequel elle reçoit ou donne de l'énergie chimique et l'autre par lequel s'opère un

² On verra plus loin qu'il s'agit d'une variable exprimant le nombre instantané de ponts actine-myosine.

transfert éventuellement bi-directionnel d'énergie mécanique. Dans la suite, nous appellerons cet élément la « compliance à deux accès » (en Anglais, « two-port compliance » ou 2PC). Cette publication a montré la validité générale du concept de 2PC en tant qu'élément moteur du muscle cardiaque mais elle a aussi montré que l'implémentation proposée avait de nombreuses limitations, la plus importante étant que le 2PC ne tient pas compte des aspects microscopiques du modèle de filaments glissants de Huxley qui, actuellement est le paradigme dominant en physiologie musculaire [*Huxley, 1957 ; Campbell, 1999; Landesberg et Sideman, 1999*].

Nous montrerons par la suite que cette publication comportait également quelques erreurs mineures. Ce modèle fut le point de départ de notre travail.

Le travail qui va suivre s'insère donc dans cette tradition des modèles en « boîtes grises », intermédiaires entre « quasi noirs » et « quasi blanches ». Nous basant sur le modèle 2PC, nous essaierons d'en corriger les défauts, de le généraliser et de le rendre plus proche encore des mécanismes cellulaires et anatomiques. A tout moment, nous essaierons d'adapter notre choix du niveau de gris, c'est à dire de lui donner une complexité optimale, adaptée à nos buts (rapidité de calcul, contenu mécaniste qualitatif, intuitif et réaliste, facilité d'emploi didactique). Trois aspects de cette complexité seront tout particulièrement examinés : la fidélité de comportement par rapport à une liste de critères de validation qui sera explicitée à la fin de ce chapitre, le nombre de mécanismes intégrés (nombre de boîtes dans le modèle global) et le niveau de détail de chaque boîte (complexité des formes fonctionnelles choisies, nombre de paramètres localisés et niveau de difficulté numérique).

Nous présenterons donc un modèle abstrait représentant une idéalisation d'un modèle simple de la géométrie de la chambre ventriculaire et des modèles très simples de la mécano-chimie des protéines contractiles. De cette façon notre modèle est moins « noir » que les modèles phénoménologiques décrits auparavant mais il a toujours un certain niveau de « gris » parce que nous simplifions et soustrayons fortement la plupart des processus chimiques et mécaniques qui ont lieu dans le coeur et que nous avons adapté quelques

paramètres du modèle à partir de données expérimentales indirectes au lieu de les déterminer directement.

Ayant maintenant décrit l'historique de notre problème, sa motivation et les raisons de nos principaux choix méthodologiques, nous allons, dans la section suivante, compléter ce qui vient d'être dit par une étude plus générale de ces questions méthodologiques. Nous parlerons d'abord des modèles en général en voyant les buts et les difficultés de la modélisation dans le cadre physiologique dans lequel s'insère notre travail. Nous discuterons également du choix des « Bond Graphs » comme méthodologie de modélisation. Puisque nous devons coupler des phénomènes mécaniques, chimiques et fluidiques d'une manière simple et utilisant des modèles à paramètres localisés, il est clair que nous avons besoin d'une approche multi-énergie par modèles en réseau. Les Bond Graphs (BG) sont idéalement adaptés à ce but vu la manière intuitive et physiquement cohérente avec laquelle ils représentent la structure d'un modèle.

Cependant, l'utilisation des BGs est encore peu familière dans les cercles médicaux qui estiment souvent que les modèles en général et les BGs en particulier sont des outils trop abstraits pour leur être utile. Nous discuterons donc tout spécialement de leur adéquation à nos besoins didactiques et nous donnerons des représentations intuitives de nos modèles. Ensuite, nous avancerons un peu dans la présentation des éléments de physiologie cardiaque nécessaires à la compréhension de notre modèle en donnant une description du cycle cardiaque et en voyant avec plus de détail l'historique scientifique des travaux cités ci-dessus. Nous poursuivrons alors, dans les chapitres suivants, avec la modélisation Bond Graph du ventricule gauche, tout d'abord en corrigeant et en complétant le modèle 2PC [Lefèvre *et al.*, 1999] et ensuite en le développant fortement.

1.2 SUR LES MODELES, LA MODELISATION ET LES BOND-GRAPHS

1.2.1 LES MODELES

D'une manière générale, nous pouvons dire qu'un modèle est construit pour résoudre un problème ou, au minimum, pour tester la solution proposée à un problème déterminé [Gawthrop et Smith, 1996].

Dans une première approche, un modèle peut être utilisé, soit avec des objectifs descriptifs, soit avec des objectifs prescriptifs [Schmidt, 1985]. Les modèles descriptifs ont comme fonction, l'aide à la compréhension ou la communication de concepts. Les modèles prescriptifs, par contre, sont utilisés pour recommander un chemin d'action, puisqu'ils permettent faire des prédictions sur le comportement du système réel.

Dans une deuxième approche, nous pouvons dire qu'il existe dans le vaste champ de la modélisation, des modèles du type « boîte noire », « boîte blanche » ou « boîte grise ».

Les modèles de type « boîte noire » sont normalement des modèles obtenus seulement à partir des données par un processus très élaboré d'évaluation de paramètres. Ils ont des structures mathématiques génériques indépendantes de la nature des phénomènes modélisés (e.g. modèle entrée/sortie, modèle linéaire ou bilinéaire d'état) et des formes fonctionnelles abstraites (e.g. fractions rationnelles, fonctionnelle de Volterra). Ils s'établissent de façon empirique en choisissant des formules suffisamment générales et en déterminant les valeurs de leurs paramètres par identification à partir d'une base de données expérimentales mesurées sur un système donné. Ils ne font donc pas appel à la connaissance physique que l'on possède sur le système étudié.

Bien que ces méthodes aient gagné une large acceptation dans l'industrie, il est compréhensible que, pour les processus qui sont étudiés intensivement du point de vue de

leurs mécanismes physico-chimiques, il y ait beaucoup d'hésitation à abandonner complètement un modèle basé sur notre connaissance afin de concevoir un modèle du type boîte noire quoique nous nous attendions à ce que le dernier soit potentiellement plus précis dans la représentation des données mesurées³.

Les modèles du type « boîte blanche » sont des modèles qui essaient de représenter le plus fidèlement possible le système réel à partir des théories existantes dans le domaine modélisé⁴. Ce sont donc des modèles basés sur la connaissance puisqu'ils donnent une description mathématique des phénomènes physiques à la base d'un processus. De façon typique, les équations impliquées dans le modèle peuvent être des équations de transport, les équations de la thermodynamique, les équations de conservation de masse, ... en fait toutes les équations de la physique mathématique [Oussar et Dreyfus, 2001]. Ces modèles sont obtenus par une approche déductive : partant des équations générales de la physico-chimie, on les simplifie en essayant de justifier rigoureusement chaque simplification et en tentant d'en introduire le moins possible tout en restant pragmatique et en gardant les buts de l'exercice à l'esprit.

A l'inverse, un modèle du type boîte noire est une description fonctionnelle abstraite et paramétrisée du processus dont les paramètres sont estimés à partir des mesures entrée/sortie effectuées sur le processus et ne tenant donc compte d'aucune connaissance physique sur le système étudié⁵ [Oussar et Dreyfus, 2001].

³ Cette phrase peut à première vue sembler paradoxale. Comment un modèle supposant que l'on ignore totalement la nature des phénomènes peut-il représenter ceux-ci mieux qu'un modèle basé sur nos connaissances et possédant donc plus d'information ? En fait, nos connaissances sont imparfaites et, lorsque nous en tenons compte pour établir un modèle, nous les simplifions souvent fortement (voir modèles gris, ci-dessous). Nous introduisons donc des lois physico-chimiques simplifiées et qui ont une forme mathématique imposée. Le modèle résultant a donc moins de degrés de liberté qu'un modèle en boîte noire qui, lui peut utiliser n'importe quelle forme mathématique abstraite. Ce modèle en boîte noire peut donc représenter plus fidèlement tous les aspects, mêmes les moins significatifs, des résultats expérimentaux. C'est le dicton fameux : « Give me 30 parameters and I'll fit an elephant » cher aux anglo-saxons. Bien entendu il n'est souvent ni nécessaire ni utile de représenter tous ces détails et l'art du modélisateur, tant pour les boîtes noires que blanches ou grises, consiste en grande partie à discerner ce qui peut être négligé parmi les données expérimentales pour en dégager le noyau significatif.

⁴ Bien entendu, aucun modèle, aussi détaillé qu'il soit n'est réellement blanc. Nos connaissances sont limitées et, de toute façon nous nous limitons toujours à un niveau de détail donné en prenant pour les concepts de base de niveau plus bas des relations en boîte noire.

⁵ Le mot « aucune » est fréquemment un peu trop fort. Choisir l'approximation fonctionnelle décrivant une boîte noire nécessite la connaissance de quelques données physiques fondamentales (ex : gamme de validité,

Comme nous l'avons mentionné plus haut, il y a aussi, des systèmes qui ne sont connus que de manière extrêmement imparfaite. C'est bien entendu le cas en biologie plus que partout ailleurs. Tout modèle de ces systèmes, quel que soit le niveau de détail à inclure, implique donc une « dose de gris sombre » beaucoup plus forte que ce n'est le cas pour les modèles utilisés couramment en sciences de l'ingénieur. Pour de tels systèmes, il existe, en plus de l'approximation empirique par identification (boîtes noires) et de l'approche déductive (boîtes blanches), une troisième manière, dite « en boîtes grises », de développer des modèles physiques en réseau. Elle utilise un mélange de connaissances physiques (des boîtes fortement simplifiées mais dont les lois et les paramètres ont un sens physique) et des boîtes phénoménologiques abstraites et empiriques dont les paramètres sont déterminés par régression à partir des mesures expérimentales [Sohlberg, 2003].

Cette approche permet, donc, de lier certaines données expérimentales empiriques issues du processus avec une compréhension fondamentale du processus [Pearson et Pottmann, 2000]. Etant donné que le nombre des paramètres et des interactions d'un modèle augmente d'une manière importante avec sa complexité, le modèle du type « boîte grise » va essayer d'établir un compromis entre complexité et compréhension, mais aussi, entre efficacité et exactitude des résultats générés.

Comme nous l'avons dit précédemment, tout modèle en boîte blanche est en partie gris. Cependant, nous parlons ici de modèles tellement « gris sombre » que leur construction ne peut se faire selon la méthode déductive chère aux ingénieurs puisque, le plus souvent, on ne peut formuler les équations de base à simplifier ou à prendre en compte. On établit alors ces modèles de façon hypothético-inductive, construisant tout d'abord les modèles les plus simples possibles (hypothèses de simplification forte des boîtes de connaissance et formes fonctionnelles simples des boîtes phénoménologiques). On teste alors le comportement de ces modèles par rapport à une base de donnée de résultats expérimentaux de validation à représenter de façon semi-quantitative ou parfois de façon purement qualitative. Si la correspondance est satisfaisante selon des critères fixés par les buts de l'exercice, on arrête le processus de modélisation, sinon, on ajoute de nouveaux mécanismes ou on rend plus

linéarité ou non, échelle de temps..). De plus, dans les modèles connectant des boites noires en réseau, choisir

fidèle la représentation des mécanismes supposés ou encore on complique les formes fonctionnelles abstraites et ce, jusqu'à ce qu'une validation satisfaisante soit atteinte pour une complexité minimale [*LeFèvre et Barreto*, 1983]. On obtient ainsi un modèle fiable pour la base de donnée choisie, rapide à simuler et aussi proche que possible d'un modèle identifiable. Dans certains cas restreints, il est alors possible de comparer le modèle ainsi obtenu avec un modèle en boîte blanche purement déductif et ainsi de mieux étudier la validité des hypothèses empiriques faites pour construire le modèle en boîte grise [*LeFèvre et Barreto*, 1984].

La détermination des paramètres de ces modèles en boîte grise pose un problème. Ils sont souvent trop nombreux pour pouvoir utiliser une approche d'identification et leur signification physique, même lorsqu'elle existe, est trop imprécise pour que l'on puisse réellement la tester expérimentalement. Dans ce cas, on peut les estimer de façon imprécise en se basant sur toutes les données disponibles. Si l'on dispose, ce qui est fréquemment le cas en physiologie, d'un ensemble d'hypothèses permettant de définir ce que doit être le fonctionnement efficace ou optimal du système étudié, on peut alors les déterminer par « design téléonomique » en formant à partir de ces hypothèses un cahier des charges sous forme d'une fonction coût multi-objectifs et en l'optimisant [*LeFèvre*, 1983].

Dans le travail qui va suivre, c'est cette approche en boîte grise, hypothético-inductive, à complexité minimale pour une base de données de validation fixée a priori et à détermination par design téléologique que nous utiliserons.

1.2.2 LA MODELISATION DES SYSTEMES BIOLOGIQUES

De ce qui précède, le lecteur déduira aisément que la modélisation hypothético-inductive est plus un art qu'une science [*Rideout*, 1991]. De plus, la modélisation mathématique des processus biologiques est généralement une activité multidisciplinaire faisant collaborer des expérimentalistes de culture non mathématique et des théoriciens appartenant à divers domaines puisque les sous systèmes envisagés appartiennent à des

la topologie et la nature de ces boîtes noires nécessite aussi fréquemment une compréhension de la réalité.

domaines différents. Tout cela nécessite de la part du modélisateur une volonté d'écoute et de collaboration multidisciplinaire, un besoin de préserver la simplicité et le caractère intuitif et la capacité d'oublier parfois sa rigueur théorique pour, pragmatiquement, essayer des formulations qui ne seront éventuellement justifiées qu'a posteriori.

Dans cette approche, comme le dit [Campbell, 1999], l'idée n'est pas d'offrir un « arcanum⁶ » d'expressions mathématiques qui ont peu de signification pour le physiologiste ordinaire qui ne désire pas se recycler en mathématiques. Le but est, au contraire d'arriver à un modèle qui améliore la compréhension du système qu'en ont ses spécialistes empiriques et non mathématiciens.

Traditionnellement, les buts de l'ingénierie et de la biologie sont allés dans des directions différentes [Hamailanen, 1978]. La première est orientée vers la recherche appliquée, et la seconde vers la recherche fondamentale. L'objectif principal que poursuit l'ingénierie est la conception ou le design et dans la plupart de cas, un design optimal essayant de satisfaire les différents critères imposés. Par contre, l'objectif général de la biologie est de découvrir et d'expliquer les principes d'exécution d'un système inconnu à partir de données extrêmement peu nombreuses et de qualité parfois très approximative.

Ces deux buts si différents ont produit des difficultés de communication et dans beaucoup de cas, ils ont amené de nombreux biologistes et médecins à conclure à l'inutilité de la description mathématique des biosystèmes [Keener et Sneyd, 1998]. Cet état de chose malencontreux est dû aux innombrables travaux de recherche effectués par des ingénieurs pour modéliser des systèmes biologiques en considérant pour certaines parties une quantité énorme de détails complexes et formellement corrects tout en représentant d'autres parties de façon trop approximative et en négligeant de se baser suffisamment sur des observations morphologiques ou physiologiques. Bien entendu, certains domaines biologiques permettent d'employer des méthodes proches de celles de l'ingénieur, c'est le cas par exemple de l'étude détaillée du myocarde ou de l'hémodynamique artérielle. Cependant,

⁶ Le mot « arcanum » est une expression qui date du 15^{ème} siècle, et qui signifie une connaissance mystérieuse, un langage ou une information accessible seulement pour les initiés [Dictionnaire Merriam-Webster on-line].

pour des approches plus globales ou mettant en jeu plus de mécanismes cellulaires peu connus, la plupart des spécialistes admettent maintenant que pour le futur de cette discipline, il est important de trouver une façon d'exprimer les idées d'une manière logique des deux points de vue du modélisateur et du praticien biologiste. C'est ce que nous allons essayer de faire dans notre cas restreint.

La biologie est, potentiellement, la plus mathématique des sciences [*Panfilov et Holden, 1996*]. En effet, les systèmes vivants impliquent des interactions complexes de processus physiques et chimiques susceptibles d'être décrits en termes mathématiques. Dans le futur, les biologistes seront peut-être caractérisés par leur capacité à utiliser l'ordinateur en vue de l'analyse de données, de la modélisation et de la simulation [*Keen and Spain, 1992*]

L'approche générale de la simulation par ordinateur comprend plusieurs étapes. Pour commencer, le système réel doit être analysé afin de déterminer les composantes requises pour le développement d'un modèle conceptuel, c'est-à-dire, pour établir une analogie intuitive. Cependant, par lui-même, le modèle conceptuel, auquel se limitent le plus souvent les biologistes, peut manquer de rigueur et être sujet à diverses interprétations. Pour pallier cet inconvénient, le modèle formel ou mathématique est nécessaire.

Dans le domaine qui nous concerne, la physiologie cardiaque, de nombreux travaux théoriques sont apparus depuis quelques années [*Razumova et al., 1999, LeFèvre et al., 1999, Podnar et al., 2002, Smith et al., 2002*]. Cette nouvelle physiologie qui parle en termes mathématiques permet d'avancer vers l'élaboration de la physiologie en tant que science physique. Son principal mérite est de limiter le « flou artistique » de certaines interprétations.

Le modèle mathématique résulte d'une formalisation du modèle conceptuel en termes quantitatifs, généralement en une ou plusieurs équations décrivant la réponse d'un système à certaines variables. Pour cela, les variables clés sont définies et chacune est exprimée sous forme de relation fonctionnelle avec les autres variables du système, les

équations sont alors établies, fournissant ainsi les relations mathématiques réelles entre les variables. Cependant, une ou plusieurs expressions mathématiques ne peuvent pas, par elles-mêmes, contribuer beaucoup à la compréhension d'un phénomène particulier. C'est pourquoi, il faut trouver des méthodes de représentation adéquates pour aider les non-mathématiciens à comprendre le modèle, à le valider et à l'utiliser soit pour suggérer des expériences complémentaires, soit pour enseigner.

La simulation est particulièrement intéressante pour l'étude de systèmes impliquant de multiples relations non linéaires, comme c'est le cas des systèmes physiologiques où des nombreuses variables sont inter-reliées. Si la mise en équations constitue une étape indispensable de la modélisation, il faut bien se rendre compte que le modèle consiste en une préparation « expérimentale » simplifiée, et donc, nous ne devons pas attendre des données de simulation qu'elles correspondent étroitement avec les données expérimentales. Un modèle de simulation n'est pas, par définition, le système réel.

Dans ce travail, nous opterons pour une description globale du ventricule gauche, et la réalité sera décrite par une suite de modèles « emboîtés » de niveau de complexité variables (de moins en moins gris). Nous allons essayer de faire en sorte que le modèle soit le plus simple et intuitif possible du point de vue physiologique. Pour cela, nous descendrons au niveau microscopique et cellulaire des phénomènes de contraction. Cependant, afin d'obtenir des simulations rapides pour pouvoir, dans nos travaux futurs étudier la boucle cardiovasculaire complète, ces modèles microscopiques seront très simplifiés et ne représenteront donc la réalité que qualitativement. Pour réaliser ces modèles, nous utiliserons la méthodologie des Bond Graphs dont nous allons, dans les sections qui suivent, essayer de montrer quels sont les avantages comme outil de représentation des systèmes biologiques. Nous discuterons également la complexité du système à modéliser. Nous verrons enfin plus en détail son fonctionnement ainsi que les différentes approches à paramètres localisés mentionnées précédemment.

1.2.3 LA MODELISATION PAR BOND GRAPH

Dans les sections précédentes, nous avons parlé des objectifs si différents de l'ingénierie et de la biologie et de la nécessité de méthodes de représentation adéquates à ces objectifs pour la modélisation et la compréhension du système qui est étudié. Considérant la complexité des systèmes biologiques et le manque de formation mathématique de leurs spécialistes, nous avons discuté aussi du potentiel limité des équations comme outil de compréhension dans ce type d'études. Nous verrons qu'il nous est nécessaire de simuler des mécanismes chimiques non classiques en ingénierie. Toutefois, le ventricule gauche, vu l'importance de ses aspects mécano-hydrauliques, a aussi une base physique beaucoup plus proche de l'ingénierie classique que d'autres systèmes corporels tels que le système nerveux ou le système endocrinien. Nous avons donc besoin d'une méthodologie qui nous permette de modéliser des processus qui, bien que de nature très différente de celle des systèmes étudiés par les ingénieurs⁷ s'en rapprochent fortement par certains aspects. Afin de créer un langage commun entre tous les spécialistes concernés (physiologistes, médecins, biochimistes, mécaniciens, hydrauliciens), nous avons en fait besoin d'une approche généralisée de la modélisation à paramètres localisés, qui puisse unifier des systèmes physiques de toutes sortes, situés dans des domaines énergétiques différents, et ce, d'une façon proche à la fois de la physique du problème et de la compréhension intuitive qu'en ont les biologistes en termes de représentation graphique et de mécanismes énergétiques internes⁸.

La méthodologie Bond Graph convient particulièrement bien au type de modèle multi-énergétique de type « boîte grise » et à paramètres localisés que nous allons construire. Du point de vue de l'ingénieur, il est maintenant admis qu'elle donne des représentations graphiques intuitives et proches de la physique du problème [*Dauphin Tanguy*, 2000]. Bien entendu, beaucoup de biologistes les considèrent avec méfiance mais nous allons montrer

⁷ Nous les appellerons donc « non conventionnels » au sens de l'ingénierie classique.

⁸ Les considérations données ici appartiennent à ce que Gawthrop appelle la « métamodélisation » [*Gawthrop et Smith*, 1996] puisqu'il s'agit d'une discussion non d'un modèle spécifique mais de la nature abstraite des éléments et modèles ainsi que des processus de pensée qui forment la base épistémologique de la construction d'un modèle.

dans la suite qu'en les représentant en modules choisis de façon adéquate, ils ne font que traduire en termes rigoureux des représentations graphiques intuitives utilisées ou compréhensibles facilement par les biologistes (voir appendice A pour une introduction intuitive aux bond graphs orientée « biologistes »).

1.3 L'ANATOMIE DU CŒUR, LA CONTRACTION MUSCULAIRE ET LE CYCLE CARDIAQUE

Le cœur est une pompe pulsatile composée de deux oreillettes et de deux ventricules (figure 1.1). Le rôle du ventricule gauche est d'assurer la fourniture de sang oxygéné à toutes les cellules du corps en maintenant à sa sortie un débit et une pression aortique adéquats.

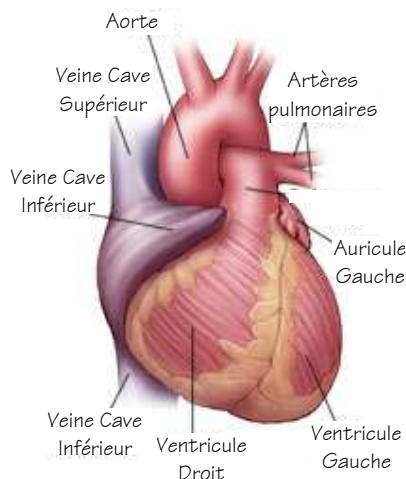


Figure 1.1 : Anatomie du cœur et de quelques-unes de ses parties constitutives : Ventricule gauche, ventricule droit, oreillettes, veines cave et pulmonaire, aorte. Cette figure illustre le caractère complexe de l'anatomie du coeur : ses diverses parties ont des formes compliquées et fortement déformables. Leurs interactions mécaniques, électriques et chimiques sont diverses. De plus leurs organisations microscopique et macroscopique sont très variées. Les artères coronaires ne sont pas incluses dans la figure (figure reproduite avec permission)

L'activité mécanique du cœur se caractérise par l'onde de tension mécanique que développe le myocarde au cours de chaque contraction, ainsi que par la durée et la fréquence de ses contractions. Cette activité au sein des cavités cardiaques est mesurée en termes hémodynamiques (pression, volume) (figure 1.1).

Chaque cycle cardiaque commence par la production spontanée d'un potentiel d'action électrique dans le nœud sino-auriculaire (situé dans la paroi postérieure de l'oreillette droite, près de l'ouverture de la veine cave supérieure (voir Figure 1.1)). Le potentiel d'action traverse rapidement les deux oreillettes par une onde de dépolarisation qui se propage de proche en proche entre leurs cellules. Il pénètre alors dans les ventricules par leur partie supérieure. Des fibres musculaires à conduction électrique élevée conduisent alors la dépolarisation très rapidement jusqu'à la pointe du cœur (point le plus bas) d'où l'onde électrique repart vers le haut envahissant progressivement la masse cellulaire des ventricules de bas en haut. Ces signaux électriques servent de déclencheurs pour la contraction des cellules musculaires. En effet, quelques millisecondes après avoir été dépolarisée, une cellule myocardique se contracte, génère une tension mécanique et, si ses conditions extérieures le lui permettent, se raccourcit. Vu le mode de propagation expliqué ci-dessus, quelques millisecondes après le passage de l'onde de dépolarisation se produit une onde de contraction musculaire qui chasse le sang de bas en haut dans le ventricule et ensuite à travers ses valves d'éjection.

Après le développement de cette onde de contraction, les différentes cellules reviennent alors au repos (repolarisation électrique et relaxation de la contraction musculaire). Ce repos dure un certain temps. L'ensemble des phénomènes décrits ci-dessus forme ce que nous appelons le battement cardiaque. Après le temps de repos, ces phénomènes reprennent et un nouveau battement commence. Tant que les cellules du cœur sont nourries en énergie par leur propre réseau de perfusion (les coronaires) cette séquence de battement a lieu automatiquement, à un rythme lent mais constant et avec une force de contraction moyenne et ce, sans aucune stimulation nerveuse. Lorsque le débit et la pression assurés par ce mode de fonctionnement automatique doivent être modifiés pour satisfaire aux besoins changeants de l'organisme (e.g. début d'un exercice) des fibres nerveuses innervant le cœur en accélèrent ou ralentissent le rythme et, si besoin est, en modifient la

force de contraction. La stimulation électrique et l'activation des muscles cardiaques produisent la contraction musculaire et finalement le cycle cardiaque (figure 1.2, panneau de gauche). Tout ce processus de stimulation électrique cardiaque peut aussi être représenté dans un électrocardiogramme (fig.1.2, panneau de droite).

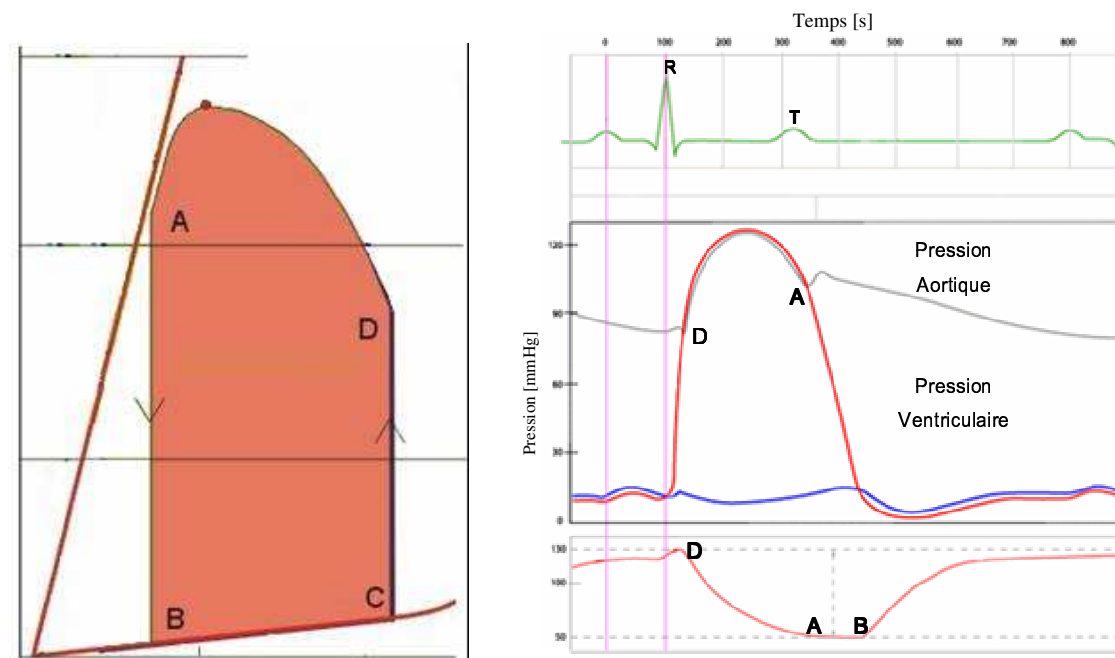


Fig 1.2: Panneau gauche : Le cycle cardiaque dans un plan volume ventriculaire-pression ventriculaire. Panneau droit supérieur : la stimulation électrique cardiaque représentée par une onde électrocardiographique typique (ECG). Panneau droit inférieur : les courbes de pression et volumes en fonction du temps correspondant au cycle pression-volume du panneau gauche. Au dessus les courbes de pression ventriculaire (rouge), pression aortique (grise) et pression auriculaire (bleue). En dessous, la courbe de volume correspondante. Le panneau de gauche montre une phase de remplissage assez lente (BC), la contraction isovolumique rapide (CD), l'ouverture de la valve aortique au début de l'éjection (D), la fermeture de la valve aortique terminant l'éjection (A) et la phase de relaxation isovolumique un peu plus lente que la contraction isovolumétrique(AB). Dans le panneau droit supérieur, le pic R de l'ECG précède de peu le début de la contraction (point C du panneau de droite).

Notons un détail supplémentaire : à cause de la disposition particulière du système conducteur des oreillettes aux ventricules, il y a un retard de plus de 100 millisecondes entre le passage de l'onde d'excitation à travers les oreillettes et son passage à travers les ventricules. Ceci permet aux oreillettes de se contracter avant les ventricules et d'expulser le sang dans les ventricules avant la très forte contraction ventriculaire. Les oreillettes servent, donc, de pompe d'amorçage aux ventricules et les ventricules fournissent alors la

source principale de puissance pour pomper le sang respectivement, dans les poumons pour le ventricule droit et dans le réseau vasculaire dit « systémique » irriguant toutes les cellules du coeur pour le ventricule gauche.

Un battement cardiaque comprend donc deux périodes : la systole (ou phase de contraction et relaxation myocardique) assurant la vidange de la chambre cardiaque et la diastole ou période de repos du myocarde pendant laquelle s'opère le remplissage de la cavité cardiaque.

Au niveau d'une cellule, le battement (contraction-relaxation-repos) est produit par l'action des mécanismes contractiles dus à l'action de protéines dites « contractiles » présentes dans le muscle cardiaque. Chaque cellule de muscle est faite d'un faisceau longitudinal de petites fibres appelées myofibrilles. Chaque myofibrille comprend de nombreuses « unités de contraction élémentaires » appelées sarcomères attachées les unes aux autres en série. Chaque sarcomère est entouré d'une membrane parcourue de canaux divers et appelée le sarcolemme. Le corps du sarcomère lui-même est formé principalement de deux protéines contractiles : l'actine et la myosine. L'actine est un filament fin, tandis que la myosine est un filament épais (voir figure 1.3).

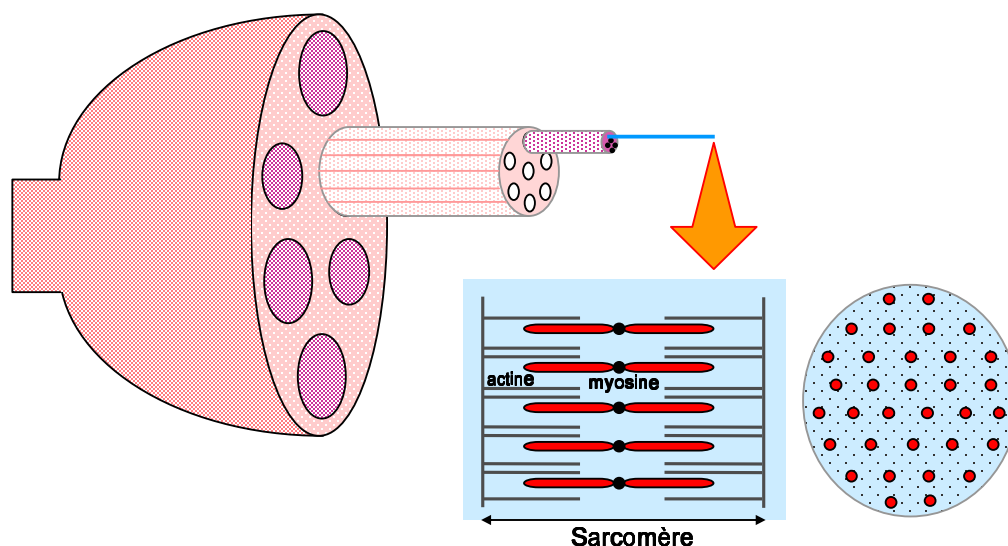


Figure 1.3 : Schéma structural du sarcomère : Dans le muscle, l'unité de base de la contraction est le sarcomère. Chaque sarcomère est composé d'unités d'actine et de myosine arrangées dans un réseau hexagonal dont la régularité est quasi cristalline. La figure montre les détails des sections transversale et longitudinale du sarcomère

Les filaments d'actine sont attachés aux bords latéraux du sarcomère et se prolongent parallèlement à l'axe de la myofibrille jusqu'à la partie médiane du sarcomère. Ils sont constitués de deux chaînes (actine F), enroulées en double hélice, d'une protéine globulaire : l'actine G et de deux autres protéines : la tropomyosine, qui s'étend dans la gouttière de l'hélice d'actine, et la troponine, qui se fixe de place en place sur la tropomyosine (environ toutes les 8 molécules d'actine).

Chaque filament épais de myosine se compose d'environ 150 à 360 molécules de myosine, assemblées à la manière d'une torsade. Chaque molécule de myosine possède une partie céphalique (tête de myosine), scindée en deux. La mobilité de la partie cervico-céphalique, à la manière d'une articulation (voir figure 1.4 panneau C), permet la fixation réversible de la myosine avec l'actine (formation du complexe en forme de pont transversal reliant actine et myosine) et le glissement des filaments d'actine et de myosine les uns sur les autres. Ce mécanisme (appelé le mécanisme des *ponts croisés*, *cross bridges* ou *X-bridges*) nécessite la fourniture à la partie céphalique de la myosine d'une quantité d'énergie mécanique obtenue par la myosine à partir de la transformation de l'énergie chimique d'une molécule riche en énergie, l'ATP, provenant du métabolisme cellulaire et venant s'attacher à la partie céphalique de la myosine (voir Fig. 1.4) Pour chaque attachement, une molécule d'ATP est consommée mais, on le verra, la quantité de travail mécanique produite par un cycle d'attachement/détachement dépend de diverses conditions. Il n'existe donc pas de stoechiométrie donnée entre le nombre de molécules d'ATP consommées et le travail mécanique produit. En d'autres termes, le rendement du coeur n'est pas constant.

Lorsque le sarcomère est au repos, les sites d'attachement des ponts sur l'actine sont bloqués par la tropomyosine. Lorsque l'influx électrique de dépolarisation atteint le sarcomère, une suite d'évènements cellulaires⁹ permet à des atomes de calcium de venir s'attacher aux molécules de tropomyosine, ce qui crée un changement de conformation de celles ci, libérant ainsi les sites d'attachement potentiel sur l'actine. Les têtes de myosine

⁹ Ces évènements liés à ce que l'on appelle le « cycle du calcium » sont complexes et leur étude détaillée fait l'objet d'une étude menée à l'ESIEE de PARIS (Prof. Hammam, Natowicz et Rocaries) et formant un autre volet du projet ECOS-NORD qui subventionne ce travail. De notre point de vue, le cycle du calcium libérant et refermant les ponts est représenté par une simple entrée temporelle imposée à notre modèle, nous ne le détaillerons donc pas ici.

ayant reçu l'énergie de l'ATP peuvent alors s'attacher les uns après les autres et exercer leur travail mécanique. C'est la phase de contraction. Après cette phase de travail, les ponts se détachent automatiquement. Si la fourniture d'ATP reste assurée par le métabolisme de la cellule, chaque pont libre est alors prêt à recommencer un nouveau cycle d'attachement-détachement. Lors d'une contraction (un battement) chaque pont passe plusieurs fois par ce cycle élémentaire que nous appellerons le cycle microscopique d'un pont et qui est donc beaucoup plus rapide que le battement cardiaque.

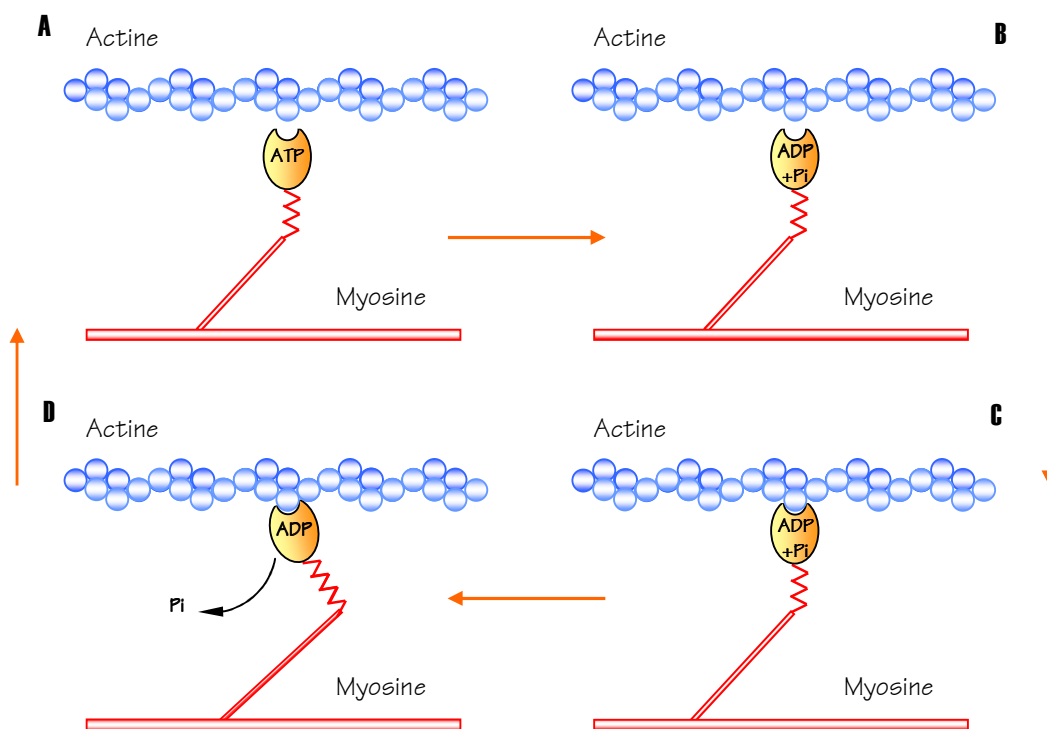


Fig 1.4. Mécanisme simplifié des ponts croisés : L'ATP donne l'énergie suffisante pour l'attachement. L'ATP se décompose en ADP + une molécule de phosphore (P_i). La Myosine s'attache à l'actine. Ensuite, la molécule de phosphore est libérée et le « pont » glisse et se déplace, provoquant la contraction musculaire

Un muscle comporte un grand nombre de ponts attachables. Au début du battement, ils sont détachés. Ensuite, avec l'entrée progressive de calcium déclenchée par la stimulation électrique, le nombre de ponts opérant les cycles microscopiques d'attachement-détachement augmente, la contraction se développe jusqu'à ce que tous les ponts disponibles soient en train de réaliser leurs cycles élémentaires rapides. A ce stade, le muscle est en phase de contraction maximale. Ensuite, des mécanismes que, de nouveau, nous ne

détaillerons pas comment le calcium est pompé hors de la cellule. Les atomes de calcium se détachent donc des sites actiniques. Peu à peu le nombre de sites d'attachement potentiel diminue et le muscle se relâche.

La cellule passe alors par une phase de repos pendant laquelle toutes les variables cellulaires retournent progressivement à leurs conditions initiales. Lorsqu'un nouvel influx électrique survient, tout recommence et un autre battement débute.

Il est important de bien se rendre compte que la description qui vient d'être donnée est très simplifiée. Les différentes cellules du cœur ne se contractent pas en même temps et n'ont pas la même quantité de myofibrilles et de sarcomères. Les sarcomères et les ponts eux non plus ne sont pas synchrones. De plus, au niveau moléculaire, les mécanismes que nous venons de décrire sont stochastiques et en partie hypothétiques. La théorie présentée ici est toutefois la plus couramment admise et c'est elle que nous utiliserons dans notre modèle.

Pendant la contraction et la relaxation musculaire, la longueur des filaments d'actine et de myosine reste constante. En revanche, la longueur des sarcomères varie du fait du glissement des filaments fins d'actine dans le réseau des filaments épais de myosine.

1.3.1 LA FONCTION DES POMPES VENTRICULAIRES ET LE CYCLE CARDIAQUE

Après cette étude microscopique, revenons au niveau macroscopique pour mieux décrire les événements survenant lors d'un battement. Comme nous l'avons dit plus haut, celui-ci se compose d'une systole et d'une diastole. La systole ou contraction ventriculaire comprend une phase de contraction isovolumique (contraction du ventricule à volume constant) et une phase d'éjection. A fréquence cardiaque normale (entre 60 et 75 battements par minute [Levick, 1991], sa durée est approximativement égale à 40% de la durée du cycle cardiaque. Aux fréquences élevées¹⁰, les phases de systole et diastole sont évidemment raccourcies puisque la durée du battement est diminuée. Cependant, la systole est proportionnellement moins raccourcie que la diastole ou relaxation afin de préserver autant

¹⁰ En exercice maximal ou sous de fortes stimulations d'adrénaline ou d'autres stimuli chronotropiques, la fréquence cardiaque peut monter chez l'homme jusqu'à deux cent battements par seconde.

que possible la durée de la phase de remplissage du coeur. L'éjection, étant active, peut en effet être rendue plus vigoureuse en obligeant le muscle à engendrer plus d'énergie mécanique. Toutefois, le remplissage est un phénomène passif, intrinsèquement plus lent que l'éjection et dépendant de la pression de remplissage régnant dans les réseaux veineux. Sa vitesse ne peut donc pas être fortement augmentée. Si cette phase est trop courte, le coeur ne peut plus se remplir suffisamment entre deux battements et donc il ne peut éjecter qu'un débit très faible.

La diastole ventriculaire comprend une phase de relaxation isovolumique et une phase de repos et de remplissage. Toutes ces phases sont montrées dans la figure 1.6 (panel gauche) dans un diagramme de pression (P) et volume (Q).

1.3.1.1 REMPLISSAGE VENTRICULAIRE

Pendant la contraction ventriculaire gauche, la pression dans le ventricule est plus grande que la pression dans l'oreillette, la valve auriculo-ventriculaire (mitrale) est donc fermée. Comme le sang afflue des veines pulmonaires, une grande quantité de sang s'accumule dans l'oreillette gauche dont la pression s'élève lentement.

Dès que la contraction est terminée et que la pression ventriculaire gauche retombe à sa valeur diastolique, la pression auriculaire gauche élevée provoque l'ouverture de la valve mitrale, et le sang pénètre rapidement dans le ventricule gauche. C'est la période de remplissage ventriculaire rapide qui occupe le premier tiers de la diastole. Durant le deuxième tiers de la diastole, appelé diastasis, seule une petite quantité de sang pénètre normalement dans le ventricule gauche : c'est le sang qui continue à se vider des veines dans l'oreillette gauche et qui passe directement de celle-ci aux ventricules.

Ces deux phases de remplissage sont des *phénomènes passifs qui ne dépendent que des volumes et des pressions en jeu, eux-mêmes dépendants des propriétés élastiques passives (au repos) du ventricule.*

Pendant la diastole, le remplissage des ventricules augmente normalement le volume de chaque ventricule jusqu'à 120-130 ml ; c'est le volume télé-diastolique. En fin de remplissage, le volume ventriculaire droit est normalement supérieur à celui du ventricule gauche. Quand de grandes quantités de sang passent dans les ventricules durant la diastole, ce volume peut, dans un coeur normal, atteindre 200 à 250 ml [Levick, 1991].

1.3.1.2 PHASE DE CONTRACTION ISOVOLUMIQUE

Le début de la contraction ventriculaire coïncide avec le pic de l'onde **R** de l'ECG et correspond au point **C** de la courbe de pression auriculaire (fig. 1.6 panel droit). Le temps qui sépare le début de la systole ventriculaire de l'ouverture de la valve mitrale représente la durée de la contraction isovolumique. La pression ventriculaire augmente brusquement dès le début de la contraction ventriculaire, ce qui provoque la fermeture de la valve aortique. Durant cette phase, la contraction se produit dans la masse musculaire du ventricule *mais il n'y a pas d'éjection*. Pendant une brève période, le volume ventriculaire reste donc constant puisque les valves sont fermées. Au niveau cellulaire, il ne s'agit toutefois pas d'une contraction dite *isométrique* (à longueur constante). En effet, comme nous l'avons vu, le développement de la tension dans les différentes fibres n'est pas synchrone et toutes les fibres n'ont pas la même quantité de masse musculaire. Les fibres fortes tirent donc sur les fibres faibles, les longueurs des fibres changent donc et le ventricule subit des changements de forme. Il y a donc, pendant cette phase, un travail mécanique macroscopique interne à la paroi malgré l'absence de travail hydraulique externe au coeur (débit nul).

Toutefois, si dans un modèle simplifié, nous considérons que toutes les myofibrilles sont synchrones et identiques, il n'y aurait aucun mouvement des myofibrilles et des sarcomères et aucun changement de forme du ventricule. Les myofibrilles seraient donc isométriques. Il y aurait toutefois une grande quantité de travail mécanique microscopique et de tension mécanique produites. A l'intérieur du muscle, il y aurait en effet de l'énergie chimique consommée (de l'ATP) et un travail mécanique interne produit car les ponts seraient en train de cycler mais il n'y aurait pas de travail mécanique macroscopique et donc pas de travail hydraulique externe car le ventricule ne changerait pas de volume et il n'y aurait pas de débit. La seule manifestation macroscopique du travail microscopique, serait

alors l'augmentation de pression dans la masse de sang ventriculaire. En fait, les mesures montrent que, dans la réalité, c'est cette augmentation « isométrique » de pression se produisant même dans ces circonstances simplifiées qui est le phénomène énergétique majeur pendant cette phase. C'est elle en effet qui consomme la plus grande quantité d'ATP. Les réarrangements des myofibrilles survenant dans le ventricule réel sont négligeables devant ce phénomène. Nous serons donc amenés par la suite à considérer dans nos premiers modèles que toutes les myofibrilles et sarcomères sont identiques et synchrones.

1.3.1.3 L'EJECTION VENTRICULAIRE

L'ouverture de la valve aortique marque le début de l'éjection qui comporte d'abord une phase d'éjection rapide suivie d'une phase d'éjection lente.

Durant environ les trois premiers quarts de la systole, appelés période d'éjection, l'augmentation et le maintien de la pression ventriculaire provoquent l'ouverture de la valve aortique (lorsque la pression ventriculaire gauche devient supérieure à la pression aortique, aux environs de 80 mmHg). Le raccourcissement du myocarde qui peut alors s'effectuer provoque une réduction du volume ventriculaire dont le contenu est transféré à l'aorte. Les ventricules se vident, mais pas totalement car ils contiennent encore une quantité non négligeable de sang (voir figure 1.6 panneau de gauche : le point B correspond au volume final dans le cœur après l'éjection).

Pendant l'ouverture de la valve aortique, l'aorte et le ventricule sont en communication directe par une ouverture de grand calibre. Celle-ci entraîne bien sûr des pertes de charge mais elles sont faibles vu la grande section dans laquelle elles s'exercent. La pression ventriculaire est donc légèrement supérieure à la pression aortique ce qui permet au sang d'aller vers l'aorte. Ces deux pressions évoluent parallèlement et, en conditions normales, atteignent un maximum proche de 120 mmHg vers le milieu de la systole. Ce maximum correspond au moment, où la quantité de sang éjectée dans l'aorte devient égale à celle quittant l'aorte vers la périphérie. Lorsque la pression ventriculaire atteint son maximum, le flux aortique a déjà diminué de 50% par rapport à son maximum.

Normalement, la moitié du volume d'éjection est expulsée dans l'aorte pendant la première moitié de la phase d'éjection.

Durant le dernier quart, la musculature ventriculaire continue à développer sa contraction mais il n'y a que peu de sang qui pénètre dans les artères bien qu'une grande quantité de sang passe des artères dans les vaisseaux périphériques. La pression artérielle chute.

Dans cette phase, la pression ventriculaire est en fait inférieure à celle de l'aorte. La pression ventriculaire ne dépasse donc la pression aortique que pendant la première moitié de l'éjection. Après la fermeture de la valve aortique, la pression aortique présente une petite oscillation (phénomène connu sous le nom de dicrotisme) suivie par une diminution de la pression quand le sang sort de l'aorte pour être distribué dans le réseau capillaire. La pression continue donc à diminuer jusqu'à l'éjection ventriculaire suivante.

En effet, le sang qui sort des ventricules a acquis une certaine vitesse mais celle-ci disparaît durant cette phase et l'énergie cinétique se transforme en pression artérielle légèrement supérieure à celle des ventricules. La fermeture des valves mitrale et aortique indique la fin de la systole ventriculaire.

1.3.1.4 LA RELAXATION VENTRICULAIRE

Entre la fermeture de la valve mitrale et l'ouverture de la valve aortique se déroule la phase de relaxation isovolumique au cours de laquelle la pression ventriculaire diminue rapidement. La pression élevée existant dans l'aorte renvoie immédiatement le sang vers le ventricule, ce qui provoque la fermeture brusque de la valve aortique. Elle empêche le retour du sang de l'aorte dans le ventricule durant la diastole.

Le muscle ventriculaire continue encore à se relâcher pendant 0,03-0,06 [s] et les pressions intraventriculaires tombent rapidement à leur niveau diastolique très bas. La valve auriculo-ventriculaire s'ouvre en fin de relaxation dès que la pression du ventricule devient

inférieure à la pression de remplissage dans l'oreillette gauche et un nouveau cycle de pompage ventriculaire commence.

1.4 LA MODELISATION DU VENTRICULE GAUCHE : UNE VISION HISTORIQUE

Il y a déjà un peu plus d'une centaine d'années que la nécessité d'étudier le cœur isolé a été reconnue. C'est en effet en 1881 que Newell Martin a décrit une préparation isolée fonctionnelle cœur-poumons de chien [Van Roey, 1988]. Le but de ce type de préparation est simple : chez le mammifère, la circulation sanguine est un système bouclé dans lequel le comportement dynamique de chacun de ses constituants et de multiples régulations neuro-hormonales influencent le système dans son ensemble. Afin de comprendre l'interaction des différents déterminants spécifiques de la performance du cœur en tant que pompe, il faut donc pouvoir l'isoler du reste de la circulation et le soumettre à des conditions expérimentales définies et reproductibles. Son étude dans le contexte physiologique en sera ainsi facilitée. Depuis 50 ans, les physiologistes ont donc développé diverses « préparations expérimentales » de « cœur isolé » dont nous allons maintenant décrire une version moderne utilisée par les physiologistes sur les travaux desquels nous basons notre étude.

Bien qu'il soit moins similaire à l'homme, tant anatomiquement que physiologiquement, que les singes ou les cochons, le chien l'est toutefois suffisamment pour que des raisons pratiques de taille, de coût et de facilité d'entretien aient amené les physiologistes à le choisir comme animal d'expérience. Deux chiens sont nécessaires pour la préparation : un premier dont l'organe est prélevé et isolé dans une boîte de plexiglas où il va continuer à battre tant qu'il reçoit de l'énergie (oxygène et glucose)¹¹ et un second, anesthésié et servant de « donneur ou support métabolique » au cœur ainsi isolé, c'est à dire fournissant dans les coronaires du cœur isolé un afflux de sang dérivé de sa fémorale,

¹¹ Contrairement à ce que croient la plupart des gens, le cœur n'a pas besoin de stimulation électrique nerveuse pour battre. Tant qu'il est nourri métaboliquement par un apport approprié de sang oxygéné et riche en glucose

oxygéné et riche en substances nutritives et reprenant ce sang dans les veines thébésiennes (oreillette droite) du coeur isolé pour le renvoyer au chien donneur.

1.4.1 UNE PREPARATION TYPIQUE DE VENTRICULE GAUCHE ISOLE

Dans cette partie, nous allons décrire très brièvement la préparation¹² qui servira de base à notre modèle. L'aorte descendante est coupée près de l'artère brachiocéphalique, et une canule est insérée et ligotée près de la valve aortique. Après excision du cœur, l'aorte est connectée au système de perfusion (voir figure 1.5) en faisant attention à empêcher l'entrée d'air dans le système coronaire. L'oreillette gauche est ouverte, les tissus de fermeture et d'ouverture de la valve mitrale sont coupés et la plus grande partie de l'oreillette gauche est coupée. Une canule est introduite dans l'orifice de la valve mitrale, et elle est fixée au ventricule gauche. Cette canule sert à connecter le ventricule gauche à un système de pompage commandé par un servomoteur. La perfusion coronaire est maintenue constante à travers la canule de la valve aortique.

La seule partie du coeur encore fonctionnelle est donc le ventricule gauche. Il est placé dans une boîte de plexiglas remplie de fluide physiologique maintenu aux conditions naturelles de température, pH et osmolarité. Si le support métabolique est maintenu par le chien donneur comme expliqué précédemment, ce ventricule gauche isolé peut battre pendant plusieurs heures à son rythme de base ou à un rythme imposé par une stimulation électrique externe¹³.

Les conditions hydrauliques d'entrée du ventricule gauche (connues aussi sous le nom de remplissage ou de « preload ») sont assurées par un réservoir avec trop plein

dans ses coronaires, il génère son propre rythme mais celui-ci, dit rythme de base, ne peut être ni accéléré ni freiné. Il faut une stimulation électrique pour ce faire.

¹² Les physiologistes appellent « préparation » non seulement la suite d'actions « préparant » un sujet pour l'expérience mais aussi son résultat : le sujet préparé et instrumenté spécifiquement.

¹³ Il faut remarquer que cette chirurgie « lourde » et les conditions artificielles dans lesquelles il est placé laissent ce ventricule dans un état de contractilité (capacité d'assurer une contraction) réduite diminuant sa performance de base tant en débit qu'en pression. Ceci peut être combattu en lui injectant dans sa perfusion coronaire des hormones naturelles ou de synthèse et/ou des substances pharmacologiques diverses.

recevant un débit de fluide suffisant pour assurer une pression faible mais constante dans la section précédant la valve d'entrée.

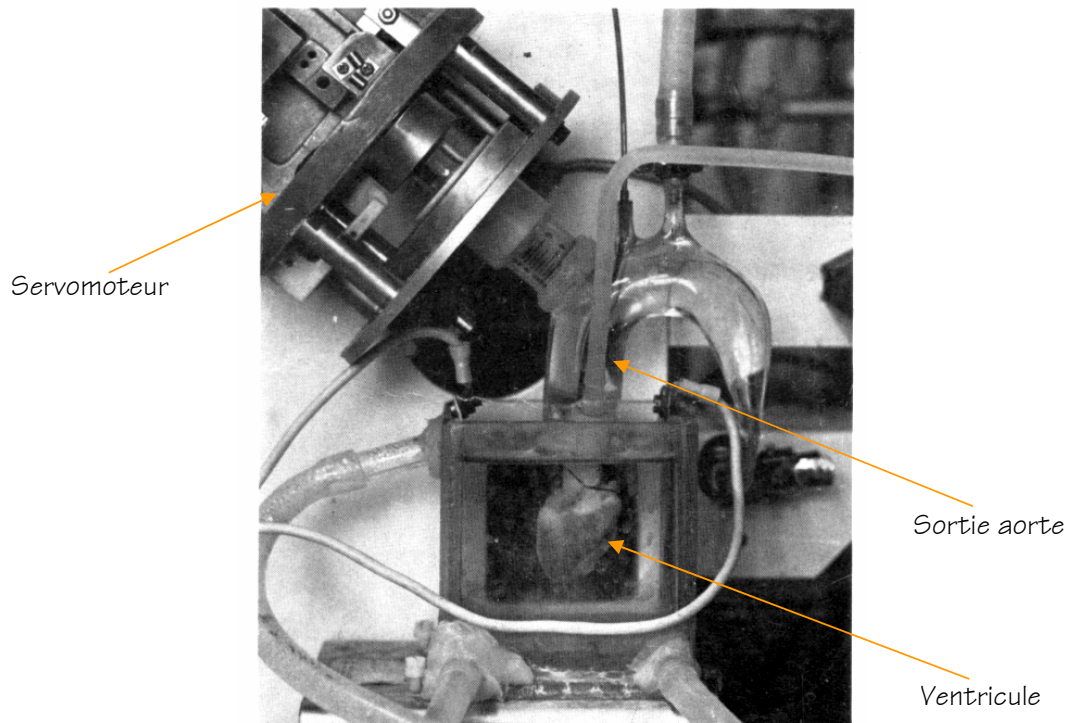


Figure. 1.5 : Préparation Expérimentale du ventricule gauche isolé [Vaartjes et Boom, 1987]: La figure montre le ventricule gauche dans un milieu fluide approprié. Il est connecté à un piston connecté lui-même à un servomoteur qui contrôle des soustractions de sang à vitesse réglable de très lente à très rapide. La condition de sortie peut être réglée par la vanne placée à la sortie de la valve aortique qui est connectée au système auxiliaire périphérique pour contrôler la post-charge. (Figure reproduite avec permission).

Les conditions hydrauliques de sortie du cœur (connues aussi sous le nom d'obstacle d'éjection ou d'« afterload ») sont plus variées. Elles sont réglables et facilement modifiables pour permettre une marge de manœuvre importante lors du choix des conditions d'éjection du ventricule gauche. Les conditions d'éjection les plus utilisées sont appelées « isovolumiques, isobariques, auxotoniques et physiologiques ». Ce sont les données de pression et de volume recueillies par les expérimentateurs dans ces diverses conditions qui formeront notre base de données tant pour la construction de notre modèle que pour sa validation. Vu leur importance, nous allons maintenant les décrire en détail.

En conditions d'éjection isovolumique, la valve aortique est fermée en clampant, c'est à dire en serrant de l'extérieur le tuyau de sortie du ventricule aussi près que possible de celui-ci. Le ventricule est rempli à un volume donné en connectant sa valve d'entrée à un réservoir situé à une hauteur telle qu'il exerce une pression faible et constante (de 5 à 35 mmHG) pour remplir le ventricule au volume désiré lorsqu'il est bien distensible en phase de relaxation. Une fois ce volume atteint, la valve d'entrée est clampée à son tour. Ni remplissage ni éjection ne sont alors possibles et le ventricule est donc à volume constant. En ce qui concerne le réseau de sortie, au lieu du clampage utilisé en pratique, le lecteur peut, de façon plus compatible avec les explications données ci-après pour les autres conditions, se représenter la condition d'éjection comme étant fournie par un tuyau vertical muni d'un trop plein, placé à la sortie du ventricule. Ce tuyau est tellement haut que le ventricule ne peut en aucun cas exercer une pression supérieure à la pression gravifique (ex. 500 mmHG) que ce tuyau exerce sur la valve aortique qui ne peut donc jamais s'ouvrir.

Soumis à ce type d'obstacle, le ventricule, initialement en relaxation et donc à basse pression, augmente sa pression à volume constant (pas d'éjection) jusqu'à un maximum caractéristique de sa capacité de contraction maximale (sa contractilité) dans les conditions données¹⁴. Ensuite, il se relâche, sa pression baisse, toujours à volume constant, et revient à son niveau initial de relaxation. Après le temps de repos entre deux battements, un nouveau cycle recommence identique au premier (voir Figure 1.6 –premier battement du panneau de gauche).

Il est possible de réaliser ce type de battements en modifiant le volume du coeur entre deux battements. C'est ce qui a été fait dans les expériences de la Fig. 1.6 réalisées sur un coeur de lapin. Les volumes imposés pendant ces battements sont donnés dans le panneau gauche inférieur. Après un premier battement à volume moyen dit de contrôle, l'expérimentateur a réalisé une série de battements pendant lesquels le ventricule est porté en début de battement à un volume différent (plus grand ou plus petit) du volume de contrôle et est ramené à ce volume de contrôle à la fin du battement. Le premier battement a été dessiné normalement et on voit son tracé de pression tel que décrit ci-dessus ainsi que

son volume constant. Ensuite, tous les autres battements, au lieu d'être représentés séquentiellement dans le temps ont été superposés pour pouvoir les comparer. On voit au panneau gauche inférieur les différents volumes imposés et au panneau gauche supérieur les courbes de pression correspondantes. En phase passive, plus le volume est grand, plus la pression télédiastolique est élevée (zone A). Cette élévation de pression passive est cependant assez faible. Ces différents battements atteignent des pressions maximales d'autant plus élevées que le volume est grand (points reliés par la courbe B). Cette augmentation systolique de pression est plus grande que celle obtenue en phase passive. Les différents maxims sont à peu près isochronaux (B est quasi vertical). Ils surviennent toutefois d'autant plus tard que le volume de contraction est grand.

Il est possible de représenter ces données d'une façon plus utile pour la modélisation en reportant les tracés temporels qui viennent d'être discutés dans un plan dont l'abscisse est le volume ventriculaire et dont l'ordonnée est la pression ventriculaire. Dans ce « plan pression-volume », un battement isométrique est représenté par une verticale (volume constant) joignant la pression diastolique (minimale) à la pression téléstolique (maximale) du battement représenté. Le panneau de droite de la Fig.1.6 illustre cette représentation. Les battements dessinés proviennent d'une expérience similaire à celle du panneau de gauche mais réalisée sur un coeur de chien travaillant uniquement à pressions et volumes faibles. Les battements isovolumétriques sont représentés par les verticales jointes par des marqueurs temporels rectangulaires désignant les points atteints dans les diverses contractions après un intervalle de temps donné mesuré à partir du début de la contraction. L'auteur a relié les points atteints en phase passive (ligne A) et lors des maxims de pression (ligne B). On voit que ces lignes de raideur passive et active sont fortement linéaires et se croisent à pression nulle. On voit que ces deux lignes sont à peu près isochronales. Mesurant le temps dans une contraction par T, il a également relié, pour diverses valeurs de T, les points atteints dans ces divers battements. De nouveau, ces points se répartissent sur des courbes assez linéaires montant respectivement de la raideur passive (A) à la raideur active (B). Une courbe pression-volume définit une compliance. Ces données montrent donc que, dans les circonstances décrites, le ventricule se comporte comme une compliance (il est

¹⁴ Selon son volume, un ventricule de chien développera dans ses conditions une pression allant de 40 à 300

décrit à tout moment par une courbe pression-volume régulière) mais cette compliance est dynamique, c'est à dire variable dans le temps, passant de sa faible valeur diastolique (coeur souple au repos) à une forte valeur systolique (coeur raide) pour revenir ensuite à sa valeur de repos.

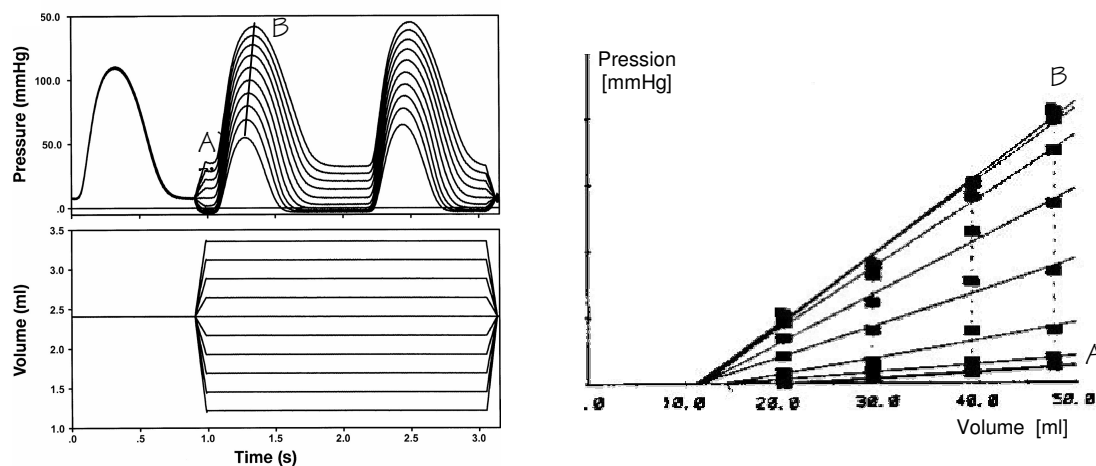


Figure 1.6 : A gauche, des battements isovolumiques d'un ventricule gauche de lapin avec une variation de volume à partir du deuxième battement. Les courbes montrées sont pression-temps, volume-temps [*Slinker et al.*, 1999]. A droite, les résultats de simulation de battements isovolumiques à petits volumes dans un diagramme pression-volume pour un cœur de chien [*Sagawa et al.*, 1988]

Si l'on isole chirurgicalement, non un ventricule mais une fibre musculaire cardiaque¹⁵, il est possible de la faire se contracter en la stimulant électriquement. En maintenant ses extrémités fixes on obtient alors une contraction isométrique (à longueur constante) qui correspond, au niveau musculaire, aux battements ventriculaires isovolumétriques que nous venons de décrire. Les tracés obtenus lors de telles expériences sont représentés à la Fig.1.7. Le panneau de droite donne le développement de la force lors de contractions à diverses longueurs, il correspond donc, au niveau musculaire, au développement de pression ventriculaire de la Fig. 1.6 (panneau de droite supérieur). On voit que l'allure de ces courbes « musculaires » est beaucoup moins régulière que celles des

mmHG, inférieure aux 500mmHG mentionnés plus haut.

¹⁵ Vu l'imbrication étroite des fibres myocardiques, cela n'est possible sans traumatisme chirurgical excessif que sur le muscle papillaire cardiaque, les petits faisceaux musculaires issus du ventricule et reliés aux cordons des valves. L'hypothèse sous-jacente à ces expériences sur muscle est donc que ces fibres papillaires sont fonctionnellement identiques à celles du muscle cardiaque principal.

courbes « ventriculaires ». Les forces passive et active augmentent bien avec la longueur mais les écarts des courbes sont plus irréguliers et les maxima ne surviennent pas de façon isochronale (ligne B).

Le panneau de gauche donne les courbes passive et active de raideur (plan force-longueur) correspondant au panneau de droite de la Fig.1.6. On voit que ces courbes sont fortement non linéaires. On arrive donc à la situation paradoxale suivante : le coeur est constitué de fibres arrangées anatomiquement de façon complexe et se contractant à des instants différents¹⁶. On s'attendrait donc à ce que le comportement du ventricule soit plus complexe que celui de la fibre. Or c'est l'inverse qui est observé. Le travail collectif des fibres dans la paroi fait émerger une résultante plus simple que les actions individuelles. Deux facteurs entrent sans doute en jeu pour expliquer ce paradoxe :

- Tout d'abord, la Fig. 1.6 (panneau de gauche) montre des résultats obtenus à petits volumes. Les longueurs musculaires changent donc peu et il est possible que dans cette gamme limitée de longueurs, nous puissions linéariser les courbes de la Fig. 1.6 (panneau de gauche).
- D'autre part, il se peut que l'arrangement anatomique des fibres dans la paroi, la forme de celle ci et l'organisation temporelle de la contraction, vu leurs complexités, linéarisent quelque peu les courbes que l'on obtient lorsqu'on passe des grandeurs force-longueur musculaire aux grandeurs pression-volume ventriculaire.

Nous verrons que l'analyse de ce paradoxe sera un des thèmes sous-tendant notre travail.

¹⁶ Si on veut visualiser l'architecture microscopique de la paroi du ventricule, on peut imaginer un long rectangle de toile de 30 mètres sur cinq centimètres et y dessiner longitudinalement des milliers de fibres musculaires (petits bâtonnets de quelques millimètres). On enroule alors ce ruban autour du poing à la façon d'un turban indien c'est à dire en changeant progressivement l'angle des tours successifs du rectangle. On obtient ainsi une structure multicouche telle que l'angle des fibres situées sur un même rayon varie progressivement de 180 degrés en allant de l'endocarde (intérieur) à l'épicarde (extérieur). On peut penser que cette architecture enturbannée permet à une contraction tridimensionnelle de se développer tout en minimisant les frictions et tensions entre fibres adjacentes. Toutefois, cette architecture est certainement « compliquée » du point de vue de son analyse mécanique. Notons de plus que la contraction de ces diverses fibres n'est pas simultanée : celles situées à la pointe du coeur (en bas) se contractent avant celles de la base (en haut) pour assurer le développement d'une éjection harmonieuse.

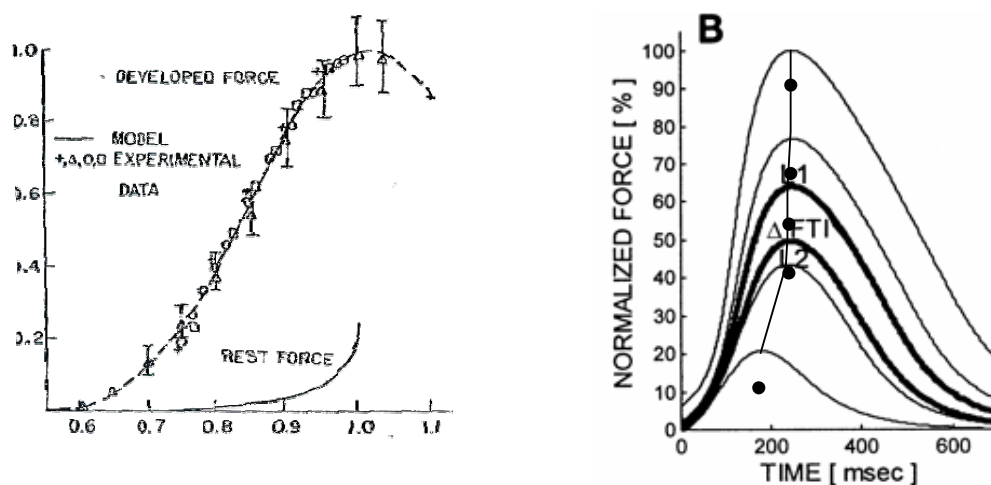


Figure 1.6 : A gauche : Courbe force-longueur isométrique d'un muscle de chat [Pannerai, 1980]. A droite, les tracés force-temps correspondants donnés de façon schématique [Landesberg et Sideman, 1999]

En conditions isobariques, les valves d'entrée et de sortie sont en fonctionnement normal et répondent donc passivement aux pressions s'exerçant sur elles à leurs entrées et à leurs sorties. Le réseau d'entrée est le même que précédemment. L'obstacle d'éjection est formé par un tuyau tel que celui que nous avons décrit pour les conditions isovolumétriques mais dont la hauteur est diminuée par rapport à celle du cas précédent pour que sa pression gravifique soit plus grande que la pression du ventricule en relaxation mais inférieure à la pression maximale que peut exercer le coeur dans les conditions où il se trouve. Dans ce cas, le ventricule, initialement en relaxation et donc à basse pression comme au cas précédent, développe sa pression lors de sa contraction. Initialement, il le fait de façon isovolumique puisque au départ de sa contraction, sa pression devient vite supérieure à la pression de remplissage tout en restant inférieure à la pression du tuyau de sortie. Cependant, avec la progression de la contraction, la pression ventriculaire monte. Lorsqu'elle devient un rien supérieure à la pression de sortie, la valve aortique s'ouvre et l'éjection commence. Le sang coule dans le tuyau de sortie et dans son trop plein. La hauteur de sang dans le tuyau de sortie est donc constante ce qui entraîne la constance de la pression gravifique de sortie. Si nous ignorons, en première approximation, les effets dynamiques faibles du débit (viscosité, inertie), le ventricule éjecte à une pression quasi égale à cette pression gravifique de sortie. Il est donc isobarique dès que la valve de sortie s'ouvre et éjecte isobariquement tant qu'il continue à se contracter. Lors de sa relaxation, sa

pression baisse, la valve de sortie se ferme et la baisse de pression est isovolumique mais, par suite de l'éjection, cela a lieu à un volume inférieur à celui de la montée en pression. Cette relaxation se poursuit jusqu'à ce que la pression d'entrée puisse agir en ouvrant la valve mitrale ce qui permet le remplissage et un nouveau cycle recommence. Dans ce type de conditions, on peut modifier comme précédemment le volume du ventricule en début de contraction en modifiant le niveau du réservoir d'entrée. On peut aussi modifier la pression constante d'éjection en modifiant la hauteur du tuyau de sortie.

Le panneau gauche de la Figure 1.7 montre ce type de battements dans un plan pression-volume. L'auteur y a représenté divers battements isobariques obtenus dans des conditions variées. Regardons d'abord l'un d'entre eux (battement « a ») correspondant à un volume initial V_a et à une pression imposée d'obstacle imposée p_a . Partant du point A (pression et volumes télédiastoliques), le battement commence par une montée verticale (mise en tension isovolumétrique). Lorsque la pression exercée par l'obstacle est atteinte, la valve s'ouvre et l'éjection commence à pression constante (trajet horizontal supérieur). Cette éjection se poursuit tant que la contraction se développe et atteint ainsi un volume ventriculaire minimal (téléstolique = cercle noir). Ensuite, le ventricule se relâche et la pression chute verticalement (de façon isovolumétrique) pour arriver à un niveau bas auquel la valve d'entrée s'ouvre, permettant le remplissage. Celui ci redonne au ventricule ses pressions et volumes initiaux et un nouveau cycle recommence identique au précédent.

Ensuite l'auteur a représenté deux cycles (b et c) obtenus en remplissant moins le coeur (volumes initiaux plus petits) et en le soumettant à des pressions d'obstacles inférieures (niveaux horizontaux d'éjection). Comme lors des contractions isovolumétriques, on voit que les phases de remplissage se placent approximativement selon une ligne de raideur passive. De même, on voit que les points téléstoliques (cercles noirs, contraction maximale) situés en fin d'éjection se situent, indépendamment des conditions de remplissage (volume initial) et d'éjection (pression d'obstacle), sur une droite de raideur téléstolique (raideur maximale).

Trois questions se posent alors :

- Les courbes de raideurs télédiastolique et télésystolique sont-elles toujours des droites chez divers animaux et sous diverses conditions expérimentales.
- Obtient-on les mêmes courbes de raideur télédiastolique et télésystolique en conditions isométrique et isobarique et sous diverses conditions de remplissage?
- Ces courbes sont-elles isochrones et correspondent-elles à la même valeur de temps indépendamment du mode isovolumétrique ou isobarique.

Les premières expériences menées pour répondre à ces questions semblèrent montrer que les réponses étaient positives: on obtenait en effet des relations télésystolique et télédiastolique linéaires, identiques en isovolumétrique et isobarique, indépendantes des conditions de remplissage et fortement isochrones. Ces conclusions furent à la base du développement du modèle de « Compliance Dynamique ou modèle « CD ») qui sera décrit à la section suivante. Toutefois, elles étaient très étonnantes : comment un objet mécano-chimique aussi compliqué que le coeur pouvait-il donner lieu à de tels phénomènes simples alors que ses fibres musculaires constituantes étaient nettement plus complexes. Des expériences complémentaires furent entreprises et elles montrèrent comme nous le verrons plus loin, le caractère limité des conclusions précédentes et donc du modèle CD qui en était tiré. C'est ce qui a motivé notre travail qui a consisté à nous demander comment développer les idées formant la base du modèle CD pour tenir compte de ces nouveaux résultats en montrant les limitations et à les interpréter en termes mécanistes.

Avant de passer à l'analyse d'autres modes de contraction, revenons une dernière fois à la Fig. 1.7 (panneau de gauche). En plus des battements décrits jusqu'ici, on y voit trois battements dont les points télésystoliques (triangles) définissent une ligne de raideur télésystolique supérieure à la valeur contrôle expliquée jusqu'ici. Ces trois battements ont, tout comme ceux discutés auparavant, été obtenus sous diverses conditions de remplissage (volumes télédiastoliques différents) et d'éjection (pressions télésystoliques différentes) mais, cette fois, en plus de ces différences, ils ont tous les trois été enregistrés alors que le ventricule avait été soumis à une injection forte d'un agent inotrope positif (l'épinéphrine) , une hormone de synthèse qui le rend plus vigoureux ou comme le disent les médecins en

augmente la contractilité. On voit que, tout comme auparavant, ces points télésystoliques définissent une droite indépendamment des conditions de volume initial et d'obstacle. Par contre, cette droite correspond à un ventricule plus raide que dans le cas initial. A volume initial et pression d'obstacle identiques, ce ventricule stimulé pharmacologiquement éjecte plus que dans le cas contrôle puisque son éjection peut se poursuivre jusqu'à la nouvelle ligne de raideur maximale. Il peut aussi développer des pressions plus fortes.

Ces expériences montrent que la raideur maximale semble indépendante des conditions de remplissage et d'éjection mais dépendante de l'état de contractilité du myocarde. Elle semble caractériser cet état et peut donc être utilisée pour le mesurer. Bien entendu, comme nous l'avons signalé ci-dessus pour le cas contrôle, les chercheurs réalisant ces expériences vérifient si ces conclusions étaient toujours vérifiées dans des gammes de volume et de débit plus larges. Leurs travaux montrèrent les mêmes types de limitations que ceux mentionnés plus haut. Toutefois les écarts étaient plus importants qu'à contractilité faible ou en état contrôle. A contractilité augmentée, le modèle CD que nous allons voir dans la suite est donc encore moins valide qu'à contractilité normale.

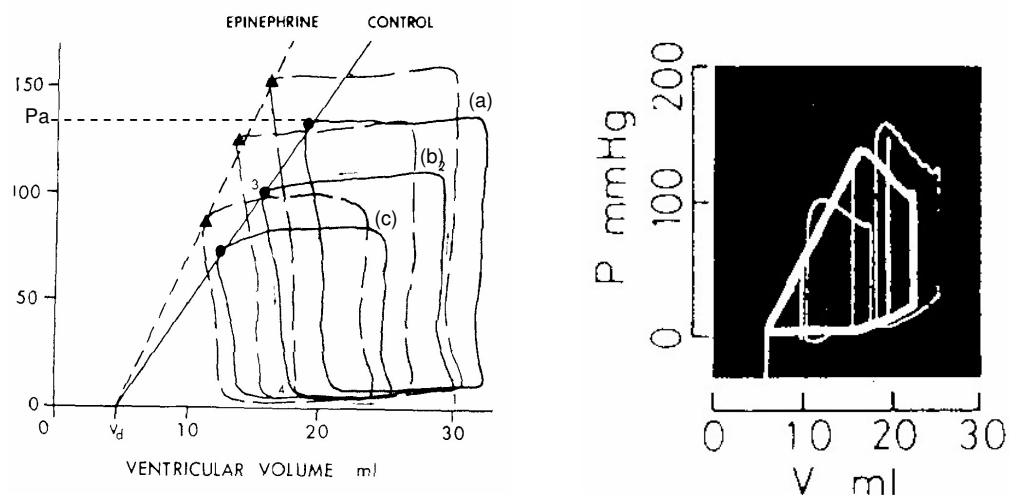


Figure 1.7 : A gauche : Courbes isobariques obtenues sur un cœur de chien [Sagawa *et al*, 1988]. L'expérience a été faite deux fois : la première pour un organe en conditions normales, la deuxième, pour un organe stimulé avec de l'épinéphrine. Nous voyons qu'il y a une variation de la contractilité du cœur (lignes droites de raideur). A droite, une expérience auxotonique : le sac élastique formant l'obstacle est assez raide, ce qui provoque une augmentation forte de la pression pendant toute la contraction.

En conditions auxotoniques ($\alpha\xi\varepsilon\varepsilon$ = augmenter), les valves et le réseau d'entrée sont identiques à ce qui vient d'être décrit pour le cas isobarique mais le tuyau de sortie est remplacé par un sac élastique assez raide. Initialement, on y place un volume de sang suffisant pour exercer sur la valve de sortie une pression du même niveau que celles utilisées lors des battements isobariques. Lors du battement, après la phase de contraction isovolumique, le ventricule commence à éjecter dès qu'il exerce une pression supérieure à celle régnant dans le ballon élastique. Toutefois, l'éjection dans ce dernier y fait croître la pression. Le ventricule ne peut alors continuer à éjecter qu'en augmentant sa pression pour qu'elle redevienne supérieure à celle du ballon. Ceci crée un nouveau débit dans le sac élastique et donc y fait encore croître la pression ; continuant à se contracter, le ventricule fait encore augmenter sa pression et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il se relâche. Il éjecte donc pendant toute sa contraction et la pression qu'il exerce monte sans arrêt pendant l'éjection avec une pente proportionnelle à la raideur du sac élastique.

Le panneau de droite de la figure 1.7 illustre trois battements auxotoniques obtenus pour des volumes télédiastoliques différents. On voit que la pression augmente pendant tout le parcours de l'éjection puisque le ballon obstacle se gonfle. Remarquons que, dans ces conditions, la ligne télésystolique semble moins bien définie puisque le battement de plus petit volume la dépasse.

Dans ce type de conditions, on peut modifier le volume initial en changeant comme précédemment le niveau du réservoir d'entrée. On peut modifier également la pression de début d'éjection en changeant le remplissage initial du sac élastique. On peut enfin changer la pente de l'augmentation de pression lors de l'éjection en choisissant un sac élastique plus ou moins raide.

Enfin, en conditions physiologiques, les valves et réseau d'entrée sont comme décrits précédemment mais l'afterload ou réseau de sortie est choisi pour approximer les effets physiques majeurs déterminant l'obstacle présenté par l'aorte et le réseau vasculaire

systémique qui lui est distal en conditions normales ou pathologiques dans le corps¹⁷. Ce réseau artériel comportant de nombreux vaisseaux élastiques possède une compliance importante, répartie tout au long de ses vaisseaux mais présente surtout dans les gros vaisseaux qui stockent la plus grande partie du sang et sont plus distensibles que les artérioles et capillaires. Le sang étant assez visqueux (trois fois plus que l'eau), ce réseau présente aussi des pertes de charges dues au frottement et réparties tout au long du réseau. Elles sont toutefois beaucoup plus importantes dans les petits vaisseaux que dans les autres (loi de Poiseuille). Enfin, il est nécessaire d'accélérer et de freiner la masse de sang éjectée qui est initialement au repos dans le ventricule. Il y a donc également des effets inertiels (la densité du sang normal n'est que de 5 % supérieure à celle de l'eau). Ces effets sont évidemment plus grands au début de l'éjection quand l'accélération est grande. Afin de représenter ces propriétés de façon simple, on ignore ici leur caractère réparti créant des ondes de pression et on considère un obstacle artériel formé de deux parties : la première est formée d'un sac élastique à deux entrées représentant la compliance globale. L'une de ces entrées est connectée à la valve aortique comme dans le cas auxotonique et l'autre entrée est connectée à la deuxième partie de l'obstacle formée par une résistance hydraulique, c'est à dire un réseau parallèle de tuyaux de faible calibre se vidant à l'air libre et simulant les effets visqueux. En fonctionnement, ce type d'obstacle est tout d'abord proche du cas auxotonique : le sac élastique reçoit beaucoup de sang du ventricule et ne peut se vider que lentement car la résistance hydraulique de vidange est élevée.

¹⁷ En première approximation, pour quelques battements, les veines ayant une pression peu pulsatile et basse peuvent être représentées par une ouverture à la pression atmosphérique. Les effets de bouclage du réseau systémique sur le réseau pulmonaire et ensuite sur le ventricule gauche disparaissent alors et on peut considérer que la pression d'entrée est constante.

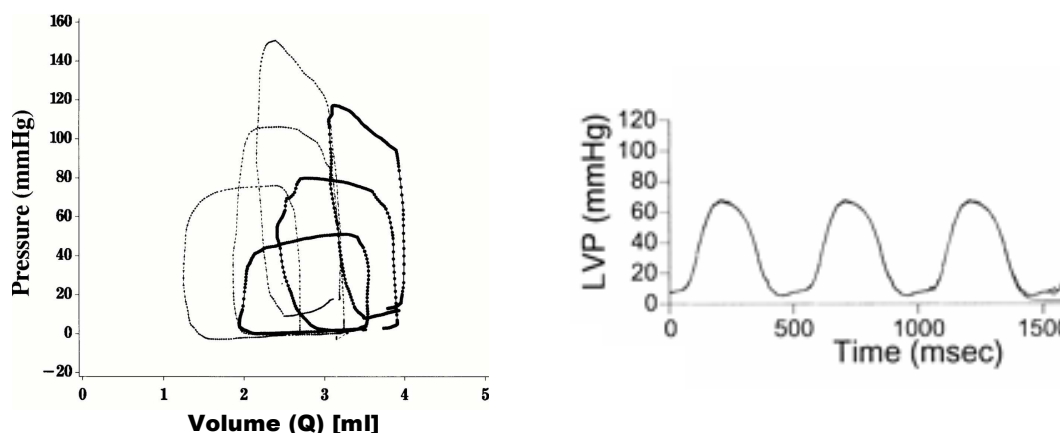


Figure 1.8 : A gauche : Courbe physiologique (pression-volume) du battement cardiaque d'une souris (résultats expérimentaux à trois obstacles différents –traits épais) [Slinker et al., 1999]. Le cœur de souris a ensuite été stimulé de façon inotrope positive et trois battements à postcharge différentes ont de nouveau été tracés (traits fins). Nous pouvons observer l'indépendance assez forte de la relation téléstolotique à des variations de remplissage et d'éjection. Nous observons aussi la modification inotrope de cette relation. Ces résultats, à confirmer dans une gamme plus grande de pression, débit et volume semblent confirmer les conclusions données lors de la discussion des battements isobariques. A droite, une courbe physiologique semi schématique pression-temps d'une souris [Slinker et al., 1999]

Au début de l'éjection, le sac se remplit donc et le ventricule doit augmenter sa pression pour continuer à éjecter. Toutefois, au cours de l'éjection, le débit sortant du coeur diminue car la contraction devient moins vigoureuse et de plus, le coeur se vidant, a moins de sang à fournir. Or le débit chassé du sac élastique vers la compliance augmente car la pression dans le sac qui en est la pression motrice, augmente. Il vient donc un moment, où le sac élastique qui initialement se remplissait plus qu'il ne se vidait, voit ces deux effets s'inverser. Sa pression chute alors bien qu'il continue à recevoir du sang venant du coeur. Cette pression baisse lentement jusqu'à la fin de la contraction. Ensuite, à la relaxation, la pression ventriculaire baisse très vite. Cela ferme la valve aortique. Pour le ventricule, tout se déroule alors comme dans le cas isobarique jusqu'au nouveau battement et à la nouvelle ouverture de valve aortique. Pendant tout ce temps, le sac élastique se vide lentement par la résistance et revient au volume initial.

Dans ce type de conditions, on peut modifier le volume initial du coeur en modifiant sa pression de remplissage ainsi que ses conditions de résistance et de compliance d'afterload. L'interaction dynamique avec l'obstacle est beaucoup plus complexe que dans

les cas précédents puisque nous avons remplacé des conditions simples (pas d'éjection, éjection isobarique, éjection à rapport pression/volume constant) par une condition dynamique incluant des termes visqueux, élastiques, inertiels et répartis. En conséquence les formes d'ondes temporelles de pression et volume et les boucles pression-volume obtenues ont des morphologies plus complexes que nous ne détaillerons pas ici. Elles dépendent en effet de façon importante des valeurs des paramètres de résistance et compliance ainsi que des dimensions du dispositif d'obstacle qui déterminent son inertie et ses effets répartis. Les expérimentateurs ayant réalisé ce type de battements ont utilisé des systèmes d'obstacles différents et fort peu spécifiés. La comparaison des morphologies d'ondes obtenues est donc difficile. Contentons nous de donner ici quelques résultats typiques. On voit à la Fig. 1.8. deux séries de boucles pression-volume. Elles ont bien l'allure décrite ci-dessus avec un maximum de pression pendant l'éjection. De plus, elles semblent définir des lignes télésystoliques indépendantes des conditions d'obstacle et de remplissage mais dépendantes de la contractilité. Ces résultats semblent donc compatibles avec ce qui a été décrit plus haut et devront donc faire l'objet d'un examen ultérieur dans une plus grande gamme de volumes, débits et pressions.

1.4.2 LA MODELISATION DES PHENOMENES CARDIAQUES ET LA VALIDATION DES MODELES MATHEMATIQUES

Il y a déjà un peu plus d'un siècle, Frank [1898, *cité par Sagawa 1978*] représentait le cycle de la contraction ventriculaire par une boucle définie dans un plan pression ventriculaire (P), volume ventriculaire (Q) (fig. 1.9). Il détermina la relation (P,Q) atteinte dans les conditions isovolumiques en condition de contraction maximale (les maxima de pression) dans le ventricule de grenouille et montra qu'elle n'était pas linéaire: croissante pour les petits et moyens volumes, elle passe par un maximum et possède une portion descendante pour les grands volumes.

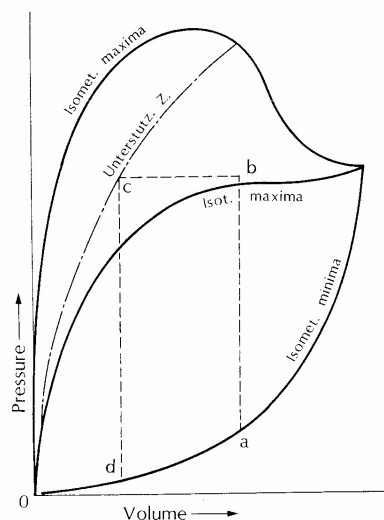


Fig 1.9. Diagramme pression-volume de Frank basé sur des données observées sur un ventricule de grenouille : les courbes « isométrische maxima » et « minima » correspondent aux conditions d'éjection isovolumique maximale et minimale.

Ces résultats furent confirmés ultérieurement dans les années 1930 par Sulzer et Reichel [Sagawa, 1978]. Toutefois, ces auteurs utilisèrent également des conditions isobariques. Dans un premier temps ils mesurèrent, tout comme Frank, l'activité maximale isovolumique en mesurant les maxima de pression développés à différents volumes de remplissage. Leurs résultats différèrent de ceux de Frank car ils obtinrent une courbe sans partie descendante. Dans un second temps, ils mesurèrent les pressions et volumes atteints en fin d'éjection lors de contractions isobariques à divers niveaux de pression et obtinrent aussi une courbe d'activité maximale croissante mais cette fois en conditions isobariques. Ils montrèrent que les deux courbes d'activité maximale isovolumique et isobarique différaient, la courbe isobarique étant inférieure à tout volume à la courbe isovolumique. Les raisons des différences entre les résultats de Frank et les leurs ainsi que celles des différences entre les courbes isovolumiques et isobariques restèrent inexplicées.

Quinze ans plus tôt, grâce à la maîtrise expérimentale de l'équipe guidée par Starling aux Etats-Unis, les physiologistes avaient découverts ce qu'ils appellent depuis « la loi du coeur » qui énonce que le coeur semble avoir plus d'énergie de contraction à grand volume qu'à petit volume. [Pettersson, Pipe et Starling, 1914 dans Sagawa 1978]. Bien que cette loi ait été obtenue en traçant des courbes reliant pressions et débits moyens du coeur, on peut en

voir dans les expériences qui viennent d'être relatées des manifestations pulsatiles : les courbes d'activité maximales sont en effet croissantes avec le volume. Cette loi de Starling fut établie de façon purement phénoménologique. Aucune interprétation n'en fut tentée à l'époque¹⁸. Hill tenta bien de la relier aux mécanismes musculaires en supposant que, au niveau microscopique, le muscle présentait des surfaces d'activité et que celles-ci augmentaient à plus grand volume mais la physiologie musculaire était alors trop peu connue pour que cette tentative aille bien loin.

Après cette période, vu la difficulté d'obtenir des données fiables sur des animaux plus proche de l'homme que la grenouille, la plupart des cardio-physiologistes ont semblé perdre leur intérêt pour la relation pression-volume du ventricule et ce n'est qu'au cours des années 1960 que cet intérêt a repris par suite du développement de nouvelles méthodes de mesure (capteurs de pression piézo-électrique, débitmètres électromagnétiques et Doppler, électronique de mesure et de contrôle) et des progrès de la chirurgie cardiaque demandant une meilleure connaissance du coeur tout en permettant d'isoler les ventricules. Des données précises de volume et de pression ventriculaires chez le chien ont alors commencé à s'accumuler en utilisant le type de préparation décrit plus haut.

1.4.1.1 OBTENTION DE LA RELATION PRESSION-VOLUME TELESYSTOLIQUE

Les premiers auteurs à réellement avancer dans cette étude des relations pression-volume du coeur furent Suga et Sagawa [*Suga et Sagawa, 1974*]. Ces auteurs travaillèrent tout d'abord en conditions isovolumiques et à état inotrope (caractéristiques de capacité contractile au niveau du muscle) constant. A tout moment, le ventricule gauche peut être caractérisé par un point caractéristique dans un plan pression ventriculaire-volume ventriculaire. Lors d'un battement, ce point décrit une trajectoire dans ce plan et, si la suite des battements est périodique, cette trajectoire est une ligne revenant à son point de départ.

¹⁸ Le ventricule passif est un sac élastique, sa pression passive augmente donc avec son volume. Ce n'est pas ce fait simple et évident que la loi de Starling met en évidence, c'est le fait beaucoup plus surprenant que, à plus grand volume, il peut générer plus de pression et/ou de débit lors de sa contraction. Il fut évident dès le début que le mécanisme sous-tendant cette loi était à rechercher au niveau de la physiologie cellulaire du muscle. Toutefois, bien que des progrès importants aient été accomplis depuis lors, la source réelle de ce comportement reste un sujet de controverse entre physiologistes.

En condition isovolumique, elle est de plus verticale et ne peut donc que monter (en contraction) et descendre (en relaxation). Ces auteurs repriront tout d'abord les vieilles expériences de Frank et enregistrèrent ces trajectoires isovolumiques de Pression (P) et Volume (Q) pour différents volumes ventriculaires et tracèrent une ligne de régression reliant les points de pression maximale. L'activité maximale étant atteinte en fin de systole, ils appelèrent cette ligne la relation pression-volume télésystolique. Ils obtinrent une relation croissante et fortement linéaire.

Ils avaient bien sûr déterminé auparavant la faible mais croissante pression du ventricule en état passif à divers volumes et cela leur avait donné la relation pression-volume en fin de diastole ou télédiastolique. Elle est faiblement croissante pour les petits et moyens volumes mais sa pente augmente fortement à grand volume. Elle reflète sans doute principalement l'élasticité assez grande des tissus conjonctifs et des fibres d'élastine formant la matrice enveloppant les cellules musculaires du coeur et la mise en tension progressive à grand volume de fibres de fibrine initialement non tendues et situées aussi dans cette matrice.

Enfin ils essayèrent de déterminer par extrapolation le point auquel les lignes télésystolique et télédiastolique se rencontraient (point appelé Q_d ou volume fonctionnellement « dead » ou mort car le ventricule en se contractant ne change absolument pas ses propriétés) ainsi que celui où la ligne télésystolique croisait l'axe des volumes (point appelé Q_0 ou point de pression nulle. Initialement ils trouvèrent que ces deux points coïncidaient mais ensuite, des mesures plus précises montrèrent que Q_d est inférieur à Q_0 et donc situé dans les pressions faiblement négatives (Fig. 1.10 panneau de gauche) [*Suga et Sagawa*, 1973, 1974]. Les relations télésystolique et télédiastolique, ont été alors mesurées par [*Suga et Sunagawa* 1982] pour des valeurs négatives de pression. Ces deux courbes convergent bien en un point de pression négative (-15 à -20 mmHg) et de volume inférieur à celui du point d'intersection (Fig.1.10 panneau de gauche)

La valeur de Q_0 est obtenue par extrapolation linéaire des données (P,Q) téléstoliques obtenues dans une gamme limitée de volume. Elle varie entre 5 et 10 [ml] chez un chien de 25 [kg] [Suga et Yamakoshi, 1976]

Personne ne s'étonnait de ce que la relation téléstolique isovolumique soit croissante. Comme indiqué plus haut, ce n'est qu'une des nombreuses manifestations phénoménologique de la loi de Starling. Toutefois, venant d'un organe aussi compliqué que le coeur, sa linéarité était étonnante car particulièrement simple. D'autres études [Monroe et French, 1961; Taylor et al. 1969; Suga 1970; Suga et Sagawa, 1974; Weber et al. 1976] sur le ventricule gauche de chien confirmèrent ce point : à un très bon niveau d'approximation, en conditions isovolumiques, la pression téléstolique à laquelle le ventricule se contracte est une fonction linéaire croissante du volume ventriculaire. La linéarité de cette courbe a également été examinée dans le coeur humain [Michel et al. 1979 ; Mehmel 1981]. Tous ces auteurs ont mis en évidence une relation fortement linéaire dans la zone inférieure de la gamme des valeurs physiologiques (Fig.1.10 panneau de droite).

Dans un second temps, Suga et Sagawa opérèrent de la même façon dans des conditions permettant l'éjection et approximant autant qu'ils le pouvaient les conditions isobariques idéales précédemment décrites. Travaillant à partir de différents volumes télédiastoliques (fin de remplissage) et contre différentes pression d'éjection, ils enregistrèrent les trajets parcourus par le point représentatif du ventricule dans le plan pression-volume lors de divers battements. Cete fois, ce trajet est une boucle fermée présentant des coins marqués à la fin de ses quatres phases : contraction verticale isovolumique, éjection quasi horizontale, relaxation verticale, remplissage le long de la courbe télédiastolique. Sur cette boucle, le point d'activité maximale est maintenant obtenu lorsque l'éjection se termine (coin supérieur gauche de la boucle (fig. 1.11 panneau de droite). La courbe (P,Q) téléstolique est obtenue en reliant les points d'activité maximale des différentes boucles obtenues en conditions de remplissage et de pression d'obstacle différentes. Leurs mesures eurent un résultat remarquable : chez le chien, la courbe téléstolique d'activité maximale était quasi identique en conditions isovolumiques et en conditions isobariques. Elle ne dépendait quasi pas du mode de comportement du coeur

malgré le fait que ces deux conditions testaient celui ci en condition fortement différentes (pas d'éjection et éjection à pression constante). De nouveau, ce fait, opposé aux conclusions des études précédentes sur les grenouilles, fut perçu à l'époque comme extrêmement étonnant et justifiant une étude approfondie de cette relation téléstolique unique, indépendante du mode de contraction.

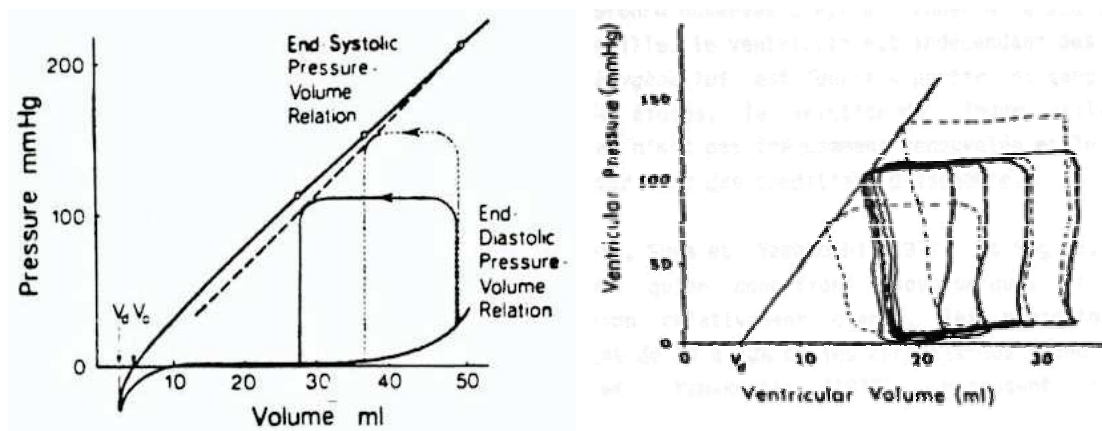


Fig. 1.10. A gauche: « Dead » volume ou volume mort. Notons la légère différence entre les relations téléstoliques observées en conditions isométrique (ligne continue) et en battements éjectant (ligne en pointillé). Ceci est une première indication de ce que nous discuterons plus tard : l'importance de plus en plus grande de telles différences lorsque le débit cardiaque moyen augmente et l'insuffisance du modèle CD à les expliquer. A droite : relation linéaire téléstolique en conditions isobariques (Pour rappel, figure déjà discutée auparavant).

1.4.1.2 ETUDE PLUS APPROFONDIE DE L'INFLUENCE DU MODE DE CONTRACTION ET DE LA CHARGE VENTRICULAIRE

Sur base des constatations précédentes, beaucoup de groupes se lancèrent dans l'étude du ventricule soumis à toutes sortes de conditions d'éjection. Rappelons que les physiologistes décrivent la charge ventriculaire en termes de précharge (condition de remplissage) et de post-charge (obstacle d'éjection). Ces deux termes font référence aux conditions de repos et d'activation du cœur. Définissons ces termes plus précisément en considérant une fibre musculaire dans la paroi du cœur.

En termes musculaires, la pré-charge ou condition d'entrée, rend compte de la longueur de la fibre avant la contraction (c'est le déterminant de la loi de Starling). Son correspondant au niveau du ventricule global est le volume télédiastolique ou volume de

repos. Cette précharge varie en fonction des facteurs extra-cardiaques déterminant le remplissage (pression de remplissage, fourniture du débit à travers les valves et les résistances d'entrée). Elle détermine la pression télédiastolique sur la courbe télédiastolique pression-volume de repos.

La post-charge ou obstacle d'éjection, est la charge que le ventricule doit vaincre afin d'éjecter. En termes musculaires, c'est la charge appliquée à une fibre cardiaque lorsque celle-ci se raccourcit. En termes globaux, au niveau du ventricule, c'est la pression directement après la valve aortique.

Pour un état contractile stable (c'est à dire en conditions cellulaires stables), [Suga et Sagawa, 1974 ; Suga et Yamakoshi 1976] ont montré, pour toutes les conditions expérimentales précédemment décrites (isovolumique, isobarique, auxotonique, physiologique) et pour une gamme de volumes et débits assez larges que la relation (P,Q) téléstolique ou d'activation maximale est largement indépendante des conditions de charge ventriculaire et du mode de contraction¹⁹. Ceci confirme donc dans une grande gamme de circonstances, l'indépendance surprenante mentionnée à la section précédente.

Nous verrons plus tard que ces conclusions ne sont que très approximatives. Toutefois vu leur importance historique et conceptuelle, détaillons les encore un peu plus. Pour un cœur donné dans un état inotrope constant :

- Les mêmes relations d'activité maximale (téléstolique) sont obtenues en conditions isovolumiques et en conditions permettant l'éjection.
- La durée de la contraction est constante, indépendamment des conditions de pré et post charge et le déroulement temporel de celle ci dépend très peu du mode de contraction. En effet, mesurons le temps dans un battement par une variable appelée Δt . La valeur $\Delta t=0$ indique le début de la contraction et $\Delta t=T_{MAX}$ indique le temps auquel l'activité maximale est atteinte. Une valeur Δt entre 0 et T_{MAX}

¹⁹ On verra par la suite que les mots « gamme assez large » et « largement » indiquent des restrictions importantes.

indique alors un instant intermédiaire survenant pendant le développement de la contraction. Avec ces notations, quel que soit le mode de contraction et les conditions de pré et de postcharge, les points $\Delta t=0$ sont atteints sur la relation télédiastolique et les points $\Delta t=T_{MAX}$ sont atteints sur la relation télésystolique. Ces deux relations sont donc isochrones. De plus si on mesure les points atteints pour Δt tel que $0 \leq \Delta t \leq T_{MAX}$, ils se répartissent aussi sur une et une seule courbe indépendamment du mode de contraction et des pré et postcharges. Cette courbe est donc elle aussi une isochrone pour tout Δt .

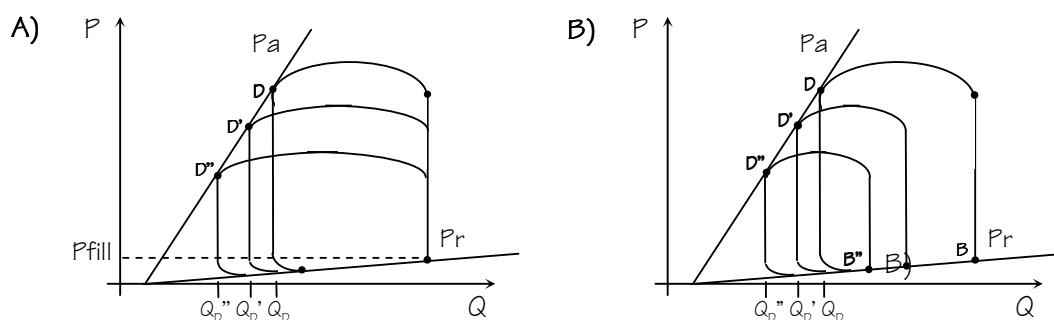


Fig 1.11: Comportement du ventricule lorsque l'on varie la précharge et la post-charge. Si la condition de sortie (post-charge ou afterload) est changée (Fig. 1.11 A, pressions d'éjections différentes), le volume d'éjection final est toujours situé sur une même droite télésystolique (points D, D', D''). De la même façon, si nous changeons la condition d'entrée (Fig. 1.11 B – volumes initiaux différents en B, B', B''), nous obtenons des battements très différents, avec un volume éjecté différent pour chaque condition d'entrée mais les volumes télésystoliques s'aligneront sur une même droite (D, D', D'') proche de celle obtenue au panneau A. Les lignes de raideur maximales et minimales sont désignées respectivement par P_a (activité) et P_r (repos).

Les mêmes auteurs montrent également que, à pré et postcharge constantes, lorsqu'on modifie l'état contractile du coeur, en lui injectant un agent hormonal ou pharmacologique modifiant l'état de ses cellules, la relation télésystolique est modifiée (voir par exemple les figures 1.7 et 1.8). Elle devient plus verticale à état contractile plus puissant et moins verticale en conditions de dépression myocardique. En effet, l'état contractile du myocarde peut être augmenté (inotropisme positif) ou diminué (inotropisme négatif) par des agents chimiques naturels (hormones) ou pharmacologiques. Dans un cœur intact, à pression ventriculaire gauche de pré- et de post-charge constantes, les stimuli inotropes augmentent ou réduisent le volume d'éjection, la vitesse d'éjection et le taux maximum

d'augmentation de pression (dP/dt) du ventricule gauche. Les agents inotropiques positifs tels que l'éphépinephrine, la norépinephrine, l'isoprotérénol ou, plus simplement les ions de calcium augmentent le pic de pression pour un volume ventriculaire donnée en conditions isovolumiques et la pression maximale pour un volume donné quand il y a éjection. Le volume Q_0 ne change que très faiblement et la pente de la droite téléstolique augmente donc de façon significative.

Ces résultats suscitèrent un grand intérêt vers la fin des années quatre vingt. En effet, ils semblaient indiquer que la relation (P,Q) téléstolique permettait de mesurer la qualité du coeur indépendamment des facteurs de pré et de postcharge. Les cliniciens qui justement devenaient à cette époque capables de mesurer les pressions ventriculaires instantanées par cathétérisation et les volumes ventriculaires instantanés par cinéradiographie pouvait espérer la mesurer et en obtenir ce qui depuis longtemps était leur objectif majeur : un indice simple de la qualité du coeur insensible aux variations de pré et post-charge. Dans tous les pays, de nombreux groupes se lancèrent dans ce type d'études tant en physiologie qu'en clinique. L'état contractile en termes de relation (P,Q) maximales ou téléstoliques fut alors estimé en clinique par le calcul d'un index de contractilité E_{max} mesurant la pente de la relation téléstolique [Sagawa *et al.*, 1988].

Toutefois, avec l'amélioration des préparations, ces conclusions furent testées dans un gamme plus étendue de pré et postcharge. Le tableau idyllique ci-dessus ne tarda pas à se compliquer. Sur le plan expérimental, [Suga *et Yamakoshi* 1977 ; Suga *et al.* 1977, Suga *et al.* 1979] indiquèrent assez rapidement qu'en conditions isovolumiques et pour des volumes et débits d'éjection plus grands que ceux utilisés précédemment, les courbes téléstoliques isovolumiques et isobariques sont différentes de 10 à 20% à une même valeur de volume, l'isobarique étant inférieure. Ils montrèrent également que les résultats atteints en conditions auxométriques étaient intermédiaires entre les deux courbes précédemment discutées et suggèrent que ce déficit de pression était du à un effet résistif sans toutefois en proposer de mécanisme plausible.

Sur le plan théorique, dès 1982, il est montré [Lefevre et Barreto, 1982] que l'effet résistif suggéré par Suga ne pouvait résulter d'une perte par frottement réel car il était trop important pour être compatible avec les dégagements de chaleur observés dans le coeur. Ces auteurs montrèrent alors que la régulation expérimentalement démontrée entre force et vitesse des fibres myocardiques était incompatible avec l'indépendance de la relation télésystolique de ses conditions d'éjection ainsi qu'avec le comportement isochronal précédemment décrit. L'origine de l'écart entre les courbes télésystoliques isovolumique et isobarique était donc une diminution due à la vitesse de la production de la force myocardique et non une perte par frottement d'une force déjà produite. Cet effet ne dégageait pas de chaleur et n'était résistif qu'en apparence au niveau mécanique [Lefevre et Barreto, 1982; LeFèvre et al., 1982].

Quatre mécanismes potentiellement responsables de cet effet de dépendance du mode d'éjection furent proposés par [Suga et Yamakoshi 1977] :

1. L'effet découplant du raccourcissement rapide du muscle cardiaque. Des résultats qui confirment cette hypothèse sont donnés par [Brady, 1967 ; Suga et Yamakoshi, 1977; Taylor 1970].

2. Dans le myocarde isolé, la contractilité peut varier en réponse à une altération de plusieurs facteurs :

- 2.1. Le mode de contraction
- 2.2. La longueur des fibres
- 2.3. La vitesse de raccourcissement

3. Une quantité d'oxygène inadéquate à la charge, puisque la consommation cardiaque d'oxygène nécessaire augmente si le volume ou la vitesse d'éjection augmentent.

4. Une certaine résistance visqueuse contre la déformation entre les fibres et les couches myocardiques qui pourrait empêcher leur raccourcissement et causer la dépression. Dans la paroi ventriculaire, les fibres et les couches sont arrangées de façon complexe et se contractent de façon asynchrone. Bien qu'il n'y ait pas de changement de volume à la fin de la contraction ventriculaire ou systole, les dimensions ventriculaires pourraient légèrement se modifier suite à l'asynchronisme.

Toutes ces remarques diminuèrent bien entendu l'intérêt de E_{MAX} comme indice de contractilité. En effet, elles montrent que la pré et la postcharge le modifient légèrement. Or en clinique, on s'intéresse surtout à de petites modifications de contractilité annonciatrices de problèmes plus sérieux. Lorsque les variations de E_{MAX} sont grandes et supérieures aux variations dues aux pré et postcharge, le patient est déjà fort atteint et il n'est plus tellement nécessaire de mesurer son E_{MAX} .

Cependant et en dépit de ces remarques, les observations générales que nous avons discutées au début de cette partie et montrées dans les figures de 1.10 à 1.17 fournissaient la meilleure caractérisation du ventricule disponible à cette époque. Nous allons maintenant décrire un modèle appelé modèle de compliance dynamique (CD) développé de 1975 à 1980 qui en est l'expression. Il est purement phénoménologique et même à ce niveau il est dépassé pour les raisons qui viennent d'être données. Toutefois, il reste important à plus d'un titre comme une bonne approximation de la contraction ventriculaire dans la gamme physiologique des conditions de charge à petits volumes. En effet, il fournira le point de départ de nos travaux. De plus il reproduit qualitativement les aspects les plus importants du fonctionnement ventriculaire (boucles pression-volumes, loi de Starling, sensibilité à la postcharge, effets de variations de rythme et de contractilité) et est généralisable facilement aux autres cavités cardiaques. Enfin il est suffisamment simple et rapide à simuler pour pouvoir être intégré dans des modèles de la boucle cardiaque entière. Il permet donc de représenter l'effet hémodynamique de la pompe cardiaque dans la boucle complète et ce, tant en ce qui concerne l'étude physiologique des grands transitoires cardiovasculaires que de la base de phénomènes à enseigner aux étudiants débutants.

1.4.2 LE CONCEPT D'ELASTANCE-COMPLIANCE DYNAMIQUE ET LE MODELE CONCEPTUEL

Les considérations précédentes montrent que la relation (P,Q) du ventricule gauche de chien peut, à tout instant et avec une bonne approximation se caractériser par une élastance ou compliance variable²⁰ [Suga et al. 1973, Suga et Sagawa, 1974].

Le modèle d'élastance dynamique de la contraction ventriculaire est un concept très simple : le ventricule se comporte comme un sac élastique actif qui, indépendamment des conditions de charge, se raidit progressivement pendant la systole, et s'assouplit progressivement lors de la diastole, la variation de raideur n'étant fonction que du temps, est une fonction périodique supposée connue.

Afin d'obtenir une image claire du fonctionnement de la pompe ventriculaire lors d'un battement cardiaque, nous allons utiliser une analogie simple. La figure 1.12 présente un dispositif hydraulique dans lequel le ventricule gauche au repos est représenté par un sac élastique souple et distensible. Via deux valves artificielles (simulant les valves aortique et mitrale) il est relié d'un côté à un réservoir rempli d'eau sur une hauteur h (représentant la pression de remplissage ventriculaire) et de l'autre au modèle de réseau vasculaire.

Comme nous l'avons vu auparavant, ce modèle de réseau est représenté par un réseau hydraulique simulant les propriétés du système « aorte-périphérie » : un tuyau de caoutchouc qui simule l'élasticité des gros vaisseaux est relié à un tube capillaire représentant les pertes visqueuses se produisant dans tous les petits vaisseaux du corps. Bien que très simple, ce modèle de postcharge tient toutefois compte de deux des propriétés principales du réseau réel (distensibilité des vaisseaux et pertes par frottement). La composante inertielle de la pression ventriculaire, présente en réalité et dans une réalisation physique du dispositif de la Fig. 1.12 est petite devant les pressions dues aux effets visqueux et compliants. On la négligera donc dans le modèle mathématique [Peterson et al., 1973].

²⁰ En modélisation physique à paramètres localisés (par exemple en Bond Graphs), un élément C hydraulique (appelé compliance ou élastance) est défini par une équation constitutive reliant ses pression et volume (ex. Q

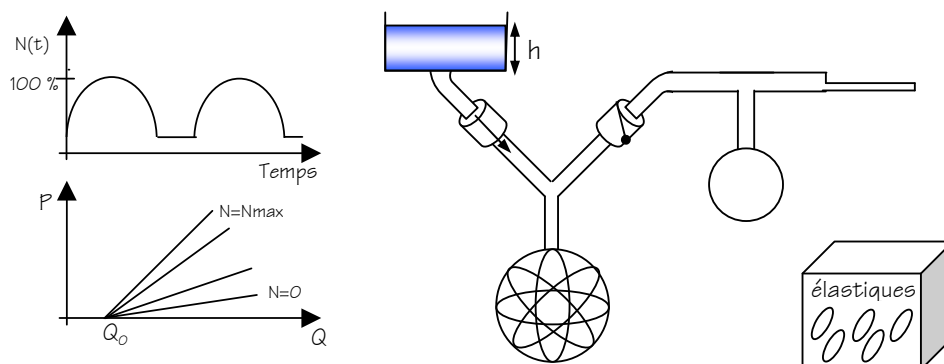


Fig. 1.12 : Le panneau supérieur gauche montre le nombre $N(t)$ d'élastiques qui est imposé et périodique par rapport au temps. Le panneau inférieur gauche donne les droites de raideur du sac en fonction du nombre d'élastiques placés autour de sa paroi (comparer avec Fig. 1.10) de $N=0$ (courbe passive du sac lui-même) au nombre maximum $N=N_{\max}$. Panneau de droite : le système physique simple décrit dans cette section : un sac élastique est connecté à deux valves. Il est rempli par un réservoir de hauteur réglable et éjecte dans un réseau comportant un sac élastique secondaire et un tuyau étroit résistif. La contraction est simulée par le placement autour du sac de rubans élastiques pré-tendus et la relaxation par leur remise dans leur boîte où ils restent pendant la phase de repos.

Afin de simuler la contraction ventriculaire, la raideur passive faible du sac est augmentée activement lors du battement en l'entourant d'anneaux élastiques préalablement tendus (leur longueur de repos avant placement étant inférieure à celles qu'ils prennent autour du sac)²¹. Chaque élastique posé augmente la quantité de substance élastique autour de la paroi et en fait donc croître la raideur. Chaque élastique apporte donc une augmentation de la force s'exerçant sur le sac, force qui se transmet au fluide qui y est contenu. En augmentant le nombre d'élastiques posés, la pression augmente et le sac devient plus raide. Au nombre maximum d'élastiques correspond la raideur maximale.

Revenant pour un instant aux considérations sur le muscle données précédemment, on peut considérer, de façon naïve, que le nombre d'élastiques correspond au nombre de *cross-bridges* (*X-bridges* ou *ponts croisés*) présentés dans la section 1.3. En effet, au repos (peu de *cross bridges*), l'élasticité provient essentiellement des membranes et tissus élastiques conjonctifs. Avec l'activité, le nombre de *cross-bridges* augmente et il se forme

$=f_C(P)$ sous la forme « compliance » ou $P=f_E(Q)$ avec $f_C = f_E^{-1}$ sous la forme élastance. Une compliance ou élastance dynamique est alors définie par $Q=f_C(P,t)$ ou $P=f_E(Q,t)$.

²¹ Cette augmentation de raideur est active. L'élément « C dynamique » est donc bien entendu un élément actif. En effet, il faut exercer un travail musculaire pour étirer les anneaux élastiques et leur transmettre une

dans la paroi des réseaux annulaires fermés de succession de sarcomères incluant ces *cross bridges*. Nous assimilons chaque anneau élastique à un tel réseau fermé.

Si nous admettons que les élastiques sont disposés autour du sac à une vitesse donnée en fonction du temps (c'est à dire que le nombre d'élastiques posés ou de « crossbridges » formés et attachés est uniquement une fonction $N(t)$ du temps), le comportement du sac devient similaire au comportement ventriculaire simplifié que nous avons décrit précédemment. En effet, supposons que cette fonction $N(t)$ soit périodique (voir figure 1.12 à gauche, panneau supérieur); puisqu'à tout instant t donné, indépendamment des conditions de remplissage et d'éjection, le nombre $N(t)$ est imposé, la raideur du sac est fixée. Par exemple, dans la figure 1.12 (à gauche, panneau inférieur) chaque courbe correspond au placement autour du sac d'un nombre donné d'élastiques de $N=0$ (courbe passive du sac lui-même) au nombre maximum $N=N_{\max}$, correspondant à la raideur maximale. Comme le nombre d'anneaux élastiques posés ne dépend que du temps, chacune de ces courbes est une isochrone correspondant à la raideur atteinte avec $N(t)$ anneaux.

Dans ce modèle simple, le ventricule se comporte, donc, comme un sac élastique de raideur (élastance) variable. Le système « sac élastique-anneaux élastiques » joue le rôle des fibres myocardiques et le métabolisme cardiaque fournissant l'énergie nécessaire à l'éjection est représenté par l'énergie nécessaire à la mise en tension des anneaux.

1.4.4 LE MODELE DE COMPLIANCE DYNAMIQUE OU $\mathbf{CD(t)}$

De ce qui précède, on voit que l'élastance instantanée du ventricule est, dans notre vision simplifiée, une fonction du nombre de «crossbridges » formés. Supposant comme précédemment que ce nombre ne dépend que du temps, on peut, avec Suga [Suga *et al.* 1973], définir l'élastance dynamique ($E(t)$ [mmHg]/cm³) par l'équation suivante :

$$E(t) = \frac{P(t)}{(Q(t) - Q_0)} \quad (1.1)$$

énergie potentielle élastique avant de les placer autour du sac. Toutefois, ce travail consommé ne sera pas pris en compte dans ce premier modèle.

dans laquelle $E(t)$ est une fonction périodique connue et imposée, de période égale au cycle cardiaque, modifiée par les stimulateurs inotropes et/ou chronotropes mais indépendante de l'entrée et de l'obstacle d'éjection. Bien que constituant une approximation raisonnable pour la contraction ventriculaire, ce rapport n'est pas valable pour la relaxation.

Les points (P,Q) de différentes boucles (P,Q) font partie, à un instant donné, d'une droite [Suga et al. 1973 ; Suga et Sagawa 1974]. Ces relations instantanées (P,Q) sont approximées de la même façon que la relation (P,Q) maximale ou télésystolique. Lors de la contraction ou systole, ces droites de régression tournent en sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elles atteignent la courbe de pente maximale.

La figure 1.13 montre les relations instantanées (P,Q) dans le ventricule gauche. Ces relations sont appelées « isochrones ventriculaires » et caractérisent la fonction « pompe » d'un ventricule. La pente de chaque droite représente la raideur (élastance) ventriculaire à un instant donné de la contraction.

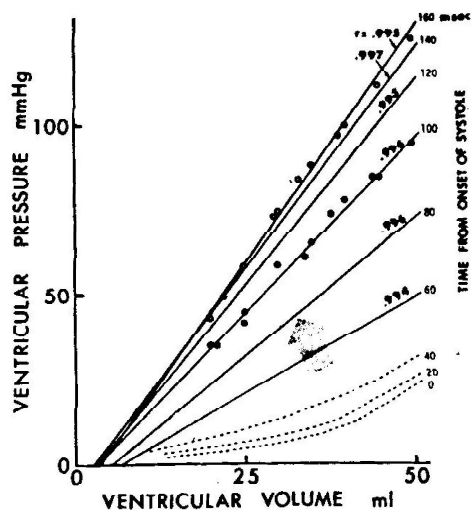


Figure 1.13 : Isochrones ventriculaires. La pente de chaque droite représente la raideur (élastance) ventriculaire à un instant donné de la contraction. Cette pente augmente en fonction du temps pour atteindre son maximum à la fin de la systole.

Nous pouvons voir qu'il y a deux relations qui sont privilégiées : la relation linéaire active de raideur maximale (courbe télésystolique) et la relation passive curvilinéaire

(courbe télédiastolique). Le pente de ces courbes, $E(t)$, augmente en fonction du temps pour atteindre son maximum, E_{max} , à la fin de la systole (fin de l'éjection, valves fermés).

Lors de la diastole (relaxation), le ventricule est une chambre très compliant (souple) qui se remplit. Lorsque la contraction débute, sa raideur augmente progressivement. Il y a éjection lorsqu'il atteint sa raideur maximale. Le muscle se relâche ensuite et sa raideur diminue jusqu'à ce qu'elle devienne si faible que le cycle recommence.

Le premier modèle que nous considérons ici est celui d'une chambre ventriculaire parfaitement élastique (non visqueuse) car la pression instantanée y est déterminée par le temps et le volume instantané mais n'est pas affectée par la vitesse instantanée d'éjection. Lorsque le débit cardiaque n'est pas trop grand (postcharge élevée, rythme faible, contractilité faible, volume télédiastolique petit), la déviation relativement faible des données (P,Q) réelles par rapport à ce modèle et à l'équation (1.1) pour des conditions de charge physiologiques supporte la validité de ce modèle en tant que première approximation de la réalité.

Bien qu'elle n'amène aucune compréhension des mécanismes physiques à l'œuvre dans le ventricule, l'équation de l'élastance peut donc être utilisée dans les circonstances spécifiées ci-dessus pour décrire le comportement contractile de la chambre cardiaque. Pour des petits volumes la relation télédiastolique ou de relaxation est supposée linéaire. La courbe d'élastance, $E(t)$, représentée par E_{max} reflèterait, donc, la capacité de pompage intrinsèque du cœur.

Nous allons donc dans ce chapitre supposer que la relation linéaire est valide pour E_{max} . Quant à la courbe E_{min} , elle sera supposée non-linéaire. La pression du ventricule sera donc, calculée par l'équation suivante [LeFèvre et al., 1999]

$$P_v(t) = \alpha(t)p_a(Q_v) + (1 - \alpha(t))p_r(Q_v) \quad (1.2)$$

où les variables p_a et p_r correspondent aux états actif et passif (télédiastolique et téléstolique) de la pression. La fonction $\alpha(t)$ est une fonction périodique du temps, qui varie entre 0 et 1. Pour un état d'activation maximale, $\alpha(t)=1$ et donc $E(t)=E_{max}$; inversement, pour un état d'activation minimale, $\alpha(t)=0$, et donc $E(t)=E_{min}$ (voir figure 1.14).

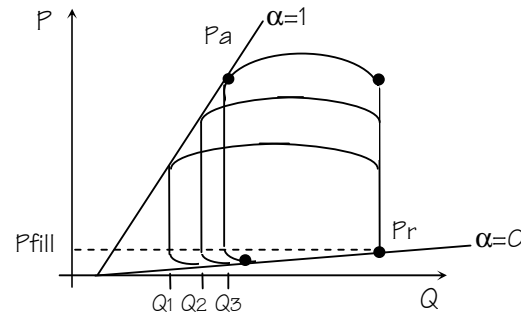


Fig 1.14 : Battements cardiaques. L'activité maximale P_a ($\alpha=1$) correspond à la ligne d'action maximale. Inversement, P_r ($\alpha=0$) désigne la ligne d'activité minimale

Une analogie hydraulique-électrique nous permet de représenter chaque élément hydraulique du modèle conceptuel par son analogue électrique (voir Figure 1.20).

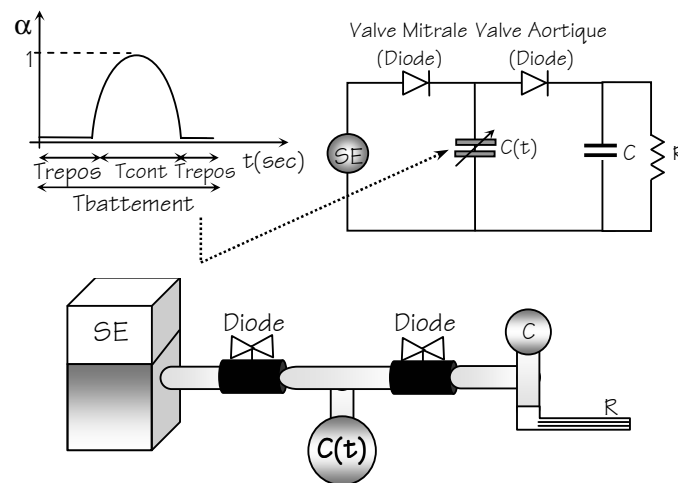


Figure 1.15 : Analogie Electrique et Hydraulique du modèle. Chaque élément dans l'analogie électrique correspond à un élément de l'analogie hydraulique

Un sac élastique gonflé à pression et volume donnés est l'analogue d'une capacité (généralisant une tension pour une charge donnée). Dans les études hémodynamiques, il est

habituellement plus important de connaître la quantité totale de sang pouvant être stockée dans une partie donnée de la circulation pour chaque millimètre de mercure d'augmentation de pression, plutôt que de connaître la distensibilité individuelle de chaque partie. Cette valeur s'exprime par les termes de compliance ou de capacitance, terme physique signifiant l'augmentation de volume provoquée par une augmentation donnée de pression. Une compliance dynamique est donc l'équivalent d'une capacité variable dans le temps.

Enfin, un tube capillaire est l'analogie d'une résistance et les valves sont représentées par des diodes. La source fournit l'énergie hydraulique et cela en consommant elle-même de l'énergie sous une autre forme afin de la transformer en pression.

Comme nous ne nous intéressons qu'à l'aspect hydraulique des phénomènes, nous considérons la source comme un élément de création inépuisable d'énergie hydraulique en négligeant l'énergie non hydraulique qui doit lui être fournie. Une source de pression est caractérisée par le fait que le gradient de pression qu'elle fournit est indépendant du débit \dot{Q} qui la traverse. Dans ce modèle, trois couples de variables interviennent : la pression et le potentiel, le débit et l'intensité et, finalement, le volume et la charge.

1.4.5 LE MODELE DE COMPLIANCE DYNAMIQUE GENERALISE OU **CDG(t)**

Le modèle **CD** fournit une première approximation du comportement ventriculaire normal dans la gamme de volumes, débits et pressions limitées employées par les premiers expérimentateurs. Toutefois, ses limitations apparurent lorsque ceux-ci développèrent des préparations améliorées capables d'engendrer de plus grands rythmes et débits et travaillant dans une plus grande gamme de volumes et pressions [Sagawa *et al.*, 1988]. Quatre complications apparaissent en effet lorsqu'on réalise les expériences isovolumiques, isobariques, auxotoniques et physiologiques dans une gamme plus large de volume, pression, débit et rythme (Fig.1.16):

Tout d'abord, la courbe de raideur télésystolique isovolumétrique n'est plus linéaire et, dans certaines préparations, n'est plus parfaitement isochronale.

Ensuite, la courbe de raideur télésystolique isobarique s'écarte considérablement de la courbe de raideur télésystolique, isovolumique. Elle lui est nettement inférieure à basse pression pour s'en rapprocher lorsque la pression isobarique devient proche de la pression isovolumique correspondant au volume initial utilisé pour la contraction isobarique.

De même, les courbes de raideur télésystolique obtenues en conditions auxotoniques et physiologiques sont différentes de la courbe de raideur télésystolique isovolumétrique et se situent entre celle-ci et la courbe de raideur télésystolique isobarique.

Enfin, ces diverses courbes de raideur télésystoliques en éjection ne sont plus isochrones.

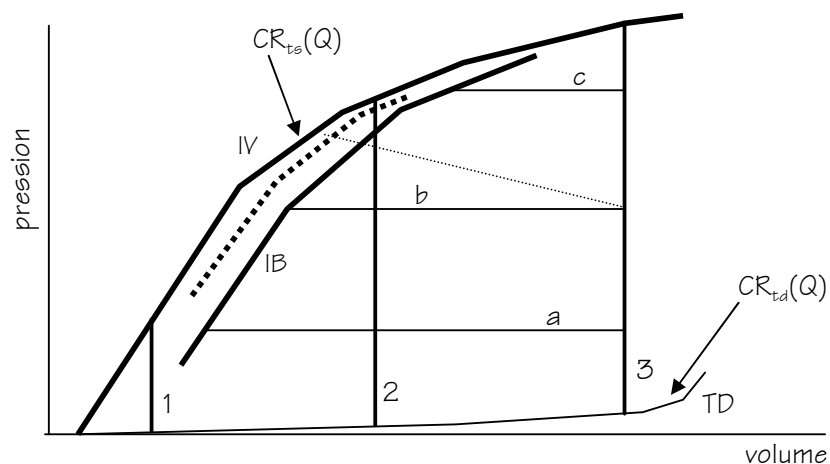


Figure 1.16 : Quelques résultats expérimentaux typiques idéalisés : Partant de la courbe télédiastolique (TD) on réalise trois battements isovolumiques (traits continus 1, 2, 3) qui se terminent sur la relation télésystolique isovolumique (IV). Partant du grand volume télédiastolique utilisé dans la contraction 3, on réalise alors des battements isobariques de pressions de plus en plus élevées (a,b,c) qui déterminent une relation télésystolique IB différente de IV. Enfin, des battements auxotoniques (l'un d'entre eux est illustré en pointillé) terminent sur une relation télésystolique intermédiaire entre IV et IB. Il en serait de même pour des battements physiologiques (non illustrés).

Tenir compte des non-linéarités des courbes de raideur télésystolique et télédiastolique est simple. Il suffit de supposer que l'élément CD est non-linéaire. Toutefois, tenir compte des différences de raideur télésystolique entre les battements isovolumétrique et les autres types de battements est plus compliqué. La première hypothèse examinée par

ces auteurs fut que, en plus des dépendances du temps et du volume exprimées par l'équation du modèle CD, le comportement ventriculaire lie en fait non pas deux mais trois variables : volume, pression et débit. En effet, la présence d'un débit est la différence majeure entre les battements isovolumétriques et les autres modes de contraction.

Cette hypothèse est cohérente avec l'existence, bien connue depuis longtemps, d'une relation caractéristique entre force et vitesse du muscle cardiaque (similaire à la relation hyperbolique de Hill typique du muscle squelettique mais moins bien déterminée que celle ci) [Sonnenblick *et al.*, 1970]. En effet, vu l'existence de cette relation, il doit aussi exister au niveau ventriculaire une relation caractéristique entre les variables de pression et débit qui résultent de l'action combinée des fibres myocardiques dans la paroi ventriculaire. Toutefois, vu la complication de l'architecture de la paroi, cette relation n'est sans doute pas simple. Les données recueillies par de nombreux expérimentateurs leur suggèrent alors qu'il était possible de caractériser le fonctionnement ventriculaire, non plus par un plan pression-volume comme celui utilisé précédemment mais par la relation tri-dimensionnelle représentée à la Fig. 1.17 [Sagawa *et al.*, 1988 ; Pouleur *et al.*, 1979].

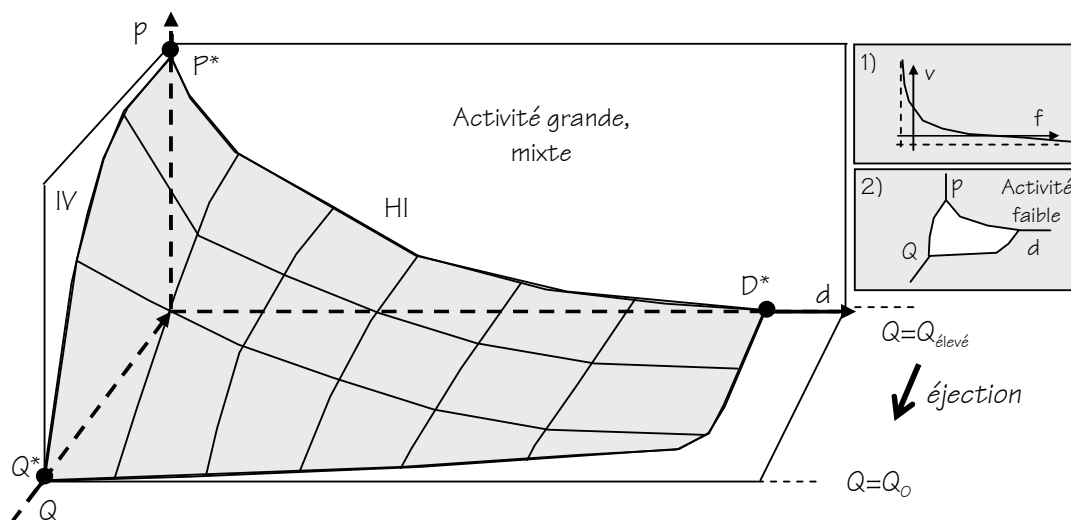


Figure 1.17 : Une surface volume (Q)-pression (p) – débit (d) approximant le comportement du ventricule en activité maximale lors de contractions isovolumétriques ($d=0$) et isobariques (d variable, non nul). (encart 1 : la relation force-vitesse hyperbolique à asymptotes décalées typique du muscle squelettique, encart 2 : la surface (Q, p, d) approximant le comportement du ventricule en état d'activité faible lors des débuts de contraction.)

On y voit un trièdre de coordonnées (volume (Q), pression (p), débit (d)). Les expérimentateurs portèrent dans ce trièdre les points (Q,d,p) d'activité maximale atteints par le ventricule lors de contractions isovolumétriques ($d=0$, ligne IV) et les points (Q,d,p) correspondants aux instants de début d'éjection (débit grand) lors de nombreuses contractions isobariques à Q et p différents²². Malgré les imperfections de ce type de diagramme (cf. Note de bas de page) et les imprécisions expérimentales, ces points définissent approximativement la surface indiquée en grisé. Notons que pour faciliter la visualisation, l'axe des volumes a été orienté de l'avant (petits volumes) vers l'arrière (grands volumes). A débit nul (isovolumiques), on retrouve dans le plan (p,Q) la courbe télésystolique isovolumique IV donnée précédemment. Dans un plan de d constant non nul, la surface de grande activité détermine une courbe similaire à la courbe IV mais devenant progressivement plus petite quand d augmente. Pour des plans situés à des valeurs constantes de débit, ces courbes télésystoliques deviennent de plus en plus petites. Il existe bien entendu un débit ventriculaire maximum atteint pour une valeur de pression obstacle nulle. Cette forme de surface est donc compatible avec l'observation faite précédemment de courbes télésystoliques d'autant plus faibles que le débit est grand (Fig. 1.16).

Dans le plan pression-débit correspondant au volume maximal représenté (le plan arrière du diagramme), on observe une relation non-linéaire inverse rappelant la relation force-vitesse hyperbolique à asymptotes décalées (encart 1) obtenue par Hill pour le muscle squelettique. Une contraction isovolumétrique ($d=0$) à ce volume engendre une forte pression et toutes les contractions isobariques commençant à ce volume et éjectant contre des pressions inférieures à la pression isovolumétrique présentent des débits de plus en plus grand et se plaçant sur une courbe d'allure approximativement hyperbolique. Le même type de relation est obtenu pour des volumes plus petits mais la courbe pression-débit observée est plus faible.

²² En se rappelant le modèle DC décrit précédemment et qui, malgré ses imperfections est toujours valable en première approximation, le lecteur se rendra compte de ce que le diagramme 3D ici décrit représente des contractions ayant atteint des niveaux d'activation tous élevés mais variables ; Lors de deux isobariques à des pressions différentes, les débits ne commencent pas au même degré d'activation. Il s'agit donc d'un diagramme d'activité « mixte » qui ne peut être utilisé tel quel comme données pour la construction d'un modèle mais simplement en indiquer les lignes générales de conception.

LeFèvre et Barreto [LeFèvre et Barreto, 1982] ont développé un modèle généralisé de compliance dynamique (modèle CDG) basé sur ces données. Pour ce faire, ils ont admis trois hypothèses de travail :

Hyp. 1 : Il est possible de définir un état d'activation du ventricule indépendamment de son mode de contraction et cet état, ne dépendant que du temps, peut se représenter par une courbe périodique $\alpha(t)$ variant entre 0 (repos) et 1 (activité maximale).

Hyp. 2 : Il est possible, sans en modifier fondamentalement la forme, de corriger le diagramme de la Fig. 1.17 pour que tous ses points représentent des états (Q,p,d) obtenus pour une activation maximale $\alpha=1$.

Hyp. 3 : Le diagramme (Q,p,d) correspondant à un état d'activation non maximal $\alpha < 1$ est simplement obtenu par la mise à l'échelle du diagramme de la Fig. 1.17 en supposant que ses trois points extrêmes (P^* , Q^* , D^*) ont des coordonnées proportionnelles à α . A titre d'exemple, l'encart 2 montre le diagramme obtenu pour une petite valeur de α correspondant à un début de contraction.

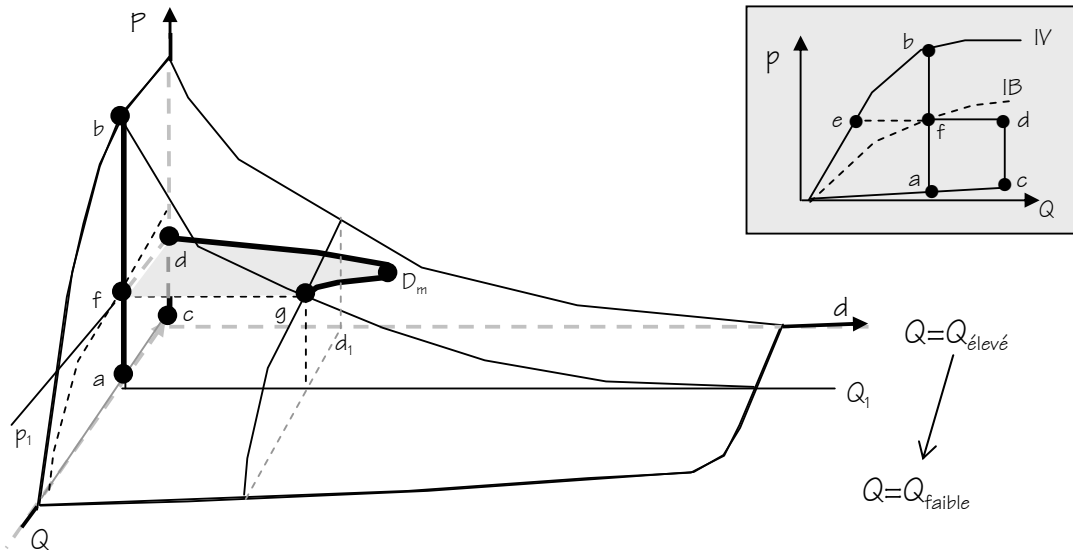


Fig. 1.18 : Représentation d'une isovolumétrique (a,b) et d'une isobarique terminant au même volume que l'isométrique (c,d,d₁,g) dans le trièdre (Q,p,d). En encart, le plan (p,Q) correspondant à ces deux contractions.

C'est l'étude par divers auteurs de la structure de ce modèle qui a suggéré les questions initiales sur lesquelles notre travail a démarré [Wijkstra et Boom, 1989]. Nous allons donc l'expliquer dans ses grandes lignes tout en référant le lecteur désirant plus de détail au rapport interne de la Moore School cité plus haut. Considérons une contraction isovolumétrique à volume Q_1 donné et une contraction isobarique démarrant à un volume plus élevé que Q_1 mais terminant à ce volume Q_1 .

Le plan pression-volume correspondant à ces deux contractions est donné dans l'encart de la Fig. 1.18. L'isovolumétrique part de la raideur télédiastolique (point a) pour atteindre la ligne IV de raideur télésystolique isovolumétrique (point b). L'isobarique part d'un volume plus élevé sur la ligne de raideur télédiastolique (point c) pour atteindre la pression d'éjection en d. Si le modèle **CD** décrit auparavant était valide, elle terminerait son éjection en e sur la courbe IV. Cependant, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la courbe de raideur télésystolique isobarique (IB) est en réalité inférieure à IV. Le point terminal de l'éjection est donc atteint sur IB en f. (note : l'écart entre IV et IB a été exagéré pour les besoins du dessin).

Le diagramme (Q,p,d) correspondant est donné par le panneau principal de la Fig. 1.18. Dans le plan (Q,p) on y retrouve le diagramme d'encart qui vient d'être discuté. En supplément, nous pouvons maintenant voir ce qui se passe du point de vue du débit. Pour l'isovolumétrique, rien ne change puisque le débit est nul. Le trajet suivi est donc (a,b). Pour l'isobarique, après la portion (cd) isovolumétrique, le débit est positif puisqu'il y a éjection. La suite du trajet tri-dimensionnel se fait donc dans un plan horizontal²³ correspondant à la pression d'éjection p_1 . Cette partie correspond au trajet (d, D_M ,g). Après une croissance rapide de d à D_M (débit maximal), le débit diminue et le point terminal de l'éjection, devant se trouver à volume Q_1 , pression p_1 et activité maximale ne peut être qu'en g. Le débit de fin d'éjection (juste avant la fermeture de la valve) n'est donc pas nul, il doit en effet

²³ Cette description est simplifiée : pendant l'éjection des pertes visqueuses et inertielles et des effets hémodynamiques non-linéaires font que la pression ventriculaire est toujours supérieure à p_1 . Le trajet réel est donc situé au dessus du plan $p=p_1$. Toutefois, nous supposons que ces effets sont petits et que le trajet (d D_M ,g) est proche de la réalité.

correspondre à la valeur d_1 . Remarquons que la projection du trajet (cdD_{Mg}) dans le plan (Q,p) est bien le trajet (cdf) précédemment décrit.

LeFèvre a donné en fait deux versions du modèle CDG : une version initiale (CDGI) reproduisant les phénomènes qui viennent d'être décrits et une version plus sophistiquée (que nous appellerons CDGD) tenant compte d'un phénomène de désactivation que nous détaillerons par la suite. Sur base des diagrammes qui viennent d'être discutés, il nous est maintenant possible de comprendre le modèle CDGI. Pour ce faire, nous avons reproduit à la Fig. 1.19 le plan pression débit correspondant à $Q=Q_1$ de la Fig. 1.18.

La relation pression-débit de type « Hill » est représentée par l'hyperbole d'asymptotes décalées par rapport aux axes (a_h = asymptote horizontale, a_v = asymptote verticale). La partie utile de cette courbe est située dans le quadrant positif. Elle est limitée sur l'axe des pressions par le point de pression maximale $P_{isovol}(Q, \alpha)$ atteint au volume Q et à débit nul, c'est à dire en conditions isovolumiques. Ce point $P_{isovol}(Q, \alpha=1)$ correspond au point b de la Fig. 1.18. cette relation hyperbolique est aussi limitée sur l'axe des débits par le point $D_{max}(Q, \alpha=1)$ donnant le débit maximal atteint à ce volume pour une pression développée nulle

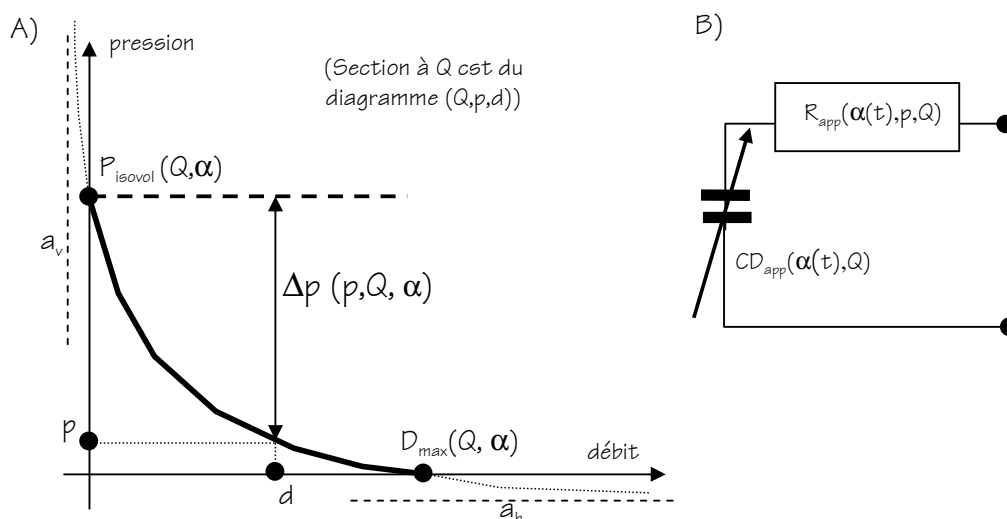


Figure 1.19: Panneau A : existence supposée dans un plan $Q=Q_1=cst$ d'une relation inverse en « hyperbole de Hill » liant pression et débit ventriculaires. Panneau B : un analogue électrique couplant le modèle CD et la relation de Hill du panneau A.

L'existence de cette courbe peut s'expliquer comme suit : en conditions isovolumiques, le ventricule peut exercer sa pression maximale $p_{\text{isovol}}(Q, \alpha)$ mais, lorsqu'il doit éjecter un débit d , il ne développe en fait qu'une partie p de cette pression maximale. Tout se passe donc comme si l'existence du débit d lui faisait perdre une pression ΔP qui, au volume utilisé, est une fonction hyperbolique du débit ou de la pression selon la façon dont on l'exprime algébriquement. Nous choisirons de la représenter par $\Delta P(p, Q, \alpha)$.

L'analogie électrique correspondant à cette explication est donnée au panneau B. On y voit une compliance dynamique apparente CD_{app} similaire à celle précédemment décrite²⁴. Toutefois, pour représenter l'allure non-linéaire des courbes télésystolique et télédiastolique des figures précédentes ainsi que celles de toutes les relations isochronales intermédiaires, on suppose cette compliance non seulement dynamique mais aussi non linéaire et dépendante de Q . Cet élément devient donc $CD_{\text{app}}(\alpha(t), Q)$.

Appelant $CR_{\text{ts}}(Q)$ et $CR_{\text{td}}(Q)$ les courbes de raideur télésystolique et télédiastolique dessinées à la Fig. 1.16, on peut par exemple définir $CD_{\text{app}}(\alpha(t), Q)$ par l'équation

$$p = \alpha(t)[CR_{\text{ts}}(Q)] + (1 - \alpha(t))[CR_{\text{td}}(Q)] \quad (1.3)$$

où $\alpha(t)$ est une fonction périodique décrivant, comme pour le modèle CD, le passage de l'état du repos ($\alpha=0$) à l'état actif ($\alpha=1$). Cette équation reliant p , Q et t décrit bien une compliance dynamique non linéaire. Elle représente un faisceau de courbes paramétré par α ou t et qui n'est plus linéaire comme pour le modèle **CD** mais oscille entre les relations télédiastolique $CR_{\text{td}}(Q)$ et télésystolique $CR_{\text{ts}}(Q)$.

²⁴ L'indice « app » signifie « apparent », nous verrons en effet plus loin que la compliance dynamique CD_{app} ainsi que la résistance variable R_{app} introduite dans le prochain paragraphe sont des éléments abstraits et virtuels ne représentant les caractéristiques « réelles », physiquement mesurables, d'aucun mécanisme concret du ventricule. Le modèle GDC joue en effet par rapport au ventricule un rôle similaire à celui joué en électricité par l'équivalent de Thévenin d'une batterie. Ni la source ni la résistance interne de cet équivalent n'ont d'existence physique, elles ne font que décomposer en éléments faciles à traiter conceptuellement la caractéristique globale de la batterie qui seule a un sens physique réel. Il en est de même pour nos éléments DC_{app} et R_{app} . Le modèle du panneau b de la Fig. 1.19 est donc un « équivalent de Thévenin non-linéaire et dépendant du temps » représentant l'ensemble des mécanismes contractiles du ventricule. Sa seule différence par rapport à un équivalent de Thévenin classique est que, P_{isovol} dépendant de t et Q , nous avons pu expliciter la source de pression classique d'un équivalent par une compliance dynamique.

Cet élément CD_{app} est connecté à une résistance non-linéaire « apparente » $R_{app}(\alpha(t), Q, p)$. L'élément résistif R_{app} représente la baisse de pression Δp discutée ci-dessus. Appelant donc Δp la chute de pression aux bornes de R_{app} , nous pouvons, d'après la Fig. 1.17, définir cet élément par l'équation :

$$\Delta p = R_{app}(\alpha(t), Q, p) d \quad (1.4)$$

où $R_{app}(\alpha(t), Q, p)$ est facile à calculer d'après l'équation de l'hyperbole de Hill. Ce modèle rend bien compte du comportement ventriculaire décrit par le panneau A. En effet, si le débit (courant dans R est nul, on observe à ses bornes la tension (pression) fournie par CD c'est à dire P_{isovol} . L'élément R_{app} assure alors la chute de pression causée par le débit d . Remarquons que les deux éléments CD et R_{app} sont tous deux dépendants du temps et non linéaires.

Le modèle CD_{app} - R_{app} qui vient d'être décrit ne représente qu'une partie du modèle CDGI. En effet, la fibre musculaire normale est un peu plus complexe que ce que nous en avons dit jusqu'ici. Nous en donnons une représentation simplifiée au panneau A de la figure 1.20.

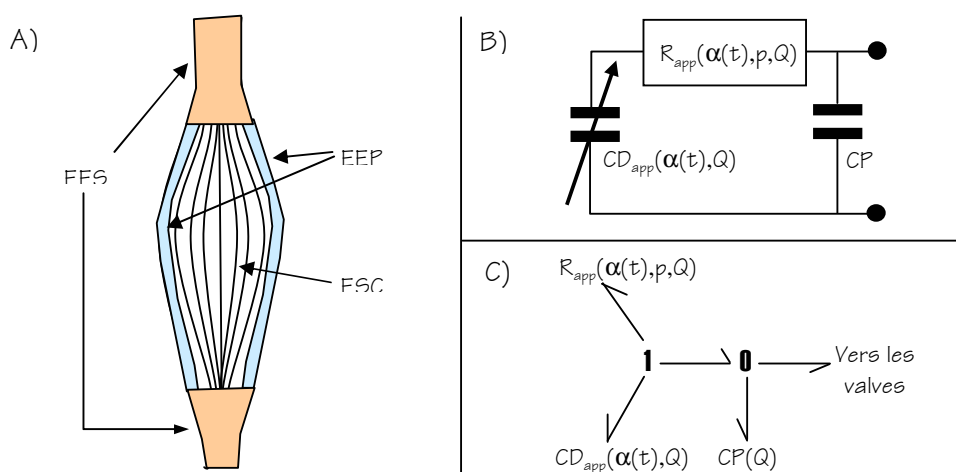


Figure. 1.20 : A) Une représentation simplifiée d'une fibre myocardique montrant la présence « globalisée » des éléments sarcomériques contractiles (ESC), des éléments élastiques en parallèle avec les sarcomères (EEP) et des éléments élastiques en série avec les sarcomères (EES). B) L'analogie électrique du modèle CDGI complet. C) représentation Bond Graph du modèle CDGI.

Les nombreux sarcomères composant une fibre musculaire sont connectés essentiellement (mais pas uniquement) en série. Nous les représentons par un élément sarcomérique contractile ESC équivalent à leur ensemble. La fibre comprend aussi de nombreux éléments élastiques, formés de fibres d'élastine et de fibrine, situés essentiellement en parallèle avec les sarcomères. Nous les représentons par un élément élastique parallèle (EEP) équivalent à leur ensemble. C'est en fait la combinaison ESC+EEP qui est représentée par la combinaison $CD_{app} - R_{app}$ du modèle de la Fig. 1.19-B. L'élément CD_{app} représente la compliance des éléments parallèles par la relation de raideur télédiastolique (compliance au repos) et le développement de pression dû aux sarcomères en activation par les isochrones aboutissant à la relation de raideur télédiastolique. L'élément R_{app} tient compte de l'influence de la vitesse de contraction, reflétée par le débit, sur le développement de force.

En plus des composants qui viennent d'être décrits, une fibre comporte également des éléments élastiques en série se composant essentiellement des tendons qui l'attachent aux fibres connectées longitudinalement à ses extrémités pour former des anneaux circonférentiels autour du ventricule. Nous représentons ces éléments par un élément élastique série (EES) dont l'influence sur la fibre n'a pas été modélisée jusqu'ici. Un élément élastique en mécanique correspond à une compliance en hydraulique. Une connection série en mécanique correspond à une connexion parallèle en hydraulique. Pour tenir compte de EES, nous ajoutons donc au modèle de la Fig. 1.19-B un second condensateur CP connecté en parallèle avec l'ensemble $CD_{app}-R_{app}$. Les mesures expérimentales ont montré que l'élément EES est non-linéaire en fonction de sa longueur. De plus il est assez raide (de 10 à 20 fois plus que EEP). La compliance CP est donc assez faible et fonction de Q. Le modèle CDGI complet est donc celui de la Fig. 1.20-B. Sa représentation Bond Graph est donnée au panneau c.

Remarquons que malgré sa faible valeur, l'élément CP ne peut être négligé car il joue un rôle conceptuel important et entraîne des conséquences énergétiques non-négligeables. Considérons en effet une contraction isovolumétrique. Si le ventricule est représenté par le modèle de la Fig. 1.19-B ne tenant pas compte de CP, la constance du volume ventriculaire

entraîne automatiquement la constance du volume contenu dans l'élément CD_{app} puisque le débit d à travers R_{app} est nul. L'élément CD_{app} se comporte donc de façon isovolumétrique et la pression (tension) à ses bornes est égale à la pression développée par le ventricule lors de cette contraction isovolumétrique. Il n'en est plus ainsi pour le modèle CDGI complet.

Considérons en effet, la fibre de la Fig. 1.20-A et supposons que nous la fassions se contracter de façon isométrique (longueur totale constante). L'élément ESC, lors du développement de sa raideur, tire sur l'élément EES qu'il allonge en se raccourcissant lui-même. Cette contraction est donc globalement isométrique mais elle ne l'est plus au niveau interne de la fibre puisque ESC s'est raccourci exerçant un travail qui, vu la raideur de EES, est loin d'être négligeable.

Il en est de même au niveau du modèle CDGI, un battement isovolumétrique maintient le volume total du ventricule constant. La somme des volumes compris dans les deux compliances CD_{app} et CP est constante mais CD_{app} se vide dans CP à travers R_{app} . Il y a donc un débit interne au modèle malgré l'absence de débit externe. En conséquence, la pression isovolumétrique mesurée est représentée par la tension aux bornes de CP et non par celle aux bornes de CD_{app} qui lui est supérieure vu la chute de tension dans R_{app} . La pression aux bornes de CD_{app} ne représente donc plus une grandeur expérimentalement mesurable.

Pour en terminer avec le modèle CDGI, il nous reste à insister sur le caractère « apparent » ou abstrait des éléments CD_{app} et R_{app} . Nous venons de voir que CD_{app} représente, non pas une pression réelle, mais la limite supérieure de pression qui peut être générée en condition isovolumétrique et ne serait atteinte que pour un élément CP infiniment raide. De même, R_{app} ne représente pas une perte de pression physiquement mesurable. S'il en était ainsi, étant liée au débit, cette perte de pression serait due à un effet visqueux et serait transformée en chaleur. Les mesures thermiques réalisées sur ventricule montrent que tel n'est pas le cas. La chute de pression aux bornes de R_{app} ne représente que l'écart entre la valeur maximale irréalisable de pression aux bornes de CD_{app} et la pression effectivement atteinte à la sortie du ventricule. En conséquence, ni l'énergie nécessaire à la montée de pression aux bornes de CD_{app} ni la puissance traversant R_{app} ne doivent être effectivement

fournies par l'ATP nécessaire à la contraction. Seule l'énergie correspondant à la pression et au débit externe du modèle CDGI doit être fournie.

Ceci termine notre présentation du modèle CDGI. Le rapport de la Moore School que nous avons cité précédemment en donne de nombreuses simulations et montre qu'il donne une bonne première approximation du comportement du ventricule dans la gamme de pression, volume, débit et rythme envisagée au début de ce chapitre. Nous y renvoyons le lecteur pour plus de détails. Toutefois, à peine mis au point, ce modèle fut modifié. En effet de nouvelles expériences apparurent qui montrèrent que la différence de pression existant entre le maximum idéal isovolumétrique et la pression réellement engendrée n'était que partiellement représentée par l'élément R_{app} . Un mécanisme supplémentaire dit de «désactivation» était à l'oeuvre et du être incorporé au modèle qui devint alors le CDGD (compliance dynamique généralisée avec désactivation).

Ces expériences furent réalisées initialement par Hunter, Noordergraaf, Janicki et Weber [*Hunter et al.*, 1983] et développées ensuite par d'autres groupes [*Wijkstra et Boom*, 1989 ; *Vaartjes et Boom*, 1987]. Elles visaient à mieux caractériser l'influence du débit ventriculaire sur la pression engendrée et à séparer celle-ci d'influences simultanées du volume. En effet, tout débit change le volume du ventricule. On peut donc se demander si les modifications de pression observées sont dues au débit instantané (effet résistif apparent) ou à la modification de volume résultant de ce débit intégré sur un petit intervalle de temps (effet de type compliance apparente).

Pour répondre à cette question, les auteurs précités mirent au point une préparation isovolumétrique modifiée (voir Fig.1.9). Le ventricule y est isolé comme auparavant et soumis à des conditions d'obstacles isovolumétriques. Cependant, une seringue est placée tout près de la valve aortique et son piston est contrôlé par un moteur pas à pas lui même contrôlé par ordinateur. Si le piston est immobile, le battement résultant est isovolumétrique.

Toutefois, en déplaçant le piston pendant la contraction, on peut créer un débit imposé. La Fig. 1.21 (panneau a) illustre cette préparation et le panneau b en donne quelques résultats expérimentaux issus des travaux de Boom, Vaartjes et Wijkstra cités ci-dessus.

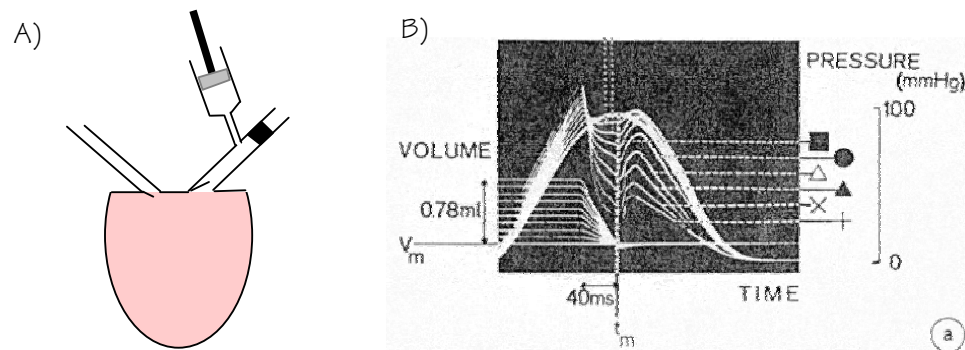


Figure 1.21 : Panneau A : Schéma de la préparation permettant le contrôle d'une impulsion de débit par une seringue insérée avant un bouchon placé dans l'aorte. Panneau B : Des signaux temporels typiques d'une expérience de « quick release » tirés du travail de [Vaartjes et Boom, 1987]

On voit une série de tracés donnant l'allure imposée des variations temporelles du volume lors d'une série de battements partant de divers volumes initiaux, démarrant par une phase isovolumétrique et soumis à des impulsions rectangulaires de débit (retrait de la seringue) d'une durée de 40 msec et dont l'amplitude est choisie en fonction du volume initial pour que les volumes finaux soient tous identiques. L'horizontale du bas donne un tracé isovolumétrique correspondant à ce volume minimal.

Les signaux de pression correspondants sont donnés au-dessus des signaux de volume. Le tracé régulier en courbe en cloche donne le développement de la pression lors du battement isovolumétrique à volume minimal. Partant de celui ci, on voit alors une série de tracés s'en écartant de plus en plus et correspondant à des volumes initiaux et donc à des impulsions de débit de plus en plus grandes. Chacun de ces tracés de pression avec débit commence par une phase isovolumétrique d'autant plus élevée que le volume est plus grand. Lors du débit, la pression chute brutalement et lorsque le débit s'achève, le ventricule re-développe sa pression mais ne rejoint jamais le niveau de pression isovolumétrique correspondant au volume auquel il se trouve (ce niveau serait celui de la courbe en cloche).

La chute de pression pendant l'impulsion de débit peut correspondre, au moins en partie, à un effet résistif apparent comme ceux mentionnés auparavant (R_{app}). Toutefois, cette perte n'est pas strictement proportionnelle au débit. De plus, cette perte peut se combiner avec une modification de pression ne dépendant pas explicitement du débit instantané mais bien de son intégrale. L'existence de cet effet est en effet prouvée par l'allure du re-développement de pression lorsque l'impulsion de débit est terminée. Si l'effet résistif était le seul présent, le débit étant devenu nul, nous devrions observer le raccord rapide de la pression en re-développement avec la courbe en cloche correspondant au tracé isovolumétrique à volume minimal. Or ce n'est pas le cas. Il y a un déficit de pression d'autant plus grand que l'intégrale du débit pendant l'impulsion (changement de volume) a été grande. Tout se passe comme si l'activation maximale (valeur maximale de raideur de l'élément CD_{app}) était affectée par le changement de volume.

La figure 1.22 présente ces mêmes données sous d'autres aspects. Au panneau A on voit une expérience consistant en un premier battement isovolumétrique à un volume Q élevé. Un second battement le suit. Il démarre de façon isovolumétrique identique au premier battement. Toutefois à l'instant appelé « T soustraction », la seringue soutire un volume ΔQ imposé à une vitesse imposée, le battement se continue alors de façon isovolumétrique au volume $Q-\Delta Q$. On voit que la pression chute pendant le débit (effet résistif). Ensuite, elle ne rejoint bien sur pas le niveau de pression isovolumétrique correspondant au grand volume Q (point A) mais, ce qui est surprenant et fut révélé par ces expériences, c'est qu'elle ne rejoint pas non plus le niveau de pression isovolumétrique correspondant au volume $Q-\Delta Q$ (point B) mais un niveau plus bas (point C). Cet effet est appelé « désactivation due au changement de volume ». Son amplitude est une fonction compliquée de l'instant auquel le débit a eu lieu et de l'amplitude totale de ce débit.

Le panneau B reproduit ces résultats dans un plan pression-volume. On y suppose données les droites de raideur systolique et diastolique du ventricule. Le battement isovolumétrique à grand volume est une verticale joignant ces deux droites de raideurs à l'abscisse Q . Le battement isovolumétrique à petit volume est lui aussi une verticale et rejoint ces deux raideurs à l'abscisse $Q-\Delta Q$. Le battement avec soustraction commence par

une portion de l'isovolumétrique à grand volume. En U, le seringue commence son action et le volume diminue. Si le modèle CD était strictement valide (ni effet R ni effet de désactivation n'étant pris en compte), ce battement rejoindrait l'isovolumétrique de petit volume en V et ensuite re-développerait sa pression sur cette isovolumétrique de petit volume jusqu'en B. Si au modèle CD nous ajoutons un effet résistif sans désactivation, il entraîne une perte de pression UW pendant le débit mais ensuite rejoint également le point B (pas de désactivation). Or le trajet réel est donné par UWC. Nous voyons donc très clairement la présence simultanée de l'effet R (trajet UW) et de la désactivation (différence CB).

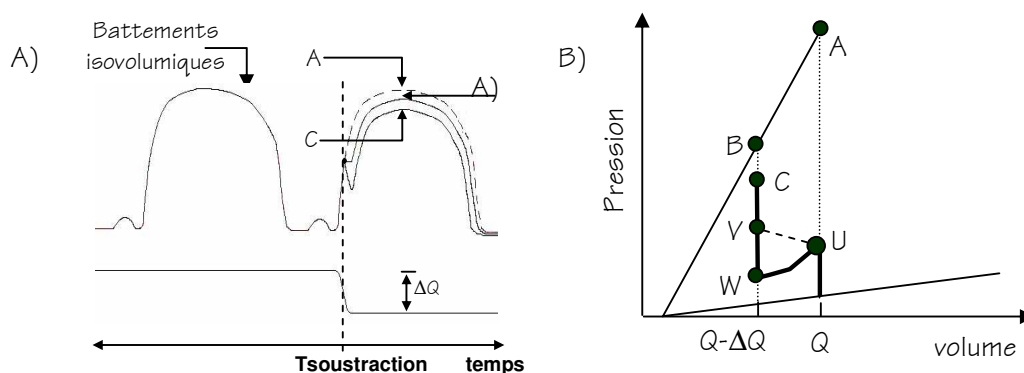


Figure 1.22 : Panneau A : pression enregistrée lors d'un battement isovolumétrique suivi d'un battement avec soustraction de volume. Panneau B : représentation des résultats du panneau A dans un plan pression-volume.

Afin de prendre en compte cette désactivation, LeFèvre et al [LeFèvre et al., 1985] ont introduit dans le modèle CDGI une modulation de l'élément CD par l'intégrale du débit. Cette modulation est représentée à la figure 1.23 (panneau A : analogue électrique ; panneau B : bond graph équivalent) par la boîte MOD mesurant et intégrant le débit sortant du modèle de coeur et appliquant un opérateur ODA²⁵ à cette mesure pour calculer une valeur de désactivation qui à tout instant vient diminuer l'activation maximale de l'élément CD changeant ainsi la raideur maximale effective en fonction du volume déjà éjecté dans un battement. Utilisant des données expérimentales de Hunter et de Vaartjes, ces auteurs ont établi la forme détaillée de l'opérateur ODA. Le lecteur désirant plus de détails peut se référer au travail de thèse de Tavernier [Tavernier, 1985]. Ici, nous nous bornerons à

remarquer que cette forme est purement phénoménologique et très compliquée. Il nous a semblé que cela montrait bien que le modèle CDG avait atteint les limites de son domaine d'utilité et c'est ce qui a justifié l'élaboration dans les deux chapitres qui suivent d'un modèle plus simple²⁶ et reproduisant le même ensemble de résultats mais dont les mécanismes et paramètres possèdent plus de signification physique et physiologique.

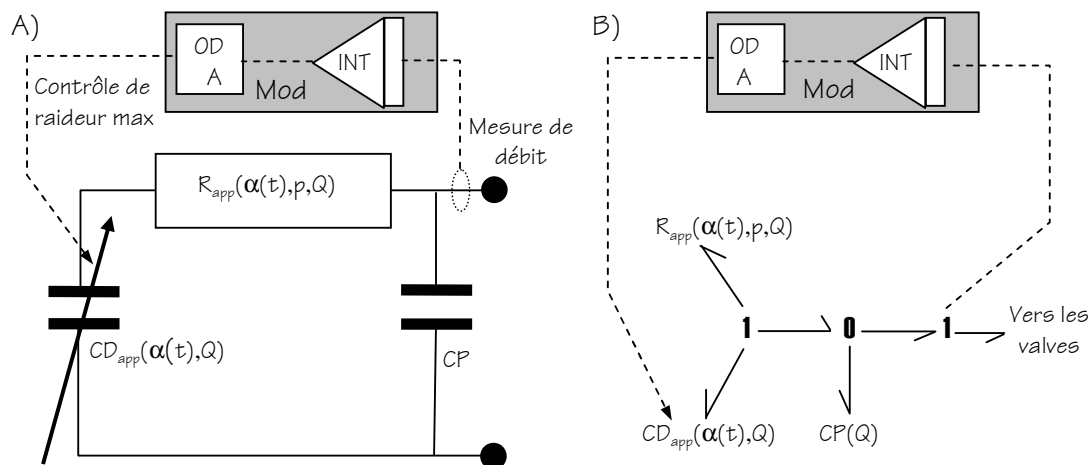


Figure 1.23 : Panneau A : analogue électrique du modèle CDG avec désactivation. Panneau B : représentation bond graph du modèle du panneau A.

1.5 CONCLUSIONS

Le but de ce premier chapitre est d'introduire notre sujet : l'obtention d'un modèle de la dynamique mécano-chimique du ventricule gauche dont le niveau de complexité est adapté à l'emploi pour des applications dans l'enseignement médical et pour son insertion dans un modèle de la boucle cardiovasculaire complète.

Dans les sections 1.1 et 1.2, après une introduction à la modélisation en général, nous introduisons la notion de modèles « en boîtes grises », couplant des sous-modèles situés à

²⁵ ODA est différentiel et algébrique ; il est non linéaire et recalé à 0 à chaque battement, Sa forme fonctionnelle est compliquée et purement phénoménologique.

²⁶ Nous mesurons ici la simplicité en nombres de paramètres non déterminés directement par des mesures expérimentales.

divers niveaux de complexité allant de phénoménologique à mécaniste. Nous expliquons pourquoi cette approche est adaptée à nos buts : elle nous permet d'adapter des approches à paramètres localisés et d'éviter l'emploi des modèles à dérivées partielles ou à éléments finis qui sont trop lourds. Nous introduisons alors nos deux principales hypothèses de travail :

1.- L'emploi de la méthode des bond graphs est bien adaptée aux problèmes multi énergétiques.

2.- L'emploi d'un modèle mécano-chimique à couplage bidirectionnel, multi échelle et énergétiquement cohérent issu des travaux antérieurs et que nous développerons tout au long des chapitres ultérieurs.

Dans la section 1.3 ou nous commençons par donner un bref résumé des notions physiologiques nécessaires à la compréhension de notre modèle (anatomie du ventricule, cycle des pressions et volumes, mécanismes moléculaires de la contraction, hémodynamique ventriculaire, fonction pompe).

Vient alors une description détaillée (1.4.1) de la préparation expérimentale de ventricule gauche isolé dont sont issus la plupart des résultats expérimentaux sur lesquels nous basons notre étude. Nous décrivons ensuite ces expériences : contractions isovolumiques, isobariques, auxotoniques et physiologiques en insistant sur leur présentation dans un plan pression-volume et sur la notion de relation pression-volume téléstolique et télédiastolique dont nous faisons l'historique. Ceci nous permet d'introduire à la section 1.4.2 un modèle conceptuel simple (le modèle **CD** de compliance dynamique) qui nous sert de point de départ.

La notion principale introduite par ce modèle est que l'élastance ventriculaire est périodiquement variable pendant la contraction et résulte de la création et de la destruction périodique de nombreux liens élastiques dans la paroi.

Le modèle **CD** représente bien les résultats expérimentaux pré-cités dans des gammes de basse pression, bas débit, petit volume et rythme cardiaque faible mais nous

montrons dans la section 1.4.5 qu'il n'est plus suffisant en dehors de ces gammes de variations. Nous introduisons alors un modèle **CD** généralisé qui en plus du développement de raideur montre deux effets supplémentaires : des pertes instantanées de contractilité (nombres d'éléments élastiques créés) dépendant de la vitesse musculaire et des phénomènes de désactivation après un débit.

Nous terminons ce chapitre en donnant une discussion de la complexité des modèles obtenus : le modèle **CD** est évidemment très simple et très intuitif, mais ne couvre pas la gamme des résultats à expliquer.

Le modèle **CDG** reproduit bien l'ensemble des résultats considérés mais, étant très compliqué et purement phénoménologique, il ne les explique pas et est inadapté à notre usage. C'est ce qui justifie l'élaboration progressive de notre modèle dans les deux chapitres qui suivent.

Nous voulons dans ces chapitres construire un modèle qui reproduit qualitativement les résultats expérimentaux aussi bien que le modèle CDG mais les explique sur base de mécanismes physico-chimiques simplifiés. La discussion des modèles « en boîtes grises » (sections 1.1 et 1.2) que nous donnons est plus approfondie que ce qui est généralement présenté dans la littérature. Remarquons aussi que notre discussion du modèle CDG est nouvelle.

CHAPITRE 2

UN MODÈLE BOND GRAPH SIMPLE DE L'HEMODYNAMIQUE ET DE LA MÉCANO-CHIMIE DU VENTRICULE

*"You can't reason with your heart; it has its own laws, and thumps about things which the intellect scorns".
- Mark Twain dans "A Connecticut Yankee in King Arthur's Court" -*

2.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons conclu au chapitre précédent, afin de développer un modèle à boîte grise du modèle à compliance dynamique, nous devons *représenter en termes aussi simples que possible* le mécanisme régissant la variation de compliance qui est à la base des modèles DC et GDC. Il est clair que, pour ce faire, nous devons modéliser les réactions chimiques périodiques d'attachement-détachement faisant interagir ATP, calcium, troponine, actine et myosine. Nous devons aussi représenter la façon dont ces réactions génèrent une quantité périodiquement variable d'énergie potentielle élastique dans la paroi ventriculaire et la transformation de cette énergie mécanique en énergie hydraulique dans la masse sanguine.

Du point de vue des bond graphs, la modélisation approximative de ces processus ne demande bien souvent que l'application de notions classiques allant de la représentation des réactions chimiques à celles de l'hydraulique non-linéaire à paramètres localisés. Toutefois,

un aspect de cette suite de transformations est fondamentalement différent de ce qui est habituellement étudié par les spécialistes des bond graphs : le couplage étroit entre variables mécaniques et variables chimiques dans des équations constitutives liant les deux domaines.

Le couplage entre le domaine chimique et un autre domaine énergétique (mécanique, électrique, hydraulique, osmotique, etc.) est fondamental en physiologie cellulaire mais est très peu étudié dans les applications technologiques et donc dans les bond graphs. Le développement explosif des biotechnologies constaté actuellement lui donnera de plus en plus d'importance [Paynter, 1993]. Le chapitre qui va suivre est donc basé sur une étude entreprise par LeFèvre [LeFèvre, 1991] en 1990 dans le double but d'améliorer les modèles GDC dans la direction «boîtes grises» et de montrer sur un exemple concret, que ces problèmes de couplage non-classiques se traitaient parfaitement en bond graphs. Ce travail fut détaillé dans les références [LeFèvre, 1995 ; LeFèvre et al., 1999]. Toutefois, ces publications ne faisaient que donner les bases du modèle sans en fournir de test détaillé. Lors de notre travail, nous avons bien sûr commencé par le ré-implémenter et le tester de façon approfondie. Ceci a révélé divers problèmes que nous avons dû résoudre en le changeant et en le généralisant sans en modifier l'esprit de simplicité maximale. Nos tests ont aussi suggéré des pistes de développement que nous suivrons dans les chapitres suivants. Le modèle présenté dans ce chapitre n'est donc pas le modèle initial de LeFèvre mais celui qui résulte de nos modifications.

2.2 UN BOND GRAPH A MOT DU VENTRICULE GAUCHE ISOLE

Nous rappelons à la Fig. 2.1 la vue schématique de la préparation de ventricule isolé décrite au chap 1. On y a représenté le ventricule de façon simplifiée par un cylindre connecté à un réservoir de remplissage à pression constante (précharge) et à un obstacle ou postcharge qui peut être soit isovolumique, soit isobarique, soit physiologique. Le ventricule lui-même reçoit son débit nutritif coronaire d'un chien donneur qui reçoit le retour de sang déchargé d'oxygène venant du myocarde isolé après passage dans les coronaires. Nous avons représenté le ventricule comme formé de fibres musculaires (les petits rectangles) qui sont supposées toutes synchrones, identiques et se contractant selon la circonférence du

ventricule. L'encart inférieur rappelle le principe de contraction du muscle : une grande quantité de ponts actine-myosine est entièrement détachée au repos (à gauche) et sous l'action du calcium et de l'ATP, ces ponts passent dans un état attaché par une réaction d'attachement dont le paramètre cinétique est k_a . Ces ponts se détachent alors en relaxation par une réaction inverse de paramètre cinétique k_d . Rappelons que cette vue cinétique est très approchée et ne prend en compte que les nombres globaux de ponts attachés ou détachés à tout instant. Chaque pont peut se s'attacher ou se détacher plusieurs fois lors d'un cycle.

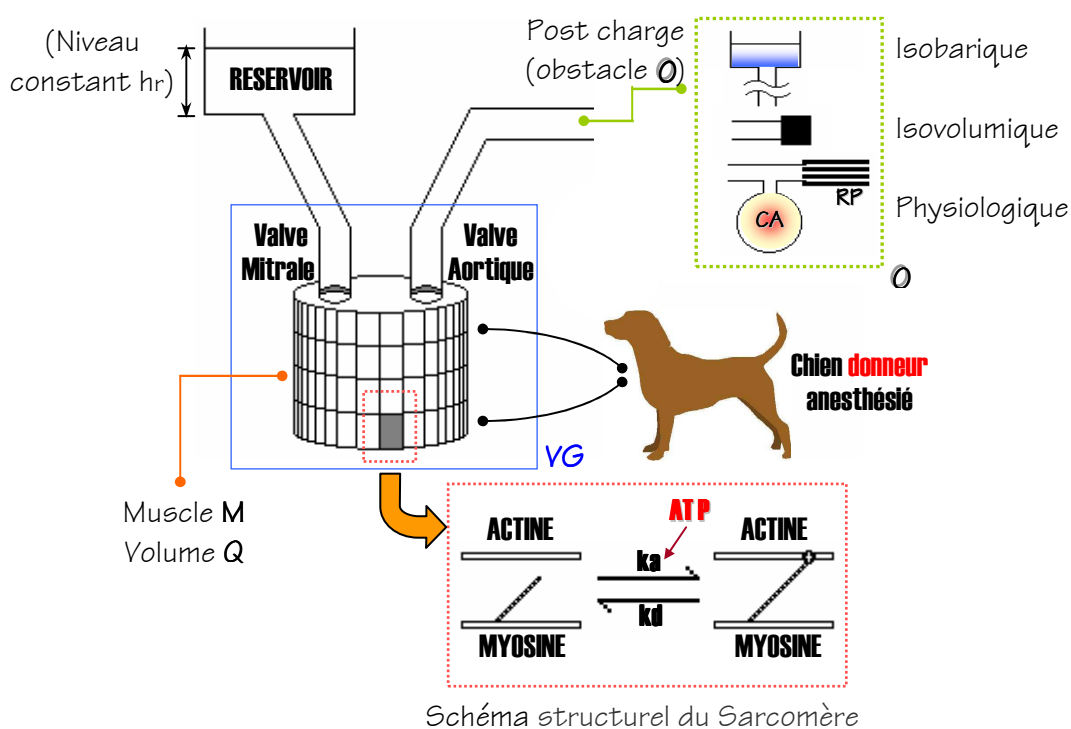


Figure 2.1 : Vue schématisée d'une préparation de ventricule gauche isolé basée sur la préparation expérimentale décrite au chapitre 1.

Le bond graph à mots donné dans la figure 2.2 représente ces processus. On y voit le système de remplissage ou réservoir (source d'effort = basse pression p_R) connecté par la valve mitrale à une boîte représentant l'énergie de la masse sanguine (boîte VG). Cette boîte est connectée à l'obstacle d'éjection (système à haute pression O) par la valve aortique. L'obstacle O est soit une source de pression pratiquement infinie (par ex. 1000 mmHg) simulant le bouchon, soit une source de pression élevée (de 40 à 300 mmHG) simulant l'obstacle isobarique, soit une connexion par une jonction O de deux éléments R et C

(obstacle physiologique) de valeurs choisies pour approximer la résistance et la capacitance de l'aorte et de son réseau périphérique.

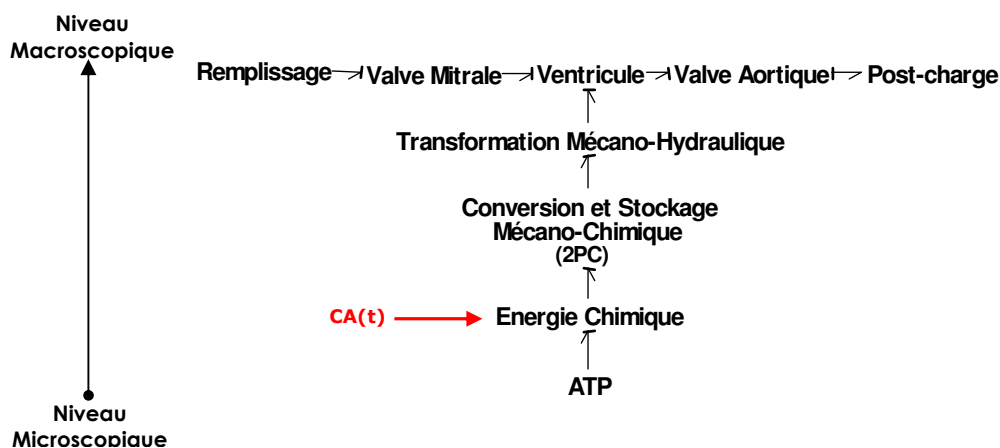


Figure 2.2 Bond graph à mots représentant les processus énergétiques à l'œuvre à la figure 2.1

La « masse sanguine » reçoit son énergie hydraulique par un mécanisme de transformation multi domaine qui est schématisé dans la partie inférieure du BG à mots.

Dans le modèle décrit ici, nous ignorons le métabolisme énergétique et nous supposons donc qu'une entrée supposée connue et suffisante d'ATP fournit l'énergie nécessaire à la réaction d'attachement-détachement à la boîte dite « énergie chimique ». Cette boîte est commandée par un signal périodique (concentration de calcium $CA(t)$ dans le myocarde) qui module les constantes cinétiques d'attachement-détachement. Un modèle détaillé des mécanismes déterminant l'allure périodique du calcium interne au myocarde est développé par nos collègues de l'ESIEE dans le cadre de notre projet ECOS commun. Nous ne les détaillerons donc pas ici et, pour nous, la concentration de calcium libre à l'intérieur de la cellule cardiaque sera simplement une entrée temporelle connue [Hamam *et al.*, 2000 ; Hamam *et al.*, 2001]. L'énergie chimique est alors transformée en énergie mécanique sous forme élastique par augmentation de raideur de la paroi. Ceci s'opère dans la boîte de « Conversion et de stockage mécano-chimique ». La partie mécanique de ce stockage représente en fait la tension dans la paroi du ventricule due à cette raideur et place donc le volume de sang Q présent dans le ventricule sous une pression P_{VG} croissante. Ceci est représenté par la boîte de transformation d'énergie mécanique en énergie hydraulique. Cette

énergie hydraulique est alors communiquée à la masse sanguine décrite plus haut et communiquée à la ligne hydraulique formée par les parties "remplissage, valves, obstacle".

Les parties hydrauliques de ce modèle sont identiques à celles décrites plus haut pour le modèle **DC**, nous n'y reviendrons donc plus. Le modèle de la réaction d'attachement-détachement est assez simple et sera décrit brièvement. Les deux parties novatrices de ce modèle sont les transformations d'énergie de mécanique à hydraulique et de chimie à mécanique qui seront détaillées dans la suite. Au préalable, nous allons toutefois discuter des données expérimentales qui serviront à tester notre modèle. Tous les processus décrits dans ce paragraphe, sont représentés dans le « Bond Graph à mots » à la figure 2.2.

2.3 BASE DE RESULTATS EXPERIMENTAUX IDEALISES

Depuis 1960, beaucoup de chercheurs ont étudié des préparations similaires à celle décrite au chapitre précédent. Comme il est souvent de règle en biologie, leurs résultats sont très différents. En effet, les techniques chirurgicales et expérimentales ont progressé et sont de toute façon différentes de groupe à groupe.

De plus ils utilisent souvent des espèces animales différentes et des protocoles d'expérimentation peu compatibles. Enfin, même au sein d'une espèce et dans les mêmes conditions, la variabilité inter-individuelle est grande. Dans ces conditions, il semble judicieux de n'étudier que des résultats moyennés et idéalisés excluant les erreurs et sources de variation les plus grandes et se concentrant de façon semi-qualitative sur une synthèse des grandes tendances communes à la majorité des expérimentateurs [*Sagawa, K, 1989 ; Wijkstra et Boom, 1989*]. Sur base de l'étude de la littérature expérimentale détaillée en fin de chapitre précédent, nous avons donc dégagé une série de comportements ventriculaires idéalisés que nous allons maintenant présenter et qui formera notre base initiale de validation.

2.3.1 RESULTATS EXPERIMENTAUX IDEALISES A DEBIT FAIBLE OU MOYEN

Considérons tout d'abord des battements où le cœur n'éjecte pas trop (volume télédiastolique faible ou moyen, pression d'obstacle pas trop basse, rythme cardiaque bas ou moyen). La figure 2.3 présente un plan pression-volume (P_{VG} , Q_{VG}). Quels que soient sa pression et son volume, le VG y est représenté à tout instant par un point caractéristique. La position exacte de ce point dépend des conditions de remplissage et d'éjection tout autant que du fonctionnement ventriculaire. Toutefois, indépendamment du remplissage et de l'éjection, il existe, comme nous l'avons vu, des régularités remarquables ne dépendant que du ventricule. Tout d'abord, rappelons que lors des phases passives de repos, le VG, quel que soit son volume, est représenté par un point (P_{VG} , Q_{VG}) situé dans une zone de raideur (ou d'élastance faible) dénotée E_r ($r = \text{repos}$). Cette zone est étroite et proche d'une courbe moyenne que nous appellerons E_r . En se limitant à la fenêtre P_{VG}, Q_{VG} encadrée, cette courbe est approximativement linéaire.

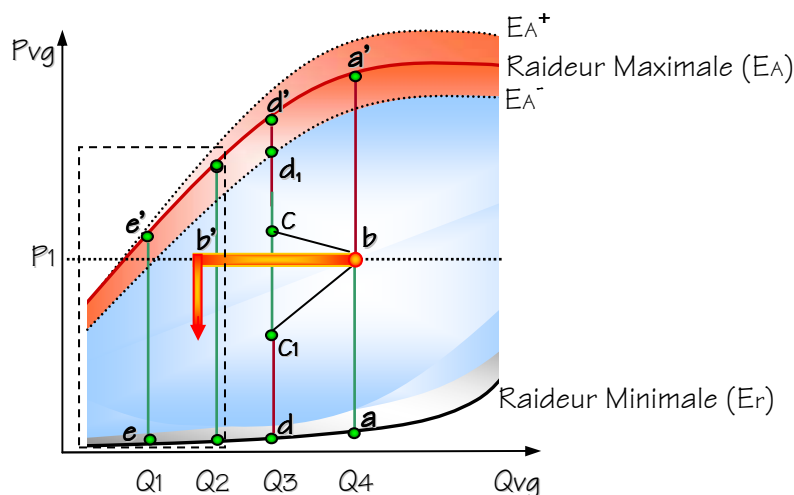


Figure 2.3 : Représentation de différents battements dans un plan $P_{VG} - Q_{VG}$.

La contraction raidit le muscle. Lors de la contraction maximale, les points caractéristiques se rassemblent aussi, quel que soit le volume, dans une zone étroite d'élastance ou raideur élevée E_A ($A = \text{activité maximale}$), proche d'une courbe moyenne qui, en nous limitant à la fenêtre indiquée, est de nouveau approximativement linéaire (courbe E_A). La pente de la zone E_A peut devenir plus raide (E_A^+) lors d'injection de substances naturelles (calcium, adrénaline) ou d'agents pharmacologiques augmentant la contractilité

myocardique mais ne change pas lorsque l'on fait varier les paramètres des réseaux d'éjection et de remplissage. La pente de E_A peut devenir aussi moins raide lors de pathologies diminuant la contractilité (E_A^-).

La frontière supérieure de E_A est atteinte lors de contractions isovolumiques (sans éjection, obstacle=bouchon) telles que le parcours $a-a'$, $d-d'$ et $e-e'$ obtenu à différents volumes en réglant à différents niveaux le réservoir de remplissage et en choisissant chaque fois l'obstacle isovolumique. Dans ces battements, le VG part d'une pression dans E_R correspondant à son volume, il augmente sa pression lorsque la contraction se développe et passe par un maximum avant de redescendre vers E_R . Les montées et descentes se font à volume constant. Les points de pression maximale sont proches de la frontière supérieure de E_A^+ .

Les points intérieurs de E_A (région bleue) correspondent à des points de raideur maximale atteints lors de contractions isobariques. Nous illustrons cela avec la courbe $b-b'$ qui commence donc par une montée isovolumique de la pression de repos à une pression d'obstacle p_I donnée par une hauteur du réservoir d'obstacle (h_E) (voir figure 2.1). Lorsque le ventricule atteint la pression d'obstacle, il ouvre V_{AO} et éjecte sans plus devoir monter sa pression. Il est donc isobarique (trajet horizontal vers la zone E_A). Il n'atteint toutefois que la frontière inférieure de cette zone et a donc une raideur maximale inférieure à celle atteinte dans les isovolumiques.

Nous venons de voir deux cas extrêmes : l'isovolumique à variation de pression sans éjection et l'éjection à pression constante. Les battements physiologiques sont intermédiaires puisqu'ils présentent éjection et variation de pression. Les points de raideur maximale atteints dans ce type de contractions « physiologiques » tapissent l'intérieur de la zone E_A lorsque l'on change les paramètres de la post-charge.

2.3.2 RESULTATS EXPERIMENTAUX A DEBIT ELEVE

A grand volume, rythme cardiaque élevé et obstacle faible, le débit maximal enregistré à travers la valve aortique augmente fortement (d'un facteur 6 à l'exercice). Les résultats deviennent alors très différents de ceux observés précédemment et le modèle DC n'est donc

plus valable. Afin d'étudier ces régimes de hauts débits dans un cadre simple, les expérimentateurs ont considéré des contractions isovolumiques modifiées en ajoutant à la préparation précédente une seringue entrant dans le VG à travers V_{AO} et permettant de soutirer rapidement du VG un débit connu pendant une durée de temps connue en contrôlant le déplacement du piston de la seringue par ordinateur. La contraction est isovolumique sauf pendant la soustraction ou l'ajout de sang par la seringue. Ce débit est donc entièrement contrôlé puisqu'on en choisit l'instant précis de début pendant la montée de pression due à la contraction, le volume soustrait ou additionné au volume ventriculaire et la durée du mouvement de la seringue. En choisissant des durées très courtes, on peut réaliser ainsi une perturbation impulsionnelle de débit. Ceci permet d'isoler et de contrôler la phase de débit et donc d'en étudier les effets [Hunter et al., 1983 ; Vaartjes et Boom, 1987 ; Wijkstra et Boom, 1989].

Le plan pression-volume du panneau inférieur de la figure 2.3 illustre les résultats obtenus. Une contraction isovolumique s'y développe partant du volume Q_4 (point a). Comme nous l'avons vu précédemment, si elle va à son terme, elle atteindra le point a' . Toutefois, à un instant t correspondant au point b , on soutire une quantité de sang donnée passant ainsi au volume Q_3 . Ensuite, on laisse la seringue immobile et la contraction se développe à nouveau de façon isovolumique mais à la verticale correspondant à Q_3 . Si le débit du à la seringue est faible (mouvement lent du piston), cette deuxième partie de la contraction, étant également isovolumique, atteint un point proche du point D atteint par une contraction entièrement isovolumique à ce volume Q_3 . Le trajet du battement décrit est donc $abcd$. A débit rapide, ce n'est plus ce qui est observé. La première partie est bien ab mais lors de la phase de débit élevé, on passe à un point c_1 beaucoup plus bas que c et la pression ne se re-développe pas jusqu'à un point proche de d mais cesse de monter à une valeur maximale d_1 .

Suite au débit, il y a donc une perte de pression cc_1 pendant le débit et un déficit de pression re-développée dd_1 à la fin du battement. L'ampleur de la perte de pression et du déficit de re-développement (aussi appelé dé-activation) dépendent de façon non-linéaire de l'instant choisi pour donner l'impulsion de débit ainsi que des caractéristiques de durée et d'amplitude de cette impulsion [Hunter et al., 1983 ; Vaartjes et Boom, 1987 ; Wijkstra et Boom, 1989].

2.3.3 ADEQUATION DE LA BASE DE RESULTATS AUX BUTS DU MODELE

Les données expérimentales qui viennent d'être discutées constituent la majorité des données utilisées par les spécialistes de la fonction « pompe » du ventricule dans leurs discussions théoriques sur les situations de base de la pompe cardiaque. De plus, elles vont légèrement au delà de ce qui est généralement présenté dans les traités classiques de physiologie humaine [Levick, 1991 ; Tortora, 2002]. Après en avoir discuté avec de nombreux physiologistes, nous pensons donc qu'un modèle qui reproduit les résultats sur ventricule isolé qui viennent d'être donnés suffit aux simulations nécessaires à l'enseignement général de la physiologie de la pompe cardiaque et de son hémodynamique de base. De plus, il semble raisonnable d'admettre que, une fois intégré dans un modèle plus complet de la boucle cardiovasculaire tel que celui décrit en [LeFèvre J., 1996], il permettra de reproduire raisonnablement la plupart des situations physiologiques de base de cette boucle tant en transitoire qu'en équilibre périodique.

Notons toutefois l'absence dans notre base de résultats de données sur certains aspects encore controversés de la performance ventriculaire : balance déactivation-suractivation, mémoire des contractions antérieures, synergie des protéines contractiles, non stœchiométrie de l'énergétique. Ces phénomènes n'ont pas été considérés dans notre travail mais sont bien entendu en tête de liste de notre agenda de travail futur. Ils seront brièvement discutés dans la conclusion de cette thèse. A noter aussi, l'absence de toute donnée sur les contractions normales dites physiologiques. En effet, dans ce type de contraction, la grande variabilité des situations de contractilité, précharge, postcharge et réflexes rend difficile la caractérisation de quelques résultats typiques. En fait, nous verrons qu'un modèle reproduisant de façon semi-quantitative la base de données choisie encadre suffisamment bien la performance ventriculaire pour reproduire automatiquement les grandes tendances du comportement physiologique lorsqu'on le connecte à des modèles de pré et post charge réalistes ainsi qu'à des stimulations chronotropes et inotropes similaires à celles existant en réalité.

2.4 DESCRIPTION DU MODELE DE BASE « MODIFIE »

Nous allons maintenant décrire notre version étendue et modifiée du modèle de LeFèvre mentionné précédemment. Les différents points de notre travail sur ce sujet ont été publiés séparément dans les références [*Diaz-Zuccarini et al.*, 2002a]. Nous allons ici en donner une vision globale préparant l'exposé du modèle plus avancé qui fera l'objet du chapitre suivant.

Comme mentionné précédemment, ce travail a pour but de fournir un point de départ solide mais de complexité minimale à notre approche inductive par modèles « métaphoriques » ou en boîtes grises. Chaque partie sera donc développée à son niveau maximal de simplicité permettant la représentation qualitative des hypothèses suivantes:

-Le ventricule opère par son cycle actine-myosine une conversion périodique commandée par le calcium de l'énergie chimique fournie par l'ATP en énergie potentielle élastique des cross bridges dans sa paroi.

-Cete énergie mécanique est transformée en énergie hydraulique par la paroi ventriculaire qui est de forme et de structure complexe.

-Bien que nous sachions que la vision du ventricule comme une compliance dynamique (même généralisée) est insuffisante énergétiquement et trop simpliste phénoménologiquement, il n'en reste pas moins vrai que la performance globale de tout modèle plus réaliste et plus compliqué doit se rapprocher suffisamment de celle du modèle DC et GDC. En effet, ceux-ci capturent une grande partie de la réalité phénoménologique et tout modèle s'en écartant trop est par là même douteux. En d'autres termes, tout modèle plus complexe doit avoir comme base énergétique un mécanisme pouvant s'approximer par une compliance dynamique éventuellement régulée par la vitesse de contraction et la désactivation.

De plus, toujours en accord avec notre méthodologie, nous mélangerons librement dans notre modèle les représentations fonctionnelles purement phénoménologiques et les parties qui, bien que mécanistes, sont très simplifiées et le plus souvent qualitatives.

2.4.1 LES PARTIES MECANIQUES ET HYDRAULIQUES

La figure 2.4 précise la figure 2.1. La source d'effort SE fournit le remplissage. L'obstacle O a trois versions O_1 , O_2 , O_3 et la ligne hydraulique principale joint le remplissage à l'obstacle par l'intermédiaire des valves V_{MI} et V_{AO} (des diodes imparfaites) ou résistances linéaires par morceau dont les équations, en causalité effort \rightarrow flux sont données par (voir fig.2.5) :

$$\text{If}(\Delta P > 0) \text{ then } \dot{Q} = \Delta P / R_{pas} \text{ else } \dot{Q} = \Delta P / R_{inv} \quad (2.1)$$

où R_{pas} et R_{inv} sont les résistances passante (normalement très faible) et inverse (normalement très grande).

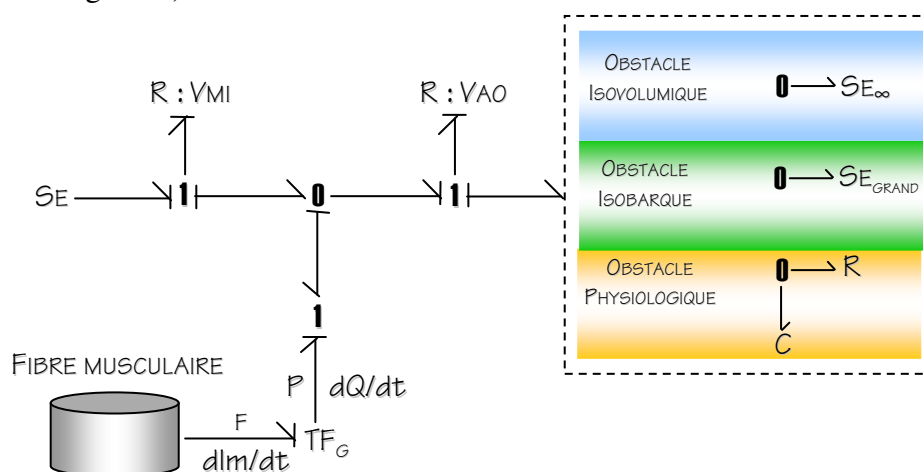


Figure 2.4 : Détail des parties hydraulique et mécanique du modèle. La partie encadrée en pointillé présente les différents types de condition d'éjection et leurs BGs correspondants.

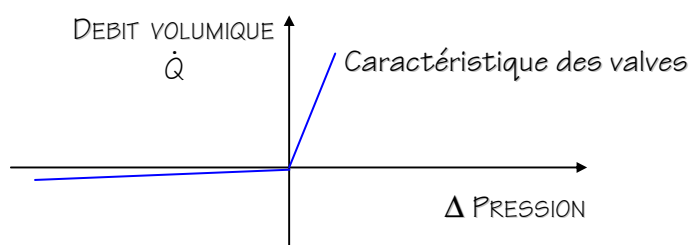


Figure 2.5 courbe caractéristique des valves

Le modèle de la chambre ventriculaire est connecté entre les deux valves et est composé de deux parties. Une fibre musculaire F «virtuelle», équivalente à l'ensemble de

toutes les fibres musculaires du coeur supposées identiques et synchrones, fournit à sa sortie la puissance mécanique nécessaire à l'éjection de sang. Cette puissance entre dans un transformateur mécano-hydraulique non linéaire TF_G fournissant la puissance hydraulique. TF_G représente donc la transformation de puissance due à la géométrie de la paroi. Le ventricule gauche a une forme compliquée et ses fibres l'encerclent de façon complexe et lui donnent des parois plus ou moins épaisses selon leur emplacement. Elles ne travaillent pas de façon synchrone et n'ont pas des puissances égales. Une modélisation réaliste devrait donc se faire par éléments finis, mais serait bien entendu trop compliquée pour nos objectifs. Divers auteurs construisant des modèles simples du ventricule ont utilisés comme nous un modèle de fibre équivalente [Rijcken *et al.*, 1997 ; Drzewiecki *et Li*, 1998]. Ils l'ont inséré dans des modèles de chambre de forme géométrique simplifiée (cylindre, sphère, ellipsoïde tronqué). Toutefois, nous verrons ci-dessous que ces modèles sont soit trop compliqués soit peu satisfaisants du point de vue de leur performance hydraulique. En accord avec notre méthodologie, nous avons donc choisi de ne pas faire une hypothèse géométrique apparemment plus réaliste mais en fait trompeuse et de supposer abstraitement qu'il existe une relation empirique φ_G entre le volume Q_{LV} et la longueur l_m de la fibre équivalente considérée¹:

$$Q_{LV}(t) = \varphi_G(l_m(t)) \leftrightarrow l_m(t) = \varphi_G^{-1}(Q_{LV}(t)) \quad (2.2)$$

Il nous faut alors déduire φ_G , non de mesures de la géométrie réelle mais de considérations empiriques sur la nature de la transformation mécano-hydraulique globale qu'elle entraîne. La nécessité d'abandonner des modèles géométriques ne fut pas traitée dans [Lefèvre *et al.*, 1999]. De plus, il ne discute pas non plus de la forme fonctionnelle spécifique convenant pour φ_G et des critères permettant de la choisir et d'en estimer les

¹ Si l'on admet qu'il existe entre les fibres suffisamment d'homogénéité géométrique et fonctionnelle pour valider notre hypothèse de fibre moyenne équivalente, il est certain que la relation longueur-volume est purement cinématique et géométrique. Toutefois, il n'en est pas de même de la relation force-pression. Dans notre modèle de transformateur, elle se déduit automatiquement de la relation φ_G et est donc aussi cinématique si l'on admet la constance de la puissance. Différents phénomènes viennent toutefois modifier cette vision. Le ventricule présente dans sa paroi des effets de viscosité, d'inertie, de contraction en onde péristaltique, de réarrangement des fibres et de torsion globale. Ils modifient la vision présentée ici. Les deux premiers effets peuvent être pris en compte dans notre modèle en y insérant des éléments R et C secondaires sans doute faibles. Toutefois, les réarrangements géométriques et la torsion sont plus complexes à prendre en compte et nous les ignorerons. Quand à l'onde péristaltique de contraction, elle sera modélisée au chapitre 3.

paramètres. Nous allons donc maintenant traiter ces trois points importants en grand détail. Pour ce faire, nous allons voir quel type de formules nous obtiendrions pour φ_G avec des modèles géométriques simples, nous verrons alors que ces formules à base physique ne permettent pas de concilier simplicité et performance hydraulique. Enfin, nous verrons comment, à partir de ces formules, nous pouvons définir l'équation abstraite d'une boîte « transformateur » phénoménologique satisfaisante.

Pour commencer, supposons φ_G connu ; nous pouvons alors déduire facilement les équations constitutives du transformateur mécano-hydraulique. En dérivant (2.2) on obtient en effet une relation entre la vitesse du muscle dl_m/dt et le débit dQ_{LV}/dt du ventricule :

$$\frac{dQ_{lv}(t)}{dt} = \psi_G \frac{dl_m}{dt} \quad (2.3)$$

où $\psi_G = \psi_G(Q_{LV})$ est la dérivée de φ_G par rapport à l_m .

Si la transformation de puissance est sans perte, on a alors que la puissance hydraulique (dépendant de la pression P) est égale à la puissance mécanique (dépendant de la force musculaire (f_m)):

$$P \cdot \frac{dQ_{lv}}{dt} = N \cdot f_m \cdot \frac{dl_m}{dt} \quad (2.4)$$

où l'on a supposé la présence de N fibres équivalentes identiques créant finalement la pression p à partir de leurs forces.

Les équations (2.3) et (2.4) donnent alors la relation suivante :

$$P = \frac{1}{\psi_G(l_m)} f_m \quad (2.5)$$

Le TF_G est donc décrit par (2.2), (2.3) et (2.5). Il reste à spécifier la fonction Ψ_G et aussi à justifier notre choix d'une approximation empirique abstraite pour une caractéristique aussi concrète que la forme géométrique du ventricule.

Initialement, nous pensions utiliser dans ce premier modèle simple une forme géométrique concrète telle que le cylindre et réaliser un modèle intégrant nos fibres supposées toutes uniformes dans la paroi du cylindre (Fig. 2.6). Ce choix avait l'avantage de fournir un modèle certes simplifié mais très concret et visuel dont il nous était facile de spécifier les caractéristiques géométriques. Afin de tenir compte du fait que dans un ventricule réel, la contraction n'est pas synchrone dans toute la masse musculaire mais se développe en une onde de contraction allant de l'apex (pointe) à la base (plancher des valves), nous pensions alors développer plus tard ce modèle initial en représentant la forme ellipsoïdale du ventricule par un ensemble de cylindres de rayon variable connectés en série. Cependant, nos tests ont montré qu'un cylindre du même volume que le cœur n'engendrait que des débits trop petits. Le raisonnement qui va suivre va montrer pourquoi et donc il va justifier notre choix d'un modèle plus abstrait.

Voyons pour commencer à quel type de fonction Ψ_G correspond une géométrie cylindrique. Supposons que la contraction est bidimensionnelle, c'est à dire selon la circonférence du cylindre. On doit alors considérer la paroi cylindrique comme formée de fibres musculaires disposées en anneaux circonférentiels superposés et diminuant de rayon lors du raccourcissement². Un tel modèle se contracterait donc à hauteur constante.

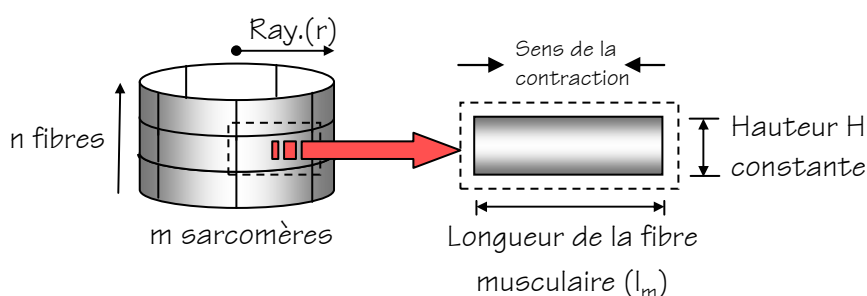


Figure 2.6 : Contraction du cœur représenté par un cylindre se contractant selon sa circonférence (contraction 2D)

² En prenant une géométrie cylindrique on peut ranger les fibres de manière longitudinale ou circonférentielle obtenant donc des modes de contraction complètement différents : soit unidimensionnel (fibres longitudinales), soit bidimensionnel (fibres circonférentielles). Il est également possible de considérer des cylindres à deux couches, l'une circonférentielle, l'autre selon la hauteur.

Pour un grand nombre m de fibres, on peut dire de façon approchée que le périmètre du cylindre est :

$$\text{Périmètre} = 2\pi \cdot r = m \cdot l_m \quad (2.6)$$

le rayon étant donc :

$$r = \frac{m \cdot l_m}{2\pi} \quad (2.7)$$

En utilisant la Loi de Laplace pour un cylindre de paroi mince, on obtient une relation entre la pression (P) et la tension (T) de la paroi :

$$T = P \cdot r \quad (2.8)$$

La hauteur totale du cylindre est H . On sait d'autre part que la tension dans la paroi exercée par une des fibres est la somme de toutes les forces f_{mi} dans la paroi:

$$T = \frac{\sum f_{mi}}{H} = \frac{n \cdot f_m}{H} \quad (2.9)$$

où la sommation porte sur le nombre n d'anneaux superposés. Finalement, on obtient donc une relation entre pression et force musculaire f_m :

$$P = \frac{2\pi n}{H m l_m} f_m \quad (2.10)$$

D'autre part, on peut calculer le volume du cylindre en fonction de la longueur de la fibre:

$$Q = \pi r^2 H = \frac{m^2 l_m^2 H}{4\pi} \quad (2.11)$$

En dérivant cette relation on obtient :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{m^2 H}{4\pi} 2l_m \frac{dl_m}{dt} \quad (2.11\text{-bis})$$

ce qui donne une relation permettant d'évaluer le débit ventriculaire en fonction de la vitesse de raccourcissement de la fibre musculaire. Pour une telle contraction bidimensionnelle, on voit donc que le volume est fonction du carré de la longueur de la fibre ce qui donne la relation Ψ_G .

En faisant un raisonnement du même type mais sur la base d'un arrangement unidimensionnel des fibres où celles ci ne se contractent plus selon la circonférence du cylindre mais bien selon sa hauteur, on établit que, dans ce cas, le volume est une fonction linéaire de la longueur de la fibre.

Choisissant alors la hauteur et le rayon du cylindre pour approximer le volume ventriculaire supposé de 200 [ml] et supposant pour les deux cas bi et unidimensionnel une variation maximale de longueur de fibre de 20% (physiologiquement plausible), on estime que les diminutions maximales de volume sont respectivement de 20% en unidimensionnel et de 44% en bidimensionnel. Ceci donne respectivement des fractions d'éjection (rapport du volume éjecté au volume initial) de 1,20 et 1,44 (soit 120 et 144 [ml] respectivement). Ces valeurs sont de loin inférieures aux valeurs de l'ordre de 200 [ml] observées physiologiquement. Ce type de modèle va donc générer des débits beaucoup trop petits, ce qui est inacceptable.

Reprenons notre modèle cylindrique mais supposons qu'il a deux couches de fibres, l'une à contraction circonférentielle et l'autre à contraction longitudinale. Cette fois, il se contracte radialement et longitudinalement. Son éjection est donc plus forte et le calcul montre que, pour une diminution de 20% de la longueur des fibres et de la hauteur, on peut arriver à une fraction d'éjection de 1,728, ce qui est déjà beaucoup plus raisonnable³.

³ Cette valeur de fraction d'éjection est encore faible par rapport aux valeurs observées couramment en expérience. La contraction ne pouvant pas être plus que tri-dimensionnelle..., le lecteur peut à bon droit se demander quelle est la source de ce « miracle ». Si nous supposons que les fibres travaillent à volume constant, leur raccourcissement entraîne leur épaissement. La masse myocardique ne peut que très difficilement

Cependant, l'emploi d'un tel modèle nous obligerait à utiliser deux modèles de fibres musculaires, l'un pour raccourcir la couche radiale et l'autre pour la couche longitudinale. Ces deux modèles doivent en effet se contracter indépendamment. Ceci compliquerait par trop la complexité de notre modèle global. Nous pourrions aussi, comme l'on fait d'autres chercheurs, utiliser non pas un modèle cylindrique mais une sphère ou un ellipsoïde intrinsèquement tridimensionnel. Cependant, il est difficile d'imaginer un assemblage de fibres uniformes de dimension non infinitésimale préservant une contraction tridimensionnelle sur de telles surfaces. De plus, ce choix rendrait difficile la modélisation ultérieure de l'onde de contraction.

De toutes ces considérations, il ressort que si nous voulons préserver la simplicité mathématique et avoir en même temps une performance hydraulique correcte, il est nécessaire de caractériser la chambre ventriculaire non par une forme géométrique mais par une relation abstraite reliant volume et longueur de fibre. La forme mathématique de cette équation peut être inspirée de celles obtenues pour les cylindres uni et bidimensionnel mais ses paramètres doivent être déterminés non sur base géométrique mais sur base de critères fonctionnels. A titre d'essai, nous proposons donc la forme suivante:

$$Q=A l_m^n \quad (2.12)$$

Pour $n=1$ et 2 , cette forme correspondrait aux cylindres vus précédemment. Dans notre modèle, les constantes n et A sont à fixer empiriquement (voir la table 2.1 dans la section 2.5) en comparant avec des résultats expérimentaux donnés par [Garcia Panyella et Susin Sanchez, 2002], toutefois nous pouvons supposer que n doit être proche de 3 .

L'équation 2.5 nous donne la relation générale entre force et pression pour le transformateur. Pour ce travail, la force musculaire sera calculée dans le modèle de fibre musculaire et le transformateur fera la transformation d'énergie mécanique en énergie

déployer cet épaissement vers l'extérieur car le coeur est enfermé dans un sac membraneux assez rigide, le péricarde. L'épaississement se fait donc préférentiellement mais de façon actuellement peu connue vers l'intérieur ce qui entraîne une éjection supplémentaire. A notre connaissance, aucun modèle actuel ne tient compte de ce type d'effet compliqué encore par les torsions et réarrangements de fibres mentionnés plus haut. C'est bien pourquoi nous pensons qu'à notre niveau de complexité, la prise en compte de trop de détails

hydraulique comme le montre l'équation 2.4, puisque la transformation énergétique est supposée sans pertes.

2.4.2 LE MODELE DE FIBRE MUSCULAIRE

Comme nous l'avons dit précédemment, le modèle de fibre comporte deux parties (Fig.2.7): une partie chimique génère l'énergie chimique nécessaire en transférant l'énergie de molécules d'ATP à l'actine et à la myosine sous forme de ponts attachés. Ensuite une partie mécano-chimique transforme cette énergie chimique en énergie mécanique. Avant de donner les équations de ces deux parties, nous croyons utile de présenter une vision intuitive de notre modèle afin que le lecteur puisse se rendre compte de l'ampleur des simplifications introduites dans notre modèle métaphorique.

Revenons tout d'abord sur le mécanisme d'attachement-détachement des ponts décrit au chapitre 1. En ignorant ses étapes intermédiaires, l'attachement et le détachement microscopique d'un seul pont de la myosine sur l'actine peut être considéré comme décrits par deux événements chimiques élémentaires que nous appellerons le cycle microscopique :

Attachement : **Myosine + Site actine actif et Calcium + ATP → pont attaché +ADP +P_i**

Détachement : **Pont attaché → Myosine +ADP +P_i +Calcium**

Chaque pont passe plusieurs fois par ce cycle « microscopique » par cycle cardiaque macroscopique (c'est à dire par battement). Les événements microscopiques élémentaires ci-dessus surviennent donc n fois par cycle macroscopique et chaque pont en train de cycliser microscopiquement consomme donc n ATP par battement. Comme ce mécanisme est stochastique, le nombre n n'est pas nécessairement identique pour tous les ponts et les instants d'attachement et de détachement des ponts ne sont pas synchrones.

Isolons par la pensée un anneau de sarcomères joints longitudinalement en un cercle autour du ventricule (Fig 2.7 A). Au repos, puisque tous les filaments d'actine et de myosine

géométriques par un modèle complexe est parfois illusoire car certains aspects tout aussi importants sont passés sous silence vu leur difficulté de modélisation.

sont séparés (ponts non attachés), cet anneau ne possède que l'élasticité de ses fibres connectives et de ses membranes. Il est donc souple. Dès que la contraction démarre, quelques ponts se forment au hasard dans certains sarcomères. Supposons que chaque pont attaché est un petit ressort microscopique étiré et donc stockant de l'énergie potentielle mécanique. Dès qu'il existe au moins un pont attaché par demi sarcomère, l'anneau considéré voit sa raideur de repos augmentée de la raideur du chemin global des ponts attachés. Au cours du développement de la contraction (systole = première part du cycle macroscopique) deux choses se passent :

- Dans un anneau tel que celui considéré, il y a de plus en plus de ponts en train de réaliser leur cycles microscopiques. Le nombre de ponts attachés à un instant donné devient donc de plus en plus grand et la raideur de l'anneau moyennée sur un petit intervalle de temps augmente bien qu'elle varie stochastiquement à tout instant en raison des fluctuations aléatoires du nombre de ponts attachés à un instant donné.
- Le nombre d'anneaux similaires à celui considéré et formant donc des chemins de ponts fermés augmente donc en moyenne bien que lui aussi ait une composante stochastique.

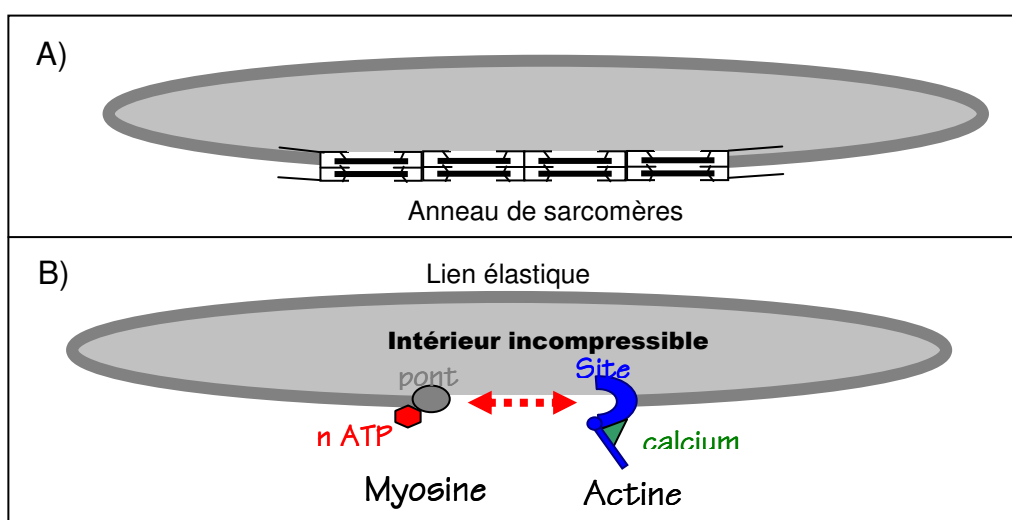


Fig. 2.7: Un modèle « naïf » de la variation de raideur systolique au niveau du ventricule

Au cours du relâchement les phénomènes inverses se passent et le nombre d'anneaux élastiques diminue de même que la raideur de chaque anneau encore existant. Il ne reste au repos que l'élasticité conjonctive et membranaire.

Dans un modèle simple, il nous est bien sûr impossible de tenir compte des millions de ponts réalisant des cycles microscopiques asynchrones et stochastiques. Nous allons donc décrire maintenant un mécanisme fortement idéalisé reproduisant en termes chimiques l'analogie intuitive des anneaux élastiques du chapitre 1. Ce modèle « naïf » est décrit à la Fig 2.7 B.

Nous remplaçons l'anneau qui vient d'être décrit par un anneau élastique coupé au repos mais qui se ressoude en se tendant lors de la contraction. Les ponts microscopiques ayant un nombre variable de micro-cycles sont donc remplacés par un seul site « macroscopique » d'attachement-détachement ne fonctionnant qu'une fois par cycle. Ce site représente de façon grossière les propriétés globales de tous les ponts décrits auparavant. Il a deux extrémités. L'une, appelée « Myosine » est énergisée par n molécules d'ATP. Elle se met alors à vibrer longitudinalement et peut venir près de l'autre extrémité appelée « Actine » où elle peut s'attacher à un site actif si celui-ci est ouvert par le calcium. Cet attachement étire l'anneau élastique qui acquiert donc de l'énergie potentielle élastique. Nous supposons qu'il y a un grand nombre d'anneaux de ce type autour du ventricule et que, en conformité avec notre objectif de simplicité maximale, leur mécanisme d'attachement-détachement peut se représenter par une réaction chimique élémentaire :



Au cours du développement de la contraction, le nombre d'anneaux attachés augmente continûment pour diminuer en relaxation. L'énergie potentielle élastique stockée dans les anneaux suit la même variation. Du point de vue mécanique, la paroi et la masse de sang forment donc bien tout comme au chapitre 1 une compliance C de raideur variable mais cette fois, la raideur n'est plus une fonction du temps donnée. Elle varie bien dans le temps mais résulte du nombre d'anneaux attachés et donc de la réaction d'attachement-détachement. Selon les conditions hydrauliques auxquelles la masse de sang présente dans le ventricule est

soumise, l'énergie potentielle disponible dans la paroi sert soit à augmenter la pression ventriculaire, soit à éjecter, soit à réaliser une combinaison de ces deux effets.

Il faut remarquer que ce mécanisme, tout grossier qu'il paraisse, rend compte automatiquement de la loi de Starling. En effet, si le ventricule est à un plus grand volume, le ruban s'étire plus et les deux extrémités sont plus séparées au repos. L'attachement tend donc plus l'élastique qui acquiert plus d'énergie. Cette énergie peut lui être communiquée soit en augmentant n , soit en supposant que les pertes d'énergie chimique en chaleur dues à la réaction d'attachement diminuent à plus grand volume.

Ceci termine la présentation intuitive de notre modèle dont nous allons maintenant donner les équations.

2.4.2.1 LA GENERATION D'ENERGIE CHIMIQUE PAR LA REACTION D'ATTACHEMENT-DETACHEMENT (ELEMENT RESISTIF RA)

Afin d'obtenir une complexité minimale, la réaction d'attachement-détachement est supposée mono-moléculaire mais, pour qu'elle soit périodique (cycle macroscopique), nous sommes obligés de supposer que ses « constantes » cinétiques (k_a et k_d) varient dans le temps en fonction (entre autres) de la quantité de calcium libre présent dans le muscle (qui sera notre signal périodique d'entrée), de la vitesse musculaire ou de la longueur de la fibre musculaire. Utilisant alors pour cet élément les formules habituelles de la cinétique d'action des masses, on arrive à⁴ :

$$\frac{dX_a}{dt} = -\frac{dX_d}{dt} = k_a X_d^\alpha - k_d X_a^\beta \quad (2.13)$$

Les coefficients cinétiques k_a et k_d de cette équation ne sont pas de simples constantes. Afin d'obtenir une réaction périodique à attachement rapide, il est nécessaire que k_a soit une fonction périodique du temps et nous verrons par la suite qu'un détachement suffisamment intense ne peut être obtenu qu'en rendant k_d lui aussi périodique mais décalé

⁴ Nous n'avons bien sûr aucune justification théorique pour ces choix d'une réaction mono-moléculaire et d'une réaction de type « action des masses avec ordre ». Ils résultent simplement de notre recherche de simplicité et de notre attitude empirique.

par rapport à k_a . Nous verrons également que k_a doit dépendre de la longueur l_m du muscle. Nous verrons enfin que les résultats sur la désactivation mentionnés au chapitre 1 ne peuvent vraisemblablement être reproduits qu'en introduisant pour k_a et k_d des modulations en fonction de la vitesse du muscle.

L'introduction des ordres de réaction α et β ne doit pas nous étonner. Les biochimistes les utilisent pour approximer par des cinétiques simples les mécanismes réactionnels à plusieurs étapes ce qui est certainement le cas des processus d'attachement et de détachement. Nous verrons par la suite que le caractère mécano-chimique des ponts attachés imposera toutefois à α et β deux caractéristiques non classiques :

- L'ordre d'attachement α sera égal à 1 ce qui semble surprenant vu le caractère compliqué des modifications stéréochimiques qui interviennent dans ce processus.
- L'ordre de détachement β sera une fonction de la longueur l_m du muscle. La justification de ce fait sera donnée ci-dessous lors de notre étude de la conversion mécano-chimique où l'on verra que c'est ce facteur $\beta(l_m)$ qui exprime le couplage entre domaines venant de ce que nous appellerons la réversibilité de Gibbs-Maxwell (voir 2.27).

Le Bond Graph correspondant à cette réaction est donné dans la Fig.2.8. Deux éléments C chimiques stockent les ponts détachés X_d et les ponts attachés X_a . Ils sont connectés de façon classique par un élément résistif à deux accès (R_{ad}) modélisant la réaction d'attachement- détachement. Ce modèle a deux aspects non classiques: d'une part, le couplage mécano-chimique introduit par l'élément C stockant X_a qui, comme on le verra dans la section suivante, est en fait un C avec deux accès stockant aussi de l'énergie mécanique sous forme de la longueur l_m du muscle (à partir de maintenant, nous appellerons cet élément le « **2PC** » ou « two port C » en anglais) ; et d'autre part, les modulations de R_{ad} par des fonctions du temps résultant de la dynamique du modèle (par exemple l_m ou la vitesse musculaire.) Ces deux aspects vont être décrits en détail dans les sections 2.4.2.1 et 2.4.2.2 qui suivent. Notons que le cœur travaillant à température constante, nous négligeons les effets thermiques de la résistance.

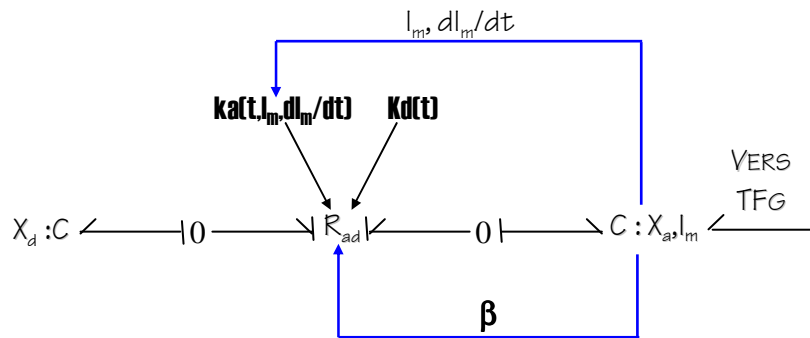
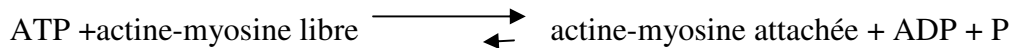


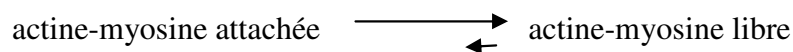
Figure 2.8 Le bond graph de la réaction chimique d'attachement-détachement.

On voit que ce modèle ne considère pas l'ATP qui fournit l'énergie chimique de base. Dans cette première approche, nous admettons en effet que celui ci est toujours en quantité suffisante et constante. Sa présence ne fait alors qu'introduire un facteur constant en plus dans les équations et ce facteur peut être inclus dans les valeurs numériques de k_a et k_d . Si la concentration d'ATP oscille ou devient limitante, il faut introduire explicitement l'ATP dans le modèle ci-dessus qui doit être modifié pour représenter le schéma réactionnel suivant :

Attachement :



Détachement :



Ce schéma nécessite deux réactions séparées. La première fournit l'attachement et est essentiellement uni-directionnelle. Elle admet une réaction inverse de détachement mais celle ci est très faible (petite flèche inverse). L'ATP est donc consommé dans cette première réaction de façon essentiellement irréversible bien qu'une légère synthèse d'ATP puisse avoir lieu lors de la faible réaction inverse. Le détachement a lieu lui dans la seconde réaction qui admet une réaction inverse d'attachement très faible et n'utilise pas d'ATP. Vu globalement, ce schéma apparaît réversible du point de vue de l'actine et de la myosine mais est irréversible du point de vue de l'ATP.

L'existence de la relation explicite entre force et vitesse (hyperbole de Hill) mentionnée lors de notre étude du modèle **GDC** suggère que la cinétique chimique d'attachement doit sans doute être liée directement à la vitesse du muscle. Dans notre modèle, nous avons tenu compte de ce fait qu'il semble naturel d'introduire même dans un modèle aussi simplifié que le nôtre. Considérons en effet dans le modèle métaphorique de la Fig. 2.7 un pont de myosine proche d'un site d'attachement sur l'actine. Si la vitesse de raccourcissement du sarcomère est nulle, ce pont reste en permanence près du site actif. Sa probabilité d'attachement est donc grande. Cependant, si le sarcomère se raccourcit, le pont défile devant le site actif. Sa présence dans la zone d'attachement possible est donc d'autant plus courte que la vitesse de raccourcissement est grande. Il semble donc logique d'introduire une modulation des fonctions k_a et éventuellement k_d par la vitesse globale du muscle (voir figure 2.8). Cela devrait avoir pour effet des variations de la relation télésystolique de raideur analogues à celles observées suite à l'introduction de la résistance apparente dans le modèle **GDC**. Toutefois, ces effets seraient maintenant interprétables qualitativement en termes moléculaires. Les équations du modèle sont montrées dans l'Appendice B de ce travail, et les résultats des expériences suite à une dynamique ventriculaire rapide sont montrées dans la section de résultats (section 2.5).

2.4.2.2 LA TRANSFORMATION MECANO-CHIMIQUE D'ENERGIE PAR LES PONTS ACTINE MYOSINE ATTACHES : LE 2PC (ELEMENT C(X_A, L_M))

On vient de voir que, en situation d'attachement, les ponts des anneaux idéalisés de la Fig. 2.7 peuvent se représenter par un élément C chimique. D'autre part, dans la même situation, le ressort équivalent à l'ensemble des parties élastiques de ces mêmes anneaux est représenté par un C mécanique. Modéliser la transformation mécano-chimique d'énergie revient donc à examiner comment ces deux C sont couplés. Diverses possibilités sont représentées à la Fig 2.9. Le mécanisme utilisé par tous les auteurs ayant précédé LeFèvre est représenté au panneau A.

Il s'agit d'un couplage de modulation unidirectionnelle de la partie chimique vers la partie mécanique.

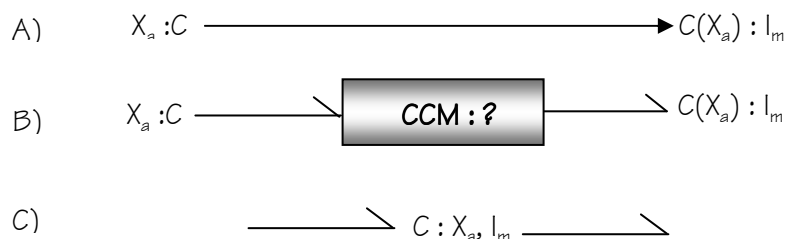


Fig. 2.9 Diverses possibilités de couplage mécano-chimique. Dans le panneau A, nous voyons une modulation directe. Dans le panneau B, un modèle du type « boîte noire ». Dans le panneau C, une capacité à deux accès.

Il est évident que la raideur du ressort mécanique équivalent à l'ensemble des anneaux dépend du nombre d'anneaux et donc de ponts attachés. La modulation donnée en **A** semble donc naturelle. Cependant, elle ne permet pas de lier les sous-systèmes chimique et mécanique de façon correcte du point de vue énergétique. Or le mécanisme réel implique certainement des processus énergétiques que nous désirons prendre en compte. Ceci est fait au panneau **B** où une conversion bi-directionnelle d'énergie est opérée par la boîte CCM (conversion mécano-chimique) qui peut éventuellement avoir une structure complexe incluant des étapes intermédiaires et pertes diverses. Au niveau de simplification introduit ici, tenir compte d'une structure interne pour CCM est sans doute inutile. Quels que soient les phénomènes qu'elle représente, cette boîte doit avoir des constantes de temps extrêmement rapides et dans une approche globale du niveau de simplicité utilisé ici (cf. le dessin des anneaux), il semble plus raisonnable d'ignorer cette structure interne et de supposer que l'élément CCM est simplement obtenu en réunissant les C chimique et mécanique au sein d'un même C mécano-chimique à deux accès ou 2PC (« two port C ») représenté au panneau C. On verra par la suite que cette hypothèse revient à supposer un couplage d'énergie réversible entre l'aspect chimique et l'accès mécanique des ponts attachés.

A notre connaissance, la référence [Lefèvre et al., 1999] fut la première à proposer un 2PC couplant chimie et mécanique. Le 2PC est donc peu classique et les conséquences de son emploi doivent être évaluées avec soin. Afin de mieux percevoir sa base physique et de voir comment établir ses équations, nous allons donc discuter tout d'abord un dispositif analogue mais plus classique : un condensateur à plaques mobiles ou deux-accès capacitif

mécano-électrique (Figure 2.10.). Ce dispositif stocke de l'énergie électrique par l'accumulation d'une charge Q sous un potentiel U dans ses plaques et de l'énergie mécanique suite à la force d'attraction f entre les plaques séparées d'une distance x variable. Nous allons en rappeler la modélisation Bond Graph présentée par Karnopp et Rosenberg dans [Karnopp et Rosenberg, 1974]

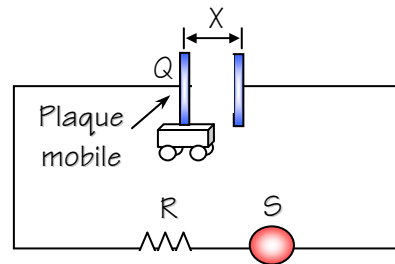


Figure 2.10 Condensateur électrique à plaque mobile

Si nous considérons le cas simple d'un condensateur électrique linéaire (relation linéaire entre Q et U), l'énergie E de cet élément deux accès est une fonction des deux variables Q et x de stockage d'énergie donnée par:

$$E = \frac{Q^2}{2C(x)} \quad (2.14)$$

où Q est la charge électrique, x l'écart variable entre les plaques et $C(x)$ la capacité. La puissance dans cet élément est alors obtenue par dérivation :

$$P = \frac{dE}{dt} = \frac{\partial E}{\partial Q} \frac{dQ}{dt} + \frac{\partial E}{\partial x} \frac{dx}{dt} = UI + fv \quad (2.15)$$

Dans cette équation, U est la différence de potentiel entre les plaques, I est le courant entre les plaques, f est la force entre les plaques, $v = dx/dt$ est la vitesse relative des plaques mobiles. Utilisant l'équation précédente, on trouve les deux équations constitutives (une par accès) du condensateur à plaque mobile :

$$U = \frac{\partial E}{\partial Q} = \frac{Q}{C(x)} \quad (2.16)$$

$$f = \frac{\partial E}{\partial x} = \frac{Q^2}{2} \frac{d}{dx} \left(\frac{1}{C(x)} \right) \quad (2.17)$$

L'accès électrique est vu comme un condensateur dépendant de x et l'accès mécanique est vu comme un ressort dépendant de Q . Remarquons que l'équation électrique est bien linéaire en Q et U mais que l'équation mécanique est fortement non linéaire. Même si un de ses accès est linéaire, un tel dispositif est donc globalement non linéaire par nature.

La fonction E étant une fonction continue dérivable deux fois, la condition d'interchangeabilité de l'ordre des dérivées partielles dans la dérivée seconde s'écrit:

$$\left. \frac{\partial f}{\partial Q} \right|_x = Q \frac{d}{dx} \frac{1}{C(x)} = \left. \frac{\partial U}{\partial x} \right|_Q \quad (2.18)$$

En thermodynamique des processus réversibles, cette condition est appelée condition de réversibilité de Gibbs et des conditions de ce type existent dans tous les dispositifs multi énergétiques de stockage réversible d'énergie interne.

Pour établir les équations constitutives d'un 2PC, nous devons donc partir de son équation d'énergie et en obtenir les dérivées partielles. Par analogie avec ce développement, nous allons maintenant définir une équation d'énergie pour le muscle cardiaque. De même que (2.13) est compatible avec l'électricité, la forme d'équation que nous choisirons devra être compatible avec nos données expérimentales sur la mécanique du muscle cardiaque.

Ignorant ses parties non contractiles, l'énergie interne E_m d'un muscle est stockée chimiquement dans les ponts détachés X_d et attachés X_a et mécaniquement dans les ressorts de ses ponts attachés. Le nombre de ponts susceptibles de s'attacher est fonction du recouvrement longitudinal des filaments d'actine et de myosine et donc de l_m . L'énergie

élastique d'un pont attaché est fonction de son étirement qui est une variable microscopique x . En toute rigueur, E_m est donc une fonctionnelle :

$$E_m = E_m(l_m, D(x), X_a, X_d) \quad (2.19)$$

où $D(x)$ représente la distribution du nombre de ponts ayant une longueur x pour $0 \leq x \leq h$, la grandeur h représentant la longueur maximale d'un pont. Dans une première approche, nous supposons $D(x)$ uniforme. Nous approximons alors les énergies des ponts à différents x par celle d'un pont à x moyen. $D(x)$ disparaît alors de (2.19). Nous supposons alors que la contribution de X_d à E_m est additive et au lieu de la représenter dans (2.19), nous en tiendrons compte de manière cinétique en adoptant la loi d'action des masses pour la réaction d'attachement des ponts (nous supposons que les ponts ne possèdent que deux états possibles: attaché ou détaché). Notons en plus que, comme on le verra après la dérivation des équations, la puissance musculaire n'est *a priori* pas une fonction des ponts détachés. Dans ces conditions, (2.19) devient :

$$E_m = E_m(l_m, X_a) \quad (2.20)$$

La puissance musculaire est alors donnée par l'équation suivante:

$$P_m = \frac{\partial E_m}{\partial l_m} \frac{dl_m}{dt} + \frac{\partial E_m}{\partial X_a} \frac{dX_a}{dt} = f_m v_m + \mu_a \dot{X}_a \quad (2.21)$$

Où nous avons une puissance mécanique (premier terme de l'équation (2.21)) et un puissance chimique (deuxième terme de l'équation (2.21)). Nos variables d'effort seront donc, la force musculaire f_m et le potentiel chimique μ_a . Nos variables de flux seront la vitesse v_m et la variation de ponts croisés par rapport au temps \dot{X}_a .

La réversibilité de Gibbs-Maxwell s'écrit :

$$\left. \frac{\partial f_m}{\partial X_a} \right|_{l_m} = \left. \frac{\partial \mu_a}{\partial l_m} \right|_{X_a} \quad (2.22)$$

L'équation (2.22) exprime une conséquence intéressante du modèle. Le terme de gauche est classique, et il exprime qu'une variation de X_a entraîne une variation de force à longueur constante, c'est la base des théories actuelles de la contraction musculaire. Par contre le terme de droite montre que, dans le cadre de l'hypothèse « 2PC » il existe une sensibilité égale de μ_a aux variations de l_m , est ceci n'est considéré dans aucune théorie actuelle. Son introduction est due au fait que, dans notre approche bond graph, nous partons d'une équation d'énergie et non de relations phénoménologiques sur les forces et potentiels comme on le fait généralement. Nous devons bien entendu examiner soigneusement les conséquences de ce couplage bi-directionnel lors de nos essais de simulation.

Les équations constitutives du 2PC sont donc :

$$f_m = \frac{\partial E_m}{\partial l_m} \text{ et } \mu_a = \frac{\partial E_m}{\partial X_a} \quad (2.23)$$

où bien sur, il reste à choisir E_m de façon appropriée.

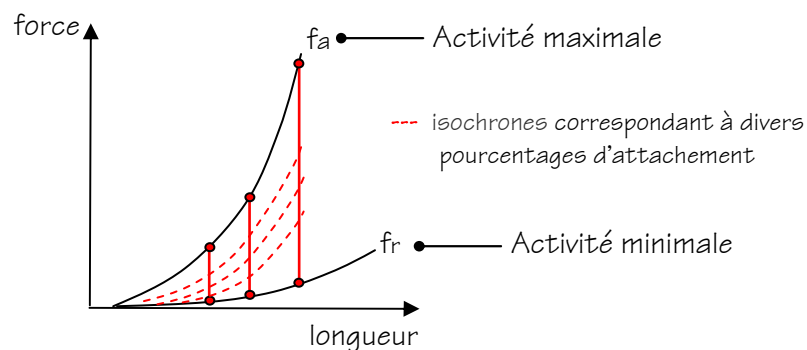


Figure 2.11 Représentation schématique de la relation force-longueur du muscle cardiaque isolé en conditions isométriques

Afin de choisir la forme de E_m , nous allons tout d'abord établir une équation décrivant la force engendrée isométriquement (à longueur constante) par un muscle cardiaque isolé lors du développement de sa contraction. Ceci nous donnera une expression pour f_m et il nous suffira alors de l'intégrer en tenant compte de (2.22) pour obtenir

l'expression de E_m cherchée. Les données expérimentales disponibles sur le comportement du muscle isométrique sont résumées à la figure 2.11. On y voit qu'à divers degrés de développement de la contraction, la fibre musculaire, quelle que soit sa longueur, est représentée par une courbe ne dépendant que du degré de développement indiqué par le pourcentage de ponts qui peuvent s'attacher et le sont effectivement. La courbe $f_r(l_m)$ d'activité minimale est atteinte au repos (activité nulle) et la courbe $f_a(l_m)$ en activité maximale. Entre ces deux niveaux d'activité, le muscle se caractérise par un faisceau de courbes passant progressivement lors du développement de la contraction de la courbe de repos à la courbe maximale.

Utilisant le type de formule donné au chapitre 1 pour le diagramme pression-volume, (équation 1.2) et mesurant le niveau d'activité par le nombre de ponts attachés $X_a(t)$, nous pouvons définir le faisceau de courbes iso-activité en conditions isométriques par :

$$f_m(t) = \alpha(X_a(t))f_a(l_m) + (1 - \alpha(X_a(t)))f_r(l_m) \quad (2.24)$$

où l_m est la longueur du muscle et $\alpha(X_a)$ est une variable d'activation musculaire qui peut varier entre 0 (repos) et 1 (activité totale).

Comme nous allons le voir, le facteur $\alpha(X_a)$ est en fait la composante de la fonction d'énergie dépendant de X_a . Pour des raisons d'uniformité de notation, nous le renommons donc $E_X(X_a)$ dans (2.23.b). Vu la forme des courbes d'iso-activité de la Fig. 2.11, nous représentons les courbes d'activités minimales et maximales par:

$$f_{act} = E_{max}(l_m - l_o)^m \quad (2.25)$$

$$f_{min} = E_{min}(l_m - l_o)^p \quad (2.26)$$

où les paramètres E_{max} , E_{min} , m et p seront à déterminer pour que notre modèle satisfasse des critères fonctionnels spécifiés plus tard. Ces courbes (2.25) et (2.26) étant en fait des courbes de raideur musculaire, E_{max} et E_{min} dénotent les raideurs maximale et minimale du muscle cardiaque.

Comme nous allons maintenant le voir, (2.24) et (2.25) donnent les dérivées par rapport à l_m de la composante de l'énergie dépendant de l_m . Nous allons donc, de façon similaire à ce qui a été fait plus haut pour $E_X(X_a)$, adopter les notations suivantes :

$$E'_{act}(l_m) = f_{act} = E_{max}(l_m - l_o)^m \quad (2.27)$$

$$E'_{pas}(l_m) = f_{min} = E_{min}(l_m - l_o)^p \quad (2.28)$$

où la notation (') dénote une dérivée par rapport à l_m .

Avec ces notations, (2.24) devient:

$$f_m = E_X(X_a)E'_{act}(l_m) + (1 - E_X(X_a))E'_{pas}(l_m) \quad (2.29)$$

La fonction E_X est une fonction à déterminer dont, idéalement, nous supposons qu'elle est positive, croissante et monotone entre 0 et 1 puisque c'est une énergie.

L'intégration de l'équation (2.29) par rapport à l_m , calculée avec la relation (2.23) donne ⁵:

$$E_m = E_X(X_a)E_{act}(l_m) + (1 - E_X(X_a))E_{pas}(l_m) \quad (2.30)$$

d'où, toujours par (2.23), le potentiel chimique de X_a est donné par:

$$\mu_a = \frac{\partial E_m}{\partial X_a} = (E_{act}(l_m) - E_{pas}(l_m))E'_X(X_a) \quad (2.31)$$

En thermodynamique des solutions idéales (faible concentration en X_a), μ_a n'est fonction que de X_a et de la température T . Or (2.31) dépend en plus de l_m . C'est cette dépendance, qui exprime le couplage réversible mécano-chimique au niveau des ponts attachés, que l'on retrouve dans l'ordre de réaction β introduit précédemment dans l'équation de la réaction de détachement. Expriment $\mu_a(X_a)$ par la formule de Nernst, on arrive en effet à :

$$\mu_a = (A_a + B_a(T) \ln(X_a))\beta \quad (2.32)$$

avec

$$\beta = (E_{act}(I_m) - E_{pas}(I_m)) \quad (2.33)$$

De même, le potentiel de X_d s'exprimera :

$$\mu_d = (A_d + B_d(T) \ln(X_d)) \quad (2.34)$$

Et l'ordre α de la réaction d'attachement est donc égal à 1.

Afin de déterminer toutes les fonctions intervenant dans l'équation d'énergie (2.20) et dans les équations constitutives (2.23), il reste à déterminer $E_X(X_a)$. Comparant (2.31) et (2.32), on a :

$$E'_X(X_a) = A_a + B_a(T) \ln(X_a) \quad (2.35)$$

d'où par intégration :

$$E_X(X_a) = A_a X_a + B_a(T) X_a (\ln(X_a) - 1) \quad (2.36)$$

Cette fonction est négative pour des valeurs faibles de X_a . Afin d'éviter une énergie négative, nous ne considérerons que des X_a supérieurs à ce seuil de négativité qui est très faible pour les valeurs utilisées de A_a et B_a (voir table 2.1 dans la section 2.5). Ceci est donc cohérent avec notre emploi de la loi d'action des masses exprimée par (2.32) et (2.34).

Toutes les équations de notre modèle sont maintenant spécifiées. Il reste à fixer ses valeurs de paramètres et à le valider en déterminant son degré d'adéquation avec notre base de résultats expérimentaux.

⁵ En raisonnant par analogie avec le condensateur à plaque mobile, on voit que la constante d'intégration est nulle.

2.5 PARAMETRES DU MODELE ET RESULTATS DE SIMULATION

2.5.1 PARAMETRES DU MODELE

Tout d'abord, nous allons donner la liste exhaustive des paramètres utilisés dans le modèle présenté dans ce chapitre, tel qu'ils apparaît dans les expériences réalisées avec le logiciel 20Sim[®] (voir table 2.1). Nous donnerons aussi une brève description de leurs significations.

L'implémentation du modèle dans le logiciel 20Sim[®] est donnée dans l'Appendice B de ce travail.

Table 2.1 : Liste des Paramètres du modèle

No.	Paramètre	Valeur	Unités	Description
1	A _d	1		Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
2	B _d	1		Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
3	Tamax	0.3	[s]	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
4	Kamax	2.5	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
5	Kamin	0	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
6	Tdmax	0.25	[s]	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
7	Kdmax	2.55	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
8	Kdmin	0	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
9	capa	4	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
10	capd	6	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
9	Tcon	1	[s]	Temps de contraction
12	alpha	0		Paramètre dépendant de la longueur dans l'équation de (Ka)
13	E _{max}	5	[mmHg/ml]	Pente de la droite d'activité maximale
14	E _{min}	0.2	[mmHg/ml]	Pente de la droite d'activité minimale
15	Gibbs	1	--	«Switch» pour permettre ou empêcher le couplage mécano chimique
16	Lo	0.33	--	Longueur d'activité minimale normalisée
17	A _a	1.03	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
18	B _a	0.03	--	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
19	a	1	--	Paramètre intervenant dans le calcul des constantes d'activation
20	b	1,00E-05	--	Paramètre intervenant dans le calcul des constantes d'activation
21	trhXa	1,00E-06	--	Paramètre intervenant dans le calcul des constantes d'activation
22	n	3	--	Paramètre intervenant dans le calcul des constantes d'activation
23	amplitude	1	--	Amplitude du battement cardiaque
24	omega	6.2832	[rad/s]	Fréquence du battement cardiaque
25	A	100	--	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume à longueur lm=1)
26	C afterload/c	2	[ml/mmHg]	Valeur de la capacité de post-charge
27	Se1/effort	30	[mmHg]	Valeur de la source d'effort
28	R_afterload/r	1	[s.mmHg/ml]	Valeur de la résistance de post-charge

29	Mitral\Rpass	0.01	[mmHg/ml]	Résistance de la valve mitrale en direction du flux
30	Mitral\Rblo	1,00E+06	[mmHg/ml]	Résistance de la valve mitrale en direction contraire du flux
31	Aortic\Rpass	0.01	[mmHg/ml]	Résistance de la valve aortique en direction du flux
32	Aortic\Rblo	1,00E+06	[mmHg/ml]	Résistance de la valve aortique en direction contraire du flux
33	Aortic\Raort	1,00E-06	[mmHg/ml]	Résistance d'entrée à l'aorte
34	N	76500	--	Nombre de fibres musculaires dans la chambre ventriculaire
35	contract	1.25	--	Paramètre de variation de la contractilité (pour les graphiques)
36	Se2\effort	400	[mmHg]	Valeur du réservoir pour un battement isobarique

Table 2.2 : Valeurs Initiales des éléments dynamiques

Xd_initial	0.9	Valeur initiale (Xd)
X_attach\Xa_initial	0.1	Valeur initiale (Xa)
Lm_initial	0.6	Valeur initiale longueur du muscle
C_afterload\state_initial	0.5	Valeur initiale C afterload

Cette liste est longue et nécessite bien sur quelques explications quant au choix des différentes valeurs de paramètres. En commençant par les paramètres 1 et 2 (constantes de la réaction chimique A_d , B_d), on remarque aisément que les valeurs de ces paramètres n'ont aucune importance car, dans l'équation cinétique des ponts attachés et détachés, avant de l'implémenter dans le modèle **BG**, nous avons reformulé la loi d'action des masses (équation (2.13)) au moyen de sa forme thermodynamique utilisant des termes en fonctions exponentielles dépendant des potentiels chimiques (de cette manière, le flux est fonction de l'effort directement) en utilisant l'équation (2.32). La seule contrainte sur ces constantes c'est qu'elles ne soient pas nulles.

Les paramètres 3,4,5,6,7,8,9 et 10 appartiennent aux constantes chimiques k_a , k_d . En particulier, le paramètre 3 (T_{amax}) correspond à la période d'attachement des ponts croisés (ou X -bridges), que nous avons déterminée par rapport aux données réelles de contraction cardiaque. Les valeurs K_{amax} et K_{amin} , sont des constantes de proportionnalité utilisées dans le coefficient cinétique k_a . La même observation vaut pour les paramètres K_{dmax} et K_{dmin} en ce qui concerne le coefficient k_d . Ces paramètres ont été fixés par un processus d'essai et erreur en regardant le comportement global du ventricule pendant des simulations physiologiques ou isovolumiques et en cherchant à obtenir des développements de contraction similaires à la réalité. Le temps T_{dmax} correspond à la période de détachement des ponts croisés et a été déterminé lui aussi par des données expérimentales. Il faut noter que, dans notre modèle, les *ponts* croisés peuvent seulement être attachés ou détachés, ils ne

possèdent aucun état intermédiaire. Cependant, le fait qu'ils se détachent et s'attachent progressivement donne un comportement cyclique satisfaisant au modèle. Les paramètres $capa$ et $capd$ sont des valeurs fixes utilisées dans les équations de k_a et k_d et ils ont été déterminé aussi par un processus d'essai et erreur en comparant à la réalité les différentes simulations physiologiques ou isovolumiques du ventricule.

Le paramètre 11 (T_{con}) est le temps total de contraction ventriculaire, ou période de battement cardiaque. Nous l'avons fixé à 1 car la fréquence cardiaque d'un homme sous conditions normales est d'environ 60-75 battements par minute, soit à peu près, une contraction par seconde.

Le paramètre alpha est un signal dépendant de la longueur musculaire pour modifier le coefficient de contraction k_a .

Les paramètres E_{max} et E_{min} (13 et 14) représentent les raideurs maximale et minimale d'activité cardiaque (voir figure 2.3). Nous avons décidé de les représenter par des lignes droites et les valeurs moyennes ($E_{max}=5$, $E_{min}=0.2$) ont été extraites de données expérimentales disponibles [Sagawa et al., 1988].

Le paramètre 15 ($Gibbs$) a été introduit dans le modèle comme « switch » pour permettre ou empêcher le couplage mécano-chimique inverse entre force musculaire et potentiel chimique qui représente une des originalités de notre approche. S'il vaut zéro, le couplage n'existe pas, en cas contraire, il vaut 1 (voir les équations 2.32, 2.33, 2.36).

Le paramètre 16, Lo , donne la longueur d'activité minimale (voir figure 2.11). Nous observons que pour une force musculaire égale à zéro, la longueur musculaire n'est pas zéro. Cette longueur a été déterminée selon des données expérimentales [Sagawa et al., 1988].

Les paramètres 17, 18, 19, 20, 21 et 22 sont tous des paramètres intervenant dans la non-linéarité et la dépendance temporelle de la « constante » cinétique k_a . A l'inverse des paramètres 1 et 2, Aa et Ba ont été déterminés par rapport à l'équation (2.36). Cette équation intervient dans l'équation (2.30) est elle est responsable du caractère périodique du modèle.

En considérant (2.30) nous observons que, lorsque l'état d'activité est maximal ($X_a \approx 1$), la composante passive de l'équation doit être zéro et vice-versa. Pour cela, le second membre de l'équation (2.36) doit avoir une valeur à peu près égale à 1 quand X_a est égal à 1 et assez petite quand X_a est proche de zéro. Suivant ce raisonnement, A_a doit être proche de 1 et B_a doit être petit (relativement proche de zéro). Quelques essais nous ont alors donnés les valeurs données dans la table 2.1 qui fournissent des ondes de pression plausibles pendant des contractions isovolumiques simulées. Les paramètres 19, 20, 21, 22 sont les paramètres d'une sigmoïde utilisée pour limiter la grandeur des constantes cinétiques k_a et k_d vers la fin de l'attachement des ponts croisés afin d'éviter des problèmes numériques dus aux non linéarités du modèle (si ces constantes sont trop grandes, le nombre de ponts peut devenir négatif...).

Les paramètres 23 et 24 ont été utilisés dans un signal d'entrée du modèle comme base de temps du battement cardiaque. Nous introduisons donc, un signal d'amplitude égale à 1 et de pulsation ω (oméga) égale à 6.2832 [rad/s] pour obtenir un battement cardiaque par seconde.

Le paramètre 25 (A) intervient dans l'équation (2.12) et permet de déterminer le volume ventriculaire. Il a été fixé selon les valeurs expérimentales reportées par [Sagawa *et al.*, 1988] où un volume $Q=100$ ml pour des battements isovolumiques correspondait à une valeur de longueur normalisée de muscle égale à 1.

Les paramètres 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 sont tous des paramètres d'entrée ou sortie du cœur. Ils représentent l'élasticité de l'aorte, la pression d'entrée, la résistance périphérique, les valeurs des résistances (valves mitrale et aortique) en direction du flux (R_{pass}) ou contre le flux (R_{bloc}) (nommés R_{pass} et R_{inv} dans l'équation (2.1)). La pression d'entrée est déterminée par des valeurs expérimentales. Ces valeurs ont été fixés par un processus d'essai et erreur en comparant les simulations aux données expérimentales disponibles.

Les paramètres 34 et 35 appartiennent au transformateur. Le paramètre N représente le nombre de fibres musculaires qui composent le ventricule. Le nombre de fibres N est

calculé à partir de l'équation (2.4), car pour un volume fixé par l'équation (2.12) égal à 100 ml et pour une force normalisée de 1 la pression ventriculaire est d'environ 255 [mmHg] [Sagawa et al., 1988]. Le paramètre *contract* nous permet de varier la contractilité cardiaque.

Finalement, le paramètre 37 (*Se2*) donne la pression d'un réservoir auxiliaire utilisé comme postcharge pendant des simulations isobariques à la place de la postcharge viscoélastique normale. Cette pression doit être suffisante pour empêcher l'éjection tant que la pression interne fournie par le modèle de coeur n'est pas plus grande qu'elle. Ce paramètre a été choisi par essai et erreur pour obtenir des valeurs convenables de simulation.

2.5.2 RESULTATS DE SIMULATION

Nous avons vu au chapitre 1 que, dans des conditions de performance faible (bas débit, petit volume, rythme faible et basse pression), le ventricule se comportait approximativement comme une compliance dynamique. C'est ce qui formait la base du modèle **CD** qui suppose que la raideur instantanée du ventricule est une fonction donnée du temps, indépendante des conditions de pré et postcharge.

Le modèle 2PC que nous avons maintenant mis au point explique comment la raideur se développe en terme du mécanisme d'attachement -détachement des ponts croisés et de la transduction supposée réversible d'énergie chimique en énergie mécanique. La raideur du ventricule dans notre modèle n'est bien sur plus une fonction explicite du temps, elle dépend du nombre de ponts attachés qui est influencé par la cinétique chimique et par la réversibilité du couplage mécano-chimique. Les équations que nous avons présentées montrent que ces deux facteurs sont influencés par les conditions hémodynamiques et donc par les pré et postcharge. Notre modèle ne peut donc, tout comme le ventricule d'ailleurs, être une compliance dynamique pure.

Toutefois, nous ne nous attendons pas à ce que la différence de comportement entre le **2PC** et le modèle **CD** soit grande. En effet, s'il en était ainsi, le 2PC serait invalidé

puisque nous savons que, phénoménologiquement, le modèle **CD** est satisfaisant en tant que première approximation dans le domaine des basses performances.

Pour valider ou non notre modèle, nous devons donc montrer que, dans le domaine des basses performances et pour toutes les expériences critiques introduites au chapitre 1, il approche le comportement du modèle **CD**. Nous devons également mettre en lumière toutes les différences qu'il présente avec le comportement de ce modèle **CD** et voir si elles correspondent à des données expérimentales. Nous devons enfin voir si, dans le domaine des hautes performances, il s'écarte du modèle **CD** d'une manière compatible avec le comportement du modèle **CDG** qui a été proposé pour introduire phénoménologiquement les effets de pertes résistives apparentes et de désactivation, sans doute négligeables en basses performances mais importants dans la gamme des hautes performances.

C'est ce que nous allons maintenant entreprendre. Nous commencerons par reprendre toutes les expériences classiques (isotoniques, isobariques, auxotoniques et physiologiques) et nous montrerons que le modèle 2PC est suffisamment proche du modèle **CD** pour ne pas être invalidé. Il fournit donc un modèle explicatif certes simplifié mais séduisant de la variation de raideur du ventricule. Nous mettrons toutefois en évidence certaines différences dont la vérification expérimentale reste à faire et pourraient servir de test critique à notre modèle. Ensuite nous verrons que notre modèle de base ne présente aucun effet de résistance apparente et de désactivation, que ce soit en basses ou en hautes performances. Il n'est donc pas compatible avec le modèle **CDG**. Ceci nous a amené à modifier le 2PC en compliquant encore le modèle de la constante cinétique d'attachement⁶ qui dépendra maintenant de la vitesse du muscle. Nous verrons que cette voie est prometteuse puisqu'elle nous permet de rendre compte avec une seule modification des caractéristiques principales de la résistance apparente et de la désactivation.

⁶ Nous aurions dû le dire depuis longtemps mais nos « constantes cinétiques d'attachement et de détachement » sont bien sur tout sauf constantes. Nous n'utilisons ce mot de « constante » que pour nous rattacher à la terminologie chimique habituelle.

2.5.2.1 RESULTATS A DEBIT FAIBLE OU MOYEN

La liste qui vient d'être discutée comporte de nombreux paramètres et tous ces paramètres sont modifiables librement. En conséquence, le nombre d'expériences possibles avec notre modèle est énorme. Afin de nous limiter à l'essentiel, nous ne montrerons ci-après que deux types de résultats :

- Des essais de validation du modèle par rapport aux résultats expérimentaux montrés dans le chapitre 1.
- Quelques expériences d'exploitation du modèle simulant des situations théoriquement ou physiologiquement intéressantes.

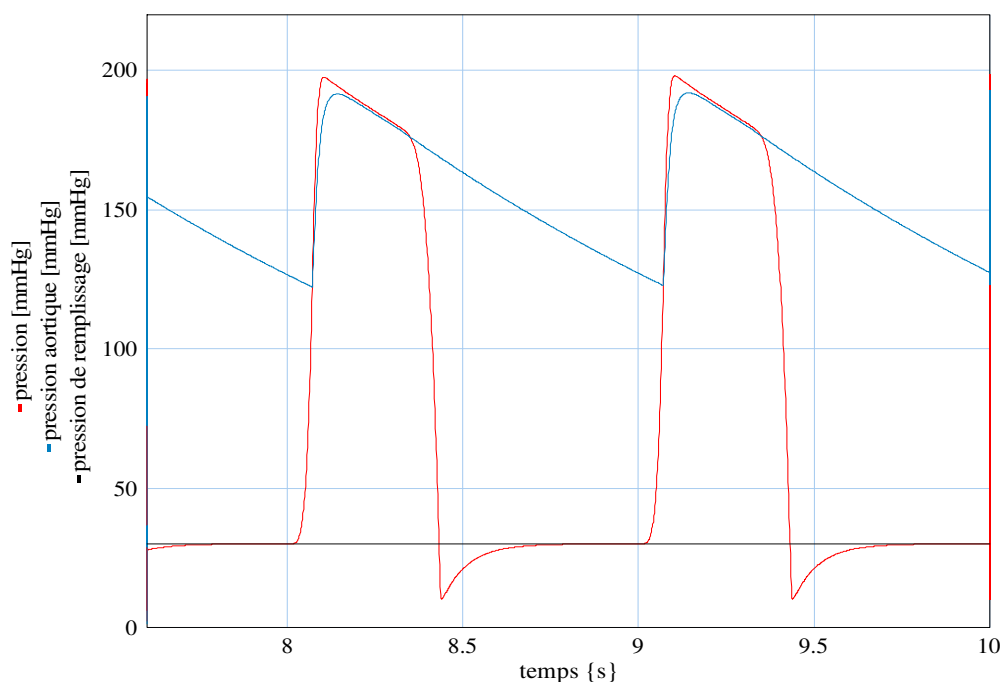


Figure 2.12 : Variation de la pression ventriculaire par rapport au temps dans un battement physiologique.

Les figures 2.12 et 2.13 montrent les courbes de pression en fonction du temps et les diagrammes pression-volume d'une simulation du modèle standard en conditions de postcharge physiologique. Par rapport aux résultats expérimentaux décrits dans la littérature ou aux résultats « idéalisés » donnés au chapitre 1, la courbe de pression de la figure 2.12 est assez élevée (180 mmHg) et trop « pointue » mais correspond malgré tout aux formes d'ondes obtenues chez certains sujets. L'allure pointue est sans doute due aux résistances

valvulaires (R_{pass})(voir équation 2.1) et nous pourrions aisément la modifier si besoin était⁷. Toutefois, vu le nombre d'hypothèses simplificatrices introduites, nous n'attendons qu'une correspondance qualitative avec la réalité et les résultats ci-dessus nous paraissent donc suffisants. Pour diminuer la pression maximale, il suffirait bien entendu de diminuer la résistance périphérique de la postcharge et la compliance aortique sans rien changer au modèle de coeur. Les courbes de pression aortique et de remplissage sont également données sur la Figure 2.12. On voit que la pression aortique reste toujours inférieure à la ventriculaire, ceci est dû à l'absence d'inertie dans la condition de sortie et au fait que la résistance de valve combine deux effets : la valeur qu'elle a réellement en physiologie et l'impédance caractéristique purement résistive de l'aorte proximale.

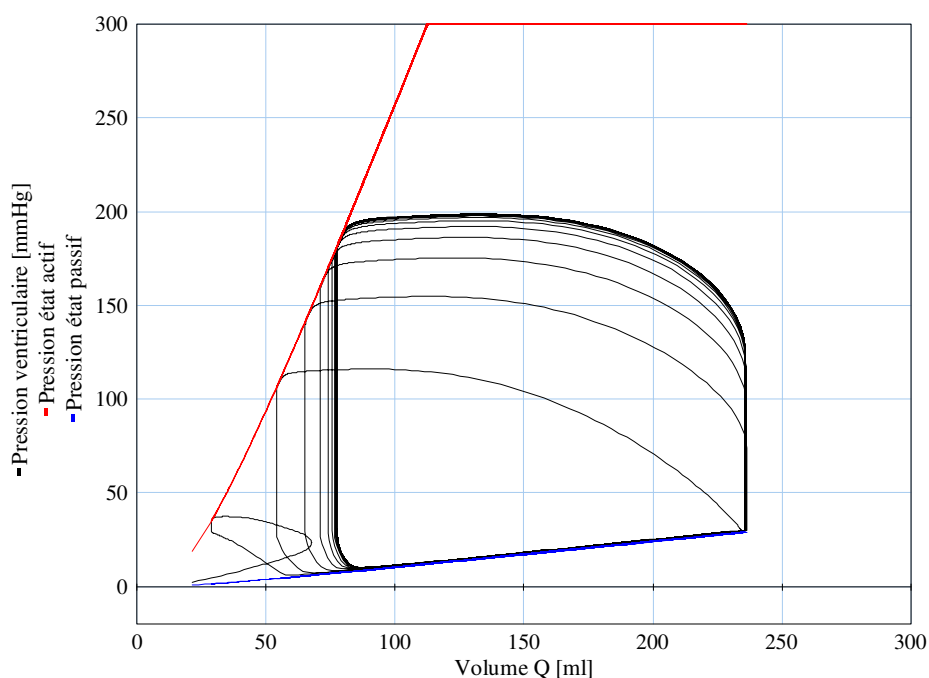


Figure 2.13 : Des battements cardiaques dans un plan Pression-Volume. On part d'un petit volume de remplissage et, peu à peu, le système va vers son cycle limite d'équilibre.

La figure 2.13 illustre plusieurs cycles qui se superposent jusqu'à arriver à l'état stationnaire périodique.

⁷ Remarquons que, dans notre modèle, la résistance valvulaire aortique dans le sens passant est assez élevée puisqu'elle prend en compte deux effets distincts : la résistance valvulaire passante proprement dite qui est faible et l'impédance caractéristique de l'aorte qui est assez élevée. Les pertes visqueuses survenant dans l'aorte principale sont faibles. Cette impédance caractéristique est donc de dimension résistive et, vu la topologie choisie pour notre modèle devrait se représenter par une résistance en série avec la valve. Ces deux résistances en série peuvent se combiner et c'est ce que nous avons fait.

Les états transitoires sont dus à notre choix de conditions initiales (initialement les volumes de sang présents dans le coeur et l'aorte sont très petits). On voit que les transitoires peuvent être assez importants. Notons que, à la figure 2.12, nous avons choisi de ne montrer que les simulations en régime permanent. Il est important de noter que le modèle se stabilise très rapidement, en 5 secondes environ, ce qui permet d'envisager de l'introduire dans un modèle de la boucle cardiovasculaire complète.

Ces résultats montrent que l'effet dominant du ventricule, à savoir, l'effet de « compliance dynamique » est bien présent dans notre modèle. Toutefois, vu les cinétiques chimiques complexes qui sont en jeu et vu la nature, supposée réversible, du couplage mécano-chimique, notre modèle ne se comporte plus comme une pure compliance dynamique (le rapport pression-volume n'est plus seulement une fonction connue du temps). Il s'en rapproche toutefois fortement ce qui est logique. En effet, si notre modèle possédait un comportement très différent de celui d'une compliance dynamique pure, il serait certainement invalide puisque ce comportement bien qu'approximatif reste une bonne base de description approximative du comportement ventriculaire.

Nous avons précédemment discuté de la linéarité de l'état d'activité maximale (ligne rouge dans la figure 2.13) et nous avons mentionné que la représentation naturelle de cette linéarité comme résultant des interactions entre muscle et forme géométrique du ventricule était l'un des résultats originaux de notre travail. Nous voyons ici que, si d'une part, nos relations force-longueur sont très non linéaires (voir figure 2.16), la chambre ventriculaire, de par sa relation de transformation géométrique linéarise fortement la relation entre ses courbes de pression et de volume (voir la droite en pointillé, Fig. 2.14). Cette relation linéaire est maintenue même avec une contractilité variable comme nous le montrerons par la suite.

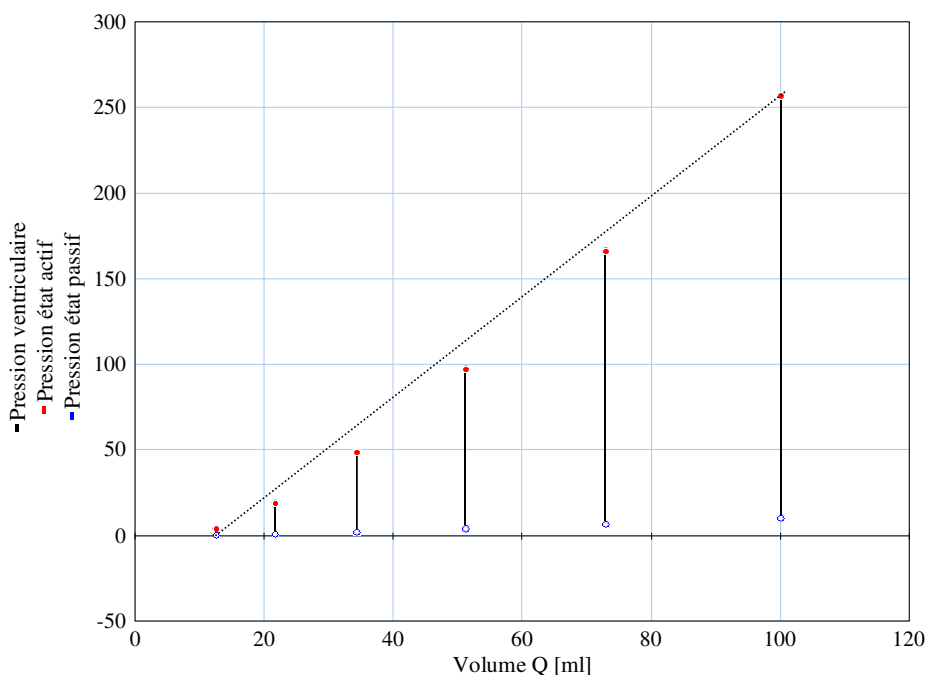


Figure 2.14 : Diagramme de pression et volume pendant des battements isovolumiques avec plusieurs conditions initiales de volume.

Dans les figures 2.14 et 2.15 nous donnons les résultats de simulations en conditions isovolumiques, dans les représentations pression-volume, pression-temps et volume-temps. En conditions isovolumiques (les deux valves étant bouchées), le volume ventriculaire reste constant, car il n'y a pas ni remplissage ni éjection. Pour obtenir différents battements, il est donc nécessaire de changer les conditions de remplissage ventriculaire et ensuite, de provoquer la contraction. Il est important ici d'observer que même si à petit volume, la relation est non linéaire (fait qui est reporté aussi par [Suga et Yamakoshi, 1976]), nous obtenons en règle générale une relation très linéaire. Les courbes de la figure 2.15 montrent que la relation d'activité maximale est isochrone, puisque les maxima de pression sont toujours atteints au même instant de chaque cycle pour n'importe quelle condition initiale. Remarquons que ce résultat, reproduit bien les données expérimentales et n'est pas pré-supposé dans le modèle car ce que nous imposons c'est la variation temporelle des constantes cinétiques et non celle de la pression résultant du processus d'attachement. A titre de vérification, nous donnons aussi les valeurs de volume correspondantes à chaque courbe de pression.

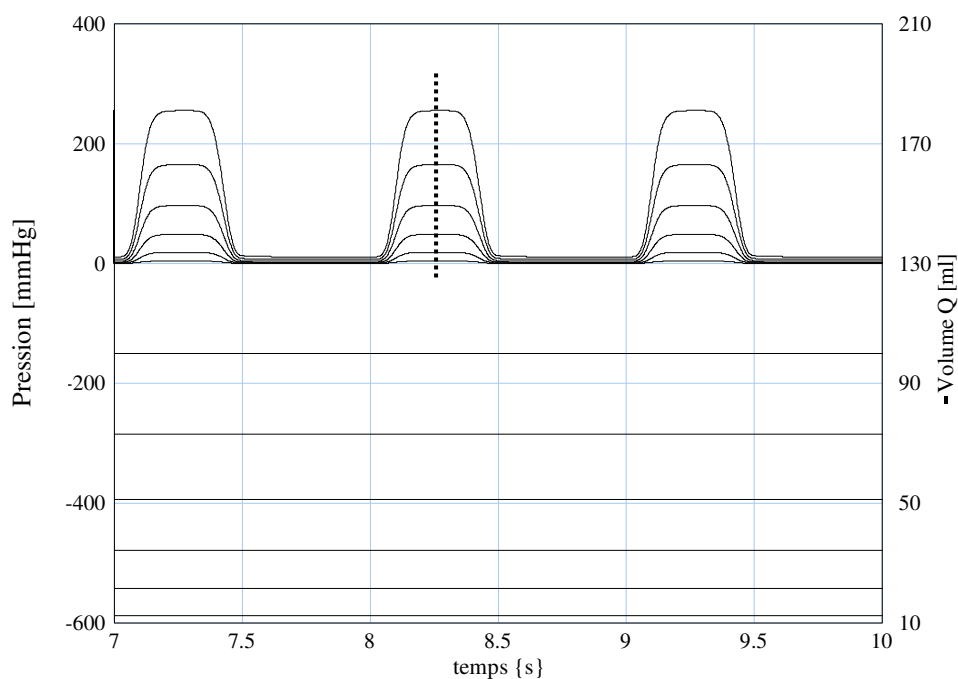


Figure 2.15 : Courbes de variation de Pression et Volume par rapport au temps pendant des battements isovolumiques avec plusieurs conditions initiales

Dans la figure 2.16, nous montrons les relations fortement non linéaires reliant la force et la longueur ventriculaire. Comme nous l'avons vu, ces relations non linéaires sont linéarisées par la géométrie de la chambre ventriculaire. Remarquons de nouveau que ce résultat ne fut pas pré-imposé dans le modèle. Nous n'avons pas établi les formes et les valeurs des relations force-longueur et longueur-volume pour l'obtenir. En effet, tout ce que nous avons supposé au niveau ventriculaire c'est que la géométrie devait pouvoir fournir une fraction d'éjection proche des valeurs physiologiques. Quant aux relations force-longueur, nous avons travaillé sur les résultats expérimentaux donnés dans [Sagawa *et al.*, 1988] pour déterminer sa forme et ses valeurs. Nous avons choisi finalement de prendre une relation polynomiale pour les courbes d'activité maximale et minimale du muscle cardiaque afin de pouvoir obtenir d'une manière plus simple les équations de pression et volume du ventricule. Cependant, la simplicité de cette formulation ne change pas d'une manière importante les résultats du modèle qui restent toujours valables du point de vue qualitatif.

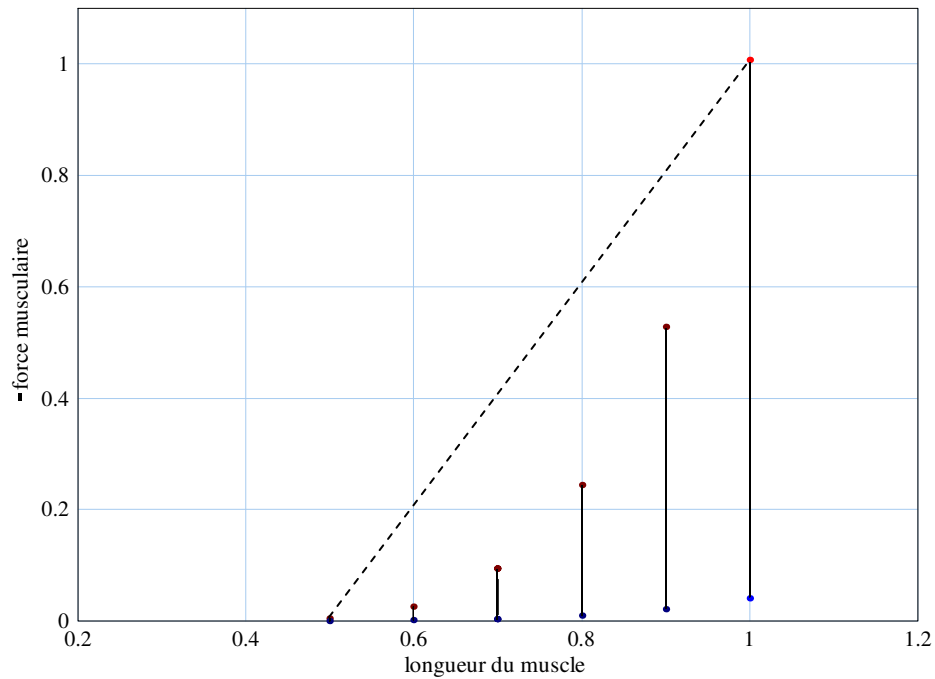


Figure 2.16 : Courbes isométriques de variation de force et longueur normalisées avec plusieurs conditions initiales (de 50 [ml] à 100 [ml]). La droite en pointillé permet de mieux visualiser la forte non linéarité de cette relation qui est à comparer avec celle de la Fig.2.14.

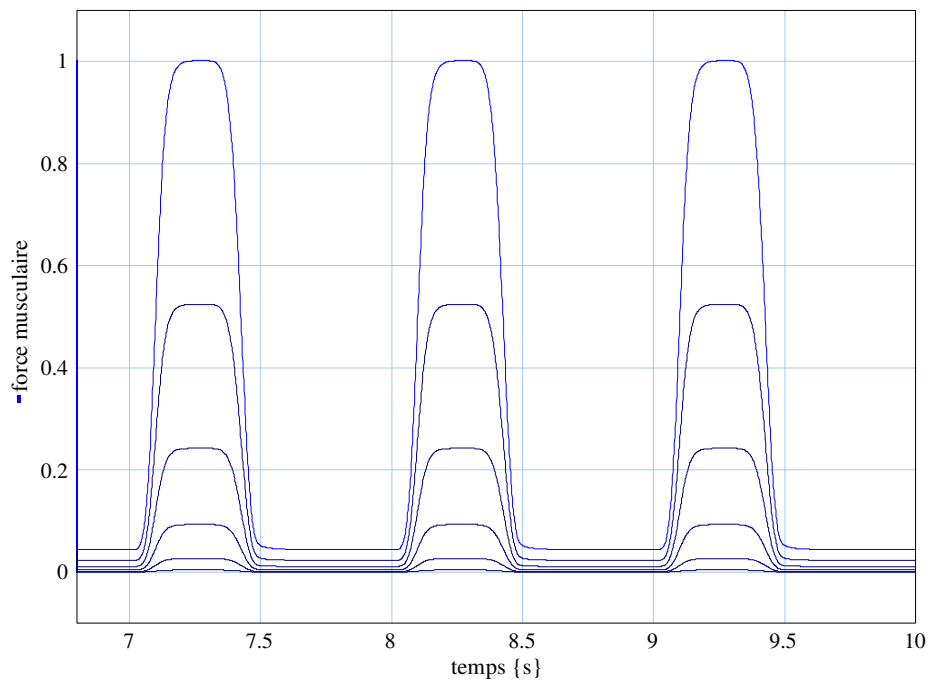


Figure 2.17 : Courbes isométriques normalisées de variation de force par rapport au temps avec plusieurs conditions initiales (de 50 [ml] à 100 [ml])

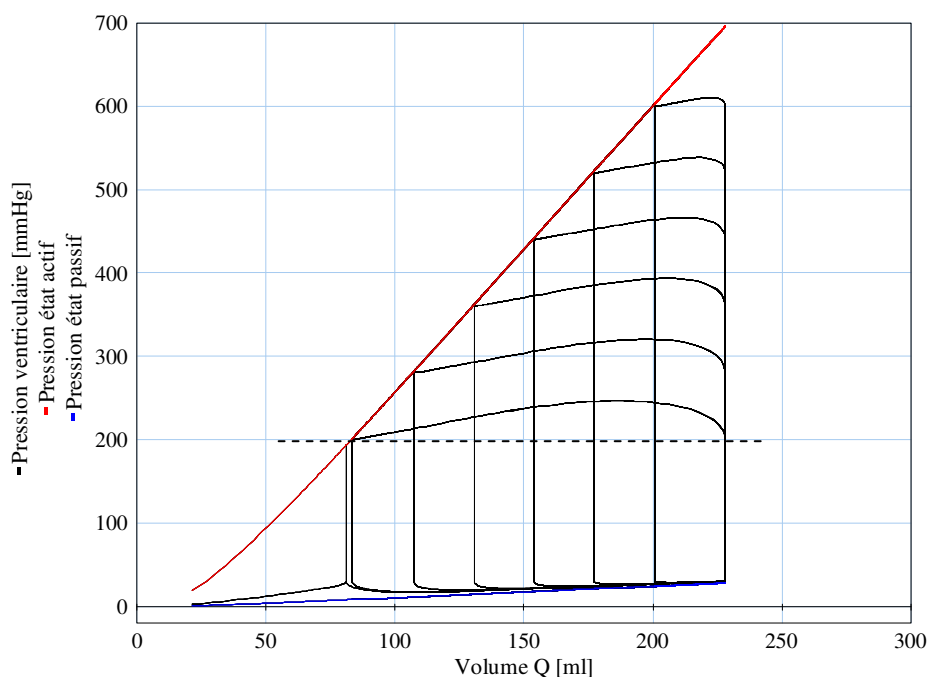


Figure 2.18 : Diagramme de Pression et Volume pendant des battements isobariques. Le réservoir de sortie impose des pressions variant de 200 [mmHg] à 600[mmHg]

Dans la figure 2.18 nous montrons les résultats de notre modèle pendant des battements isobariques. Pendant un battement isobarique le cœur éjecte si sa pression interne est plus grande que celle du réservoir, et alors, il éjecte à pression constante. Si ces conditions ne sont pas remplies, il réalise un battement isovolumique.

Cependant, dans notre modèle nous remarquons que l'éjection n'a pas lieu à pression complètement constante. La réalisation expérimentale de ce type de contraction est en effet toujours imparfaite par suite d'effets résistifs dans les tuyaux de connexion. Cette résistance cause une perte de pression pendant la phase d'éjection et le ventricule doit réaliser un surcroît de pression proportionnel au débit instantané. L'écart par rapport à l'horizontale isobarique permet de calibrer cette résistance parasite. Dans nos simulations, nous pourrions la rendre très petite (voir figure 2.19) mais cela créerait une constante de temps trop courte et donc des problèmes numériques. Il nous a paru plus judicieux de choisir une valeur de cette résistance similaire à celle observée en expérience. Remarquons que nous n'obtenons pas la dispersion des points de raideur maximale vue lors des expériences à grand débit, la relation d'activité maximale reste unique ce qui est un défaut du modèle utilisé jusqu'ici.

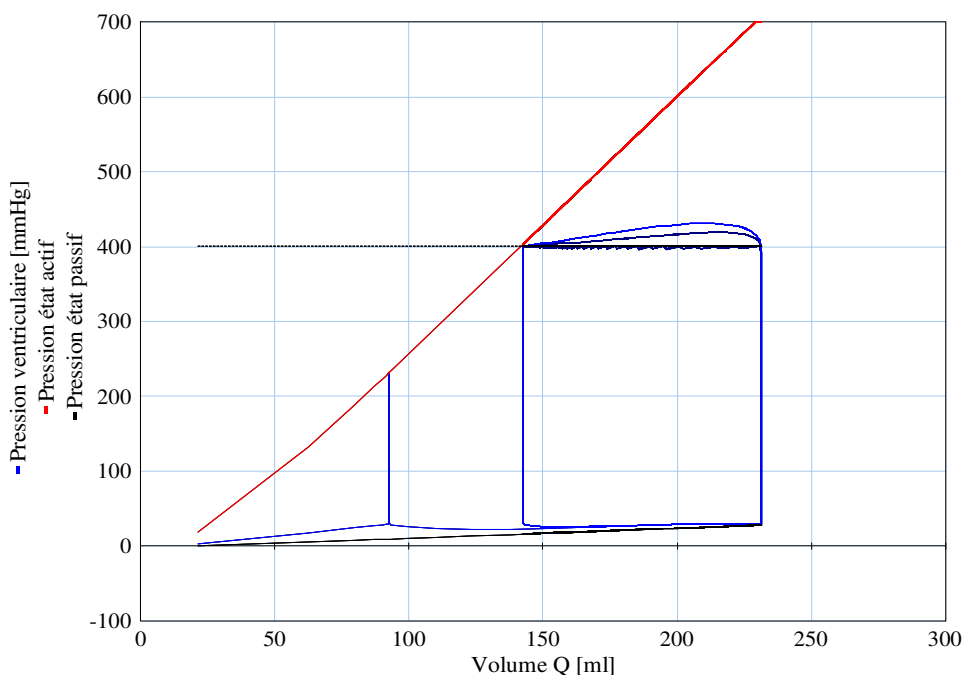


Figure 2.19 : Battements isobariques avec une variation de la résistance aortique : $R_{aort}=0,0005; 0,0525 ; 0,01$. Nous observons que il est possible de diminuer cette résistance pour obtenir des battements parfaitement isobariques, mais ces valeurs nécessitent des pas de calculs très petits et sont irréalistes du point de vue expérimental. Nous avons décidé de calibrer cette résistance pour travailler toujours avec les mêmes valeurs des paramètres.

Toutes ces expériences semblent donc montrer que, dans notre modèle, la raideur maximale est indépendante des conditions de remplissage et d'éjection, elle reste toutefois dépendante de l'état de contractilité du myocarde. Voyons en un exemple avec la figure 2.20. Nous y voyons que, en agissant sur la réaction chimique, nous pouvons modifier l'état de contractilité ventriculaire. Ce qui est intéressant dans notre modèle, c'est que même avec une variation importante de la constante d'activation de la réaction chimique, nous obtenons des courbes d'activité maximales différentes mais linéaires. En physiologie, ce changement de la cinétique chimique correspondrait à l'action de facteurs inotropes (par exemple l'épinéphrine) qui sont souvent utilisés dans les expériences de laboratoire et en clinique.

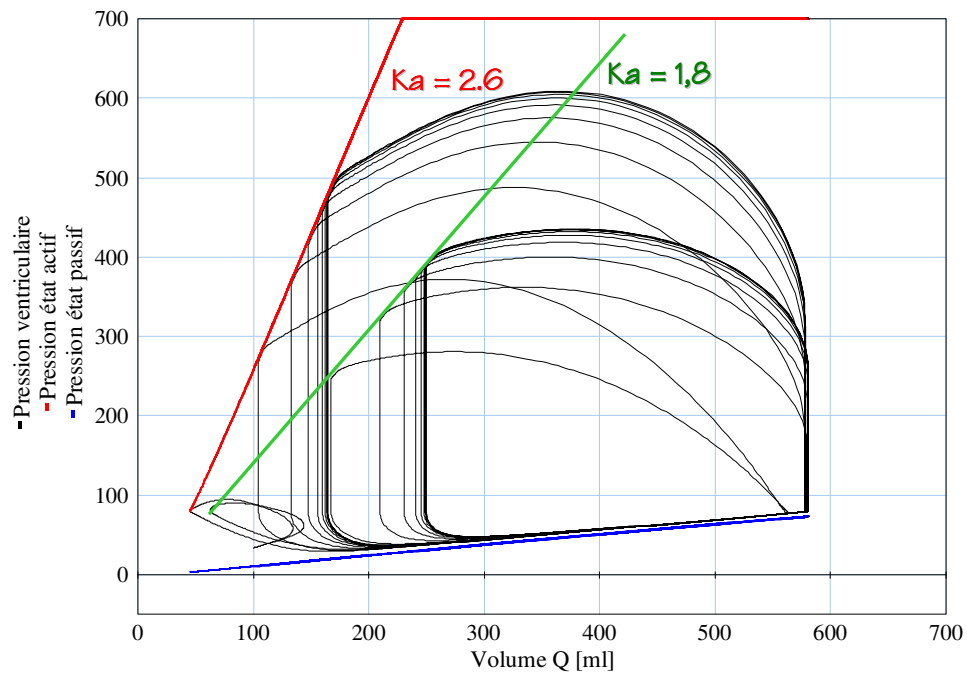


Fig 2.20. Battements Physiologiques. La variation de la « constante » d'activation K_a fournit une réserve de contractilité.

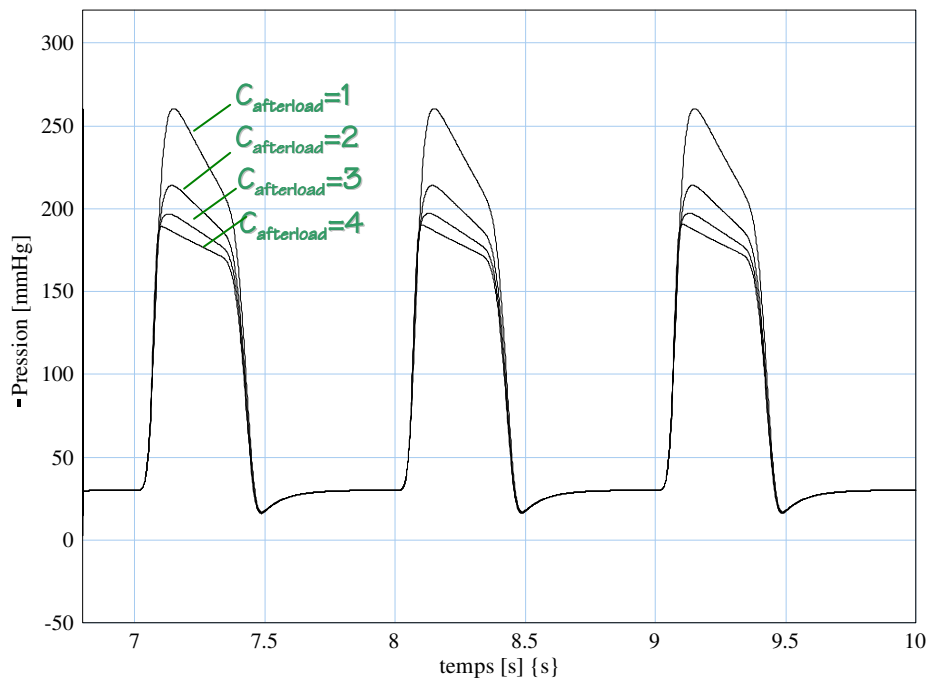


Figure 2.21 : Battements physiologiques en régime permanent. La capacité de sortie a été changée de 1 à 4.

Dans la figure 2.21 nous pouvons voir des battements physiologiques, dont la raideur aortique (inverse de la compliance aortique) a été changée. Physiologiquement, ce type de

situation a lieu par exemple dans des situations d'artériosclérose, une condition pathologique de durcissement des artères (fréquente chez les sujets âgés).

Dans la figure 2.22 nous observons les résultats de simulation sous des conditions auxotoniques (obstacle purement compliant, résistance de sortie fermée).

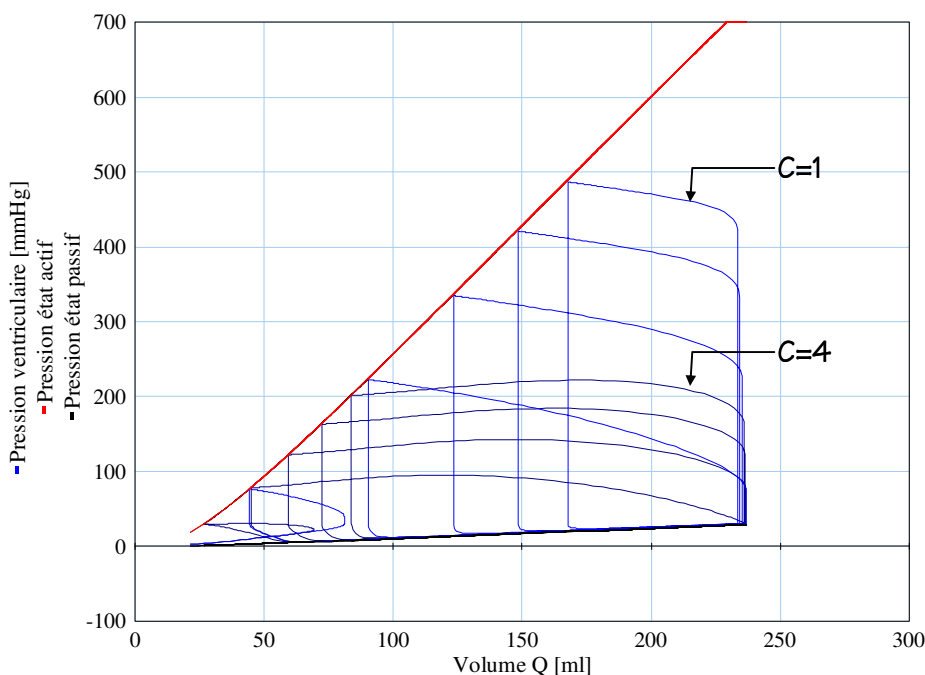


Figure 2.22 : Battements auxotoniques. La capacité de sortie a été changée de **C=1** (très raide) à **C=4** (très souple).

Si l'obstacle est raide, il provoque une augmentation forte de la pression pendant toute la durée de la contraction, car le ventricule ne peut éjecter que s'il augmente sa pression pour qu'elle redevienne supérieure à celle du ballon qui représente l'aorte. Cette figure peut être comparée à la figure 1.8 (droite).

La figure 2.23 illustre la variation de pression suite à une augmentation de la résistance périphérique. Comme le ventricule et son réseau artériel sont couplés, l'augmentation de la résistance de postcharge force le ventricule à développer une pression plus grande et à éjecter moins (ce dernier point n'est pas illustré). Cette expérience illustre un point fréquemment mal perçu par les ingénieurs. Contrairement aux pompes construites par l'ingénieur, un ventricule n'est ni une source de pression, ni une source de débit. Il crée de l'énergie potentielle mécanique et l'utilise soit pour fournir de la pression, soit du débit,

soit un mélange variable des deux selon les exigences de son réseau d'éjection. Remarquons que le type de situation illustré ici conduit à des problèmes cardiaques sévères comme par exemple l'hypertension ou l'infarctus.

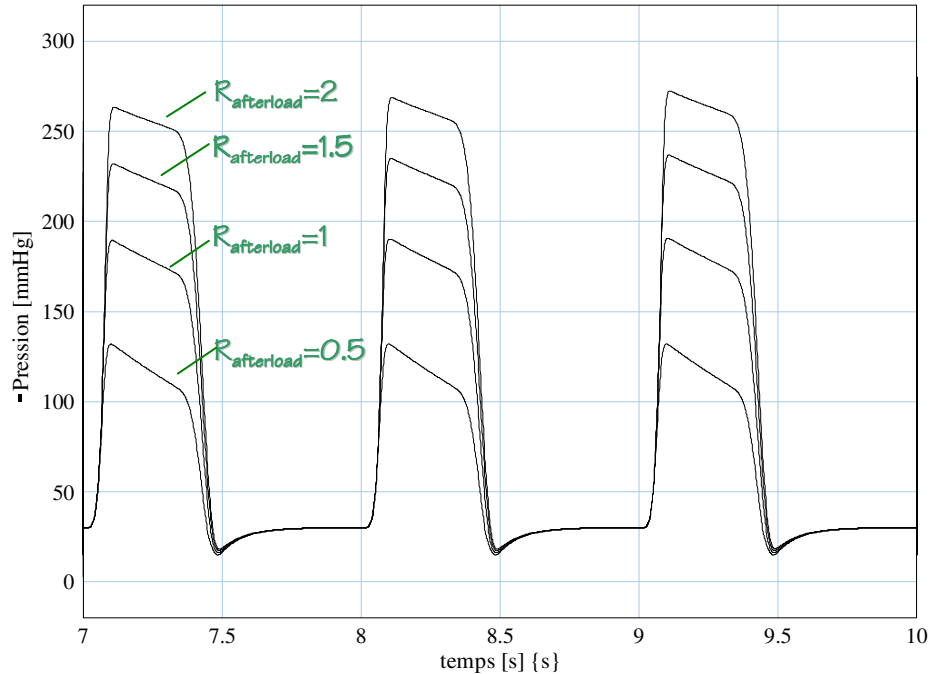


Figure 2.23 : Courbes de Pression par rapport au temps avec une variation de la résistance périphérique de 0.5 à 2

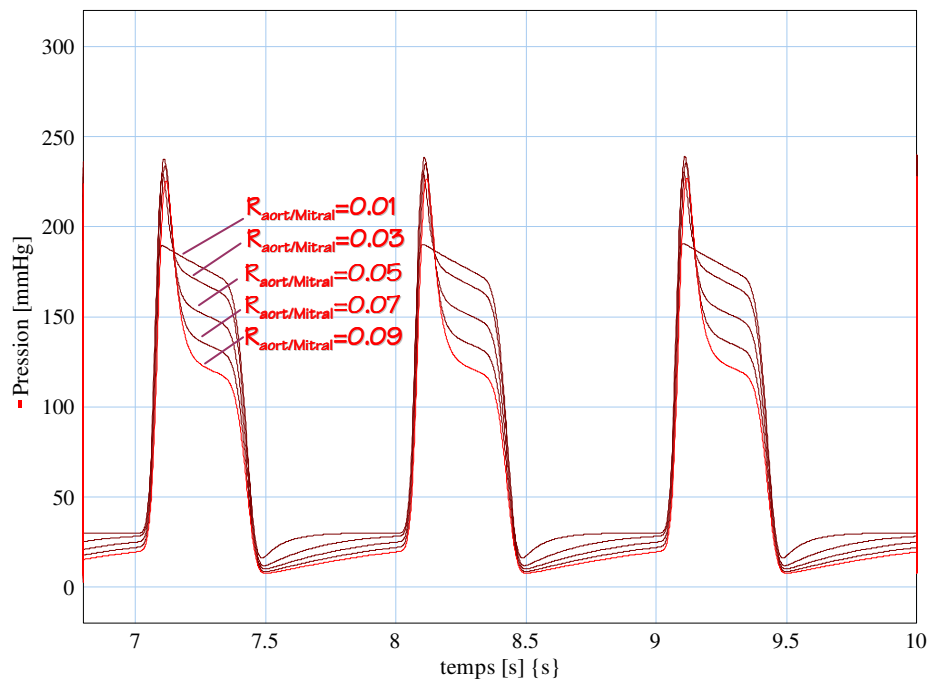


Figure 2.24 : Courbes de Pression pour des valeurs de R_{aort} et R_{mitral} de 0.01 à 0.09

Dans la figure 2.24 nous montrons la variation de pression consécutive à une variation de la résistance passante des valves (ex. problèmes valvulaires). La chute de pression la plus prononcée est produite pour les valeurs des résistances valvulaires les plus grandes.

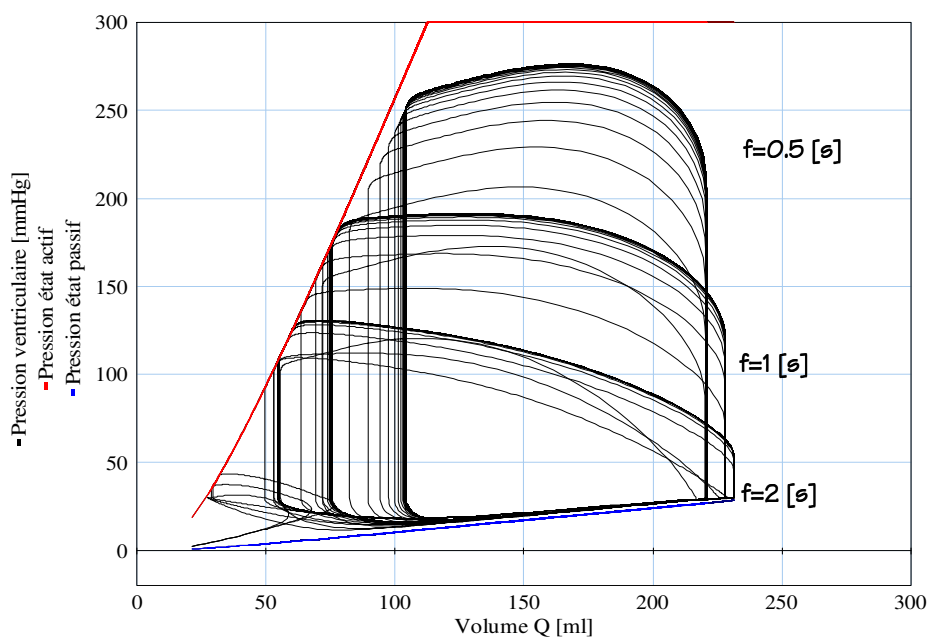


Figure 2.25 : Cycle cardiaque (Pression-Volume) avec une variation des pulsations cardiaques $f=0,5 ; 1 ; 2$ [s]

Dans la figure 2.25 nous montrons le diagramme pression volume pour différents rythmes cardiaques dans un cœur où tous les autres paramètres sont inchangés. Nous voyons que à haut rythme, la relation d'activité maximale change. Afin de mieux comprendre ce résultat, nous avons réalisé la même expérience avec un modèle **CD** simple. Nous avons obtenu les résultats donnés aux figures 2.26 et 2.27. La comparaison de la figure 2.25 (modèle 2PC complet) avec la figure 2.26 (modèle **CD** pur) montre que notre modèle ne s'écarte pas trop du comportement du modèle **CD**. Rappelons que ceci est nécessaire car autrement il ne pourrait pas être validé puisque nous savons que le modèle **CD** est une première approximation satisfaisante de la réalité. D'autre part, la comparaison de ces deux figures montre des différences notables, notamment en ce qui concerne la raideur maximale à haut rythme. Dans notre modèle, à haut rythme ($f=0.5$ dans la figure 2.25), le cœur est en « sous activité » car il n'arrive pas à la raideur maximale observée à bas rythme. Ce point, susceptible d'une vérification expérimentale, pourrait servir de test critique à notre modèle.

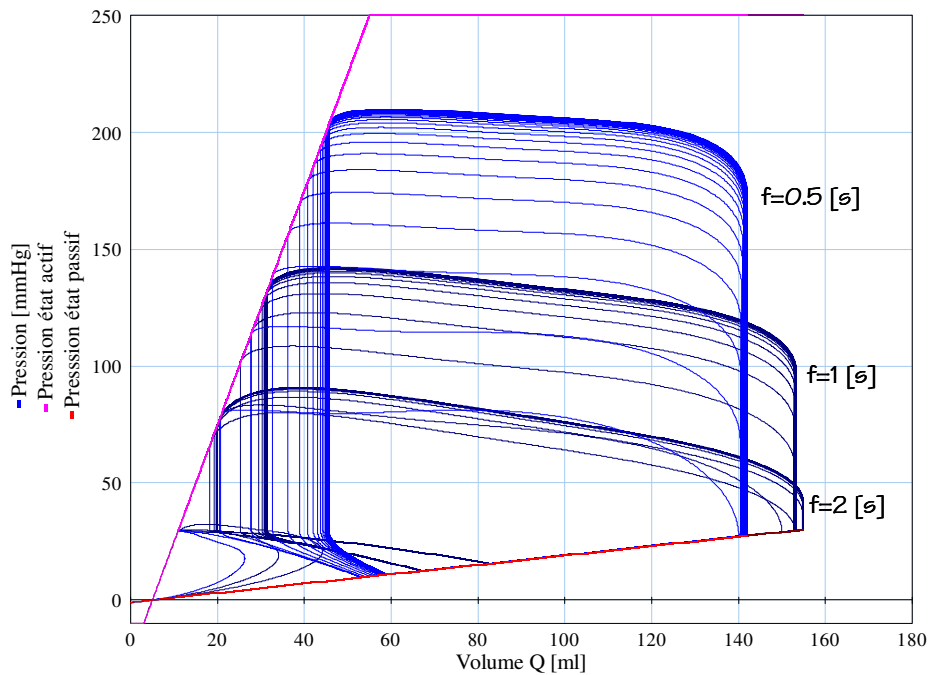


Figure 2.26 : Cycle cardiaque (Pression-Volume) avec une variation des pulsations cardiaques $f= 0,5 ; 1 ; 2$ [s] pour le modèle **DC**

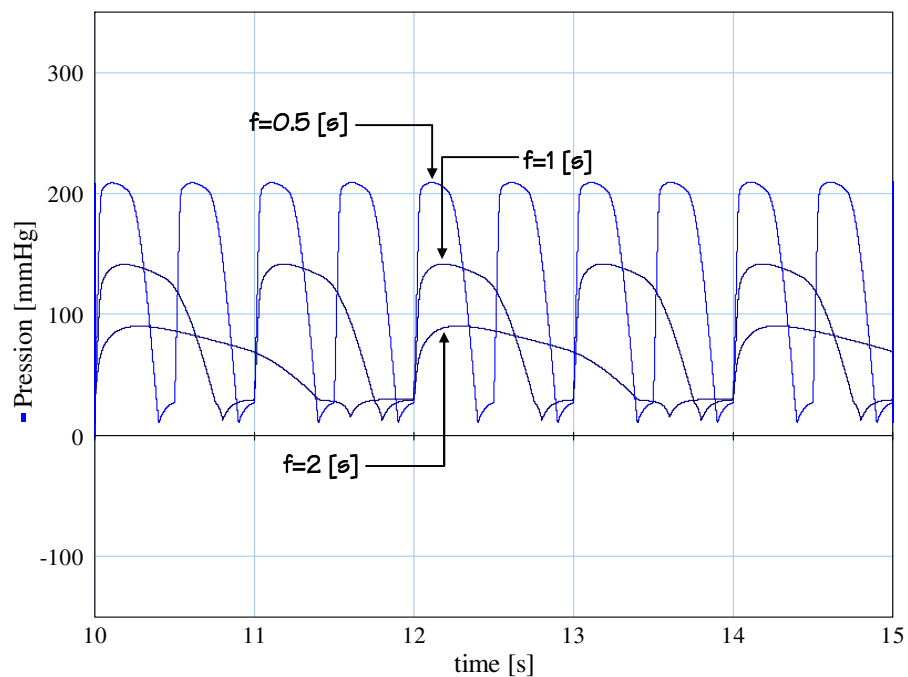


Figure 2.27 : Variation de Pression par rapport au temps avec une variation des pulsations cardiaques $f= 0,5 ; 1 ; 2$ [s] pour le modèle **DC**

L'influence majeure du rythme sur l'onde de pression générée est illustrée dans le domaine temporel à la figure 2.27.

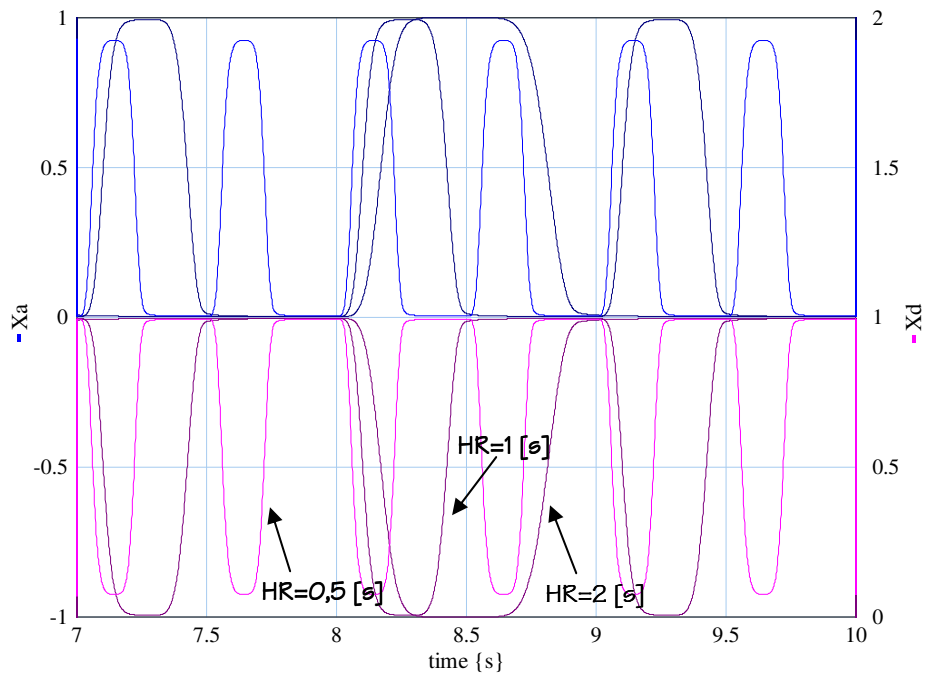


Figure 2.28 : Variation de la dynamique des ponts croisés (X_a et X_d) avec une variation des pulsations cardiaques: 0,5 ; 1 ; 2 [s]

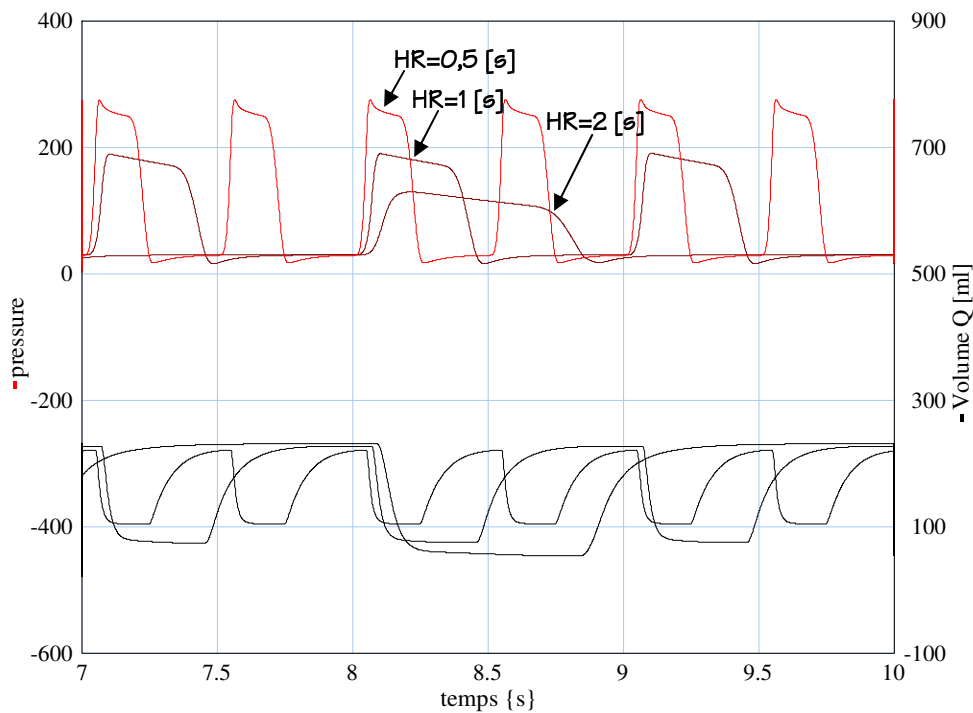


Figure 2.29 : Variation de la Pression et du volume ventriculaire avec une variation des pulsations cardiaques: 0,5 ; 1 ; 2 [s]

En effet, dans la figure 2.29, nous pouvons voir que, à une fréquence de contraction de 0,5 [s], le ventricule développe une pression plus importante que pour une contraction normale (1 [s]) ou une contraction très lente (2[s]), mais il n'arrive pas à la pression

maximale qui pourrait se développer car dans la figure 2.28 nous observons que tous les ponts croisés disponibles ne sont pas attachés or le muscle n'atteint son activité maximale que si tous ces ponts sont attachés. Il y a donc un manque de force suite à l'augmentation du rythme. Dans le cas d'un cycle très lent, tous les ponts sont attachés mais la pression reste très inférieure par rapport au niveau normal car le débit est très grand.

Un point très spécial de notre modèle (et donc le point qu'il convient d'examiner le plus soigneusement) est la notion de couplage mécano-chimique réversible via l'équation de Gibbs-Maxwell (éq. 2.22) introduite par LeFèvre [LeFèvre *et al.*, 1999] pour des raisons de cohérence énergétique. Comme nous l'avons dit précédemment, aucun autre modèle n'introduit d'effet des grandeurs mécaniques sur le potentiel chimique des ponts attachés. Les simulations précédentes ont montré que ce couplage ne change pas trop fort le comportement en **CD** approximatif du modèle 2PC. C'est certainement un point positif. Cependant, cela nous laisse avec une question : quel est exactement l'effet du couplage réversible sur la dynamique du modèle ?

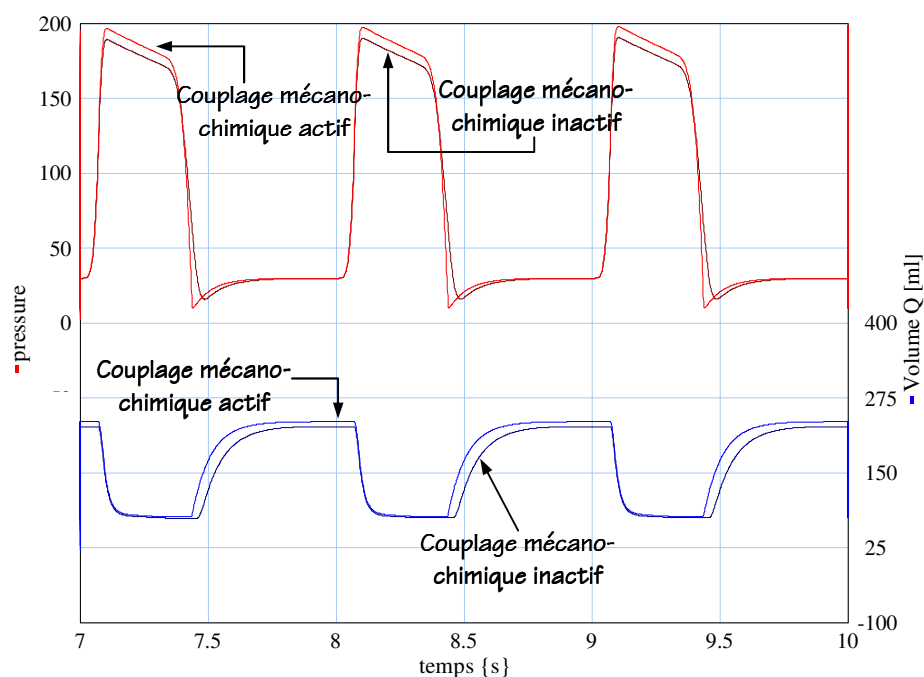


Figure 2.30 : Variation de pression et volume par rapport au temps, en utilisant ou non la réversibilité de Gibbs-Maxwell.

Pour cela, nous avons introduit dans le modèle un switch (paramètre 15- *Gibbs*) qui permet d'introduire le couplage réversible de Gibbs ou de ne tenir compte que de l'effet direct des ponts sur le développement de raideur; les effets de ce couplage sont illustrés aux figures 2.30 et 2.31. Du point de vue de la pression et du volume, dans des conditions de simulation normales (figure 2.30), l'effet de ce couplage n'est pas très important et seulement visible pendant la phase de contraction. Cependant, à rythme cardiaque élevé, la différence devient beaucoup plus importante et le couplage réversible semble générer un surplus de pression. Il serait intéressant de réaliser une expérience sur coeur isolé mettant en évidence l'existence ou non de ce couplage. Pendant longtemps nous avons cru qu'il devait entraîner de légères re-synthèses inverses d'ATP telles que celles mises en évidence par Gillis sur le muscle squelettique [*Gillis et Maréchal*, communication personnelle des auteurs]. Ceci aurait fourni un test critique du modèle. Toutefois, nous pensons maintenant que le chemin réactionnel du détachement est peut être différent de celui de l'attachement et pourrait ne pas faire intervenir l'ATP. Ce point reste à discuter avec les expérimentateurs.

Remarquons que le terme de couplage et les non linéarités chimiques nous ont causé beaucoup de problèmes numériques (valeurs négatives des variables X_a et X_d dues au pas d'intégration trop grand et à de trop grandes vitesses d'attachement et de détachement). Nous avons résolu ce problème en ajoutant aux équations de la réaction chimique une sigmoïde qui est dépendante de la longueur du muscle, pour « adoucir » les grandes vitesses d'attachements sans pénaliser le modèle lorsque les conditions sont normales. Ces grandes vitesses sont visibles dans la figure 2.30, où la pente est assez prononcée pendant la deuxième partie de la contraction. Remarquons que, en plus de sa justification numérique, ce type de dépendance a été suggéré par plusieurs auteurs [*Landesberg et Sideman*, 1999]. La dynamique des ponts croisés X_a et X_d peut être vue dans la figure 2.31.

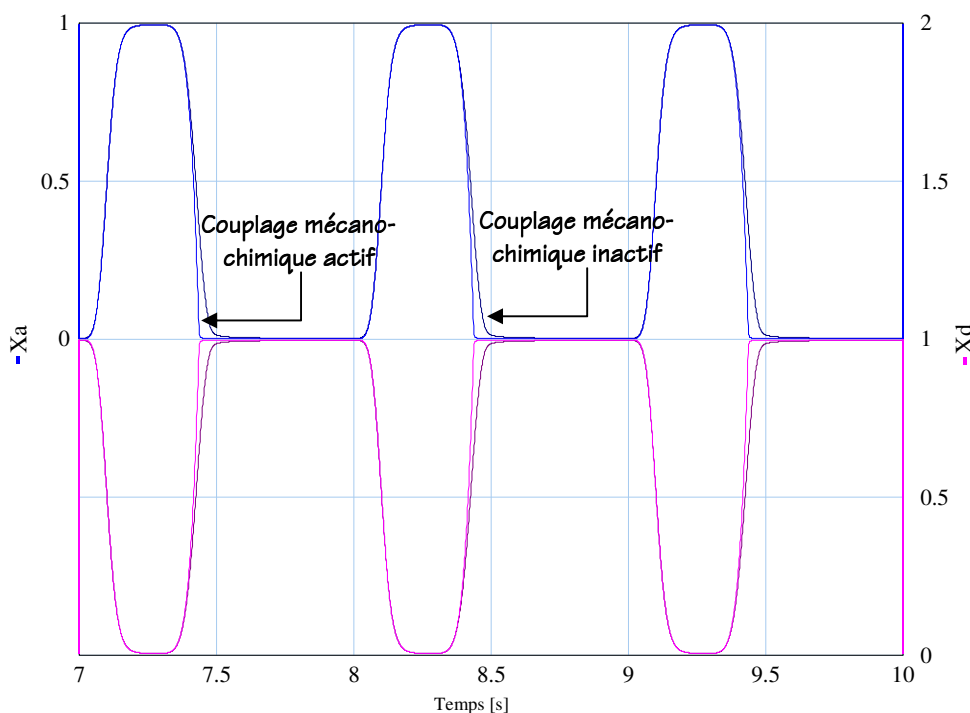


Figure 2.31 : Dynamique des ponts croisés avec et sans couplage mécano-chimique.

2.5.2.2 RESULTATS A DEBIT ELEVE

Rien dans ce qui précède ne semble suggérer l'existence dans le modèle 2PC tel qu'il a été défini jusqu'ici d'effets de type « résistance apparente ou désactivation » similaires à ceux qui, observés expérimentalement, ont justifié la mise au point du modèle GDC (chapitre 1). Pour vérifier ce point, nous avons reproduit sur notre modèle de base les expériences de soustraction de sang par une seringue pendant une contraction isovolumique décrites au chapitre 1 (Vaartjes, Wijkstra, Boom). Ces simulations ont, comme nous nous y attendions, donné des résultats proches de ceux qu'aurait donné dans des conditions similaires le modèle **CD**. Les effets de résistance apparente et de désactivation existants dans la gamme entière de performances mais observables surtout dans la gamme des hautes performances ne sont pas reproduits par notre modèle de base.

Il nous a donc fallu le modifier et pour ce faire, nous avons raisonné de façon probabiliste. Considérons un pont libre de myosine situé près d'un site actif ouvert sur l'actine. Si le sarcomère a une faible vitesse de raccourcissement, le pont reste longtemps près du site actif et sa probabilité d'attachement est grande. Par contre, si le muscle a une

grande vitesse de raccourcissement, le temps de séjour du pont près du site actif est court et la probabilité d'attachement est faible. Nous avons donc décidé de modifier la constante cinétique d'attachement k_a qui devient donc maintenant une fonction non seulement du temps t et de la longueur musculaire l_m mais aussi de la vitesse dl_m/dt . Les détails des équations peuvent être vus dans l'Appendice B ou nous montrons le code de chaque élément dans le logiciel 20-Sim®.

Les résultats de la simulation des expériences de soustraction rapide avec ce modèle modifié sont donnés dans les figures qui vont suivre.

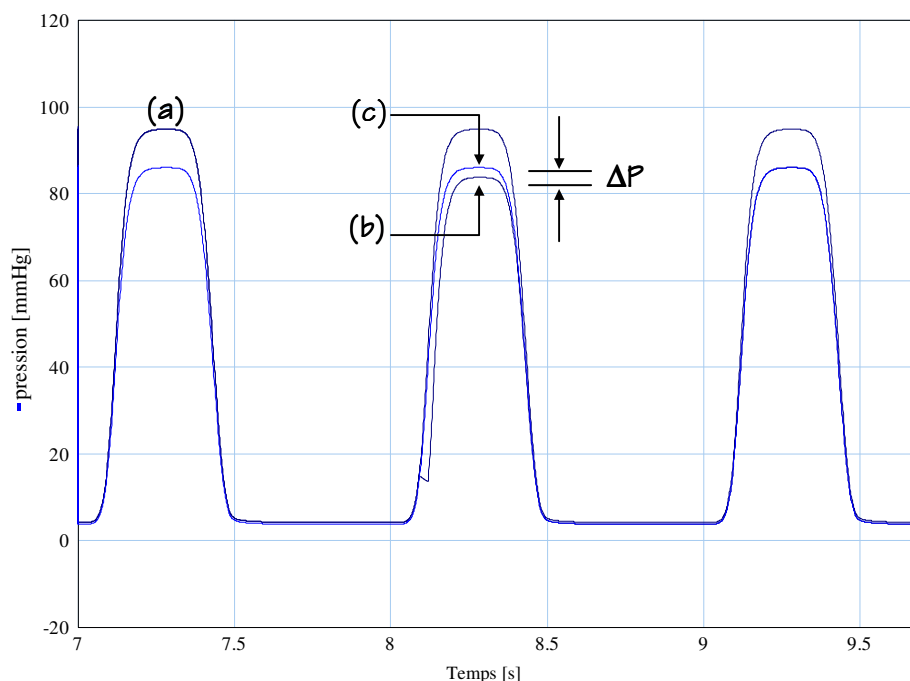


Figure 2.31 : Expérience de soustraction rapide de environ 3 [ml] de sang. La courbe (a) représente un battement isovolémique normal, avec un volume intraventriculaire de 51,2 [ml]. La courbe (b) est le résultat de l'expérience de soustraction rapide de sang. La courbe (c) correspond à la courbe de pression que le ventricule devrait développer avec un volume d'environ 48,2 [ml].

Pendant une soustraction rapide de sang, il y a un changement rapide du débit ventriculaire et une perturbation est donc produite au niveau de la cinétique d'attachement. Nous voyons à la Figure 2.31 que le ventricule est incapable de développer la pression produite en isovolémique. Il commence sur la courbe isovolémique à grand volume (courbe a), perd de la pression pendant le débit (effet résistif apparent) courbe b) et, lorsque le débit redevient nul, il ne peut re-développer la pression jusqu'au niveau (courbe c) qu'il atteindrait

si il avait effectué une contraction isovolumique au volume atteint après soustraction (effet de désactivation = perte de pression ΔP). Les figures 2.32 et 2.33 illustrent d'autres aspects de ce même comportement.

Remarquons que nous parvenons à obtenir le même type de résultats que ceux obtenus pour le modèle **CDG** qui a une structure purement phénoménologique et des équations constitutives très compliquées et déterminée par ajustement des données expérimentales. Notre modèle fournit donc une tentative d'explication de ce modèle **CDG** et ce, de façon très économique puisque nous n'avons introduit qu'une seule modification simple (la dépendance de la vitesse) et physiologiquement plausible pour reproduire les deux effets de résistance apparente et de désactivation.

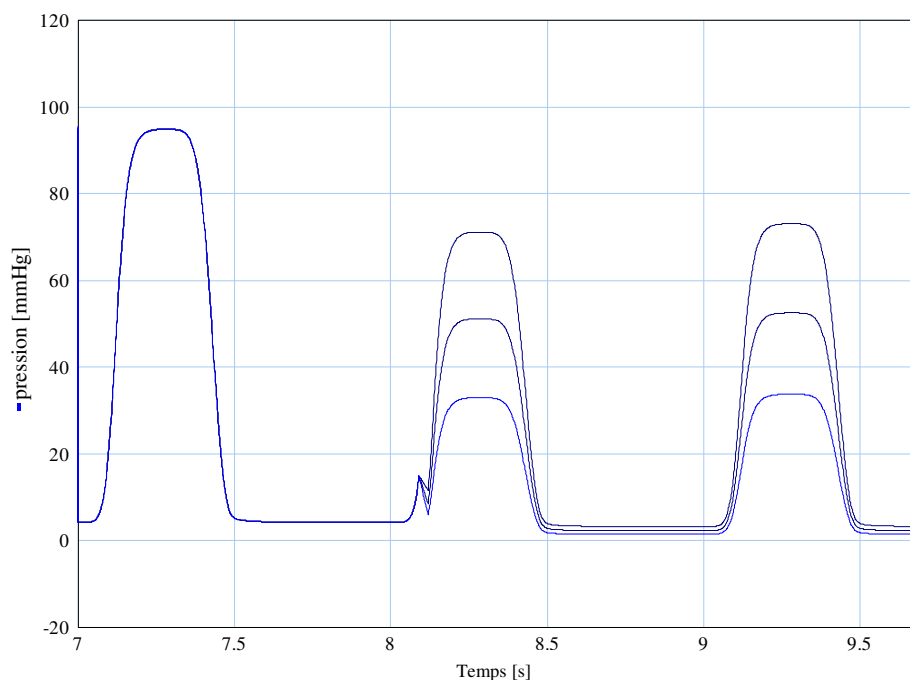


Figure 2.32 : Diagramme de pression-temps pendant trois soustractions de sang au même moment de la contraction : la première d'environ 7,5 [ml], la deuxième d'environ 15 [ml] et la troisième d'environ 22,5 [ml]. On observe des effets résistifs un peu plus importants et surtout, une désactivation qui, à grand débit, devient extrêmement prononcée.

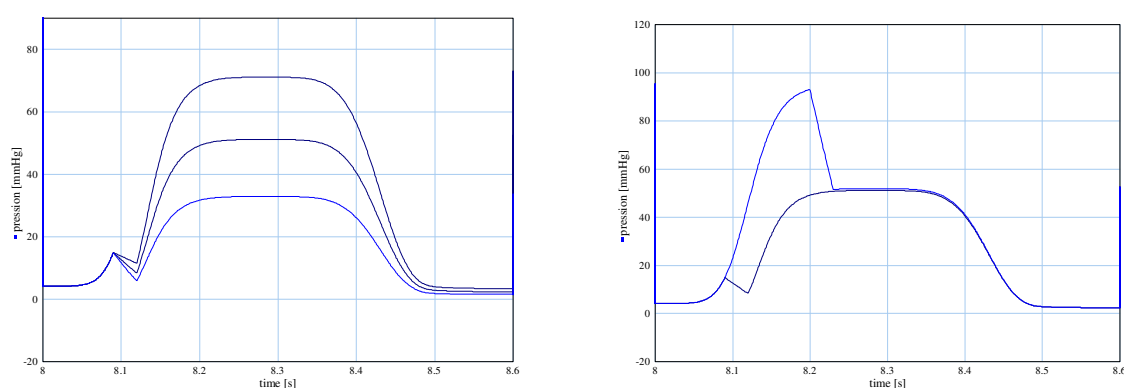


Figure 2.33 : Détails des courbes de pression pendant la désactivation. A gauche, un détail de la figure 2.32. A droite, soustraction rapide d'environ 15 [ml] de sang pendant deux instants différents de la contraction.

Beaucoup de physiologistes pensent que les expériences de soustraction rapides, soumettant le ventricule à un débit imposé de l'extérieur, ne le font pas travailler de façon très normale et peuvent donc le perturber en introduisant des effets non physiologiques. Cette ligne de raisonnement peut nous faire penser que les effets de résistance apparente et de désactivation ne sont pas physiologiques et ne devraient pas être introduits dans le modèle en dehors de la simulation des expériences de soustraction rapide.

Nous pensons qu'il n'en est rien et que ces effets sont généraux. Remarquons tout d'abord que la notion de résistance apparente est cohérente avec l'existence d'une relation inverse entre force et vitesse musculaires cardiaques qui a été démontrée expérimentalement dans de nombreux types de battements. Quant à la désactivation, nous ne pouvons donner aucune preuve expérimentale de son existence lors de contractions autres que celles utilisées pour les soustractions rapides. Notons cependant que dans notre modèle, elle est une conséquence inéluctable de la dépendance de k_a en fonction de la vitesse. Cette dépendance apparaît comme très naturelle et produit l'effet résistif. Il ne nous est donc pas possible dans le cadre de notre modèle d'avoir un effet résistif sans désactivation. Ceci pose bien entendu une question intéressante aux expérimentateurs : Peuvent-ils concevoir des expériences testant l'existence de la désactivation lors de battements physiologiques ou isobariques ?

Remarquons qu'il n'est pas illogique de supposer qu'elle est bien à l'oeuvre lors de ces modes de contraction plus physiologiques puisque eux aussi changent les temps de séjour des ponts près des sites actifs. On peut toutefois se demander si le mécanisme de

désactivation tel qu'il a été introduit pour reproduire les expériences de soustraction rapide n'est pas exagéré. Dans une contraction de ce type, le débit total est beaucoup plus grand que le débit imposé par la seringue dans les soustractions rapides. Si le mécanisme de désactivation est trop puissant, la désactivation enregistrée sera telle que aucun développement de pression appréciable ne pourra avoir lieu. Sinon, il nous faudra bien conclure que ce mécanisme pourrait être à l'oeuvre dans chaque battement d'un coeur normal. Une étude préliminaire de ce point est présentée à l'appendice D.

2.6 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre nous avons développé le modèle du couplage mécano-chimique donné par LeFèvre [*LeFèvre et al., 1999*]. Notre modèle comprend les parties suivantes :

1. Un modèle mécaniste simplifié des réactions d'attachement - détachement des protéines contractiles.
2. Un modèle mécaniste original mais simplifié de la transformation d'énergie chimique en énergie mécanique.
3. Un modèle purement phénoménologique de la transformation d'énergie mécanique en énergie hydraulique.
4. Divers modèles des obstacles hémodynamiques présentés au ventricule gauche pour la simulation des expériences sur ventricule isolé décrites au chapitre 1.

La publication mentionnée ci-dessus ne fournissant que les principes généraux du modèle, nous avons été amenés à modifier bon nombre de ses aspects :

- Le modèle des protéines contractiles a été reconstruit pour obtenir une relaxation satisfaisante et pour expliquer les phénomènes de perte de contractilité et de désactivation introduits dans notre discussion du modèle **CDG** (chap. 1). Ceci nous a permis de reproduire ces deux effets au moyen de l'introduction d'une seule hypothèse physique : nous supposons que la

probabilité d'attachement des protéines contractiles dépend non seulement du temps mais aussi de la longueur du muscle et de sa vitesse. Par rapport à une contraction isométrique, ceci introduit une perte de contractilité lorsque le ventricule éjecte et donc que le muscle se raccourcit. Cette perte de force due à la vitesse peut être vue comme un effet résistif apparent ce qui explique donc le terme R du modèle **CDG**. Toutefois, les effets de cette cinétique dépendant de la vitesse ne se limitent pas à cet effet résistif car nous observons que les ponts détachés pendant une phase donnée de débit ne peuvent tous se ré-attacher ensuite. En effet, la cinétique d'attachement ne leur en donne plus le temps. Ce manque de ré-attachement explique l'effet de désactivation mentionné plus haut.

- Le transformateur mécano-hydraulique a été généralisé pour obtenir des fractions d'éjection suffisantes. Toutefois, notre intérêt se portant sur les mécanismes contractiles et non sur les détails de la géométrie et de la mécanique ventriculaire, nous avons simplement introduit un transformateur phénoménologique inspiré des relations de Laplace des coques tridimensionnelles. En effet, une considération plus réaliste de la forme du ventricule nous aurait amené à introduire des modèles nécessitant beaucoup de fibres musculaires indépendantes. Ceci aurait augmenté fortement l'ordre et donc la complexité numérique de notre modèle. Une conséquence intéressante de notre modèle a été l'obtention de courbes pression-volume téléstoliques linéaires à partir de relations force - longueur non linéaires. Ceci nous permet de suggérer que cette linéarisation, observée expérimentalement est due à la forme géométrique de la paroi et donc que toute modification de l'ordre de contraction de cette chambre pourrait détruire cette linéarité. Ceci est important puisque la linéarité de cette relation est un présupposé de beaucoup d'indices cliniques de la fonction ventriculaire.

Après avoir construit ce modèle, nous l'avons validé en simulant tous les types de contractions décrits précédemment. Sur le plan physiologique, nous nous sommes surtout

intéressés à l'allure des relations pression-volume télésystoliques. Après avoir montré que notre modèle est proche du modèle DC à bas rythme, nous montrons que ses relations télésystoliques varient fortement lors de variations du rythme cardiaque. Ceci est du de nouveau au temps nécessaire à la cinétique d'attachement-détachement pour attacher les ponts actine-myosine (Fig. 2.25, 2.26). Ce type d'effets a été mentionné par divers auteurs [Sagawa *et al.*, 1988] mais n'a pas été étudié intensivement par les physiologistes. Nous suggérons donc qu'il serait utile de réaliser une série d'expérience évaluant l'effet du rythme sur les relations télésystoliques à post charge élevée. Nous avons également simulé les expériences de soustraction rapide décrites au chapitre 1 et cela nous a amené à modifier notre modèle en faisant dépendre la constante cinétique d'attachement de la vitesse. Ceci nous a permis d'obtenir avec une seule modification simple les deux effets de résistance apparente et de désactivation démontrés expérimentalement et reproduits de façon compliquée et phénoménologique par les modèles précédant notre travail. Nous posons le problème de savoir si ces effets ont bien lieu lors de contractions plus physiologiques.

Remarquons un dernier point important: tous les modèles antérieurs du couplage mécano-chimique supposent que celui ci est unidirectionnel: un attachement des ponts crée de l'énergie mécanique mais des variations de force et/ou de longueur imposées extérieurement au muscle n'entraînent aucune modification du potentiel chimique des ponts attachés. Par contre notre modèle suppose que ce couplage, implémenté dans l'élément C deux accès (2PC) est bidirectionnel et réversible : toute modification d'énergie mécanique influence les potentiels chimiques et change la cinétique des ponts attachés. Il nous a donc paru important d'évaluer l'importance de cette réversibilité. Ceci est illustré à la Fig. 2.30 où l'on voit que le couplage bidirectionnel favorise le développement de la pression, créant une pression supérieure à celle du modèle sans couplage bidirectionnel. Les différences de pression et volume observées ne sont pas très grandes à bas rythme, mais deviennent par contre beaucoup plus importantes à haut rythme. De nouveau, ceci devrait être testé expérimentalement.

Le modèle présenté dans ce chapitre est cohérent du point de vue énergétique et utilisable pour l'enseignement, puisque sa simulation est relativement rapide et que sa structure en paramètres localisés permet de donner un sens physique clair à ses nombreux

paramètres. Par contraste avec les modèles présentés au premier chapitre, il est donc facile de les changer et d'étudier les effets de ces modifications en termes physiologiques.

Ce modèle, basé sur de nombreuses considérations physiques n'est pas une version plus sophistiquée du modèle **CD** ou une version simplifiée du modèle **CDG**. Insistons cependant sur un point : par suite du degré de complexité du ventricule gauche, il est impossible d'en développer un modèle mécaniste multi échelle sans le simplifier fortement. Nous avons sciemment essayé de maintenir chaque sous modèle à son niveau de simplification maximale, par conséquent, le modèle que nous avons proposé est assez naïf.

Les simplifications principales que nous avons introduites sont les suivantes :

- Au niveau cellulaire, nous considérons que la réaction des ponts croisés est mono-moléculaire et n'a que deux états (libres et attachés). Il existe beaucoup de modèles plus complexes de cette réaction. Toutefois, leur complication ne se justifie pas en première approche. Nous avons décidé de ne l'introduire que si cela était nécessaire pour expliquer les résultats expérimentaux. Cela ne fut pas le cas mais ce point devrait être réexaminé si nous considérons des résultats expérimentaux plus poussés.
- Au niveau multi cellulaire et tissulaire (myocarde) nous avons proposé un modèle abstrait et simplifié composé uniquement de l'actine et de la myosine, sans tenir compte des éléments structurellement importants du muscle (par exemple les fibres de collagène). De même, nous n'avons pas introduit les mécanismes multi ou intra cellulaires créant des pressions négatives d'aspiration pendant le remplissage.
- Au niveau de l'organe complet, nous avons simplifié d'une manière très importante la représentation de la chambre ventriculaire (forme et disposition des fibres).

- Enfin, en conditions physiologiques nous ne considérons qu'un obstacle très simplifié (un circuit parallèle RCR connu en Physiologie sous le nom de Westkessel) qui est incapable de reproduire les phénomènes de réflexion d'onde qui se produisant dans le réseau artériel.

Puisque notre but était de construire un modèle à caractère global susceptible d'être simulé et modifié rapidement avec des objectifs pédagogiques, nous avons choisi de représenter les mécanismes ventriculaires de base en gardant la forte base physiologique nécessaire pour son emploi dans l'enseignement. Nous avons trouvé un bon compromis entre vitesse de calcul, simplicité et signification physiologique pour représenter le comportement global du ventricule dans une gamme assez large d'expériences de laboratoire faites par les physiologistes au cours des deux dernières décennies. Malgré son aspect simplifié, nous avons vu que ce modèle suggère des questions à poser aux expérimentateurs (voir section 2.5.2). Dans le chapitre 3, nous allons proposer un modèle plus développé en développant quelques unes de ses parties constitutives, notamment au niveau cellulaire, avec une implémentation simplifiée de la théorie de Huxley des filaments glissants, au niveau ventriculaire avec un modèle multi cylindres capable de reproduire d'une manière simplifiée l'onde contractile du ventricule et finalement, au niveau de la représentation de la post-charge, en essayant d'améliorer le réseau artériel au moyen de la théorie des lignes de transmission.

CHAPITRE 3

UN MODÈLE MULTI-CYLINDRES ACTIVÉ PAR UN MUSCLE INTÉGRANT LA NOTION DE FILAMENTS GLISSANTS DE HUXLEY ET LE CONCEPT DE 2PC

*“Meglio è una piccola verità, che una grande bugia”
(Une petite vérité est meilleure qu’un grand mensonge)
-Galileo Galilei-*

3.1 INTRODUCTION

Comme nous venons de le suggérer dans la conclusion du chapitre précédent, la représentation du ventricule par un cylindre « abstrait » autour duquel s’enroulent les fibres équivalentes décrites par le modèle 2PC de la Fig.2.7 est trop simple à plus d’un titre :

- Tout d’abord, le modèle de muscle utilisé est extrêmement simple (voir Fig.2.7). Il suppose en effet une action synchrone et identique de tous les sarcomères et de chaque pont dans chaque sarcomère. De plus chacune de ses équations a été choisie à son niveau de simplicité maximale. Comme le montre le niveau de validation limité atteint avec ce premier modèle, il est nécessaire d’aller plus loin en gardant toutefois un niveau de complexité acceptable. Trois modifications nous semblent spécialement importantes :

- a) Nous avons mentionné que le mouvement des ponts était tel que différents ponts créaient des ressorts de longueur microscopique x et donc d'énergie variable. La théorie des filaments glissants de Huxley [Huxley A.F. et Simmons R.M., 1971] fut établie pour tenir compte de ce fait expérimental. Elle suppose que les constantes cinétiques d'attachement et de détachement dépendent de x . La distribution du nombre de ponts à x donné dépend donc de l'historique de la contraction. Le nombre de ponts susceptible de s'attacher est différent dans un ventricule à grand volume et dans un ventricule identique mais à petit volume. La distribution des ponts en fonction de x peut donc être différente dans les deux cas et cela peut résulter en une performance différente aux deux volumes. Considérant maintenant un ventricule isovolumique (longueur de fibre donnée) et un ventricule identique mais éjectant (longueur de fibre variable), il est logique de supposer que les distributions de x vont être différentes dans le cas isovolumique et dans le cas avec éjection. On peut donc penser que cela réagira sur la relation de raideur télésystolique qui pourrait être différente dans les deux cas ce qui est une caractéristique que nous cherchons à obtenir. Notre premier but en commençant le travail relaté à la section 3.2.A était de tester cette hypothèse.

Dans cette section, nous modifions donc le modèle 2PC du chapitre précédent pour considérer, comme Huxley, des ponts s'attachant à diverses longueurs microscopiques. Le modèle de Huxley a été établi pour le muscle squelettique qui n'est pas périodique. Il a été modifié pour le muscle cardiaque par divers auteurs [Paladino et Noordergraf, 1998] qui ont introduit un état actif périodique et des paramètres cinétiques appropriés. Toutefois, nous n'utilisons pas directement ces équations de Huxley modifiées. En effet, elles considèrent un continuum de longueurs microscopiques x possibles et ont donc deux variables indépendantes t et x . Ce sont donc des équations aux dérivées partielles avec des termes $\partial/\partial x$ et $\partial/\partial t$. Ceci complique par trop la modélisation et nous considérerons une approximation simple en différences finies généralisant l'approximation donnée par Dijkstra pour le muscle squelettique [Dijkstra et al., 1973].

- b) Des travaux au niveau microscopique montrent que la cinétique des têtes de myosine est plus compliquée que notre modèle ne le suppose. D'une part, il semble qu'il faille tenir compte de l'existence d'états différents du complexe pont-actine pour l'attachement du pont et pour son développement de force [Julian *et al.*, 1973]. Ceci suppose l'introduction dans la cinétique chimique d'états intermédiaires entre les deux états (libres et développant la force) considérés jusqu'ici [Rice *et al.*, 1999]. De plus, il semble que l'attachement d'un pont ne soit pas un acte individuel mais qu'il existe un mécanisme de synergie facilitant l'attachement des ponts voisins d'un pont déjà attaché [Rice *et al.*, 1999 ; Li, 1998]. Ces deux points n'ont pas été traités dans le travail rapporté ici. Nous les discutons plus en détail dans le chapitre 6 qui donne nos conclusions et traite des développements futurs de notre travail.

- Considérons maintenant la partie géométrique de notre modèle. L'approximation de la cavité par un cylindre ne permet pas de tenir compte de l'onde de contraction ventriculaire. Un ventricule normal voit d'abord son apex (pointe) se contracter et l'onde de contraction normale remonte alors rapidement en quelques millisecondes de façon concentrique vers la base (plancher des valves). La pointe se contracte donc avant la base. Le sang présent dans la pointe est « éjecté » dans la partie du ventricule qui lui est immédiatement supérieure. Celle-ci passe donc à un plus grand volume et, par la loi de Starling, acquerra plus d'énergie potentielle mécanique au moment de sa contraction. A son tour, cette deuxième couche « éjecte » dans la partie supérieure et ainsi de suite jusqu'en haut du ventricule. Cette onde que nous appellerons « péristaltique » assure donc un supplément d'éjection par une onde secondaire d' « effet de Starling interne ». De plus de par sa direction apex-base, elle permet à tout le sang présent dans le ventricule d'acquérir un moment allant vers l'extérieur ce qui tend également à augmenter l'éjection.

Comme l'effet Starling est un des grands déterminants de la performance cardiaque, nous désirons évidemment être en mesure d'évaluer sa composante interne due à l'onde de contraction. Nous désirons également pouvoir évaluer comment l'efficacité cardiaque diminue lorsque ce schéma normal de contraction apex-base est perturbé par des myopathies

diverses telles que des dyskinésies et troubles de la conduction (foyers ectopiques) qui résultent par exemple en une contraction partant du niveau médian du ventricule pour se propager en même temps vers la base ce qui donne une éjection normale mais diminuée et vers la base ce qui donne une « éjection » interne vers l'apex qui se gonfle sans pouvoir éjecter normalement.

Pour ces deux raisons, il nous faut développer un modèle de paroi permettant la propagation de l'onde de contraction en conditions normales ou pathologiques. Pour ce faire, nous allons développer à la section 3.3 une approximation de l'ellipsoïde ventriculaire par une série de cylindres successifs se contractant à des instants différents selon le schéma normal apex-base ou selon des schémas ectopiques (ordre de contraction) donnés et simulant des pathologies diverses. Ces cylindres se contracteront sous l'effet de muscles décrits soit par le modèle du chapitre 2 soit par le modèle résultant de la section 3.2. Les différents cylindres seront séparés par des résistances hydrauliques très faibles mais permettant à un gradient de pression interne de s'établir. La combinaison de l'onde de stimulation et du gradient de pression engendrera une onde de débit et nous en étudierons les caractéristiques en détail pour différents schémas de contraction.

- Enfin, à la section 3.4, nous développerons un modèle de postcharge beaucoup plus fidèle à la réalité physiologique que celui utilisé jusqu'ici. En effet, lorsque, au chapitre 2, nous avons simulé des battements physiologiques, nous n'avons tenu compte que d'une caractérisation globale de l'obstacle présenté par le réseau artériel systémique au ventricule gauche. Notre intérêt principal se portant sur le ventricule, tout ce que nous demandons au modèle de l'obstacle, c'est d'approximer la relation pression-débit existant en réalité dans la section aortique immédiatement distale à la valve aortique.

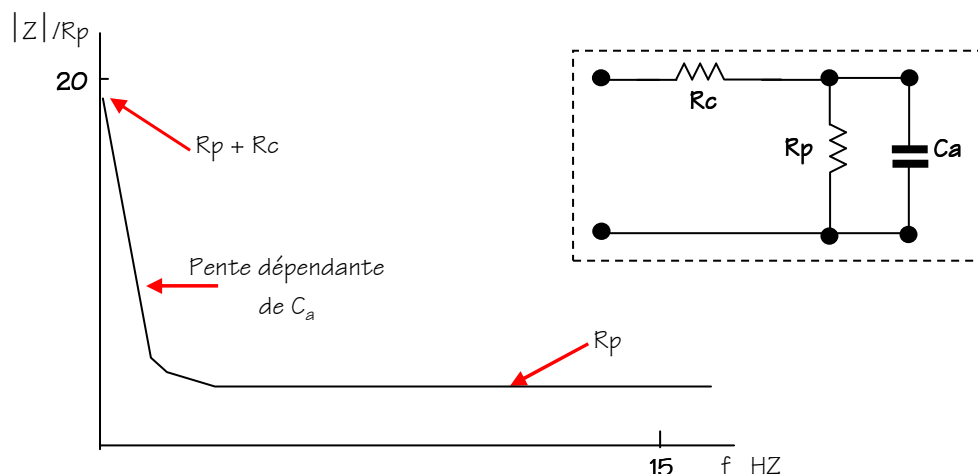


Fig. 3.1: Représentation schématique de l'impédance d'entrée aortique (rapport des transformées de Fourier des ondes périodiques de pression et de débit mesurées à la racine de l'aorte) d'un chien en situation de contrôle (d'après [Westerhof *et al.*, 1979]). Cette impédance aortique mesure la partie linéaire de l'obstacle présenté par le réseau systémique au ventricule gauche. En encart, la structure du Westkessel, un modèle localisé simple de l'impédance d'entrée.

En effet, c'est uniquement par cette relation que le ventricule « perçoit » le réseau périphérique. Westerhof a démontré que, du point de vue de la transmission d'énergie hydraulique du ventricule gauche vers le réseau systémique, il est possible d'approximer le réseau par un modèle hydraulique simple à trois éléments appelé depuis dans la littérature le « Westkessel » [Westerhof *et al.*, 1979] représenté à la Fig 3.1.

L'impédance hydraulique de ce réseau approxime bien l'impédance d'entrée du réseau aortique en conditions normales. On sait d'autre part que, en conditions normales, plus de 80% de l'énergie hydraulique transmise par le ventricule gauche est prise en compte par l'approximation du réseau par cette impédance, le reste venant d'interactions linéaires et non linéaires plus compliquées. Comme, au chapitre 2, nous ne nous intéressons qu'aux caractéristiques générales des ondes de pression et débits fournis par le ventricule, l'emploi d'un Westkessel était amplement suffisant et sa résistance d'entrée fut incluse avec la résistance de valve qui est connectée en série avec elle. Cela nous a suffi pour reproduire les caractéristiques générales des boucles pression-volume en condition physiologiques normales.

Toutefois, pour une étude plus fine du couplage entre un ventricule et sa charge, cette focalisation sur l'impédance d'entrée ne peut suffire. En effet, les médecins s'intéressent aux caractéristiques morphologiques fines des ondes de pression et attachent une valeur diagnostique à la présence de certaines oscillations secondaires qui ne sont pas reproduites par le modèle Westkessel. Elles dépendent en effet de la nature répartie du réseau systémique. Vu la longueur de celui-ci, il s'y développe une onde de pression et c'est la transmission et la réflexion de cette onde qui génère ces oscillations secondaires. Dans la section 3.3, nous allons donc développer un modèle d'obstacle périphérique qui tiendra compte de façon approximative de ces phénomènes de propagation.

3.2 INTEGRATION DU MODELE BOND GRAPH 2PC ET DE LA THEORIE DES FILAMENTS GLISSANTS DE HUXLEY ADAPTEE AU MUSCLE CARDIAQUE

Comme nous l'avons mentionné au chapitre précédent, les différents ponts d'un filament d'actine s'attachent à l'actine avec des longueurs d'extension « microscopique » x différentes (voir Fig.3.2).

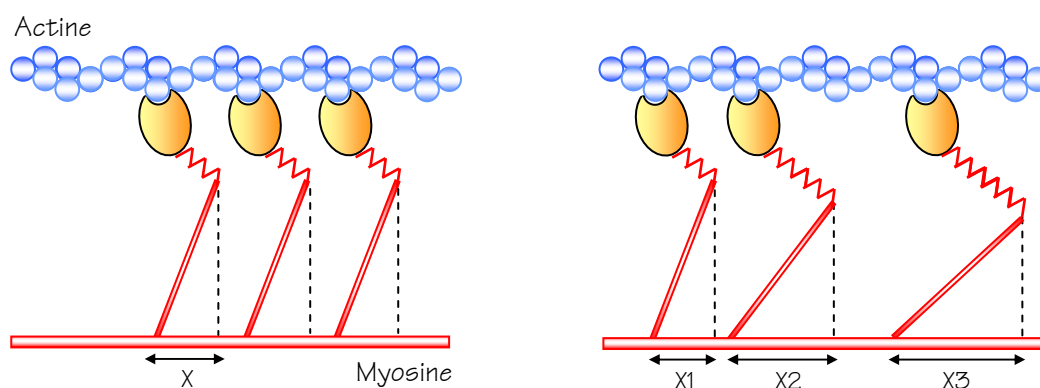


Figure 3.2 : Attachement des ponts : à gauche, tous les ponts ont la même extension microscopique x ; à droite, cette extension est différente pour différents ponts.

Huxley a montré que les paramètres cinétiques d'attachement et de détachement ainsi que la raideur du ressort formé par un pont et bien sûr, son énergie potentielle élastique et la force qu'il exerce, dépendent fortement de x . Il a également montré que x est bornée entre 0

et une extension maximale h . En dehors de ces limites, le pont se détache très vite¹. Un pont détaché reprend son mouvement brownien et peut réussir à se ré-attacher sur l'actine. Le cycle d'attachement-détachement d'un pont a lieu plusieurs fois pendant le raccourcissement du sarcomère, consommant de l'ATP à chaque attachement. Au cours du glissement des filaments l'un par rapport à l'autre, la longueur x varie à la même vitesse que la vitesse de raccourcissement ou d'allongement du sarcomère. Du point de vue « modélisation », la valeur de x à l'attachement est une variable indépendante tout comme le temps. Vu la présence de deux variables indépendantes, les équations d'un modèle réaliste deviennent des équations aux dérivées partielles. Formulées initialement par Huxley, ces équations ont été améliorées par de nombreux auteurs [*Paladino et Noordergraf*, 1998 ; *Campbell et al.*, 2001]. Les schémas de calcul qui en résultent sont très lourds et nous allons nous contenter d'en donner une approximation très simple généralisant l'approche par différences finies donnée dans [*Dijkstra et al.* 1973]

Nous allons donc maintenant établir un modèle de sarcomère tenant compte de cette distribution des attachements microscopiques. Ce modèle est basé sur une figure parue dans [*LeFèvre et Bottemanne*, 2000] et donnant la structure générale d'un modèle couplant 2PC et équations de Huxley discrétisées. Toutefois cette figure n'était qu'un simple schéma de principe. Cet article ne spécifiait en effet ni la mise en équation nécessaire ni bien sûr les approximations nécessaires. Pour autant que nous le sachions, le modèle qui va être donné ci-après est donc original.

Dans cette section, L sera la longueur du sarcomère. Dans le modèle, cette grandeur est équivalente à la variable l_m dénotant la longueur du muscle puisque nous considérons un sarcomère équivalent à une fibre. L varie bien sûr avec le temps : $L=L(t)$. Le nombre total de sites actine-myosine attachables (qu'ils soient attachés ou détachés) dépend du recouvrement entre fibres d'actine et de myosine et donc de la longueur du sarcomère : $N_T=N_T(t,L(t))$. En effet, à recouvrement nul, aucun pont ne peut être en face d'un site actif et à recouvrement maximal, il existe un grand nombre de possibilités d'attachement.

¹ A noter toutefois que certains auteurs admettent l'existence de ponts travaillant à l'envers : $-h_1 \leq x \leq h_2$ pour h_1 et h_2 positifs

Afin d'obtenir un cycle périodique d'activation–désactivation, nous utiliserons un signal d'entrée $\alpha(t)$ représentant le degré d'activation périodique du muscle résultant de l'état supposé connu du complexe troponine-calcium ($0 \leq \alpha(t) \leq 1$). Ce degré d'activation sera directement lié à l'équation (2.24) du chapitre 2 qui détermine la relation force-longueur du muscle cardiaque.

À un instant donné t , dépendant de l'activation $\alpha(t)$, un nombre $N_S(t,L) = \alpha(t)N_T(t,L)$ de sites sont libérés et en conséquence, sont susceptibles d'attachement. En prenant la dérivée totale de N_S nous obtenons:

$$\frac{dN_S(L,t)}{dt} = \frac{dN_T(L)}{dL} \alpha(t) \frac{dL}{dt} + N_T(L) \frac{d\alpha(t)}{dt} \quad (3.1)$$

Le premier terme exprime le changement du nombre des ponts susceptibles de s'attacher à activation constante suite à la modification du nombre total de ponts en recouvrement entraînée par le mouvement global du sarcomère à la vitesse $V=dL/dt$. Le deuxième terme exprime la modification du nombre des ponts susceptibles de s'attacher à recouvrement constant suite à la variation temporelle du degré d'activation.

L'ensemble des sites d'attachement possibles N_S se divise en deux sous ensembles : les sites libres ou détachés (N_D) et les sites attachés (N_A). Nous supposons que les ponts détachés proviennent de deux mécanismes :

- la mise en recouvrement de nouveaux sites d'actine et des ponts libres suite au mouvement glissant du sarcomère et au changement d'activation,
- le détachement de ponts attachés qui lors de leurs raccourcissements ou de leur allongements atteignent les limites de leur attachement $x=0$ ou $x=h$.

Ces ponts détachés peuvent également disparaître de deux façons : soit en s'attachant soit lors de variations négatives de (3.1). N_D est une fonction de L et de t , on a donc $N_D(L,t)$.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Nous supposons également que les nouveaux ponts mis en présence par le glissement des filaments sont tous détachés. Les ponts attachés ne dépendent pas de l et l'on a $N_A(t)$ (voir ²).

On a donc :

$$N_S(L, t) = N_D(L, t) + N_A(t) \quad (3.2)$$

Comme nous l'avons défini, x (voir la figure 3.2) est la projection horizontale de l'extension d'un pont. Soit alors $n_A(x, t)$, le nombre de ponts attachés avec la projection x au temps t . Supposant que les ponts se détachent instantanément en dehors de l'intervalle $0 \leq x \leq h$, on a, en considérant toutes les extensions possibles entre 0 et h :

$$N_A(t) = \int_0^h n_A(x, t) dx \quad (3.3)$$

Donnons maintenant l'expression de la dérivée totale de $n_A(x, t)$:

$$\frac{dn_A(x, t)}{dt} = \frac{\partial n_A(x, t)}{\partial t} + \frac{\partial n_A(x, t)}{\partial x} \frac{dx}{dt} \quad (3.4)$$

où le terme dx/dt exprime la vitesse de glissement du sarcomère qui est égale à la vitesse du muscle, puisque tous les sarcomères sont en parallèle. Le premier terme de l'équation (3.4) exprime la variation de $n_A(x, t)$ à x constant. Dans ces conditions, la seule possibilité d'obtenir une variation de $n_A(x, t)$ est la réaction de détachement et d'attachement.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, les données expérimentales récentes montrent que ce processus d'attachement-détachement comporte au moins 4 étapes arrangées selon le diagramme de schéma réactionnel suivant :

² L'explication mathématique de $N_A = N_A(t)$ sera donnée dans les équations qui suivent ce paragraphe (eq. 3.3).

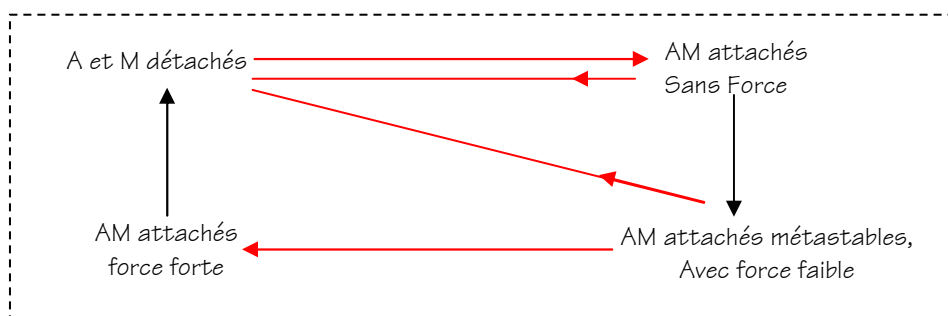


Fig 3.3: Un schéma réactionnel du processus d'attachement-détachement tel qu'il se dégage des expériences récentes sur sarcomère isolé. Les flèches sont indicatives de l'intensité de ces diverses réactions (ATP et calcium-troponine non illustrés).

Un schéma de ce type semble nécessaire pour reproduire les résultats expérimentaux sur fibre musculaire ou sarcomère isolé. Nous ne l'utiliserons toutefois pas. En effet, il est encore hypothétique et ses caractéristiques cinétiques ainsi que la dépendance en x de ses paramètres est mal connue. Nous faisons donc l'hypothèse de travail que le schéma à deux états utilisé au chapitre précédent est suffisant pour reproduire les résultats sur ventricule complet que nous voulons étudier. Introduisant en plus une hypothèse simplificatrice de mono-molécularité (et ignorant les effets de l'ATP) nous avons :

$$\frac{\partial n_A(x,t)}{\partial t} = k_A(x,t)(1 - n_A(x,t)) - k_D(x,t)n_A(x,t)^B \quad (3.5)$$

L'équation (3.5) représente la réaction chimique des protéines contractiles (le passage de l'état attaché à l'état détaché et vice versa) ; k_A et k_D représentent respectivement les paramètres cinétiques d'attachement et détachement. Enfin, $n_A(x,t)$ et $n_D(x,t)$ représentent les nombres de ponts en états attaché et détaché.

Précisons maintenant la nature du second terme de l'équation (3.4). Lorsque le sarcomère se raccourcit à vitesse $dL/dt = dx/dt$, l'extension x des ponts se modifiant, le nombre de ponts attachés $n_A(x,t)$ à x donné change. Cet effet purement cinématique et ne nécessitant aucune force est exprimé par ce second terme.

On voit aussi que la vitesse des ponts attachés dx/dt est la même pour tous les ponts et est égale à la vitesse de raccourcissement du demi-sarcomère. Si on considère une fibre simple composée d'un certain nombre de sarcomères en série n_s (voir figure 3.2), la vitesse V_M de la fibre est donnée par :

$$V_M = 2n_s \frac{dx}{dt} \quad (3.6)$$

où le coefficient de 2 dans l'équation (3.6) vient de la définition de la vitesse de raccourcissement, donnée pour un demi-sarcomère.

Les équations (3.4), (3.5) et (3.6) constituent notre version simplifiée de la théorie de Huxley. Afin d'en obtenir une représentation Bond Graph, nous allons les remplacer par un ensemble d'équations différentielles ordinaires obtenues en introduisant des différences finies à la place des dérivées partielles en x . Pour ce faire, on considérera que la gamme d'extension $[0, h]$ des ponts est divisée en m intervalles de taille h/m et que tous les ponts dont l'extension est située dans un de ces intervalles ont les propriétés du pont dont l'extension est celle du milieu de l'intervalle. D'intervalle en intervalle, les propriétés des ponts (paramètres d'attachement-détachement et raideur) seront cependant différentes.

Le paramètre m est donc le nombre d'extensions différentes x_i considérées. Il donne le nombre d'équations différentielles ordinaires remplaçant (3.1) et (3.5). Avec les conditions de frontière $n_{A,0}(t)$, et $n_{A,m+1}(t)$ égaux à zéro, en appliquant d'abord des différences finies du premier ordre et en substituant les équations (3.5) et (3.6) dans l'équation (3.4) nous avons :

$$\frac{\partial n_{A,i}(t)}{\partial t} = \underbrace{k_{A,i}(t)(1 - n_{A,i}(t)) - k_{D,i}(t)n_{A,i}(t)^\beta}_{\text{Terme de cinétique chimique}} - \underbrace{\left(\left[\frac{n_{A,i}}{h/m} \right] - \left[\frac{n_{A,i+\text{sign}(V_M)}}{h/m} \right] \right) \frac{|V_M|}{2n_s}}_{\text{Terme de cinématique mécanique}} \quad (3.7)$$

Le terme h/m viens directement de la discrétisation en différences finies. Dans un intervalle de discrétisation h , il y aura m segments discrétisés, donc la longueur de chaque

intervalle est h/m . Plus en détail, si dans l'équation (3.4) nous faisons une discrétisation en différences de premier ordre pour le deuxième terme de l'équation (3.7)³:

$$\frac{\partial n_A(x,t)}{\partial x} \frac{dx}{dt} \Rightarrow \frac{(n_{A,i+1} - n_{A,i})}{\left(\frac{h}{m}\right)} \cdot \frac{|V_M|}{2n_s} \quad \text{Si } V_M > 0 \quad (3.7a)$$

$$\frac{(n_{A,i} - n_{A,i-1})}{\left(\frac{h}{m}\right)} \cdot \frac{-|V_M|}{2n_s} \quad \text{Si } V_M < 0 \quad (3.7b)$$

Donc, en général, nous pouvons condenser cette expression dans un seul terme :

$$\frac{\partial n_A(x,t)}{\partial x} \frac{dx}{dt} \Rightarrow (-1) \left(\frac{n_{A,i} - n_{A,i+\text{Sign}(V_M)}}{\left(\frac{h}{m}\right)} \right) \frac{|V_M|}{2n_s} \quad (3.7c)$$

Qui correspondra au terme cinématique-mécanique de l'équation (3.7)

Comme pour (3.4), le premier terme de l'équation (3.7) est de nature purement chimique et le deuxième décrit les effets cinématiques qui ont lieu dès que le muscle change de longueur, qu'il y ait réaction ou non. En utilisant cette discrétisation, la variable x disparaît, et l'équation (3.4) est remplacée par un ensemble de m équations du type 3.7, une pour chaque milieu d'intervalle de discrétisation.

Ces m équations de type (3.7) forment la base de notre bond graph donné à la Fig.3.4. Nous utilisons $m=3$ et nous avons donc trois intervalles de discrétisation (valeurs de x fixes) représentant des ponts d'extension longue, moyenne et courte. Dans la figure 3.4, **Cd** est l'élément C chimique stockant les ponts isolés qui eux n'ont bien sûr qu'une classe puisqu'ils n'ont pas d'extension. Les trois éléments **C_{A,i}**, sont des C à deux accès similaires à celui utilisé au chapitre 2 et décrits par les mêmes équations⁴. Leurs accès chimiques stockent chacun les ponts attachés d'une extension donnée. Ces trois éléments bien qu'ayant les mêmes équations ont donc des valeurs de paramètres différentes. Les accès chimiques de

³ Pour une expansion en série de Taylor, $f(x+\Delta x)=f(x)+\Delta x.f'(x)$ et $f(x-\Delta x)=f(x)-\Delta x.f'(x)$. La dérivée est facilement déterminée à partir de ces équations.

⁴ **C_{A,1}** (ponts courts), **C_{A,3}** (ponts longs) et **C_{A,2}** (ponts moyens). Chaque type de ponts a ses propres paramètres (cinétique d'attachement-détachement, raideur). Le comportement du muscle est donc plus complexe que dans le cas étudié au chapitre 2. On verra que le modèle du chapitre 2 est obtenu comme cas particulier du modèle décrit ici lorsque les paramètres de chaque type de ponts sont identiques.

ces éléments $C_{A,i}$, sont connectés à C_d par trois éléments (R_1, R_2, R_3) représentant les réactions d'attachement-détachement des ponts de chaque type décrites par l'équation (3.5).

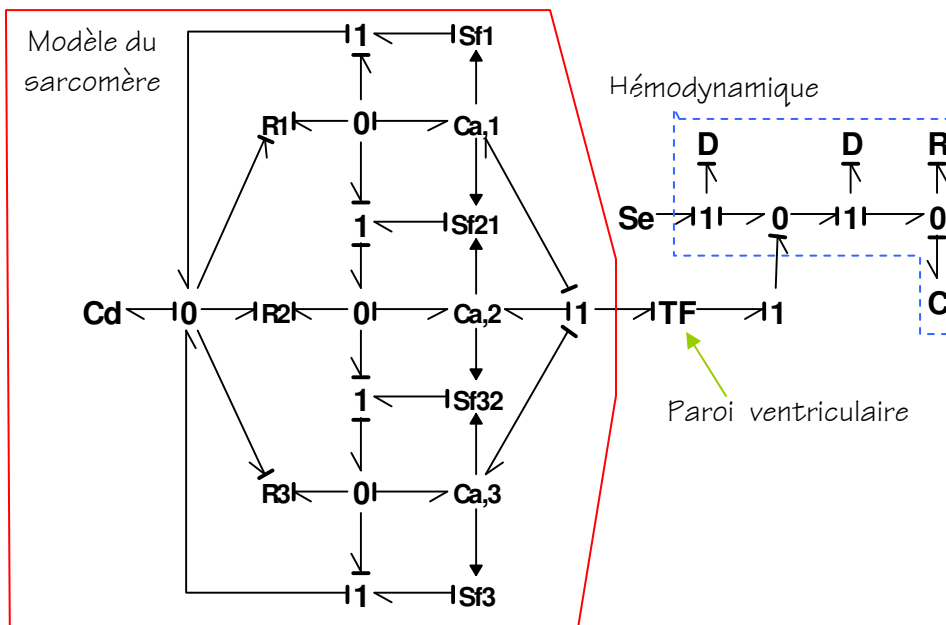


Figure 3.4 Bond Graph du Modèle de muscle équivalent (sarcomère) en Différences Finies ($m=3$) couplé au modèle de la géométrie ventriculaire (TF) et à la partie hémodynamique

Une modification doit toutefois y être apportée. Il faut en effet utiliser, non pas la forme cinétique de la loi d'action des masses donnée en (3.5) mais sa forme exponentielle, afin d'introduire les potentiels chimiques nécessaires à une approche bond graph. Bien que décrivant des réactions identiques, les paramètres de ces éléments résistifs réactionnels dépendent en général de i . Comme auparavant ils sont fonction de t et éventuellement d'autres variables mécaniques.

Nous avons donc représenté les termes de cinétique chimique des 3 équations de type (3.7). Voyons maintenant la représentation des termes de cinématique mécanique. Ils correspondent au second terme de (3.4). Puisqu'un stock $C_{A,i}$ représente des ponts de longueur x_i donnée, tout mouvement longitudinal du sarcomère, en changeant les longueurs des ponts va changer le contenu de ce stock. Deux cas peuvent se présenter :

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

- Si le muscle se raccourcit en contraction (cas normal), le stock $C_{A,I}$ perd des ponts qui vont dans le stock $C_{A,I-1}$ (ponts plus courts). Il en gagne par contre venant des ponts plus longs contenus dans $C_{A,I+1}$. Enfin le stock des ponts de longueur minimale perd des éléments qui se détachent.
- Si le muscle s'allonge en contraction sous l'action d'une influence extérieure (par exemple dans une expérience de quick stretch), le stock $C_{A,I}$ gagne des ponts venant du stock des ponts plus courts et en perd vers le stock des ponts plus longs. Les ponts de longueur maximale se détachent.

Tous ces effets dépendent bien entendu de la valeur absolue de la vitesse et de son signe comme le montre la forme algébrique du terme de cinématique. Du point de vue Bond Graphs, ils vont donc se représenter par des éléments modulés. Comme le flux entre deux stocks ne dépend pas d'une différence d'effort entre ces deux stocks mais bien de la quantité de ponts contenue dans le stock d'où partent les ponts, les éléments modélisant ces transferts cinématiques entre stocks ne peuvent être des résistances. Il ne peut donc s'agir que de sources de flux modulées par la vitesse du muscle et par les quantités de ponts. Ces sources connectent les stocks entre lesquels les flux cinématiques ont lieu. Comme elles imposent en fait une condition d'égalité entre le flux sortant d'un stock et celui entrant dans un autre, nous les connectons au moyen de jonctions 1 séparant les stocks concernés.

Ces sources de flux sont Sf_{21} et Sf_{32} . Leurs flux peuvent être positifs ou négatifs et elles sont modulées par les nombres de ponts dans les stocks qu'elles joignent et par la vitesse musculaire. Des sources de même type sont placées entre $C_{A,1}$ et C_d et entre $C_{A,3}$ et C_d pour représenter le transfert de ponts vers le stock de ponts détachés une fois que les limites 0 ou h de l'intervalle d'extension sont atteintes.

Ceci complète la description des mécanismes d'attachement et détachement. Pour terminer l'explication de notre nouveau modèle de sarcomère, il reste à traiter de la génération de force par les ponts attachés (aspect mécanique). Nous avons déjà mentionné que les éléments C stockant les ponts attachés de diverses longueurs sont en fait des 2PC

mécano-chimiques comme celui utilisé au chapitre précédent mais ayant chacun des caractéristiques de raideur différentes. Les forces produites par chaque type de ponts sont donc les efforts existant dans les accès mécaniques de ces 2PC. Comme tous les ponts sont en parallèle, il suffit de sommer ces efforts sur une jonction 1 reliant les trois accès mécaniques des 2PC et connectée au transformateur TF modélisant la paroi ventriculaire.

Dans le modèle de la Fig. 3.4, l'élément TF est identique à celui utilisé au chapitre 2. Rappelons qu'il s'agit simplement d'un élément « abstrait » inspiré des équations d'un cylindre mais possédant des paramètres que l'on peut choisir sans contrainte physique pour satisfaire des conditions données sur le volume éjecté et sur la pression engendrée.

Finalement, la précharge hémodynamique est décrite comme auparavant par une source d'effort (**Se**) représentant la source de pression constante ; la postcharge est donnée par le modèle RC utilisé au chapitre 2 et les valves sont identiques à celles utilisées auparavant.

Avant de clôturer cette section, nous allons donner, pour ce nouveau modèle, une vision « naïve » obtenue en généralisant celle donnée précédemment pour le modèle où tous les ponts ont la même longueur⁵ (figure 3.5). Nous avons maintenant amélioré le modèle de muscle sans changer le modèle de paroi. Si l'on veut décrire notre modèle de la façon intuitive adaptée à un public médical, on est donc toujours obligé de le représenter par l'analogie simpliste d'un cylindre entouré de rubans élastiques se coupant et se ressoudant lors de la contraction

Toutefois, nous avons maintenant trois types de rubans (rouges, orange et jaunes selon la longueur x de leur intervalle d'attachement. L'attachement tend ces rubans de façon différente et la raideur d'un ruban est fonction de son allongement qui est égal à x . Son énergie potentielle initiale est donc augmentée d'un facteur $\frac{1}{2} (k(x)x^2$ qui diminue lors du

⁵ Le lecteur ingénieur trouvera peut être ces « digressions intuitives » au sujet des élastiques inutiles et simplistes. Nous pensons cependant que, dans une optique de modélisation simple, elles ont un rôle important. Elles fournissent en effet un langage commun entre le médecin et le modélisateur ingénieur et ne permettent pas à celui ci de s'abriter derrière les équations ou les bond graphs pour cacher la simplicité parfois drastique de ses

raccourcissement pour deux raisons : l'allongement x diminue et $k(x)$ également. Les couleurs indiquent les raideurs et peuvent donc changer en fonction de l'allongement. Par exemple, le ruban jaune est initialement très allongé et très raide. Cependant lors de la contraction, si il y a éjection, il se raccourcira et arrivera dans la gamme des extensions « oranges ». A ce moment, sa raideur diminuera et il deviendra plus souple et de couleur orange. La même chose se passe pour tous les rubans. Nous considérons bien entendu qu'il y a un grand nombre de rubans de chacun des trois types autour du ventricule cylindrique et que chacun peut changer de raideur lors des changements de longueur. Ce modèle est bien sûr plus complexe que celui du chapitre 2 et, par suite des variations des nombres de rubans de différentes raideurs lors du raccourcissement, ses propriétés mécaniques sont plus complexes. Nous les analyserons en détail dans la section présentant nos résultats de simulation. Toutefois, le dessin donné ci-dessus démystifie quelque peu l'apparente complexité des équations et du bond graph. En effet, ce modèle est encore bien simpliste comparé à la sophistication d'un sarcomère et d'un ventricule réels.

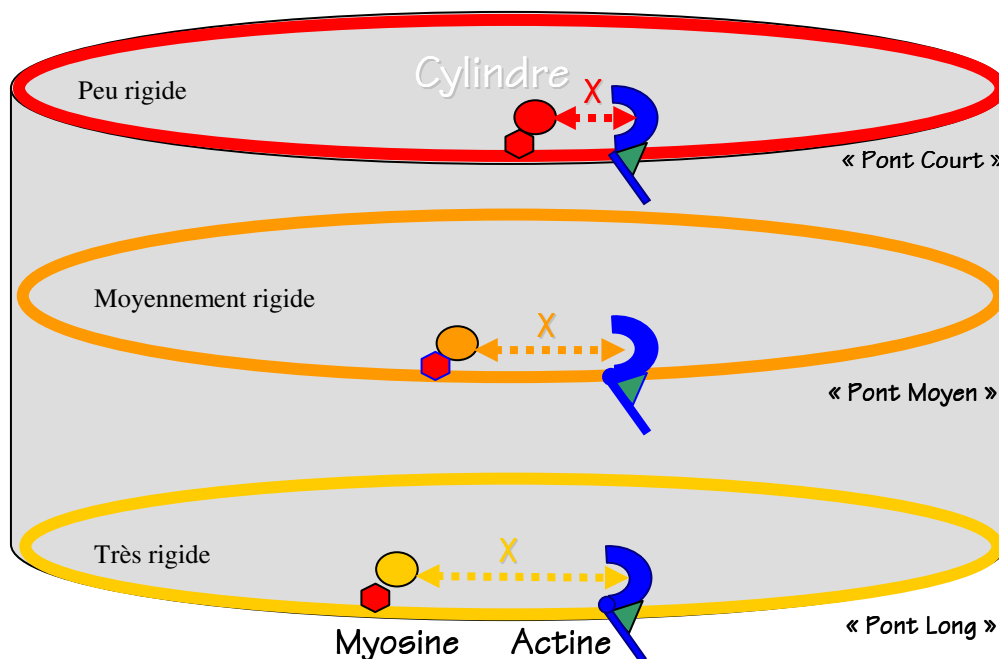


Figure.3.5 : Une vision physique « simpliste » du nouveau modèle à extension variable.

modèles. De plus, elles fournissent une base solide au raisonnement intuitif qui seul peut mener à une compréhension profonde du comportement dynamique du modèle.

3.3 AMELIORATION DU MODELE DE PAROI : UN VENTRICULE GAUCHE MULTI-CYLINDRIQUE

Dans le modèle bond graph qui vient d'être décrit, la chambre ventriculaire est décrite par des équations phénoménologiques généralisant les relations de transformation supposée sans perte d'énergie mécanique en énergie hydraulique pour un cylindre. Ces équations sont déduites de la relation :

$$Q = Al_m^n \quad (3.8)$$

où Q est le volume de la cavité, l_m la longueur du muscle équivalent, A et n des paramètres à adapter selon des critères fonctionnels. Nous avons vu que $n=3$ donnait une performance satisfaisante. Rappelons que toutes les fibres musculaires enroulées autour du cylindre se contractent simultanément.

Pour tenir compte d'une géométrie plus réaliste et permettre le développement d'une onde de contraction, nous allons maintenant construire un modèle modulaire du ventricule. Notre module de base sera le modèle qui vient d'être décrit et nous considérerons la connection en série de N « cylindres abstraits » (voir figure 3.6) de volumes différents, choisis pour approximer les volumes des sections horizontales successives d'un ventricule réel. Le cylindre de la base sera petit (A petit) ; ensuite viendront un ou plusieurs cylindres de plus en plus grands (A croissant) allant jusqu'à la moitié de la hauteur du ventricule. Les cylindres supérieurs seraient de plus en plus petits (A décroissants). L'ensemble approximera donc la forme en ellipsoïde tronqué du ventricule. Remarquons que cette décomposition en cylindres augmente considérablement l'ordre du modèle. Il y a en effet une fibre musculaire et donc un modèle tel que celui du sarcomère et du TF de la Fig. 3.3 par cylindre.

Afin d'obtenir l'onde de contraction observée sur ventricule réel, ces cylindres ne vont pas se contracter simultanément. En fonctionnement normal, le cylindre d'apex se contractera le premier. Ensuite les cylindres se contracteront les uns après les autres de bas en haut avec un délai de 2 ou 3 millisecondes entre deux cylindres successifs. Les signaux

d'activation $\Delta(t)$ des différents cylindres seront donc décalés dans le temps. On pourra alors simuler diverses pathologies dyskinésiques en choisissant un autre ordre d'activation. A titre d'exemple, un mode de contraction dans lequel le cylindre du milieu se contracterait le premier suivi de deux ondes partant simultanément de ce cylindre vers la base et vers l'apex simulerait les conséquences hémodynamiques d'un bloc du faisceau de His suivi du développement d'un foyer ectopique.

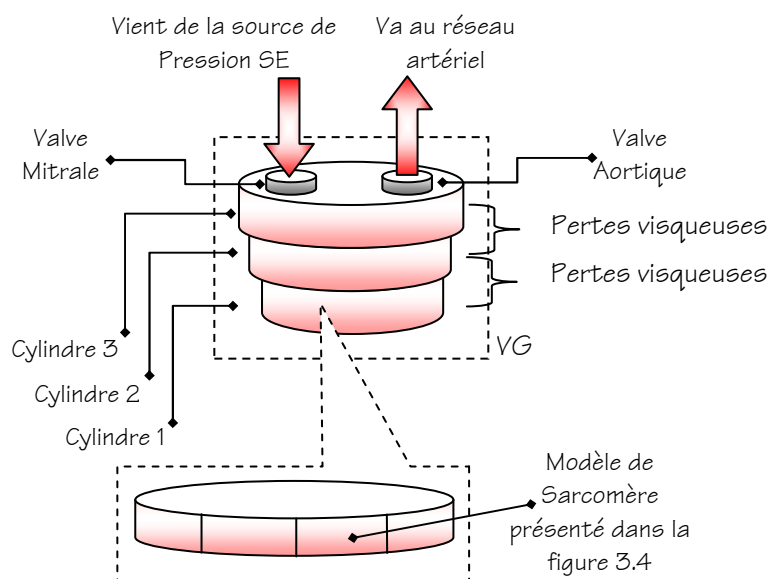


Figure 3.6 : Vue schématique du modèle Multi-Cylindre : Des résistances visqueuses sont ajoutées entre les cylindres pour des raisons physiologiques et de causalité. Dans chaque cylindre, le modèle de sarcomère est celui présenté dans la figure 3.4.

Le décalage des signaux d'activation établit bien une onde de contraction mais ne suffit pas à établir une onde de pression entraînant une onde de débit à l'intérieur du ventricule. Il faut pour ce faire qu'il y ait des pertes visqueuses entre chaque cylindre. Elles sont certainement très petites mais nécessaires à l'établissement du gradient de pression apex-base pour lequel les mesures expérimentales fournissent une valeur de 4 à 5 mmHG. Nous devons donc introduire entre chaque cylindre une petite résistance qui, de plus, est nécessaire pour des raisons de causalité Bond Graph⁶.

⁶ Dans une deuxième approche nous pourrions introduire aussi des éléments inertiels qui permettraient de rendre compte du développement de l'impulsion ventriculaire. Nos essais ont montré que ces éléments entraînaient des problèmes de stabilité numérique lors des simulations. On sait d'autre part que, globalement, 85% de l'énergie fournie par un ventricule l'est sous forme d'énergie potentielle élastique. L'effet énergétique externe de l'énergie cinétique intra-ventriculaire est donc faible et, dans le travail présenté ici, nous avons supprimé les éléments I entre les cylindres. Cependant, l'impulsion est importante morphologiquement et ce point fera l'objet d'une étude prochaine.

Le modèle Bond Graph de ce ventricule multi-cylindres est donné à la Fig. 3.7. On y voit trois modules « cylindriques » définis chacun par le Bond Graph donné précédemment (Fig. 3.6). Les résistances R_{visco} les relient et assurent la création du gradient de pression. A la sortie (au dessus du cylindre 3), le sang passe par un élément spécial appelé SW_g (switch) défini spécifiquement pour notre modèle.

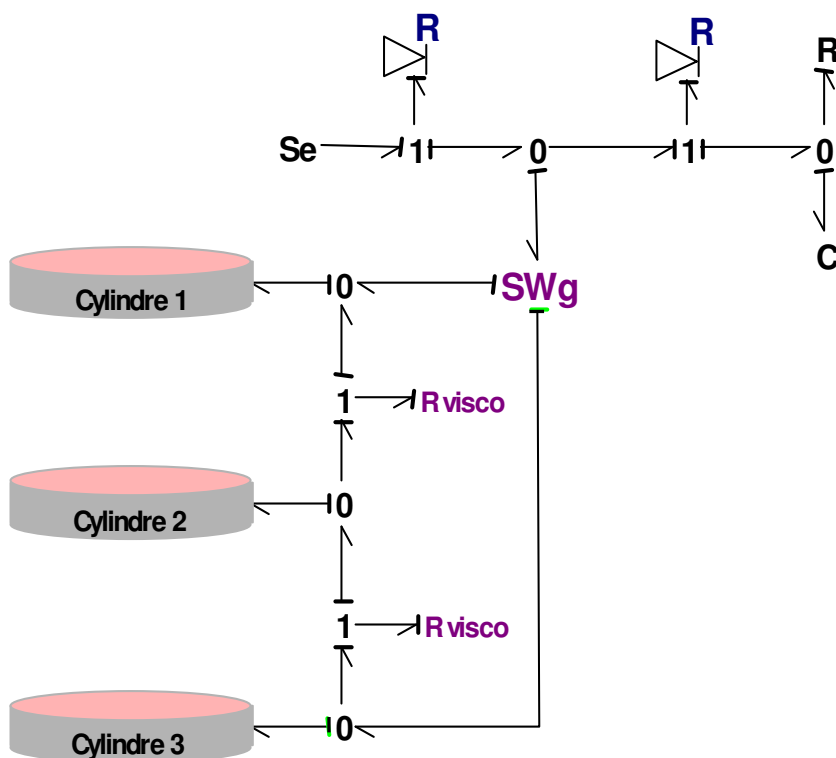


Figure 3.7 Modèle du ventricule multi-cylindres

Cet élément SW_g prend en compte une particularité du débit intra-ventriculaire : à l'éjection, il y a bien un débit allant de l'apex vers la base mais lors du remplissage, par effet de gravité, toutes les parties du ventricule se remplissent à peu près simultanément en commençant toutefois par l'apex. Lors de l'éjection, SW_g se réduit à une « bond ». Il permet donc bien à l'onde de débit de s'établir dans le sens Cyl3 → Cyl2 → Cyl 1 → sortie vers la valve aortique. Au remplissage, il réorganise les connections pour que le remplissage commence par le Cyl 3 et ensuite remonte vers le haut. Sans cet élément SW_g , le débit de remplissage se fait simplement dans l'ordre inverse de celui suivi à l'éjection (de la base vers l'apex) et nos essais montrent que, vu les faibles pressions exercées pendant cette phase, les

éléments R_{visco} , bien que de valeur faible, sont suffisamment dissipatifs pour empêcher le remplissage satisfaisant des cylindres inférieurs.

L'élément SW_G a été créé spécifiquement pour ce modèle⁷ et travaille comme un commutateur pour fournir, lors de l'éjection, un flux allant du Cylindre 1 au réseau hémodynamique et, lors du remplissage, un flux allant de l'entrée du coeur vers le cylindre 3 et le 2.

Ceci termine la description de notre modèle multi-cylindrique. Nous pensons qu'il fournit un bon outil pour l'enseignement des particularités des boucles pression-volume obtenues pour des séquences de contraction normales et pour des dyskinésies importantes pathologiquement [Arena et Ohley, 1981; Brady, 1967]. Il est bien sûr plus compliqué que le modèle DC ou GDC mais, à sa base, il reste proche des modèles à compliance dynamique comme le montre la présentation intuitive d'un modèle cylindrique donnée précédemment. Toutefois, son approche plus mécaniste permet de simuler beaucoup de modifications physiologiques ou pathologiques :

Au niveau cellulaire : effet de modifications de signal calcique, limitation des stocks d'ATP, activation-désactivation, effet de certains médicaments sur la contractilité.

Au niveau global : pathologies valvulaires, effet de la géométrie (Laplace), dyskinésies, effets de la pré et de la postcharge, modification des relations de raideur télésystoliques et télédiastoliques.

Après s'être familiarisé avec le comportement des modèles précédents, un utilisateur médical utilisera sans peine ce dernier modèle vu sa modularité et son aspect très intuitif.

⁷ Pour fixer les idées, voici le code de cet élément donné avec les conventions de notation de 20-SIM (marque déposée de CLP B.V., Enschedde, NL), qui est le logiciel de simulation Bond Graph que nous utilisons.

```

output1.f=sign(input.f)*(1+sign(input.f))*input.f/2;
output2.f=-sign(input.f)*(1-sign(input.f))*input.f/2;
input.e =output1.e;
  if sign(input.f)>=0 then
    input.e=output1.e;
  else
    input.e=output2.e;
end;
```

3.4 UNE APPROCHE PLUS FINE DE LA MODELISATION D'UN RESEAU D'ARTERES

Nous abordons maintenant l'amélioration du modèle de postcharge nécessaire, comme on l'a vu précédemment, pour représenter, au même niveau de simplicité que celui utilisé pour le ventricule, les oscillations secondaires de pression à la racine de l'aorte et l'onde de pression tout au long de l'aorte. La propagation des ondes de pression et de débit joue un rôle important dans ces phénomènes. Tout d'abord, l'impédance caractéristique de l'aorte détermine le niveau moyen de l'impédance entre 2 et 10 Hz. Or l'impédance caractéristique est une notion de théorie des ondes n'existant pas dans un modèle sans propagation tel que le Westkessel⁸. En second lieu, les oscillations présentes sur les ondes de pression tout au long de l'aorte ainsi que la variation des maxima et valeurs moyennes de ces ondes mesurée à divers endroits dans l'aorte sont essentiellement dues à la superposition d'ondes incidentes et réfléchies et à la variation longitudinale des caractéristiques physiques de l'aorte de la racine aux artérioles. Elles ne sont donc elles aussi interprétables que dans le cadre d'une théorie des ondes.

Le modèle Westkessel de postcharge utilisé précédemment est donc trop simplifié et trop localisé pour pouvoir représenter cette propagation distribuée. Nous allons donc, voir dans cette section comment des modèles bond graphs, inspirés de la théorie des lignes de transmission électriques, peuvent nous servir à simplifier les équations classiques de la mécanique des fluides et mènent à une étude utile de ces phénomènes.

⁸ Nous avons vu (Fig. 3.1) qu'un Westkessel simple suffisait à représenter phénoménologiquement l'impédance d'entrée hydraulique à la racine de l'aorte. Toutefois, ce modèle ne suffit plus si nous voulons interpréter ce spectre en termes physiques. Les paramètres C_a et R_p représentent de bonnes approximations de la compliance globale des artères systémiques et de la résistance systémique périphérique. Pour ces deux aspects, un modèle tel que le Westkessel suffit [Noordergraf, 1978]. Il n'en est pas de même pour l'interprétation de R_c dont la valeur est à peu près égale à la moyenne du spectre d'impédance entre 2 et 10 Hz. L'étude de l'approximation linéaire de la propagation des ondes dans des tuyaux élastiques montre que cette moyenne est en fait déterminée par l'impédance caractéristique de l'aorte proximale telle qu'elle est déterminée par la théorie de Womersley [Milnor, 1982 ; LeFèvre, 1978]. R_c est donc une grandeur qui n'a aucune signification en dehors d'une théorie des ondes de propagation. De plus, dans certaines conditions expérimentales, le spectre d'impédance présente une pente croissante à haute fréquence. Ce pic est dû à la superposition d'ondes directes et réfléchies et est donc lui aussi un phénomène dû à la propagation d'ondes. Une étude des mécanismes déterminant la postcharge mesurée par l'impédance d'entrée ne peut donc se faire sans un modèle prenant en compte les aspects distribués de l'écoulement.

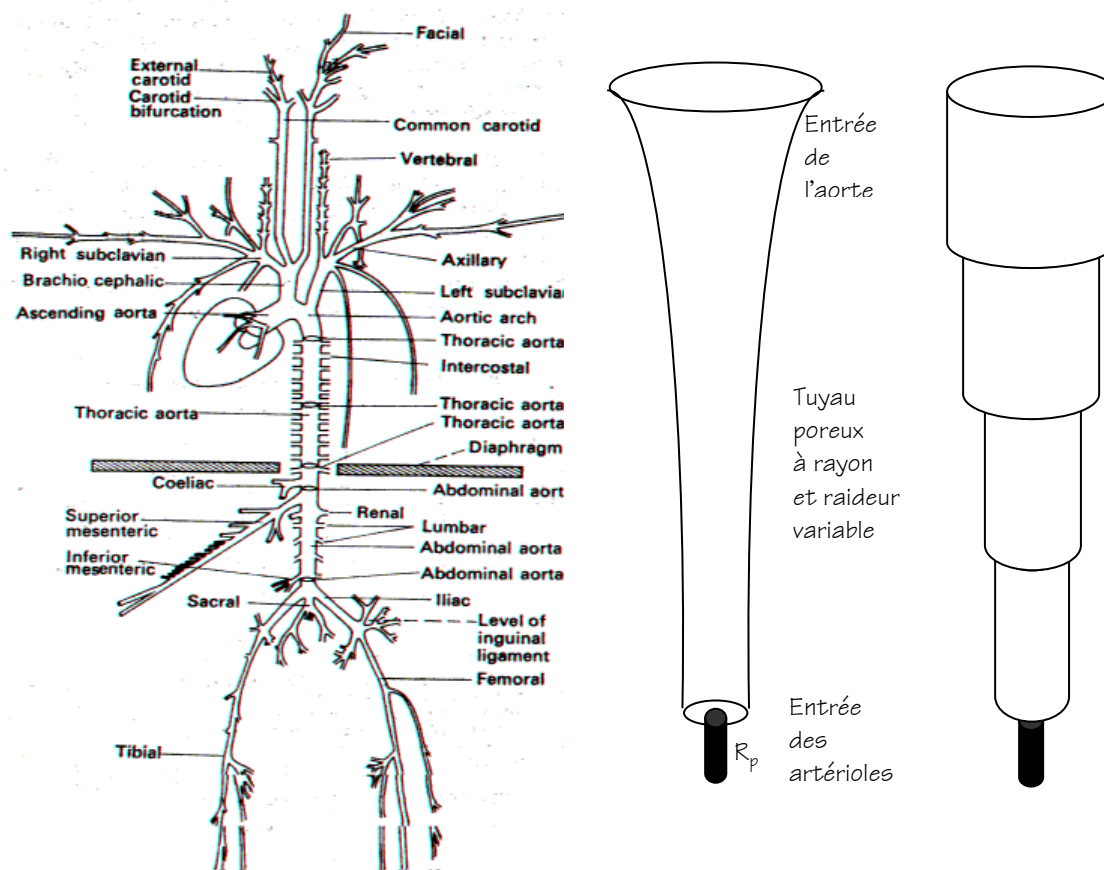


Fig. 3.8: Panneau de gauche : Anatomie des grandes artères systémiques chez l'homme. A la sortie du coeur, on trouve la crosse de l'aorte d'où partent les artères irriguant la partie supérieure du corps (ainsi que les coronaires non illustrées). Ensuite vient l'aorte descendante d'où partent de nombreux branchements irriguant tous les organes thoraciques et abdominaux. Ensuite l'aorte se divise pour donner naissance aux deux artères fémorales d'où partent encore de nombreux branchements. Derrière chaque point de branchement, se trouvent non un vaisseau simple mais un arbre extrêmement complexe irriguant toutes les cellules du territoire de perfusion concerné. Le chien possède bien entendu un schéma différent dans le détail mais globalement similaire. Panneau de droite (côté gauche): une vision physique naïve du modèle utilisé dans cette section : un tuyau unique à section variable depuis la racine de l'aorte jusqu'à l'entrée dans les fémorales. R est une résistance équivalente au réseau distal situé après le branchement fémoral. La paroi du tuyau est élastique mais assez raide. De plus elle devient progressivement de plus en plus raide de l'entrée vers la sortie. Enfin, pour tenir compte d'une façon approchée des pertes de débit par branchement le long de l'aorte réelle, le tuyau peut être considéré comme poreux et possédant donc des pertes transversales résistives par unité de longueur. Le côté droit de ce panneau montre l'approximation de ce tuyau exponentiel par une série de tuyaux cylindriques.

La Fig.3.8 (panneau gauche) montre le réseau à modéliser. C'est un arbre extrêmement compliqué de tuyaux élastiques. Nous ne pouvons pas le modéliser en détail.

Même un modèle ne prenant en compte que les branches principales serait encore bien trop complexe.

En accord avec les essais de modélisation réalisés dans [Alexandre et Dawant, 1982], nous allons tout d'abord supposer que l'approximation linéaire des lois de l'écoulement peut nous suffire. Ceci est justifié en première approximation par les travaux expérimentaux validant les notions d'impédance d'entrée aortique et de fonction de transfert aorto-fémorale en pression [Strackee et Westerhof, 1993].

3.4.1 LE PROBLEME DU MODELE EQUIVALENT DU RESEAU ARTERIEL UTILISANT LA THEORIE DES LIGNES DE TRANSMISSION

Notre but est d'améliorer notre modèle du réseau artériel pour plusieurs raisons :

1. Il nous faut améliorer le spectre d'impédance en tenant compte des phénomènes de propagation et de réflexion
2. Autant que possible (d'une manière simpliste et qualitative) nous voulons un modèle de postcharge interprétable en fonction des mécanismes hémodynamiques.

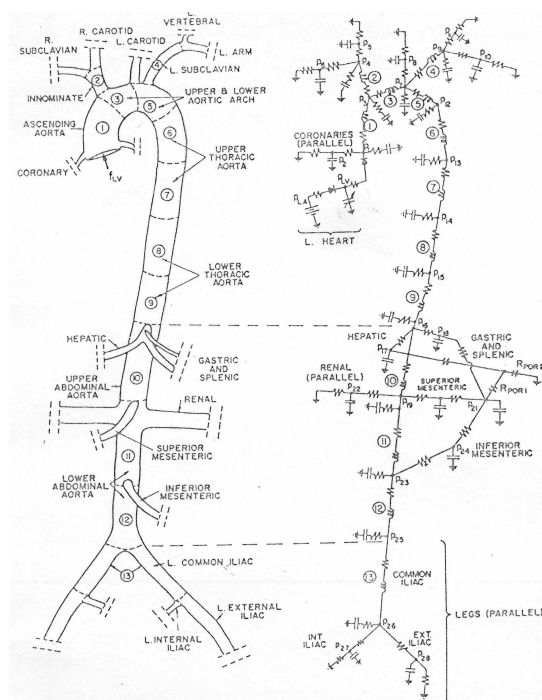


Figure 3.9 : Modèle du Système artériel [Rideout, 1990]

Dans la figure 3.9 nous pouvons voir un modèle [Rideout, 1990] du système artériel, discrétisé en treize segments majeurs et treize segments mineurs pour la modélisation (voir figure 3.9). Ce modèle, ne tient compte que de l'aorte et de son premier branchement, c'est-à-dire, qu'il a négligé toutes les ramifications à partir de la première génération du branchement,. Malgré sa complexité (le système est composé de trente-neuf équations différentielles de premier ordre), sa structure reste purement phénoménologique car l'effet des vaisseaux négligés sur l'impédance d'entrée est assez important ce qui, si l'on veut obtenir une impédance réaliste oblige à modifier fortement les caractéristiques physiques des vaisseaux représentés explicitement.

En effet, nous pouvons dire qu'un tuyau élastique (avec des mouvements longitudinales et radiales) peut être représenté par deux impédances : une en série (mouvement longitudinal) et une en parallèle (mouvement radial), chacune avec des éléments R , L , C qui représentant les phénomènes de dissipation visqueuse, inertiels et élastiques qui existent dans la nature. Pour le cas linéaire, les effets inertiels et visqueux (R , L) sont plus importants dans les sections longitudinales et quasi inexistantes dans la section transversale. Par contre, radialement, ce sont les effets compliants qui comptent, avec très peu d'effets visqueux ou inertiels. En se limitant au modèle linéaire, Womersley [Womersley, 1962] a donc démontré, en partant des équations de Navier-Stokes, qu'un segment de tuyau compliant, peut être représenté par un dipôle linéaire, tel que montre la figure 3.10.

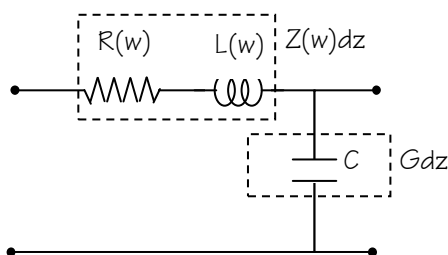


Figure 3.10 : Représentation d'une section infinitésimale d'un tuyau élastique par un dipôle linéaire à travers la solution de Womersley.

Avec des équations assez complexes (en termes des fonctions de Kelvin) pour les éléments R , L et une formule assez simple pour C .

Si voulons faire un modèle plus ou moins réaliste de l'aorte, il faudrait donc, considérer chaque segment de notre tuyau comme un dipôle linéaire en formant un arbre, avec ses multiples ramifications, tel que le propose Rideout avec son modèle, en faisant plusieurs générations de ramifications. Nous aurions donc, un modèle d'ordre trop élevé, d'une sensibilité numérique trop forte et pas assez de données expérimentales. Ce modèle serait d'une complexité hors de proportion avec celle de notre modèle de ventricule gauche.

Un modèle d'aorte équivalente avec une seule ligne approximant qualitativement certaines caractéristiques nécessaires à notre modèle devrait être capable de:

1. Donner les phénomènes de propagation et de réflexion d'onde dans le réseau artériel.
2. Tenir compte des variations de section et de raideur avec la distance à partir de la valve aortique.
3. Approximer l'arbre complet.

Nous allons voir dans la section suivante que un tuyau approximant un arbre complet a des caractéristiques physiques (rayon, longueur et module de Young) très différentes de celles d'une partie quelconque de l'arbre. En conséquence, le tuyau équivalent à un arbre du point de vue de son impédance devient assez abstrait. Il ne faut donc pas attacher trop d'importance aux paramètres physiques de ce tuyau équivalent mais nous pouvons toujours obtenir des informations sur les caractéristiques physiques de l'arbre global en termes qualitatifs à travers les paramètres R, L, C du tuyau équivalent. Il ne faut pas donc pas attacher trop d'importance aux formes des ondes dans le tuyau, parce qu'elles ne correspondent à la pression $P(t)$ ou au débit volumique à aucun endroit précis du réseau réel.

3.4.2 UNE SIMPLIFICATION : LA SOLUTION DE WOMERSLEY

Le but de notre démarche est d'obtenir une solution qui puisse être représentée par des Bond Graphs et implémentée dans le logiciel de Simulation 20Sim. La discussion précédente a suggéré que le tuyau équivalent à un arbre est très différent de celui-ci ; nous allons maintenant montrer plus rigoureusement que l'aorte équivalente obtenue à partir de la solution en forme de dipôle de Womersley pour un réseau artériel de n générations de

ramifications, est assez éloignée de ce que nous pouvons espérer en termes d'équivalences de paramètres physiques avec le système réel.

La solution de Womersley part de l'hypothèse d'un tuyau axisymétrique, rectilinéaire et élastique, avec une longueur l , un rayon r et une épaisseur h . Ce tuyau est parfaitement élastique, avec un module de Young E fonction du volume, ce qui donne comme résultat une élasticité non linéaire. Si en plus, la longueur du tuyau est petite en comparaison avec l'onde de pression développée, nous pouvons établir les équations de Navier-Stokes suivantes :

$$\frac{\partial p}{\partial z} = -\rho \frac{\partial w}{\partial t} + \mu \left(\frac{1}{r} \frac{\partial w}{\partial r} + \frac{\partial w^2}{\partial r^2} \right) \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial u}{\partial r} + \frac{u}{r} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad (3.10)$$

Si nous supposons que la paroi est parfaitement élastique, avec un gradient de pression harmonique, les équations sont les suivantes :

$$\frac{\partial p}{\partial z} = \frac{Eh}{r_0^2(1-\sigma^2)} u_w \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial p}{\partial z} = -\Delta p \cdot e^{i\omega t} \quad (3.12)$$

La solution de Womersley utilise une représentation dans le domaine fréquentiel d'une section de tuyau infinitésimale dz à travers un double port inversé en L avec une impédance transcendente longitudinale $Z(w)$ et une capacitance Gdz (voir figure 3.10).

Les équations des trois éléments R, L, C sont obtenues directement à partir de la solution de Womersley mais, comme nous l'avons dit auparavant, elles sont dans le domaine fréquentiel et extrêmement compliquées. Pour les besoins de notre démonstration, nous

allons seulement conserver la forme générale de la solution donnée par Womersley et l'élément C qui fait partie de la solution et qui ne dépend pas directement de la fréquence.

L'équation de C sera donc [Womersley, 1962] :

$$C = \frac{2\pi r^3(1-\sigma^2)}{Eh}l \quad (3.13)$$

Cependant, il nous reste le problème des équations pour la résistance R et de l'inertance L . Nous procéderons pas à pas, pour essayer d'obtenir des équations convenables pour nos éléments manquants. Tout d'abord, on essaiera d'obtenir une équation raisonnable pour R .

Considérons que nous avons un flux entre deux plaques parallèles, dans lequel il y a de pertes de pression à cause de la friction et l'inertie. Nos hypothèses seront que *le tuyau est rigide et le flux visqueux, en régime permanent, non pulsatile, Newtonien et complètement développé.*

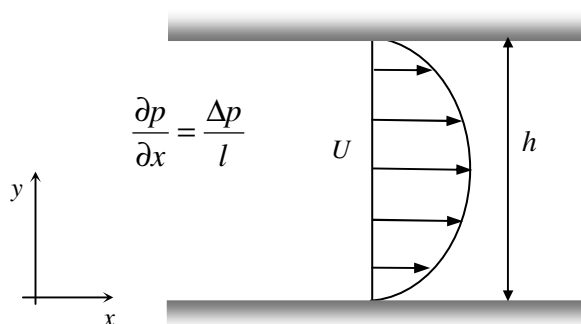


Figure 3.11: Profil de vitesse parabolique de la solution de *Poiseuille*

Le profil de vitesse correspondant à cette description est parabolique et il est connu sous le nom de flux de *Poiseuille* (voir figure 3.11). La solution générale du flux de Poiseuille est la suivante :

$$U(y) = \frac{\Delta p}{l} \frac{1}{2\mu} (y^2 - hy) \quad (3.14)$$

Pour la moitié du tuyau ($h=h/2$), nous avons :

$$|U_{max}| = \frac{\Delta p}{l} \frac{1}{8\mu} h^2 \quad (3.15)$$

Le problème du flux de *Poiseuille* entre deux plaques parallèles est complètement similaire au problème du même flux dans un tuyau. Puisque $h=2r$ dans notre tuyau, nous avons :

$$|U_{max}| = \frac{\Delta p}{l} \frac{4r^2}{8\mu} \quad (3.16)$$

Le flux de Poiseuille est causé par un gradient de pression. Nous savons que pour n'importe quel système, en appliquant la loi de Darcy [*Levick, 1991*] :

$$flux = \frac{effort}{R} \Rightarrow \dot{Q} = \frac{\Delta p}{R} = U \cdot Area \quad (3.17)$$

Donc, des équations (3.16) et (3.17) nous obtenons une équation pour R :

$$|\dot{Q}| = \frac{\Delta p}{l} \frac{4\pi r^4}{8\mu} \Rightarrow R = 8 \frac{\mu}{\pi r^4} l \quad (3.18)$$

Avec μ la viscosité du sang.

Si maintenant nous supposons un tuyau rigide avec un flux non visqueux en régime permanent, le profil de vitesse est plat. Dans ce cas, nous dirons que ρ est la densité du sang et nous essayerons de trouver une équation pour L .

Nous pouvons écrire une équation pour la pression (p) dans un tuyau en fonction de son volume (qui est donné par la multiplication de sa surface (S) et de sa longueur (l)), la densité du fluide (ρ) et la vitesse (V) :

$$p = \frac{\text{force}}{\text{surface}} = \frac{\text{masse} \cdot \text{accélération}}{\text{surface}} = \frac{\overbrace{\rho l S}^{\text{masse}}}{S} \cdot \frac{dV}{dt} \quad (3.19)$$

Le débit (\dot{Q}) est :

$$\dot{Q} = SV \quad (3.20)$$

En substituant la vitesse de l'équation (3.25) dans l'équation (3.24) nous avons :

$$p = \frac{\rho l S}{S} \cdot \frac{1}{S} \frac{d(\dot{Q})}{dt} = \frac{\rho l}{S} \frac{d(\dot{Q})}{dt} \quad (3.21)$$

Appelant p la pression (équivalent hydraulique du potentiel électrique U), nous pouvons comparer l'équation du potentiel électrique classique avec l'équation (3.21) et nous pouvons déduire que l'équivalent hydraulique de l'inertance dans notre modèle est donné par l'équation (3.22) :

$$U = L \frac{dI}{dt} \Rightarrow L = \frac{\rho l}{S} = \frac{\rho l}{\pi r^2} \quad (3.22)$$

Nous avons maintenant des équations pour nos trois éléments R , L et C . Cependant, il faut remarquer que ces formules sont théoriquement incompatibles car elles sont le résultat d'hypothèses différentes. Nous allons toutefois voir qu'elles sont utilisables *en pratique*.

En effet, pour les grands tuyaux, l'élément C domine les deux autres, car il est multiplié par le rayon, alors que les éléments R et L sont divisés par le rayon du tuyau. L'équation (3.13) est donc approximativement correcte. Pour les mêmes raisons, pour les tuyaux moyens, les éléments C et L vont dominer l'élément R . Si le flux n'est pas extrêmement visqueux, le profil de vitesse est alors raisonnablement plat dans la plus grande partie de la section transversale du tuyau. Pour les petits tuyaux, le flux n'est pas trop pulsatile et les parois sont assez rigides. Dans ce cas là, l'élément R sera dominant et la formule montrée préalablement reste valide comme approximation. Noordergraaf a montré

que ces approximations sont utilisables en pratique [Noordergraf, 1978]. Nous allons utiliser ces équations pour décrire notre réseau artériel équivalent en utilisant la représentation de Womersley des équations linéaires qui lient le flux de sang au gradient de pression dans un tuyau élastique avec des déplacements radiaux petits.

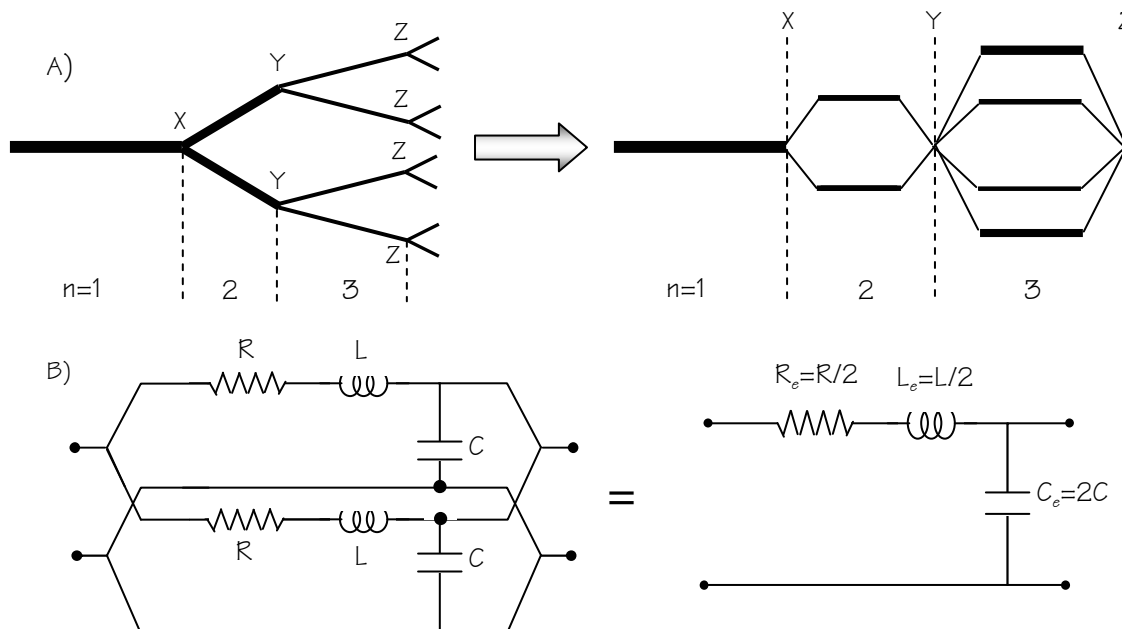


Figure 3.12 : A) Réduction d'un arbre symétrique à un tuyau équivalent d'éléments en série et en parallèle. B) Réduction de deux tuyaux identiques à un tuyau équivalent.

Si nous voulons trouver le tuyau équivalent à un arbre symétriquement branché (figure 3.12 A), nous devons d'abord réduire l'arbre symétrique à un ensemble d'éléments en série et en parallèle, pour ensuite trouver l'équivalent du système (figure 3.12 B). De génération en génération, les branches ont des paramètres $r(n)$, $l(n)$ et $Y(n)$ (où $Y= Eh$) pour la génération n , mais pour chaque génération, toutes les branches sont identiques. En utilisant les équations des éléments R, L, C données auparavant, nous pouvons dire que pour chaque élément R_n, L_n, C_n de chaque branchement de n -ième génération, les équations sont les suivantes :

$$C_n = \frac{2\pi r_n^3 (1 - \sigma^2)}{Y_n} l_n \tag{3.23}$$

$$R_n = 8 \frac{\mu}{\pi r_n^4} l_n \tag{3.24}$$

$$L_n = \frac{\rho l_n}{\pi r_n^2} \quad (3.25)$$

Dans une connexion parallèle de cellules R, L, C comme celles montrées ici, les impédances $(R_n + j\omega L_n)$ longitudinales sont en parallèle. Ceci est le cas aussi pour les capacités C_n . Pour une cellule équivalente à un ensemble complet de deux cellules en parallèle nous pouvons calculer les paramètres équivalents $R_{e,n}, L_{e,n}, C_{e,n}$ comme suit :

$$C_{e,n} = C_n \cdot 2^{n-1} = \frac{2\pi r_{e,n}^3 (1 - \sigma^2)}{Y_{e,n}} l_{e,n} \quad (3.26)$$

$$R_{e,n} = \frac{R_n}{2^{n-1}} = 8 \frac{\mu}{\pi r_{e,n}^4} l_{e,n} \quad (3.27)$$

$$L_{e,n} = \frac{L_n}{2^{n-1}} = \frac{\rho l_{e,n}}{\pi r_{e,n}^2} \quad (3.28)$$

En substituant, nous avons :

$$\frac{2\pi r_n^3 (1 - \sigma^2)}{Y_n} l_n \cdot 2^{n-1} = \frac{2\pi r_{e,n}^3 (1 - \sigma^2)}{Y_{e,n}} l_{e,n} \quad (3.29)$$

$$\frac{1}{2^{n-1}} 8 \frac{\mu}{\pi r_n^4} l_n = 8 \frac{\mu}{\pi r_{e,n}^4} l_{e,n} \quad (3.30)$$

$$\frac{\rho l_n}{\pi r_n^2} \frac{1}{2^{n-1}} = \frac{\rho l_{e,n}}{\pi r_{e,n}^2} \quad (3.31)$$

En simplifiant les facteurs constants, nous arrivons aux équations suivantes :

$$\frac{r_n^3}{Y_n} l_n \cdot 2^{n-1} = \frac{r_{e,n}^3}{Y_{e,n}} l_{e,n} \quad (3.32)$$

$$\frac{1}{2^{n-1}} \frac{l_n}{r_n^4} = \frac{l_{e,n}}{r_{e,n}^4} \quad (3.33)$$

$$\frac{l_n}{r_n^2} \frac{1}{2^{n-1}} = \frac{l_{e,n}}{r_{e,n}^2} \quad (3.34)$$

Finalement, nous obtenons les relations suivantes :

$$r_{e,n} = r_n \quad (3.35)$$

$$l_{e,n} = \frac{l_n}{2^{n-1}} \quad (3.36)$$

$$Y_{e,n} = \frac{Y_n}{(2^{n-1})^2} \quad (3.37)$$

De ces équations, nous arrivons à la conclusion suivante : le tuyau équivalent possède une section transversale égale à la section transversale de l'un des tuyaux en parallèle, et si nous avons un grand nombre de branchements, ce tuyau est très court et extrêmement compliant.

Cette conclusion nous amène à remarquer (comme nous l'avons dit auparavant) que le tuyau équivalent a des caractéristiques physiques (rayon, longueur et module de Young) très différentes de celles d'une partie quelconque de l'arbre.

3.4.3 REPRESENTATION D'UN SEGMENT DE TUYAU COMPLIANT PAR UN BOND GRAPH

Pour tenir compte de la variation de rayon aortique avec la distance longitudinale, nous avons divisé notre tuyau aortique en 5 segments ($m=5$). On montre alors facilement que l'équation longitudinale décrit la connexion en série de deux éléments R (résistance) et L (inertie). Quant à l'équation radiale, elle décrit un élément C (compliance) connecté entre la ligne hydraulique de débit longitudinal représentée par les éléments R et L et la pression

extérieure de référence. Le modèle d'un segment devient donc un système R, L, C tel que celui représenté dans la figure 3.10.

Les valeurs de R, L, C sont différentes pour chaque segment puisqu'elles sont directement liées aux paramètres physiques de l'aorte, selon les équations (3.13), (3.18), (3.22).

La figure 3.13 dans sa partie inférieure représente toute la post-charge, et non seulement l'aorte. La résistance périphérique et la capacitance d'entrée aortique sont montrées aussi dans le Bond-Graph car elles font partie intégrale de la post charge.

Des mesures expérimentales et géométriques sont prises pour le premier segment de l'aorte et sont données dans le tableau 3.1. Les facteurs de proportionnalité entre segments ont été déterminés par essais et erreurs successifs pour obtenir des formes d'ondes satisfaisantes. Pour le premier segment de l'aorte, nous allons donc, utiliser les équations que nous avons décrites dans cette section, pour les éléments $C, R,$ et L . Pour les segments successifs, les équations tiendront compte de ces variations géométriques et physiques.

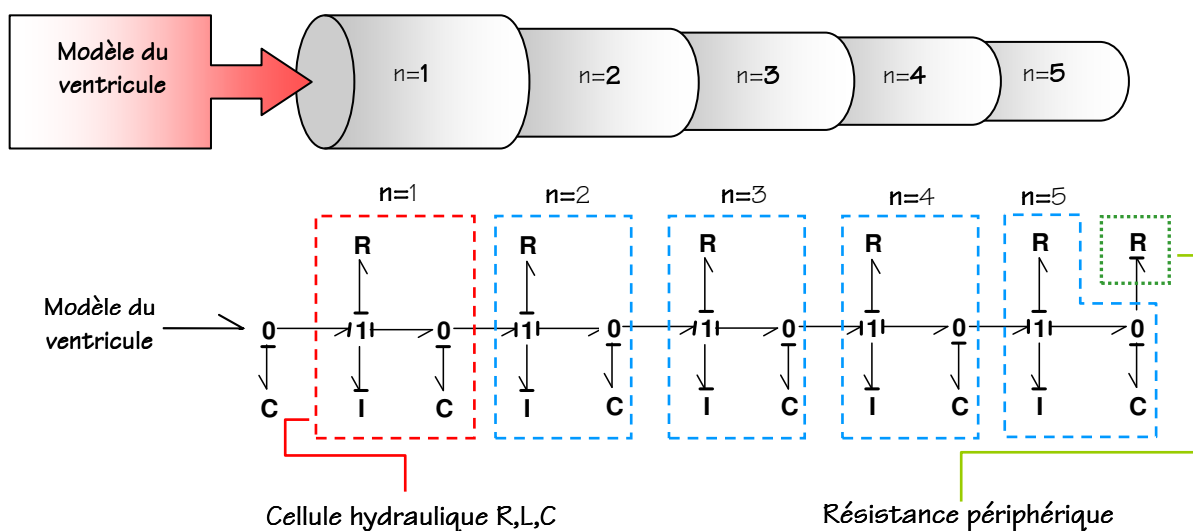


Figure 3.13: Représentation de l'aorte en 5 segments et Bond Graph de la post-charge : L'aorte segmentée est composée de 5 parties. Les valeurs des paramètres changent de segment en segment.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Pour calculer les éléments R , C et L des autres sections, nous allons utiliser des équations qui vont dépendre du segment précédent et qui tiennent compte des facteurs de proportionnalité, représentées par les équations suivantes selon l'élément :

$$R_i = R_{i-1} \cdot f_{acr} \quad (3.38)$$

$$I_i = I_{i-1} \cdot f_{aci} \quad (3.39)$$

$$C_i = C_{i-1} \cdot f_{acc} \quad (3.40)$$

Où les facteurs de proportionnalité sont calculés selon les équations suivantes :

$$f_{acr} = \left(\frac{1}{(\alpha_r)^2} \right)^2 \quad (3.41)$$

$$f_{aci} = \frac{1}{(\alpha_r)^2} \quad (3.42)$$

$$f_{acc} = \frac{(\alpha_r)^2}{\alpha_E} \quad (3.43)$$

Dans ces équations, le facteur α_r est le facteur de variation géométrique par rapport au rayon et α_E est le facteur de variation géométrique par rapport au module de Young. Dans le tableau 3.1, nous montrons quelques paramètres physiques du réseau artériel équivalent.

Tableau 3.1 : Paramètres Physiques de l'aorte

Symbole	Paramètre Physique	Valeur Numérique
μ	Viscosité dynamique	$0,5 \cdot 10^{-2}$ [gr/cm ²]
ρ	Densité	$0,25 \cdot 10^{-2}$ [gr/cm ³]
Ltot	Longueur équivalente	15,7 [cm]
R_1	Rayon du premier segment	1 [cm]
E_1	Module de Young du premier segment de paroi	300
α_r	Taux géométrique de croissance par rapport au rayon	0,8
α_r	Taux de croissance par rapport au Module de Young	1,3

Il faut noter que les paramètres physiques de l'aorte changent avec la géométrie de l'aorte. Au début elle est plus souple que vers la fin. Si les parois des artères étaient rigides, la pression augmenterait quasi instantanément à travers tout le système artériel. Cependant, vu l'élasticité, l'onde de pression prend un certain temps pour traverser le réseau artériel. L'onde de pression voyage à environ 4 m/s chez les enfants et à environ 10 m/s chez les adultes, la vitesse du sang n'étant elle que de approximativement 0,2 m/s dans l'aorte descendante. La différence entre la vitesse de transmission de la pression et la vitesse du sang, peut paraître surprenante à première vue. En effet, puisque le sang est essentiellement incompressible, le sang qui entre dans l'aorte après l'éjection, doit créer sa place dans le réseau. Cette place est créée en partie par la distension de l'aorte proche du ventricule (et qui vient accompagnée d'un incrément de pression) et en partie en poussant la masse de sang qui occupait sa place avant qu'elle. Quand cette masse de sang bouge, elle doit créer aussi sa propre place. Cette séquence est répétée tout au long du réseau artériel. L'onde de pression est donc transmise par une onde de distension de la paroi des artères et veines (à une vitesse de 4-10 m/s).

Par rapport aux résultats présentés dans le chapitre précédent, l'importance de notre amélioration de la postcharge est évidente du point de vue de la modélisation, car comme nous l'avons vu, le modèle de l'aorte même dans toute sa simplicité montre un aspect fondamental du comportement du réseau artériel : une propagation de l'onde de pression à travers une série de segments composés par des éléments R , L , C . Le modèle trop simpliste du réseau artériel donné dans le chapitre 2, considérait le réseau artériel comme un seul segment avec une connexion en parallèle d'un élément R et un élément C . Il ne pouvait donc reproduire correctement le comportement de l'aorte car les effets inertiels et de réflexion étaient complètement négligés.

3.5 QUELQUES RESULTATS ET SIMULATIONS

Les différentes innovations introduites dans ce chapitre ne remettent pas en cause les principes du modèle 2PC qui a été validé au chapitre précédent. En effet, elles vont toutes dans le sens d'un plus grand réalisme et ne peuvent donc qu'introduire une plus grande conformité avec les résultats expérimentaux. Au niveau de la validation, nous nous contenterons donc ci-dessous de présenter quelques résultats validant non les principes du modèle mais bien son implémentation. Au niveau de l'exploitation, nous nous contenterons de donner les résultats de quelques simulations illustrant certains aspects avancés de la dynamique ventriculaire que notre modèle nous permet d'illustrer et qui montre bien son pouvoir de compréhension aussi bien tant au niveau de l'enseignement médical que de la réflexion menée par les praticiens sur les signaux qu'il enregistrent ou pourraient enregistrer sur patients.

Toutefois, avant d'entamer cette discussion, nous allons tout d'abord donner la liste exhaustive des paramètres du modèle. Vu sa taille, cette liste apparaîtra sans doute fastidieuse au lecteur. Qu'il n'en déduise pas que le modèle est compliqué. En fait, il est quasi aussi simple que celui du chapitre précédent puisque l'extension du nombre de paramètres est surtout due à l'introduction de différences finies au niveau du muscle (la variable d'extension des cross bridges), du ventricule (le multi-cylindre) et du réseau aortique (les cellules en série).

3.5.1 PARAMETRES DU MODELE

Nous donnons ci-dessous la table des paramètres du modèle. Cette table utilise les mêmes conventions que celles du chapitre précédent. Dans les annexes nous donnerons le code de chaque élément du modèle pour que le lecteur puisse comprendre les définitions de chaque paramètre. Dans les tables de paramètres le nom du paramètre indique aussi l'élément dont il dépend dans le modèle général.

Table 3.2 : Valeurs des Paramètres du Cylindre No.1

No.	Paramètre	Valeur	Description
1	Coeur_1\X_detach\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
2	Coeur_1\X_detach\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
3	Coeur_1\Ka_Kd1\Tamax	0.3	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
4	Coeur_1\Ka_Kd1\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
5	Coeur_1\Ka_Kd1\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Kd
6	Coeur_1\Ka_Kd1\Tdmax	0.25	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la constante chimique Kd
7	Coeur_1\Ka_Kd1\Tcon	1	Temps de contraction
8	Coeur_1\Ka_Kd1\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronisation de la contraction)
9	Coeur_1\Ka_Kd1\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
10	Coeur_1\Ka_Kd1\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Kd
11	Coeur_1\Ka_Kd1\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
12	Coeur_1\Ka_Kd1\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
13	Coeur_1\Ka_Kd1\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur intervenant dans l'équation de la constante chimique Ka
14	Coeur_1\Beta_2\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
15	Coeur_1\Beta_2\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
16	Coeur_1\Beta_2\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
17	Coeur_1\chem_react2\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
18	Coeur_1\chem_react2\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
19	Coeur_1\chem_react2\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
20	Coeur_1\chem_react2\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
21	Coeur_1\chem_react2\n	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation (Ka)
22	Coeur_1\chem_react2\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation (Ka)
23	Coeur_1\chem_react2\aa	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation (Ka)
24	Coeur_1\chem_react2\b	2,00E-06	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation (Ka)
25	Coeur_1\WaveGenerator1\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
26	Coeur_1\WaveGenerator1\omega	6.2832	fréquence du battement cardiaque [rad/s]
27	Coeur_1\X_attach_2\ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
28	Coeur_1\X_attach_2\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
29	Coeur_1\X_attach_2\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
30	Coeur_1\X_attach_2\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
31	Coeur_1\X_attach_2\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
32	Coeur_1\X_attach_2\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
33	Coeur_1\X_attach_2\h	1.5	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
34	Coeur_1\TF1\A	33.33	Valeur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
35	Coeur_1\TF1\N	25500	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
36	Coeur_1\TF1\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
37	Coeur_1\TF1\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
38	Coeur_1\TF1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
39	Coeur_1\Ka_Kd2\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
40	Coeur_1\Ka_Kd2\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
41	Coeur_1\Ka_Kd2\Tamax	0.3	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique Ka
42	Coeur_1\Ka_Kd2\Tdmax	0.25	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
43	Coeur_1\Ka_Kd2\Tcon	1	Temps de contraction
44	Coeur_1\Ka_Kd2\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronie de contraction)
45	Coeur_1\Ka_Kd2\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
46	Coeur_1\Ka_Kd2\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
47	Coeur_1\Ka_Kd2\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
48	Coeur_1\Ka_Kd2\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
49	Coeur_1\Ka_Kd2\alpha	0	Fonction de la longueur intervenant dans l'équation de la réaction chimique
50	Coeur_1\Beta_1\Emax	4.5	Pente de la droite d'activité maximale
51	Coeur_1\Beta_1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
52	Coeur_1\Beta_1\Lo	0.33	Longueur d'activité minimale
53	Coeur_1\chem_react1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
54	Coeur_1\chem_react1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
55	Coeur_1\chem_react1\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
56	Coeur_1\chem_react1\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
57	Coeur_1\chem_react1\va	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
58	Coeur_1\chem_react1\vb	2,00E-06	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
59	Coeur_1\chem_react1\n	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
60	Coeur_1\chem_react1\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
61	Coeur_1\WaveGenerator2\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
62	Coeur_1\WaveGenerator2\omega	6.2832 [rad/s]	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
63	Coeur_1\X_attach_1\ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
64	Coeur_1\X_attach_1\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
65	Coeur_1\X_attach_1\h	0.75	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
66	Coeur_1\X_attach_1\Emax	4.5	Pente de la droite d'activité maximale
67	Coeur_1\X_attach_1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
68	Coeur_1\X_attach_1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
69	Coeur_1\X_attach_1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
70	Coeur_1\Ka_Kd3\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
71	Coeur_1\Ka_Kd3\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
72	Coeur_1\Ka_Kd3\Tamax	0.3	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
73	Coeur_1\Ka_Kd3\Tdmax	0.25	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
74	Coeur_1\Ka_Kd3\Tcon	1	Temps de contraction
75	Coeur_1\Ka_Kd3\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronie de contraction)
76	Coeur_1\Ka_Kd3\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
77	Coeur_1\Ka_Kd3\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
78	Coeur_1\Ka_Kd3\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
79	Coeur_1\Ka_Kd3\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
80	Coeur_1\Ka_Kd3\alpha	0	Fonction de la longueur intervenant dans l'équation de la réaction chimique
81	Coeur_1\Beta_3\Emax	5.3	Pente de la droite d'activité maximale
82	Coeur_1\Beta_3\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
83	Coeur_1\Beta_3\Lo	0.33	Longueur d'activité minimale
84	Coeur_1\chem_react3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
85	Coeur_1\chem_react3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
86	Coeur_1\chem_react3\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

No.	Paramètre	Valeur	Description
87	Coeur_1\chem_react3\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
88	Coeur_1\chem_react3\A	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
89	Coeur_1\chem_react3\B	2,00E-06	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
90	Coeur_1\chem_react3\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
91	Coeur_1\chem_react3\Bn	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
92	Coeur_1\WaveGenerator3\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
93	Coeur_1\WaveGenerator3\omega	6.2832 {rad/s}	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
94	Coeur_1\X_attach_3\Bns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
95	Coeur_1\X_attach_3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
96	Coeur_1\X_attach_3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
97	Coeur_1\X_attach_3\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
98	Coeur_1\X_attach_3\h	1.5	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
99	Coeur_1\X_attach_3\Emax	5.3	Pente de la droite d'activité maximale
100	Coeur_1\X_attach_3\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale

Table 3.3 : Valeurs des variables Hémodynamiques (Valves et Remplissage)

No.	Paramètre	Valeur	Description
101	Se1\effort	40	Source d'effort. Condition d'entrée
102	V_Mitral\Rpass	0.01	Résistance de la valve mitrale en direction du flux
103	V_Mitral\Rblo	1,00E+06	Résistance de la valve mitrale en direction contraire du flux
104	V_Aort\Rpass	0.01	Résistance de la valve aortique en direction du flux
105	V_Aort\Rblo	1,00E+06	Résistance de la valve aortique en direction contraire du flux
106	V_Aort\Raort	1,00E-05	Résistance aortique supplémentaire

Table 3.4 : Valeurs des Paramètres du Cylindre No.2

No.	Paramètre	Valeur	Description
107	Coeur_2\X_detach\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
108	Coeur_2\X_detach\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
109	Coeur_2\Ka_Kd1\Tamax	0.3	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
110	Coeur_2\Ka_Kd1\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
111	Coeur_2\Ka_Kd1\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
112	Coeur_2\Ka_Kd1\Tdmax	0.25	Paramètre de temps intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
113	Coeur_2\Ka_Kd1\Tcon	1	Fréquence de contraction du battement cardiaque [rad/s]
114	Coeur_2\Ka_Kd1\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronisme de contraction)
115	Coeur_2\Ka_Kd1\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
116	Coeur_2\Ka_Kd1\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
117	Coeur_2\Ka_Kd1\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
118	Coeur_2\Ka_Kd1\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
119	Coeur_2\Ka_Kd1\alpha	0	Fonction de la longueur intervenant dans l'équation de la réaction chimique
120	Coeur_2\Beta_2\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
121	Coeur_2\Beta_2\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
122	Coeur_2\Beta_2\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
123	Coeur_2\chem_react2\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
124	Coeur_2\chem_react2\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
125	Coeur_2\chem_react2\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
126	Coeur_2\chem_react2\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
127	Coeur_2\chem_react2\n	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
128	Coeur_2\chem_react2\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
129	Coeur_2\chem_react2\va	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
130	Coeur_2\chem_react2\vb	2,00E-06	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
131	Coeur_2\WaveGenerator1\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
132	Coeur_2\WaveGenerator1\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
133	Coeur_2\X_attach_2\ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
134	Coeur_2\X_attach_2\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
135	Coeur_2\X_attach_2\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
136	Coeur_2\X_attach_2\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
137	Coeur_2\X_attach_2\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
138	Coeur_2\X_attach_2\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur $l_m=1$)
139	Coeur_2\X_attach_2\h	1	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
140	Coeur_2\TF1\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur $l_m=1$)
141	Coeur_2\TF1\N	25500	Nombre de fibres musculaires dans la chambre ventriculaire
142	Coeur_2\TF1\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
143	Coeur_2\TF1\Emax	5	Pente de la droite d'activité maximale
144	Coeur_2\TF1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
145	Coeur_2\TF1\contract	0	Paramètre de variation de la contractilité
146	Coeur_2\Ka_Kd2\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
147	Coeur_2\Ka_Kd2\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
148	Coeur_2\Ka_Kd2\Tamax	0.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
149	Coeur_2\Ka_Kd2\Tdmax	0.25	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
150	Coeur_2\Ka_Kd2\Tcon	1	Temps de contraction
151	Coeur_2\Ka_Kd2\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronisme de contraction)
152	Coeur_2\Ka_Kd2\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
153	Coeur_2\Ka_Kd2\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
154	Coeur_2\Ka_Kd2\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
155	Coeur_2\Ka_Kd2\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
156	Coeur_2\Ka_Kd2\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur dans l'équation de (Ka)
157	Coeur_2\Beta_1\Emax	4.5	Pente de la droite d'activité maximale
158	Coeur_2\Beta_1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité minimale
159	Coeur_2\Beta_1\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
160	Coeur_2\chem_react1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
161	Coeur_2\chem_react1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
162	Coeur_2\chem_react1\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
163	Coeur_2\chem_react1\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
164	Coeur_2\chem_react1\Aa	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
165	Coeur_2\chem_react1\b	0,000002	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
166	Coeur_2\chem_react1\n	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
167	Coeur_2\chem_react1\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
168	Coeur_2\WaveGenerator2\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
169	Coeur_2\WaveGenerator2\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
170	Coeur_2\X_attach_1\ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
171	Coeur_2\X_attach_1\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
172	Coeur_2\X_attach_1\h	0.75	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
173	Coeur_2\X_attach_1\Emax	4.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
174	Coeur_2\X_attach_1\Emin	0.2	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
175	Coeur_2\X_attach_1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
176	Coeur_2\X_attach_1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
177	Coeur_2\Ka_Kd3\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
178	Coeur_2\Ka_Kd3\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
179	Coeur_2\Ka_Kd3\Tamax	0.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
180	Coeur_2\Ka_Kd3\Tdmax	0.25	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
181	Coeur_2\Ka_Kd3\Tcon	1	Temps de contraction
182	Coeur_2\Ka_Kd3\Tau	0.0045	Délai de temps pour la contraction (synchronisme de contraction)
183	Coeur_2\Ka_Kd3\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
184	Coeur_2\Ka_Kd3\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
185	Coeur_2\Ka_Kd3\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
186	Coeur_2\Ka_Kd3\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
187	Coeur_2\Ka_Kd3\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur dans l'équation de (Ka)
188	Coeur_2\Beta_3\Emax	5.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
189	Coeur_2\Beta_3\Emin	0.2	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
190	Coeur_2\Beta_3\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
191	Coeur_2\chem_react3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
192	Coeur_2\chem_react3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

No.	Paramètre	Valeur	Description
193	Coeur_2\chem_react3\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
194	Coeur_2\chem_react3\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
195	Coeur_2\chem_react3\A	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
196	Coeur_2\chem_react3\B	0,000002	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
197	Coeur_2\chem_react3\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
198	Coeur_2\chem_react3\N	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
199	Coeur_2\WaveGenerator3\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
200	Coeur_2\WaveGenerator3\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
201	Coeur_2\X_attach_3\Ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
202	Coeur_2\X_attach_3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
203	Coeur_2\X_attach_3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
204	Coeur_2\X_attach_3\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur $l_m=1$)
205	Coeur_2\X_attach_3\h	1.5	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
206	Coeur_2\X_attach_3\Emax	5.3	Pente de la droite d'activité minimale
207	Coeur_2\X_attach_3\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité maximale

Table 3.5 : Valeurs des Paramètres du Cylindre No.3

No.	Paramètre	Valeur	Description
208	Coeur_3\X_detach\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
209	Coeur_3\X_detach\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
210	Coeur_3\Ka_Kd1\Tamax	0.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
211	Coeur_3\Ka_Kd1\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
212	Coeur_3\Ka_Kd1\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
213	Coeur_3\Ka_Kd1\Tdmax	0.25	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
214	Coeur_3\Ka_Kd1\Tcon	1	Temps de contraction
215	Coeur_3\Ka_Kd1\Tau	0	Délai de temps pour la contraction (synchronie de contraction)
216	Coeur_3\Ka_Kd1\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
217	Coeur_3\Ka_Kd1\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
218	Coeur_3\Ka_Kd1\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
219	Coeur_3\Ka_Kd1\c _{pa}	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
220	Coeur_3\Ka_Kd1\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
221	Coeur_3\Beta_2\E _{max}	5	Pente de la droite d'activité minimale
222	Coeur_3\Beta_2\E _{min}	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
223	Coeur_3\Beta_2\L _o	0.33	Longueur minimale d'activité
224	Coeur_3\chem_react2\A _a	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
225	Coeur_3\chem_react2\B _a	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
226	Coeur_3\chem_react2\A _d	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
227	Coeur_3\chem_react2\B _d	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
228	Coeur_3\chem_react2\n	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
229	Coeur_3\chem_react2\trhX _a	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
230	Coeur_3\chem_react2\alpha	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
231	Coeur_3\chem_react2\b	2,00E-06	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
232	Coeur_3\WaveGenerator1\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
233	Coeur_3\WaveGenerator1\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
234	Coeur_3\X_attach_2\l _{ns}	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
235	Coeur_3\X_attach_2\A _a	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
236	Coeur_3\X_attach_2\B _a	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
237	Coeur_3\X_attach_2\E _{max}	5	Pente de la droite d'activité minimale
238	Coeur_3\X_attach_2\E _{min}	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
239	Coeur_3\X_attach_2\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur l _m =1)
240	Coeur_3\X_attach_2\h	1	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
241	Coeur_3\TF1\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur l _m =1)
242	Coeur_3\TF1\N	25500	Nombre de fibres musculaires dans la chambre ventriculaire
243	Coeur_3\TF1\L _o	0.33	Longueur minimale d'activité
244	Coeur_3\TF1\E _{max}	5	Pente de la droite d'activité minimale
245	Coeur_3\TF1\E _{min}	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
246	Coeur_3\TF1\contract	0	Paramètre de variation de la contractilité
247	Coeur_3\Ka_Kd2\K _{amax}	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
248	Coeur_3\Ka_Kd2\K _{dmax}	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
249	Coeur_3\Ka_Kd2\Tamax	0.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
250	Coeur_3\Ka_Kd2\Tdmax	0.25	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
251	Coeur_3\Ka_Kd2\Tcon	1	Temps de contraction
252	Coeur_3\Ka_Kd2\Tau	0	Délai de temps pour la contraction (synchronie de contraction)
253	Coeur_3\Ka_Kd2\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
254	Coeur_3\Ka_Kd2\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
255	Coeur_3\Ka_Kd2\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
256	Coeur_3\Ka_Kd2\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
257	Coeur_3\Ka_Kd2\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
258	Coeur_3\Beta_1\Emax	4.5	Pente de la droite d'activité minimale
259	Coeur_3\Beta_1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
260	Coeur_3\Beta_1\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
261	Coeur_3\chem_react1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
262	Coeur_3\chem_react1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
263	Coeur_3\chem_react1\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
264	Coeur_3\chem_react1\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
265	Coeur_3\chem_react1\A	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
266	Coeur_3\chem_react1\B	0,000002	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
267	Coeur_3\chem_react1\N	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
268	Coeur_3\chem_react1\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
269	Coeur_3\WaveGenerator2\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
270	Coeur_3\WaveGenerator2\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
271	Coeur_3\X_attach_1\Ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
272	Coeur_3\X_attach_1\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
273	Coeur_3\X_attach_1\h	0.75	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
274	Coeur_3\X_attach_1\Emax	4.5	Pente de la droite d'activité minimale
275	Coeur_3\X_attach_1\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
276	Coeur_3\X_attach_1\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
277	Coeur_3\X_attach_1\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
278	Coeur_3\Ka_Kd3\Kamax	2.5	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
279	Coeur_3\Ka_Kd3\Kdmax	2.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
280	Coeur_3\Ka_Kd3\Tamax	0.3	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
281	Coeur_3\Ka_Kd3\Tdmax	0.25	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
282	Coeur_3\Ka_Kd3\Tcon	1	Temps de contraction
283	Coeur_3\Ka_Kd3\Tau	0	Délai de temps pour la contraction (synchronie de contraction)
284	Coeur_3\Ka_Kd3\Kamin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
285	Coeur_3\Ka_Kd3\Kdmin	0	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
286	Coeur_3\Ka_Kd3\capd	6	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Ka)
287	Coeur_3\Ka_Kd3\capa	4	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique (Kd)
288	Coeur_3\Ka_Kd3\alpha	0	Paramètre dépendant de la longueur dans l'équation de (Ka)
289	Coeur_3\Beta_3\Emax	5.3	Pente de la droite d'activité minimale
290	Coeur_3\Beta_3\Emin	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
291	Coeur_3\Beta_3\Lo	0.33	Longueur minimale d'activité
292	Coeur_3\chem_react3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
293	Coeur_3\chem_react3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
294	Coeur_3\chem_react3\Ad	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
295	Coeur_3\chem_react3\Bd	1	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
296	Coeur_3\chem_react3\A	1	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
297	Coeur_3\chem_react3\B	0,000002	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
298	Coeur_3\chem_react3\trhXa	0.0001	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
299	Coeur_3\chem_react3\N	3	Paramètre de la sigmoïde utilisé pour les constantes d'activation de la réaction chimique
300	Coeur_3\WaveGenerator3\amplitude	1	Amplitude du battement cardiaque
301	Coeur_3\WaveGenerator3\omega	6.2832	Fréquence du battement cardiaque [rad/s]
302	Coeur_3\X_attach_3\Ns	20	Nombre de sarcomères dans chaque cylindre
303	Coeur_3\X_attach_3\Aa	1.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique
304	Coeur_3\X_attach_3\Ba	0.03	Paramètre intervenant dans l'équation de la réaction chimique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

No.	Paramètre	Valeur	Description
305	Coeur_3\X_attach_3\A	33.33	Facteur d'échelle du volume (valeur du volume/No.cylindres à longueur lm=1)
306	Coeur_3\X_attach_3\h	1.5	Longueur de l'intervalle dans la théorie de Huxley modifiée pour chaque sarcomère
307	Coeur_3\X_attach_3\E _{max}	5.3	Pente de la droite d'activité minimale
308	Coeur_3\X_attach_3\E _{min}	0.2	Pente de la droite d'activité maximale
309	viscor2\ypass	0.005	Résistance visqueuse
310	viscor1\ypass	0.005	Résistance visqueuse
311	R5\ncell	5	Nombre de cellules
312	I1\ncell	5	Nombre de cellules pour la solution de Womersley
313	R8\r	0.7	
314	Se2\effort	80	Valeur de la source d'effort d'entrée
315	C2\c	0.3	
316	Cafter\c	2	Capacité de sortie du modèle Windkessel (RCR)
317	Rafter\R	1	Résistance de sortie du modèle Windkessel (RCR)
318	Se3\effort	500	Valeur du réservoir pour un battement isobarique

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

La nomenclature utilisée dans ces listes est hiérarchique et définie comme suit :

Nom du sous-modèle principal \ Nom du Sous-modèle \ Nom du paramètre.

Par exemple, pour le premier élément de la table 1, nous avons :

Coeur_IX_detach\Ad.

Dans notre modèle le nom du sous-modèle principal est **Cœur 1** (qui correspond au Cylindre1), le sous-modèle de niveau hiérarchique inférieur (plus détaillé) est **X_detach** et l'un des paramètres de ce sous-modèle est **Ad**.

Beaucoup de ces paramètres ont leurs équivalents dans la liste des paramètres du chapitre 2. Cependant, certains de ces paramètres ont des valeurs différentes de celles données au chapitre 2 afin de les adapter à notre chambre ventriculaire composée maintenant de plusieurs « cylindres » ayant chacun plusieurs sarcomères. Etant donné le nombre important de paramètres que nous avons dans notre modèle, nous ne pouvons pas les décrire tous un par un. Nous procéderons donc, par ensemble de paramètres, indiquant les modifications les plus importantes par rapport au chapitre 2. Ces modifications ne sont probablement pas les seules possibles mais c'est celles que nous avons utilisées.

Les « cent premiers » paramètres... sont ceux du cylindre 1 (voir figure 3.7), ensuite viennent ceux des autres cylindres. Nous décrirons nos nouveaux paramètres en décrivant ceux du Cylindre 1 et en indiquant les similarités avec les cylindres 2 et 3 pour certains ensembles globaux de paramètres.

Voyons tout d'abord des délais de contraction entre cylindres. Dans le cylindre 1, le paramètre 8 (*Tau*) exprime le délai de contraction du 1. Comme ce cylindre 1 est le plus éloigné de la base du cœur, c'est celui qui se contracte le plus tard : son retard de contraction est le double de celui du cylindre 3. Ceci ne se reflète que dans les équations internes du modèle. Le délai indiqué pour le cylindre 1 est relatif à la contraction du *cylindre 2* (cylindre du milieu). Les cylindres 2 et 3 ont le même délai *Tau*, celui du cylindre 2 s'exprimant par

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

rapport à celui du cylindre 3. Le délai *Tau du cylindre 3 est nul* car c'est lui qui se contracte le premier.

Le paramètre 27 (*ns*) représente le nombre de sarcomères dans chaque cylindre (voir l'équation (3.7)). Ce paramètre a été déterminé par essai et erreur, en tenant compte des données sur la vitesse de raccourcissement du muscle disponible dans la littérature. Sa valeur est identique dans chaque cylindre, mais elle pourrait être différente pour modifier la géométrie ventriculaire.

Le paramètre 32 (*A*) a changé par rapport à celui du chapitre précédent. Il faut noter que le volume total est partagé par les trois cylindres, et donc chaque cylindre correspond à environ un tiers du volume total. Ce paramètre a la même valeur pour tous les cylindres. Nous aurions bien sur pu adopter une répartition correspondant plus à la forme approximativement ellipsoïdale du ventricule gauche. Toutefois, dans cette première étude du modèle multi-cylindres, nous n'avons pas jugé cela utile. En effet, conserver pour notre nouveau modèle la géométrie cylindrique utilisée précédemment nous permet de mieux comparer les résultats avec ceux du chapitre précédent.

Le paramètre 33 (*h*) vient aussi de la discrétisation en différences finies et nous pouvons le retrouver dans les équations (3.7) et (3.8 a et b). Pour chaque *type* de pont croisé (tel que nous les avons décrit dans les sections précédentes) nous aurons donc, une longueur *h* différente. C'est pour cette raison que dans un même cylindre, *h* prendra trois valeurs différentes (1,5 ; 1 ; 0,75) caractérisant respectivement les ponts longs, moyens et courts. Ces paramètres sont identiques dans chaque cylindre. Nous avons choisi ces valeurs par essais et erreurs.

De même que les valeurs de *h*, les valeurs du paramètre *Emax* vont changer. En effet, nous considérons que des ponts croisés de longueurs différentes (*h*) exerceront des forces différentes et donc seront de raideurs différentes. Ceci est indiqué par les valeurs de *Emax* du cylindre 1 (14,30,50,66,81,99) dans les cylindres 2 et 3. Les valeurs choisies donnent des

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

bons résultats pendant la simulation, mais ont été obtenues par essais et erreurs car nous n'avons pas trouvé d'estimation de ces paramètres dans la littérature. Ces valeurs sont :

pour les ponts les plus longs, $E_{max}=5.3$,

pour les moyens $E_{max}=5$

pour les courts, $E_{max}=4.5$.

Remarquons qu'elles ne sont pas très différentes et qu'elles sont proches de la valeur 5 déterminée pour le modèle 2PC.

Les constantes de la réaction chimique d'attachement détachement peuvent elles aussi être différentes pour chaque type de pont. Dans ce modèle, par manque d'information, nous les avons choisies identiques pour chaque type de pont. Cela pourrait bien sur être modifié.

Les éléments visqueux situés entre les cylindres (r_{visco} dans la figure 3.7). Ces résistances correspondent aux paramètres 309 et 310 de la table No. 4. Leurs valeurs ont été choisies pour simuler une perte de pression d'environ 5 [mmHg] de la pointe à la base.

Enfin, nous devons dire quelques mots des paramètres du réseau de postcharge. Pour la première cellule, nous avons utilisé les valeurs $r=0.7$ [mmHg/ml] et $c=0.3$ [ml/mmHg] (paramètres 313 et 315). Les autres cellules sont alors calculées à partir de ces valeurs initiales par les équations (3.26) à (3.31). Le nombre de cellules est spécifié par le paramètre 312 (n_{cell}). Les paramètres 316 et 317 correspondent au modèle d'aorte plus simple présenté au chapitre 2. La source d'effort (S_{e3}) (paramètre 318) caractérise le réservoir de pression nécessaire pour simuler des battements isobariques.

3.5.2 RESULTATS DE SIMULATION

Les figures 3.14 à 3.17 illustrent le comportement de notre nouveau modèle multicylindre en situation de postcharge physiologique normale. Nous donnons d'abord, les résultats pour chaque cylindre, et ensuite, le comportement global du ventricule.

Puisque nous pouvons maintenant décomposer la dynamique ventriculaire en segments cylindriques, il est intéressant de voir comment l'onde de contraction détermine les boucles pression – volume de chaque cylindre et comment celles ci résultent en une boucle globale d'allure normale. Ces résultats correspondent bien à ce que l'on peut attendre, le cylindre 3 commence en effet par remplir les autres et ensuite l'éjection globale se développe peu à peu (figures 3.14 et 3.17). L'allure des ondes de volumes dans chaque segment est similaire à celle mesurée pour des zones similaires sur un ventricule réel par des méthodes d'imagerie [*van Eyll, C. et Charlier, A.*, communication personnelle]

Notons que la boucle pression – volume globale du modèle est proche de celle mesurée sur ventricule entier. L'onde de contraction normale est donc très bien simulée et nous voyons que lorsque cette onde se développe normalement, elle est suffisamment rapide et coordonnée pour qu'il soit possible d'approcher ce comportement global par les modèles plus simples étudiés précédemment. Toutefois, lorsque l'onde de contraction est ralentie ou se développe anormalement (contractions ectopiques dues à certaines pathologies et ayant par exemple lieu de façon telle que la section médiane se contracte la première), il n'en est plus de même et notre nouveau modèle devient nécessaire.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

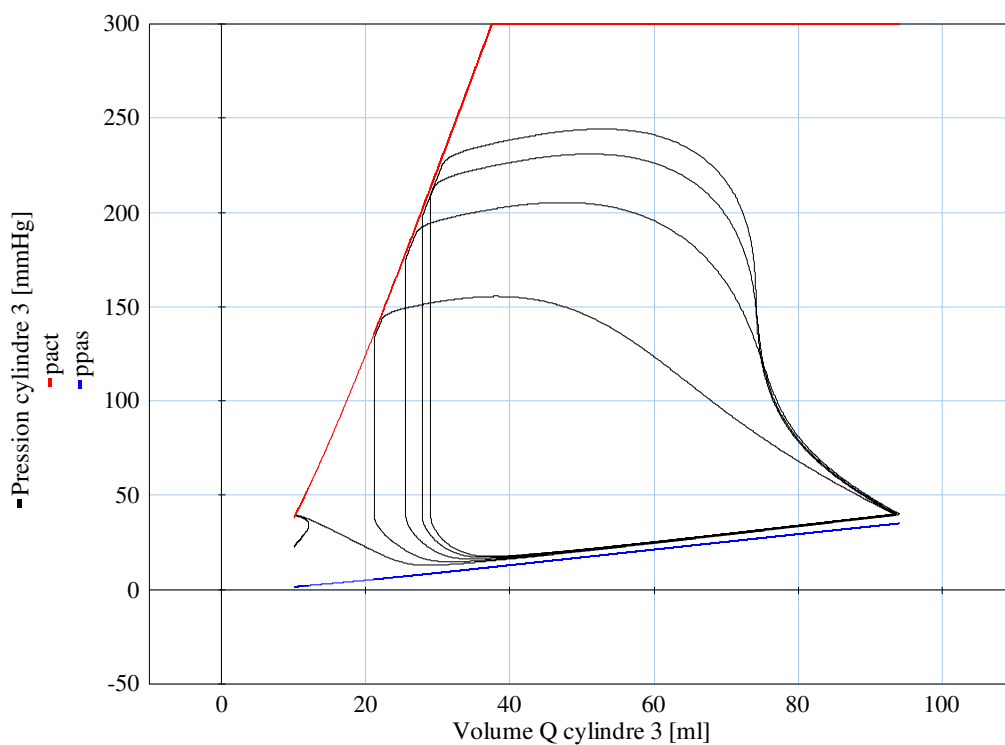


Figure 3.14: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 3 pour une contraction normale (ordre de contraction: Cylindre 3, Cylindre 2, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,0045 [s]

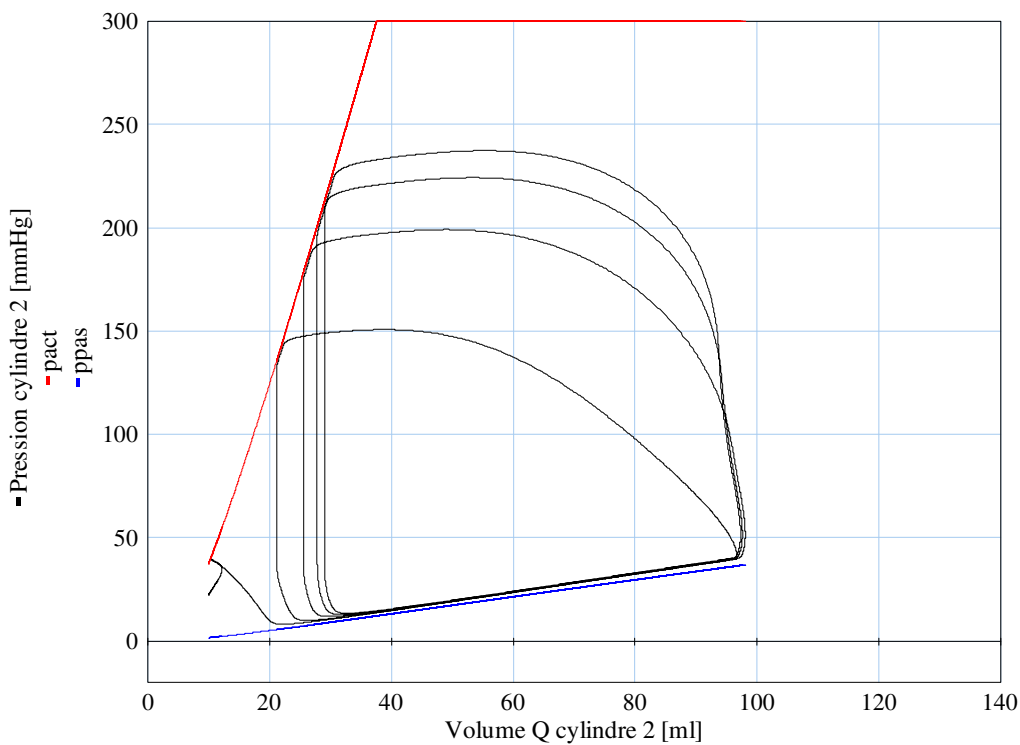


Figure 3.15: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 2 pour une contraction normale (ordre de contraction: Cylindre 3, Cylindre 2, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,0045 [s]

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

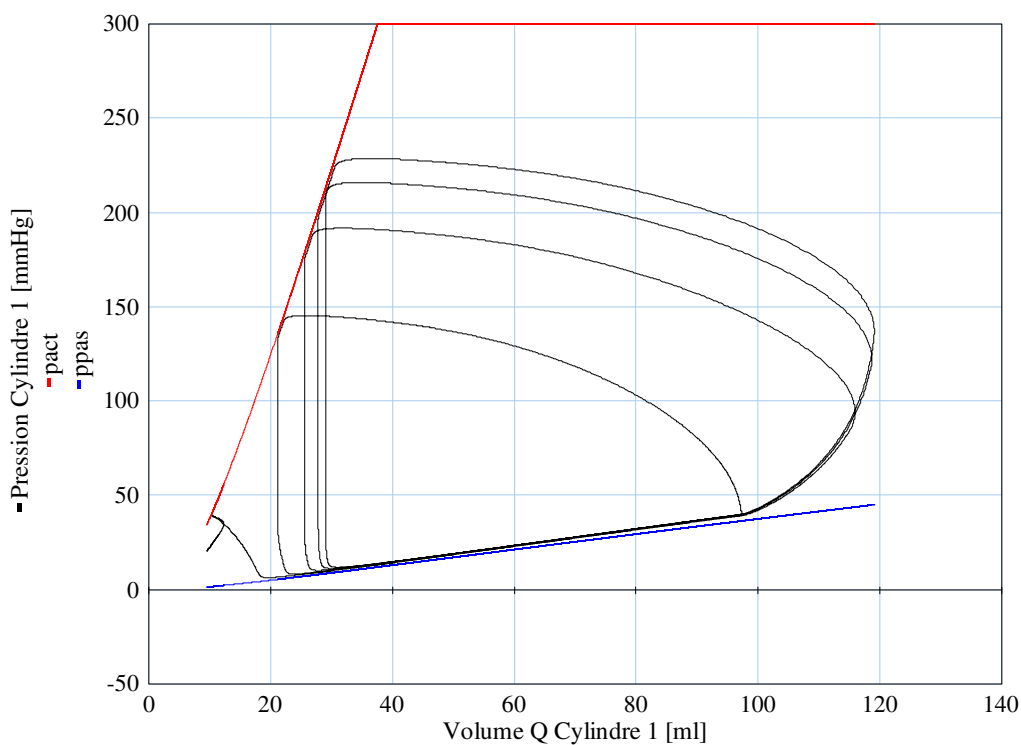


Figure 3.16: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 1 pour une contraction physiologique normale (ordre de contraction: Cylindre 3, Cylindre 2, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,0045 [s]

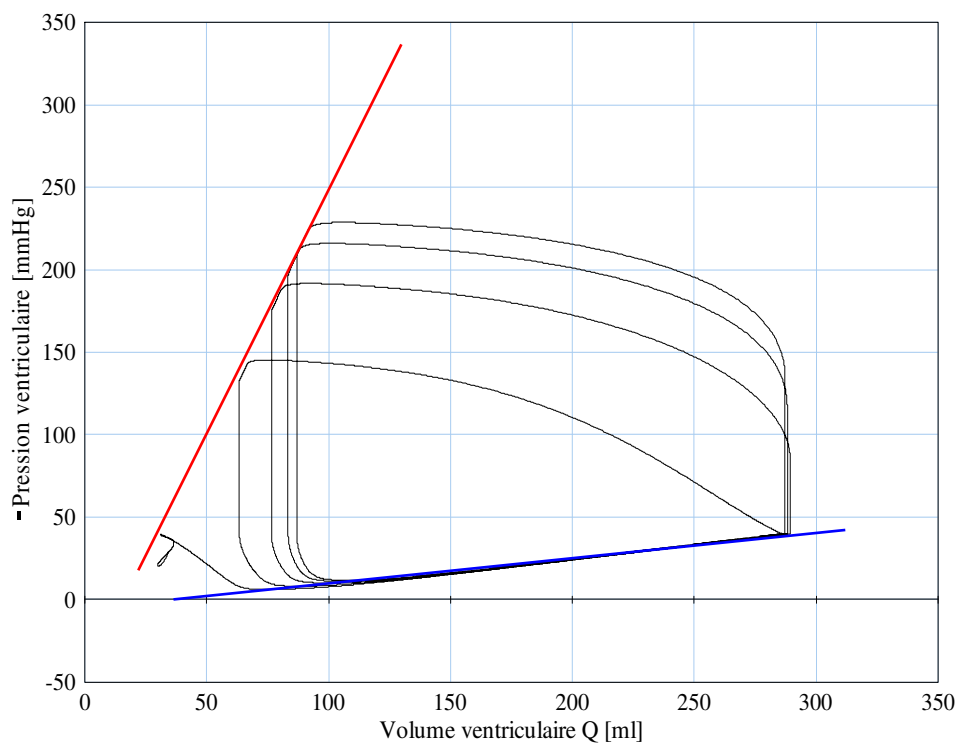


Figure 3.17: Diagramme de Pression et Volume du ventricule complet pour une contraction normale (de bas en haut)(ordre de contraction: Cylindre 3, Cylindre 2, Cylindre 1).

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Le lecteur aura remarqué que les délais de contraction sont très faibles. Ils ont été choisis pour correspondre à la vitesse de propagation de l'onde de dépolarisation dans le myocarde gauche. Notons toutefois que ces délais sont suffisants pour entraîner des conséquences hémodynamiques assez fortes (différences entre les boucles pression - volume de chaque cylindre)

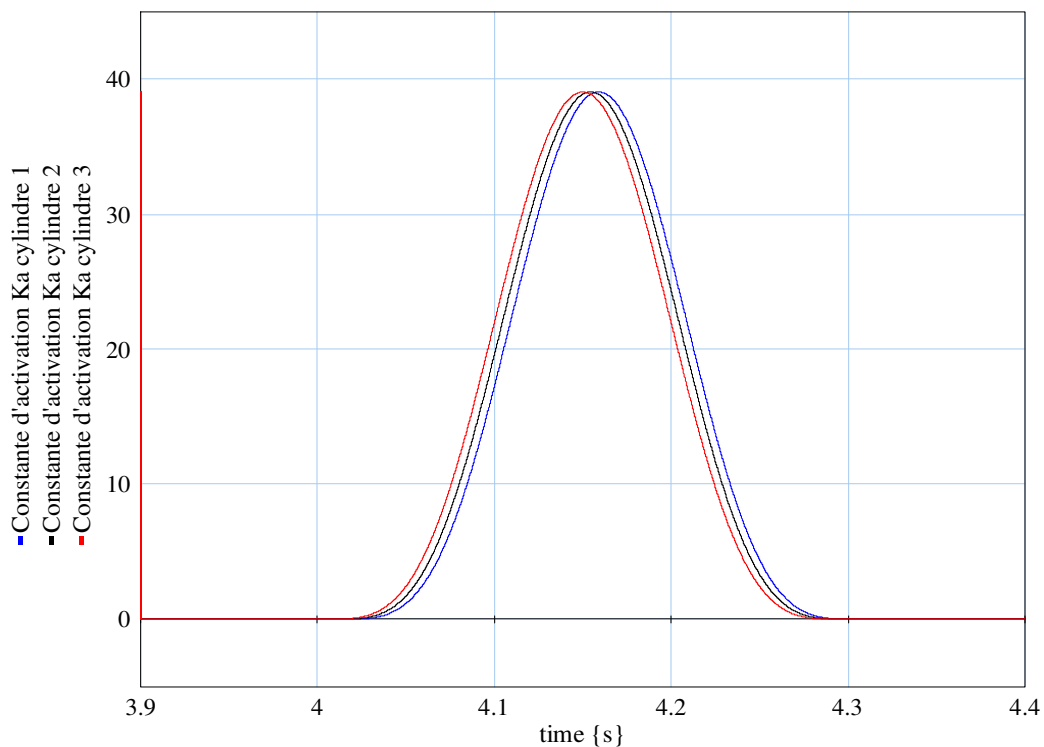


Figure 3.18: Délais de contraction entre les cylindres. Ce délai de contraction intervient dans les constantes chimiques d'activation de la réaction des ponts.

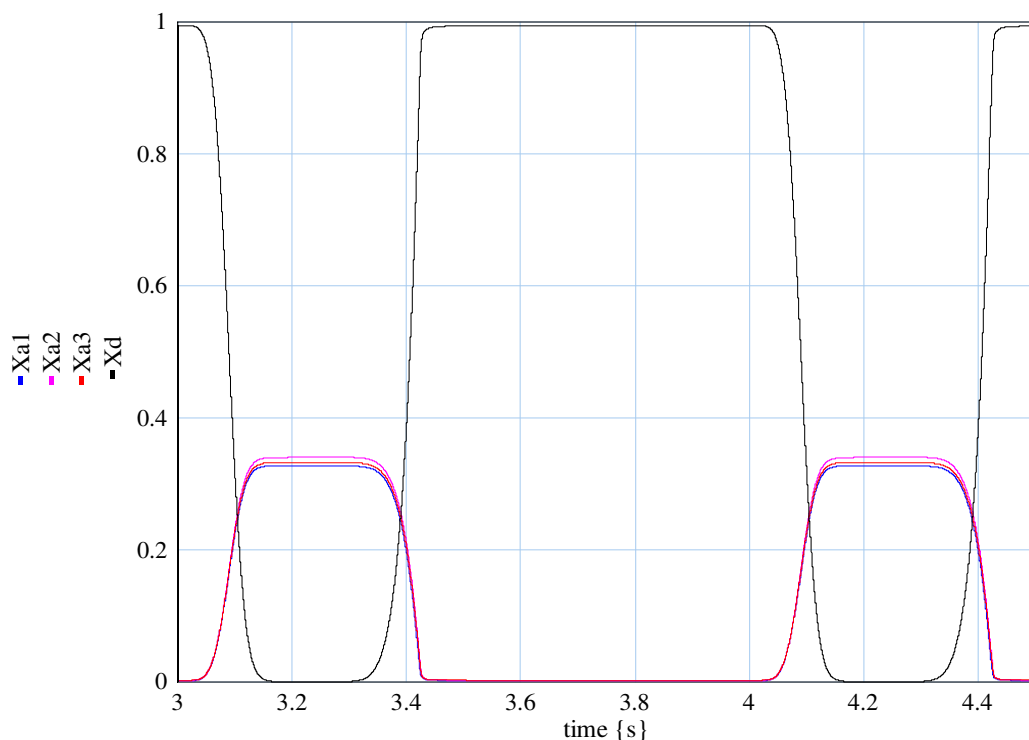


Figure 3.19: Distribution des ponts croisés pour le Cylindre 1 pendant une contraction physiologique

La figure 3.19 donne la distribution des ponts croisés pour l'un des cylindres. Rappelons que la longueur des ponts croisés est distribuée entre trois types: les ponts courts, moyens et longs. Les ponts de longueur moyenne sont légèrement supérieurs en nombre par rapport aux courts et aux longs. Il faut noter que nous n'avons qu'une seule courbe pour les ponts détachés car nous ne modélisons qu'un seul état pour les ponts détachés. Ceci pourrait être amélioré par l'incorporation de mécanismes coopératifs ou plusieurs états intermédiaires sont possibles.

Venons en maintenant aux contractions dues à un foyer ectopique (propagation anormale de l'onde électrique de dépolarisation). Les figures 3-20, 21, 22 et 23 donnent les boucles pression-volume de chaque cylindre et du modèle global dans un mode de contraction selon l'ordre Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 3 et un délai de contraction augmenté de 0,0045 [s] à 0,009[s]. Malgré le changement radical imposé à la dynamique cardiaque, le modèle reste cohérent avec les résultats obtenus précédemment pour une contraction normale.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Comparons tout d'abord les résultats d'une contraction normale et d'une contraction ectopique pour le Cylindre 3. En mode normal, le cylindre trois se vide le premier et, en mode ectopique, il se vide après le cylindre 2.

Le Cylindre 2 (figure 3.21) se vide plus que dans le cas normal car, se contractant le premier, il donne du sang en même temps aux Cylindres 1 et 3 et reçoit ensuite le volume du Cylindre 3 qu'il passe alors au Cylindre 1. Pour le Cylindre 1 (figure 3.22), on n'observe que peu de changements, le volume est toutefois légèrement augmenté.

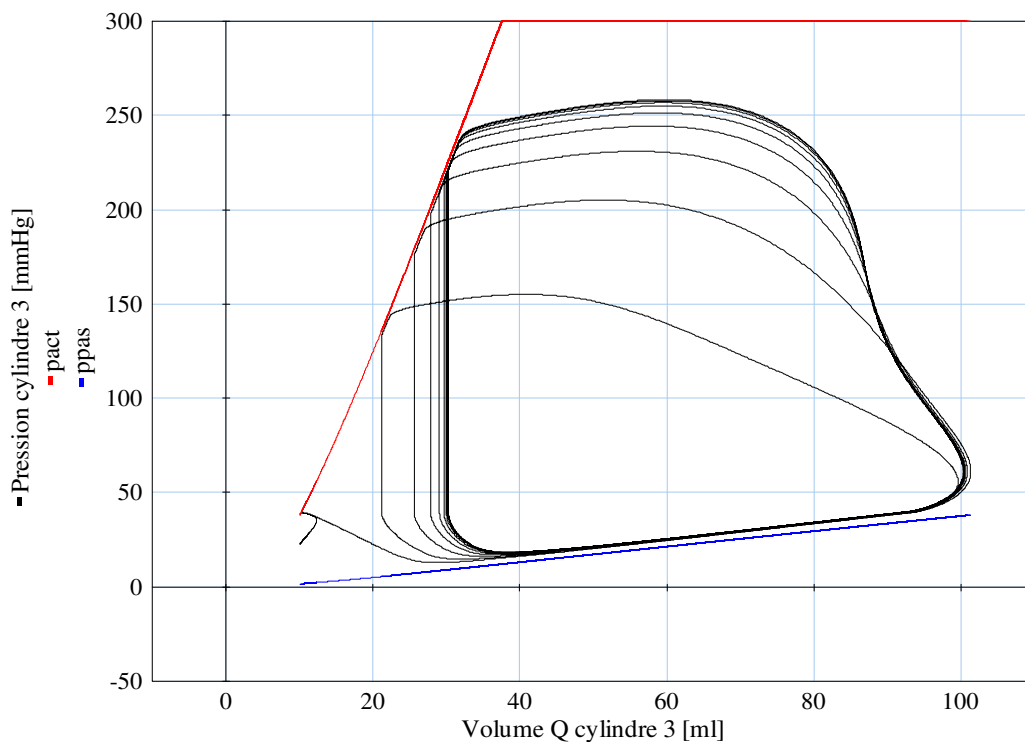


Figure 3.20: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 3 pour une contraction ectopique (ordre de contraction: Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,009 [s]

Sur base de tous ces résultats, on ne peut manquer d'être étonné en constatant que la boucle globale reste assez normale (figure 3.23) et présente même une pression légèrement supérieure. Ce dernier point est sans doute compréhensible si l'on considère que le cylindre 1 est soumis à une pression plus forte en début de contraction que dans un cas normal car, en conditions ectopiques, il reçoit plus de sang venant du cylindre 2 en contraction que ce n'est le cas dans un battement normal pendant lequel ce cylindre 2 est encore passif. Toutefois, le caractère « normal » de la boucle ectopique globale devrait être étudié de plus près.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Les observations qui viennent d'être présentées devraient bien entendu être comparées à des résultats d'expérience mais ce travail reste à faire. La discussion d'expériences donnant une vision plus locale de la dynamique ventriculaire au moyen de nos modèles illustre assez bien la nature de la coopération que nous aimerions établir avec les cardiologues travaillant sur les déformations morphologiques qui surviennent dans diverses pathologies. Ne rêvons toutefois pas : malgré sa complexité apparente (voir les tables de paramètres), notre modèle reste extrêmement simpliste en ce qui concerne la morphologie et l'anatomie détaillée du ventricule (symétrie de révolution, absence de fibres à orientations hélicoïdales, absence de matrice fibreuse anisotrope, absence de réseau coronaire...). Les études morphologiques et dynamiques que nous pourrions entreprendre serait donc destinée à améliorer la compréhension des praticiens et des étudiants et non au diagnostic clinique.

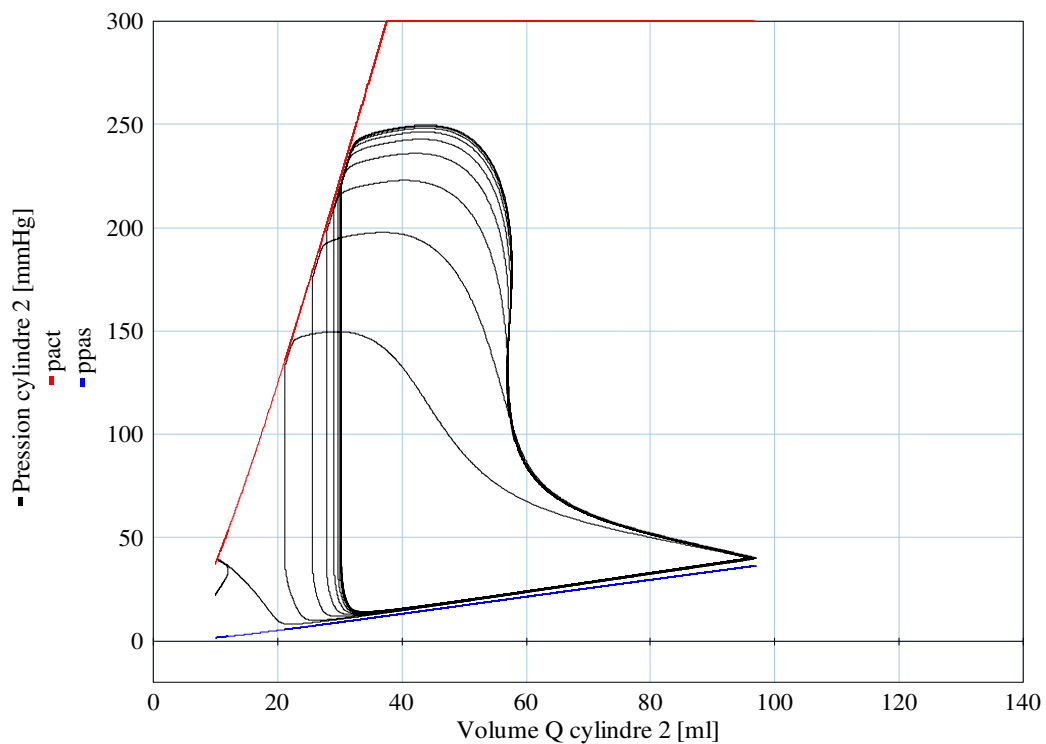


Figure 3.21: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 2 pour une contraction ectopique (ordre de contraction: Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,009 [s]

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

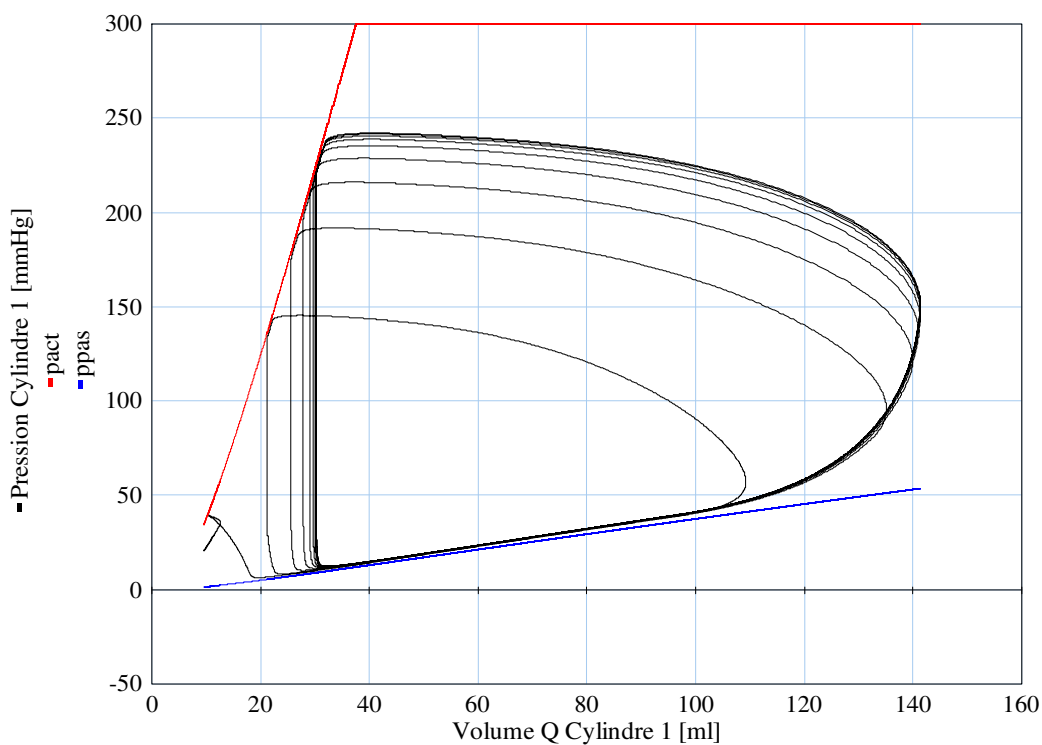


Figure 3.22: Diagramme de Pression et Volume local du Cylindre 1 pour une contraction ectopique (ordre de contraction: Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 1). Le délai de contraction entre chaque cylindre est de 0,009 [s]

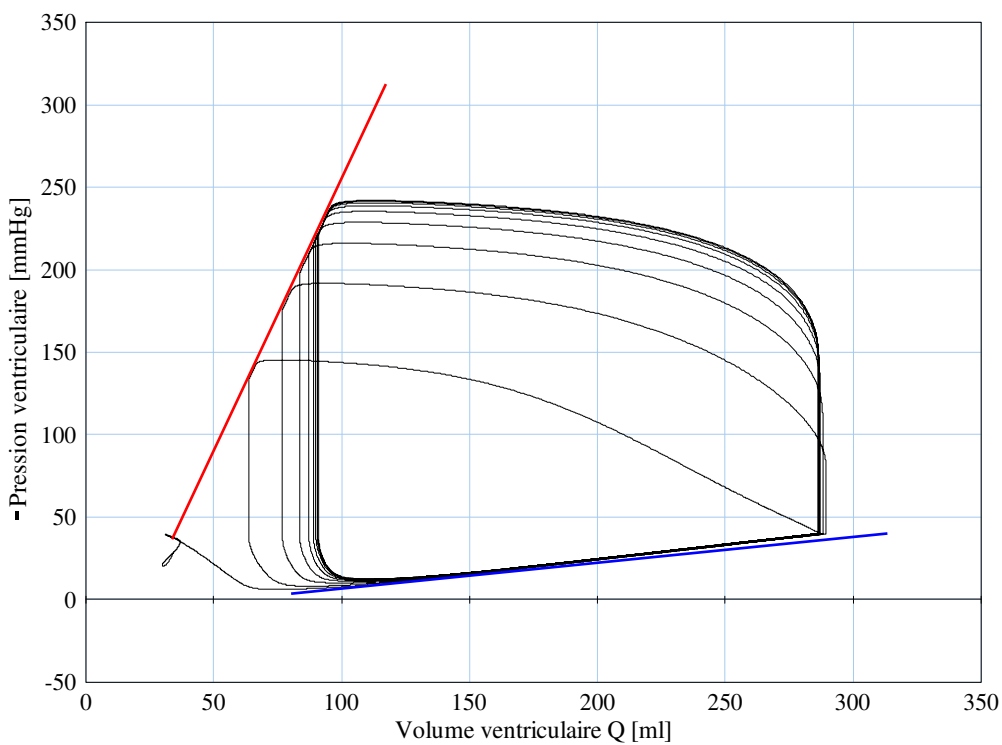


Figure 3.23: Diagramme de Pression et Volume totale du ventricule pour une contraction ectopique (ordre de contraction: Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 1).

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Pour terminer cette discussion, faisons deux remarques d'ordre pratique:

- 1- Malgré sa complexité et sa non linéarité, notre modèle peut être simulé très efficacement. Les simulations présentées ne prennent en effet que quelques secondes et sont donc bien dans la gamme de vitesse que nous voulons atteindre pour des applications didactiques interactives.

- 2- La stabilité de la simulation est toutefois sensible à quelques paramètres (par exemple la valeur de R_{visco}) et ce modèle est en général moins stable que celui du chapitre 2. Ceci est en fait un problème dont souffrent tous les modèles hydrodynamiques de tuyaux résolus par différences finies. En augmentant le nombre de segments, on obtient des pressions de plus en plus voisines dans chaque segment. Les différences de pression entre segments sont donc de plus en plus faibles. De plus, les termes visqueux longitudinaux deviennent de plus en plus petits et donc les transitoires de débit sont donc de plus en plus grands et rapides. Toutes les conditions sont réunies pour que le calcul de la formule

$$\text{débit} = \text{différence de pression} / \text{résistance}$$
 devienne générateur d'erreurs d'arrondis. Ce problème reste limité si l'on simule un petit animal (chat, chien) car les termes visqueux ne sont pas trop petits mais devient très important pour des sujets plus grands (homme, ...baleine...).

Pour terminer cette section, nous donnons dans les figures qui suivent, quelques expériences déjà présentées pour le modèle du chapitre deux, mais qui sont importantes pour la validation du modèle multi cylindre.

Les figures 3.24 et 3.25 présentent des expériences isovolumiques dans le cas d'une contraction à séquence normale pour plusieurs conditions de remplissage ventriculaire. La figure 3.24 montre le comportement global (linéaire) du ventricule (à petits volumes), et la figure 3.25 donne les résultats des pressions pour chaque cylindre.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

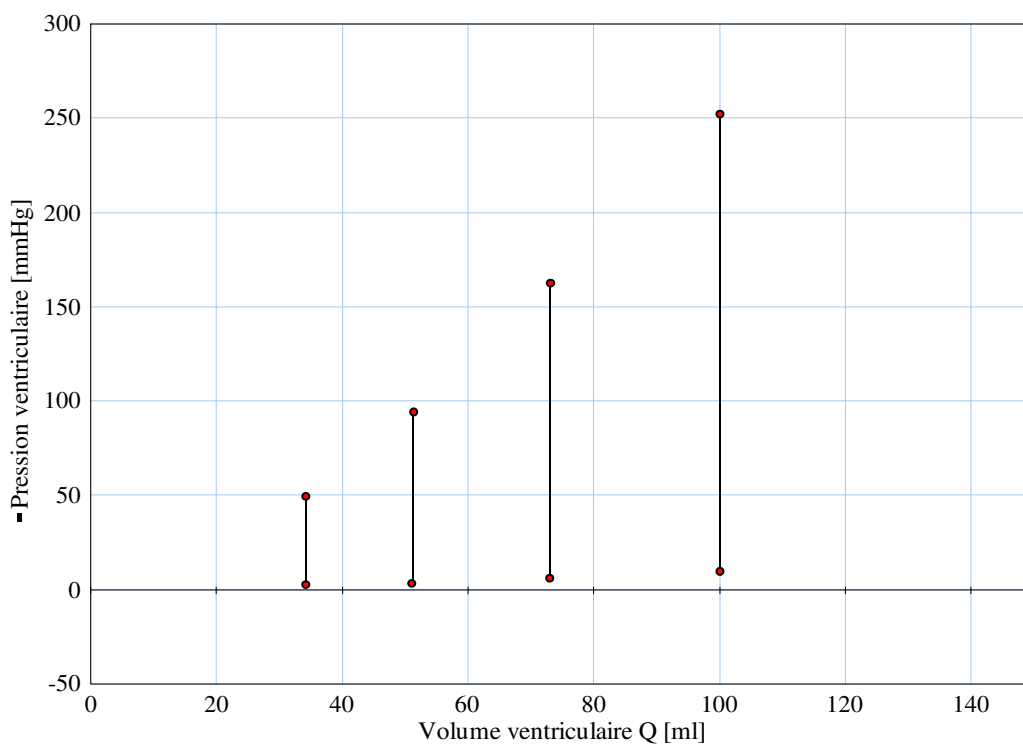


Figure 3.24: Diagramme de Pression et Volume total pour le ventricule pendant des contractions isovolumentiques. La longueur de la fibre musculaire a été variée entre 0.7 et 1.

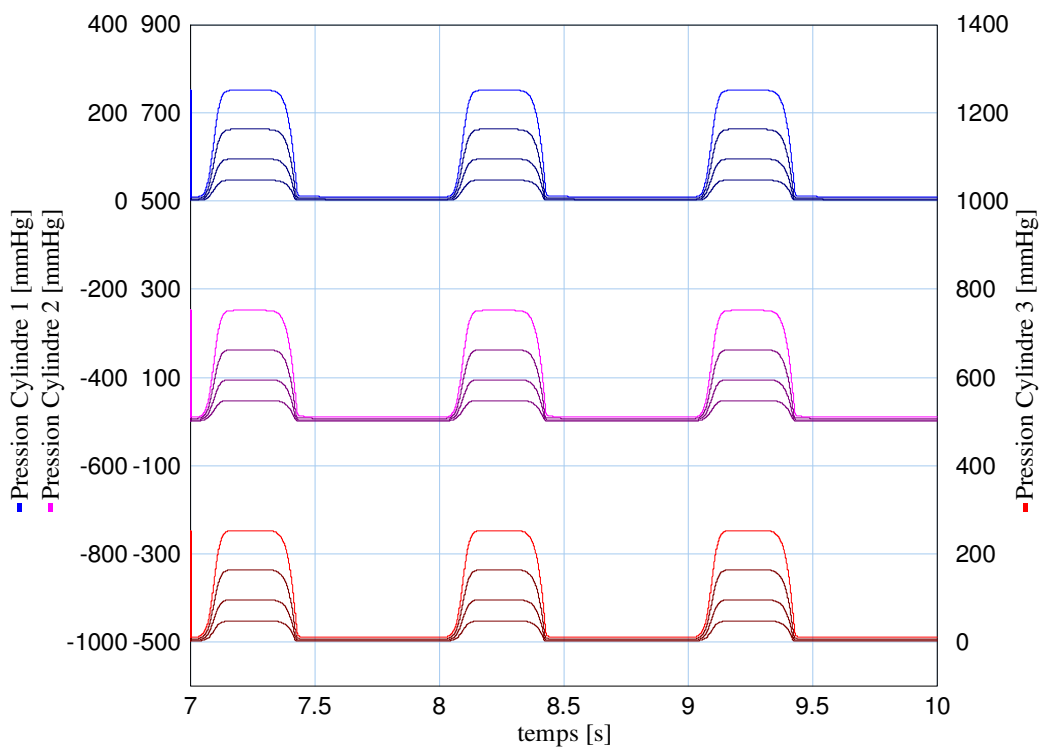


Figure 3.25: Variation de la Pression par rapport au temps pour chaque cylindre pendant des contractions isovolumentiques.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

A la figure 3.26, nous présentons une simulation isobarique avec plusieurs conditions de sortie (réservoir). D'abord, nous présentons les résultats pour un obstacle à pression « infinie » d'environ 10000 [mmHg] (qui empêche l'éjection). Nous avons ensuite réalisé plusieurs battements isovolumiques en modifiant la pression du réservoir entre 300 et 500[mmHg].

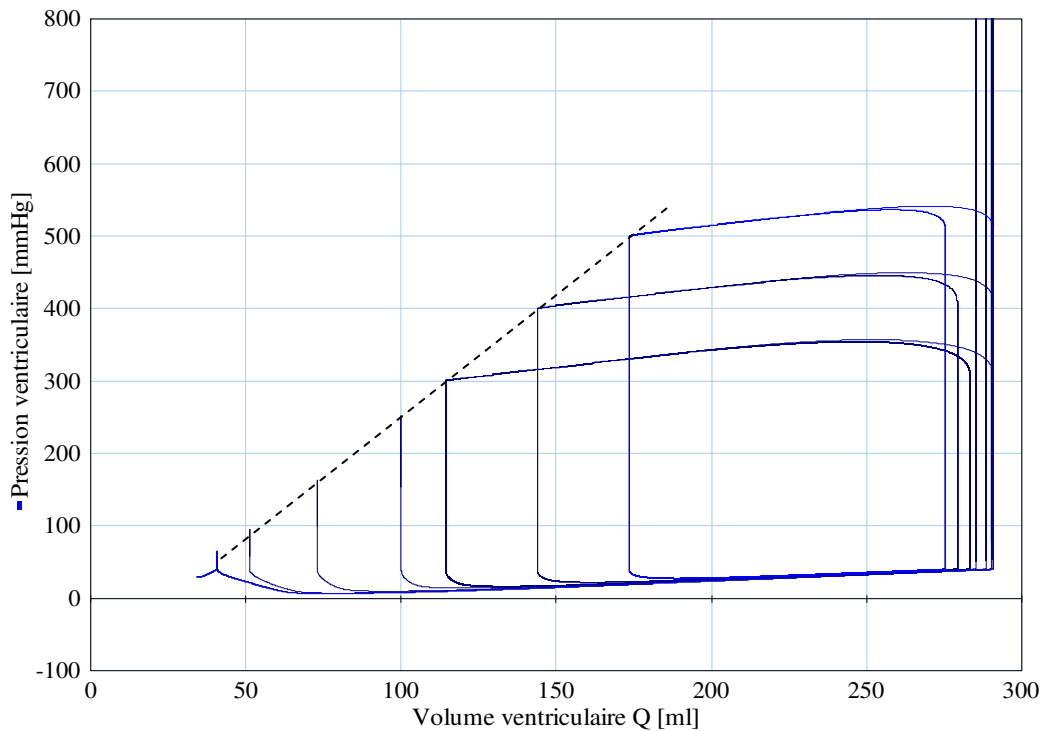


Figure 3.26: Diagramme de Pression et Volume total du ventricule pendant des contractions isobariques. Pendant les premières contractions la source d'effort a été très grande ($Se=10000$) pour simuler un obstacle isovolumique (il n'y a pas d'éjection). En suite, cette valeur a été modifiée entre 300 et 500.

Dans la figure 3.27 nous présentons l'effet de la variation des résistances visqueuses entre chaque cylindre. Les courbes plus claires montrent une résistance visqueuse plus grande (multipliée par deux) que celle utilisée normalement. Le comportement pendant l'éjection est évidemment affecté par ces résistances qui ne travaillent que pendant cette phase puisque nous avons introduit un élément spécial pour les court-circuiter pendant le remplissage. Ceci entraîne de petites modifications de la pression de remplissage (qui devient légèrement inférieure à celle du cas normal) et du volume ventriculaire (légèrement supérieur). Nos résultats montrent en général une très grande sensibilité du modèle à ces résistances, tant du point de vue des résultats que du point de vue numérique (voir discussion ci-dessus)

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

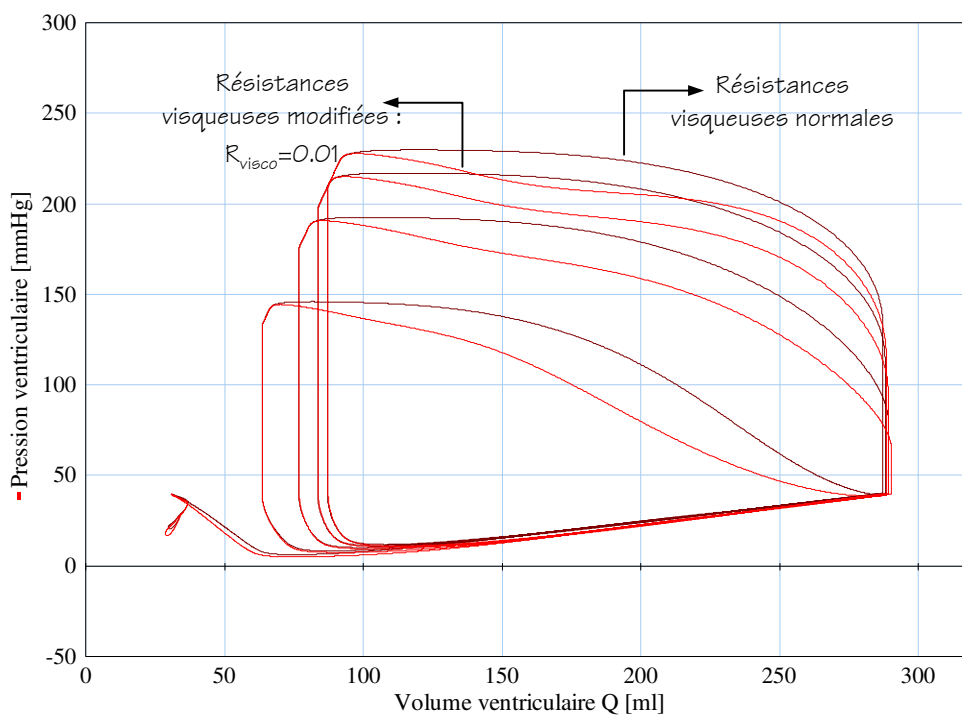


Figure 3.27: Diagramme de Pression et Volume total du ventricule pendant des battements physiologiques en changeant la résistance visqueuse (R_{visco}) entre les cylindres de 0.005 (valeur normale) au double (0.01).

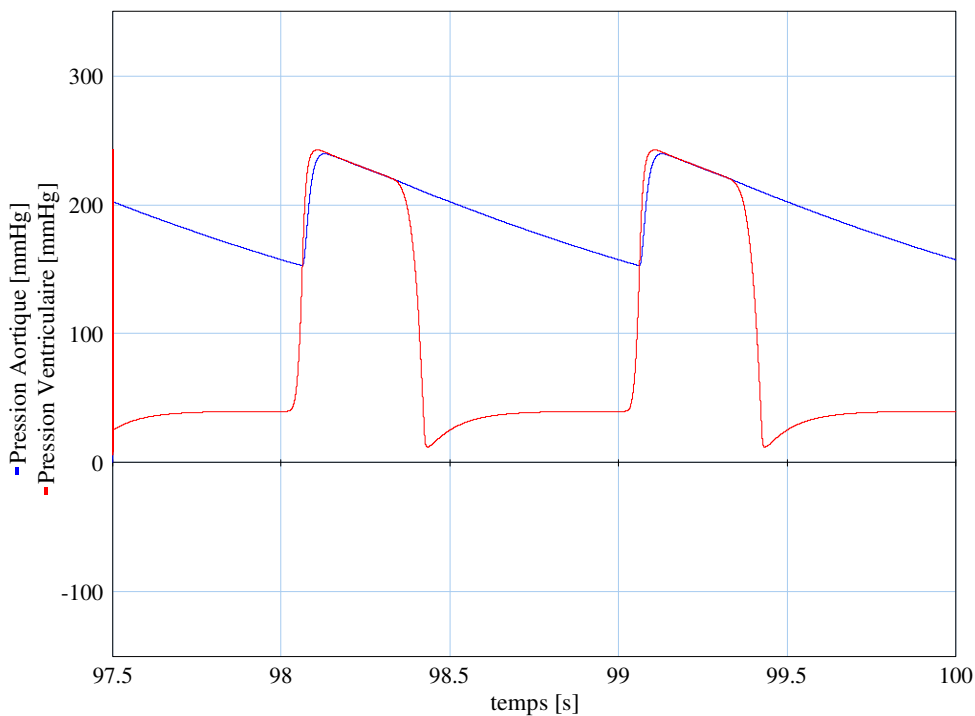


Figure 3.28 : Pression ventriculaire et Pression aortique avec le modèle de Womersley de post charge.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

Finalement, nous donnons à la figure 3.28 les résultats de la modification du réseau de postcharge. Avec un modèle Westkessel (RCR), nous voyons que la variation de pression est beaucoup moins « douce » que celle observée avec le modèle (RLC) en cellules. C'est sans doute dû à la distribution de la distensibilité du réseau artériel et aux pertes de pression localisées en plusieurs segments. Nous observons aussi, que la pression artérielle devient plus proche de la réalité par suite de la présence d'éléments inertiels qui font augmenter la pression aortique jusqu'au niveau de la pression ventriculaire. La chute de pression est aussi moins importante, car elle est de l'ordre de 65 [mmHg] pour le modèle en cellules et de 85 [mmHg] environ pour le Westkessel.

3.6 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre nous avons développé le modèle du chapitre 2 à trois niveaux : la chimie des protéines contractiles, la géométrie ventriculaire et la représentation du réseau artériel.

- Au niveau actine-myosine, nous avons utilisé la théorie des filaments glissants de Huxley [*Huxley A.F. et Simmons R.M., 1971*] en l'intégrant pour la première fois au concept de 2PC (transmission mécano-chimique réversible) de LeFèvre. Nous avons donc supposé que différents ponts créent des ressorts de longueurs microscopiques x et donc d'énergies différentes. En accord avec la théorie de Huxley, nous avons aussi supposé que les constantes cinétiques d'attachement et de détachement dépendaient de x . Cependant, nous n'avons pas utilisé directement les équations de Huxley modifiées car elles considèrent un continuum de longueurs microscopiques x possibles et ont donc deux variables indépendantes t et x . Ceci complique la modélisation et nous considérons une approximation simple en différences finies généralisant l'approximation donnée par *Dijkstra* pour le muscle squelettique [*Dijkstra et al., 1973*]. Nous présentons donc, un modèle de sarcomère beaucoup plus réaliste que celui du chapitre 2.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

- Au niveau de la géométrie du ventricule, nous avons développé notre modèle pour tenir compte de l'onde de contraction ventriculaire. Un ventricule normal se contracte en quelques millisecondes de la pointe vers la base. Le sang présent dans la pointe (Cylindre 3, figure 3.7) est « éjecté » selon notre modèle dans la partie du ventricule qui lui est immédiatement supérieure (ce qui correspond au Cylindre 2 dans la figure 3.7). Celle-ci passe donc à un plus grand volume et, par la loi de Starling, possédera plus d'énergie potentielle mécanique au moment de sa contraction. A son tour, ce deuxième cylindre « éjecte » dans la partie supérieure (Cylindre 1 dans la figure 3.7). Cette onde assure donc un supplément d'éjection par une onde secondaire en donnant un moment à la masse de sang dans le ventricule. De plus de par sa direction apex-base et sa coordination temporelle, cette onde permet une augmentation de l'éjection. Ces résultats sont visibles dans les figures 3.16 à 3.19 dont nous parlerons ci-dessous.

Remarquons que c'est par un léger abus de langage que nous utilisons le qualificatif « multi-cylindre » pour désigner notre nouveau modèle. En effet ses différents « cylindres » sont en fait représentés non par des cavités géométriques mais par des équations abstraites reliant longueur musculaire et volume. Ces relations phénoménologiques sont restées celles du chapitre 2. Nous n'avons donc pas amélioré le réalisme de la représentation géométrique de chaque cylindre. Les raisons de ce choix sont expliquées au chapitre 2.

- Finalement, avons développé un modèle de post-charge plus fidèle à la réalité physiologique que celui utilisé jusqu'ici (modèle RCR). Notre intérêt principal se portant sur le ventricule, tout ce que nous demandons au nouveau modèle de l'obstacle, c'est d'approximer la relation pression-débit existant en réalité dans la section aortique immédiatement distale à la valve aortique. En effet, c'est uniquement par cette relation que le ventricule

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

« perçoit » le réseau périphérique. Notre nouveau modèle introduit donc des effets d'inertie et de propagation d'ondes. Toutefois, puisqu'il ignore entre autres facteurs, les effets du branchement, il est toutefois encore fort simplifié et il est illusoire de chercher des significations physiques trop précises à ses paramètres.

- Nous avons validé le modèle par rapport aux nouvelles modifications. Sur le plan physiologique, nous nous sommes surtout intéressés à l'allure des relations pression-volume pendant des simulations dites « normales » (sens de la contraction : Cylindre 3, Cylindre 2, Cylindre 1) (voir figures 3.12, 3.13, 3.14, 3.15) et pendant une contraction ectopique (sens de la contraction : Cylindre 2, Cylindre 3, Cylindre 1). Dans le cas d'une contraction ectopique, le ventricule développe un peu plus de pression (environ 5%) et un peu moins de volume (environ 2%). Ces résultats sont préliminaires et à valider plus soigneusement.

Nous considérons que, avec ce modèle, nous sommes arrivés à « la limite supérieure de la complexité minimale ». En effet il est moins robuste du point de vue numérique que le modèle montré au chapitre 2. Sa simulation reste assez rapide et sa structure en paramètres localisés permet de donner un sens physique qualitatif à ses paramètres. Toutefois ce modèle est encore très simple et il paraît difficile, si l'on veut conserver une robustesse et une rapidité suffisante, d'en encore le complexifier pour affiner la discrétisation chimique (avoir une distribution de ponts croisés plus proche du continuum) ou pour ajouter des cylindres supplémentaires. Notons également que ce modèle montre une grande sensibilité aux résistances visqueuses qui séparent les cylindres les uns des autres.

Ce modèle a comme atouts sa signification physique intuitive, sa cohérence du point de vue énergétique et sa facilité d'emploi en conditions interactives. Par contraste avec le modèle présenté au chapitre 2, il est moins naïf et il permet d'étudier, au niveau moléculaire et hémodynamique, des effets beaucoup plus intéressants du point de vue de l'enseignement. Du point de vue chimique il permet d'étudier les effets de la distributions des ponts croisés dans la dynamique cardiaque, et du point de vue hémodynamique il est capable d'intégrer les

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

effets de l'onde de contraction ventriculaire et ceux des phénomènes inertiels et de réflexion d'onde au niveau du réseau artériel.

Nous voudrions remarquer aussi que nos modèles illustrent bien l'avantage de la méthode bond graph sur l'écriture directe des équations différentielles. Ils permettent en effet une compréhension plus facile du système étudié et ils peuvent être mis au point de façon très modulaire et intuitive.

Ce chapitre termine notre mise au point d'un modèle ventriculaire. Dans les chapitres suivants, nous allons, en utilisant une méthode dite « téléonomique », inspirée de l'évolution Darwinienne, essayer de mieux comprendre ce qui fait l'efficacité d'un ventricule. Ceci nous permettra de mieux comprendre la dynamique de notre modèle et, espérons le, du ventricule réel.

Un Modèle Multi-Cylindres Activé par un Muscle Intégrant la Notion de Filaments Glissants de Huxley et le concept de 2PC

CHAPITRE 4

LE CONCEPT D'EFFICACITE TELEONOMIQUE : UNE AIDE A LA COMPREHENSION DES MODELES PHYSIOLOGIQUES

*“L'intelligence artificielle se définit comme le contraire de la bêtise naturelle”
-Woody Allen-*

4.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons illustré dans les chapitres précédents, la modélisation orientée « systèmes » inspirée des techniques de l'automatique fournit un outil très puissant pour l'intégration en un tout dynamique cohérent des nombreux mécanismes physiologiques étudiés par divers auteurs dans des circonstances expérimentales parfois peu comparables (qualité expérimentale, conditions et même animaux différents). Cette approche permet de construire des modèles complexes en « boîtes grises » intégrant un grand nombre d'éléments de connaissances divers et mélangeant des visions précises de certains mécanismes avec des vues plus métaphoriques ou même complètement abstraites d'autres parties du système étudié. On obtient ainsi un modèle complexe représentant un «système moyen ou typique » dont on peut alors mieux comprendre la dynamique.

Ce « mariage hybride » entre la biologie et l'automatique a permis de construire un grand nombre de modèles biologiques complexes et « intégrés », tant qualitatifs que quantitatifs en utilisant le plus souvent des analogies et formulations issues des sciences de l'ingénieur. Grâce au développement des ordinateurs, des modèles de simulation très détaillés ont été construits par de nombreux auteurs [Keener J. et Sneyd J., 1998]. Nos chapitres trois et quatre ont donné plusieurs exemples de modèles de ce type résultant d'un compromis entre niveau de détail et simplicité.

Ce type de modèle est donc utile surtout lors de recherches sur le comportement intégré des grands systèmes physiologiques tant en conditions normales que pathologiques. Il est aussi extrêmement utile en enseignement et en formation continue pour les médecins et le personnel paramédical. Vu sa nature en « patchwork » intégrant des mécanismes provenant de diverses sources, on ne peut toutefois pas garantir qu'il suffise de modifier légèrement ses paramètres « standards » pour adapter ce type de modèle moyen à la représentation d'un individu ou système réel particulier. La variabilité inter-individuelle est en effet telle en biologie qu'il n'est pas rare de devoir modifier complètement les paramètres ou même la structure de certains mécanismes pour tenir compte des spécificités d'un individu donné. Il est donc difficile si pas impossible d'utiliser ces modèles de connaissance complexes pour des applications de diagnostic, de « monitoring » (surveillance) ou de contrôle.

On peut alors se demander si d'autres techniques de l'automatique ne peuvent pas avoir un impact similaire sur la physiologie théorique. L'une des premières questions qui vient à l'esprit est d'éclaircir le rôle potentiel du concept d'optimisation et de ses techniques associées en physiologie et biologie. Un examen rapide de la littérature montre assez rapidement que ces techniques y ont en effet eu de nombreuses applications mais, à bien y regarder, un examen critique s'impose.

Une première gamme d'applications rencontrée fréquemment dans la littérature, concerne l'utilisation des techniques d'identification paramétrique à la détermination des

paramètres de modèles¹ [Hamalainen, 1978]. Dans ces techniques, on part d'une base de signaux expérimentaux mesurés sur un exemplaire déterminé du système réel étudié et l'on utilise des techniques d'optimisation locale ou globale pour minimiser des mesures d'une ou plusieurs normes de la différence entre les signaux mesurés réels et leurs correspondants obtenus par simulation du modèle pour différentes valeurs des paramètres et/ou conditions initiales. On aboutit ainsi à un ou plusieurs ensembles de paramètres donnant au modèle un comportement proche de celui observé expérimentalement. Ces ensembles de valeurs sont alors validés en utilisant des signaux complémentaires non utilisés pour l'identification. Après validation, ce type de modèle peut, en principe, être utilisé en diagnostic (des valeurs de paramètres indiquant des tendances vers des évolutions pathologiques) ou en surveillance (déclenchement d'alerte quand des valeurs seuils sont transgressées). Toutefois, en pratique, cette application des méthodes d'identification est limitée à des modèles assez simples (mécanismes élémentaires, modèles phénoménologiques d'ordre bas). En effet, elle est très gourmande en données et les limitations de l'expérimentation biologique nous interdisent quasi toujours de mesurer sur un sujet réel assez de données diverses pour en identifier un modèle complexe. Cette approche ne peut donc être appliquée telle quelle à nos modèles de connaissances hybrides. Ils ont trop de paramètres et nous pouvons tout au plus utiliser l'identification pour certains de leurs sous-systèmes. De plus leurs nombreuses non-linéarités entraînent fréquemment des problèmes de non univocité extrême des paramètres estimés. Ce type d'application n'a pas été abordé dans cette thèse. Adoptant un point de vue pragmatique, nous nous sommes contentés, pour la détermination de nos paramètres d'utiliser un mélange heuristique de données expérimentales, et d'estimations grossières.

Une autre application biomédicale de l'optimisation est la détermination d'entrées optimales vis à vis de critères de performance établis par rapport à certains signaux mesurables caractérisant la dynamique du système étudié et ses écarts pathologiques. Dans ce type d'application, inspirée directement de la théorie du contrôle optimal, on peut par exemple essayer de déterminer le profil temporel de perfusion (signal d'entrée) d'un

¹ Certaines techniques d'identification structurelle sont parfois appliquées elles aussi. Dans le cas linéaire, cela revient souvent à une minimisation de l'ordre des modèles concernés mais dans les applications non linéaires qui nous intéressent, ces applications sont encore très limitées car l'espace des structures possibles est le plus souvent trop mal défini. Nous ne nous intéresserons pas à ces techniques.

médicament cardiovasculaire visant à rendre la pression artérielle moyenne sur un jour aussi basse que possible. Des applications de ce genre peuvent être envisagées pour beaucoup d'autres systèmes physiologiques (ex. injection optimale d'insuline minimisant l'écart entre un profil de glucose idéal et le taux de glucose présent au cours d'une journée chez un diabétique, profil d'injection d'anesthésiques ...).

Ce type d'application représente une des grandes applications de l'optimisation aux modèles de connaissance complexes et hybrides tels que ceux considérés ici. En effet, une fois que les valeurs de paramètres de ces modèles ont été déterminées par les méthodes heuristiques mentionnées plus haut, on peut les considérer comme représentant un individu typique. On peut donc penser qu'une entrée optimale ou même simplement efficace pour ce modèle «typique» sera aussi fréquemment satisfaisante pour les individus réels². Nos modèles étant complexes, il est fréquemment très difficile si pas impossible de leur appliquer des méthodes fonctionnelles de contrôle optimal. Toutefois, si le signal d'entrée à synthétiser peut être paramétrisé de façon assez simple, il est possible d'appliquer des méthodes d'optimisation paramétriques classiques pour en déterminer une allure satisfaisante. L'allure des signaux ainsi obtenus peut alors nous donner beaucoup d'information sur les entrées auxquelles nous devrions soumettre le système réel pour atteindre les buts recherchés.

Nous n'avons pas développé cette approche dans ce travail. L'étude d'entrées et de contrôles optimaux pourrait toutefois en être une des voies de développement potentiel. Le modèle de chambre cardiaque que nous avons mis au point pourrait en effet être adapté à la description des autres cavités cardiaques en y incluant les effets du péricarde et du septum. En l'intégrant alors dans un modèle de l'entièreté de la boucle cardiovasculaire (voir par ex. [Lefèvre, 1995 b] pour un modèle bond graph de la boucle complète) et en y ajoutant des modèles élémentaires des principaux réflexes cardiovasculaires, il deviendrait possible d'utiliser notre modèle pour simuler en tant qu'entrées à rendre efficace les effets d'agents thérapeutiques et anesthésiologiques divers pour autant que l'on dispose à leurs sujets de modèles pharmacodynamiques. Il va sans dire que le développement de cette application

² Sans toutefois pouvoir garantir son efficacité pour un sujet donné par suite de la variabilité inter-individuelle.

nécessiterait un gros travail de modélisation et une coordination étroite avec divers cliniciens et physiologistes.

Les deux applications de l'optimisation vues jusqu'ici sont très orientées vers la « pratique expérimentale ou clinique » et nécessitent la connaissance a priori de beaucoup de données réelles : une grande quantité de signaux mesurés pour l'identification de paramètres et des valeurs réalistes d'un grand nombre de paramètres pour la détermination d'entrées efficaces. Il existe une troisième classe d'applications de la notion d'optimisation qui adopte un point de vue beaucoup plus théorique et ne nécessite qu'un minimum de connaissances expérimentales directes sur le système réel [Hamalainen, 1978]. Il s'agit de ce que, suivant Monod, les physiologistes appellent l'étude de « l'efficacité téléonomique » d'un système physiologique [LeFèvre J. et Barreto J., 1984 ; Monod J., 1970]. C'est une application de cette notion que nous allons introduire dans la fin de cette thèse et nous allons donc maintenant l'introduire en détail.

4.2 EN QUETE D'UNE RATIONALISATION PHYSIQUE A POSTERIORI DES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES : L'OPTIMISATION TELEONOMIQUE

Quiconque étudie la structure d'un organisme ou d'un système physiologique ne peut manquer d'être frappé par son apparente finalité. Naïvement, et en se bornant aux fonctions les plus évidentes, on dit couramment que les yeux, les muscles et le coeur sont principalement faits pour voir, travailler mécaniquement et satisfaire à nos besoins métaboliques. Bien évidemment, interpréter ces relations « être fait pour » en termes de cause vitale pré-existante est anti-scientifique. Cette position, communément appelée « téléologique » est valide dans l'étude des actions humaines. L'homme en tant que décideur conscient agit souvent en fonction de ses propres buts et est donc à l'origine de sa propre téléologie [Rosenblueth et al., 1943]. Toutefois, ce présupposé ne peut évidemment pas être le nôtre dans des études physiologiques où il refléterait une position vitaliste gratuite.

Toutefois, sur un plan pragmatique, aucun physiologiste ne peut se passer de penser en terme des buts apparents poursuivis par le ou les systèmes qu'il étudie. En se demandant comment l'oeil est adapté à sa fonction (son but) on comprend mieux sa structure. Il en est de même pour tout organe et donc bien entendu pour le ventricule gauche qui nous occupe dans ce travail. En précisant quelles fonctions nous en attendons, nous pouvons voir si il satisfait à notre cahier de charge supposé et ainsi jeter une lumière nouvelle sur certains de ses aspects. L'étude des adaptations entre structure et fonction est donc une tâche essentielle du physiologiste mais elle ne doit pas se faire dans une optique téléologique de buts préexistants mais bien dans une optique de fonctions ayant émergés par suite de l'évolution Darwinienne de la fonction donnée dans l'animal considéré. C'est ce que Monod a appelé le point de vue « téléonomique » : suite à l'évolution naturelle, nous pouvons considérer que tout se passe « *comme si* » nous avons devant nous un système construit pour répondre à un certain cahier des charges qui est bien sûr inconnu. En essayant d'explicitier autant que possible ce cahier des charges, nous apprécions mieux les relations entre structure et fonction en conditions normales. Cela nous permet aussi de mieux caractériser certains états pathologiques en étudiant les écarts des systèmes anormaux ou malades par rapport au cahier des charges découvert sur les systèmes normaux. On peut, avec F. Crick dire que lorsque le biologiste cherche à comprendre une fonction, il essaye tout d'abord de découvrir dans l'organisme quelle est la structure adaptée (« *To understand a function, search for a structure* », [Watson, 1968]).

Tout ceci apparaîtra assez classique aux ingénieurs si ils pensent en terme de « design » et de cahier de charges. Toutefois, certains points importants sont à préciser.

- Tout d'abord, et à l'inverse des problèmes de l'ingénieur, le cahier des charges non seulement n'est pas donné mais bien plus, il n'existe absolument pas, l'évolution ne l'a pas suivi mais a seulement procédé par sélection naturelle aveugle. Ce cahier des charges n'est en fait qu'une vision théorique a posteriori de l'esprit humain rationalisant ses observations par le raisonnement suivant :

«Si la fonction étudiée a une grande valeur de survie pour une espèce animale donnée, on peut penser que les structures la réalisant de façon très imparfaite sont disparues dans la compétition Darwinienne. Les organismes actuels ont donc pour de telles fonctions des structures ayant atteint par les mécanismes en grande partie imparfaits et aléatoires de la sélection et de la lutte pour la vie un certain niveau d'efficacité. Il est donc intéressant d'essayer de caractériser cette efficacité en nous demandant quels critères nous suivrions si nous devons réaliser cette fonction de façon efficace avec des structures biologiques.³ »

- Ensuite, notre objectif n'est pas de construire le système étudié ni même d'en améliorer le comportement. Si nous en possédons un modèle, nous ne désirons pas en changer (en mieux ?) le comportement et donc nous ne voulons ni en changer les structures ni en modifier les paramètres déterminés par confrontation avec les données réelles. Ce que nous voulons, c'est déterminer en quoi ces trois éléments (structure, paramètres, comportement) sont efficaces. Si nous reprenions un instant, un langage téléologique naïf, nous pourrions dire que nous intéressons en fait à un type de questions non-scientifiques: quel est le pourquoi des choses. De façon plus réaliste et téléonomique, notre inconnue, c'est le cahier des charges hypothétique dont une réalisation efficace aurait pu donner lieu aux structures, paramètres et donc comportements observés.

- Ce cahier des charges sera certainement complexe, multicritère, hiérarchique et difficile à caractériser puisque le système étudié doit être efficace sur de nombreux niveaux et pour des fonctions différentes. Pour l'instant, nous ne connaissons pas de lois biologiques universelles exprimant une optimisation du système (comme par exemple le principe de Fermat du temps minimal en optique) et, vu l'aspect contingent de la biologie⁴, il paraît inutile d'en chercher. Toutefois, en essayant de systématiser un peu cette notion, N. Rashevsky [*Rosen, R., 1965*] a

³ Il faut se garder ici d'une vision centrée de façon naïve sur des considérations issues trop directement des solutions classiques en sciences de l'ingénieur. L'évolution a ses solutions propres par suite de ses contraintes spécifiques: nécessité de bâtir la génération N en se basant sur l'existant de la génération N-1 ; propriétés spécifiques des structures et matériaux biologiques, nécessité d'autonomie et d'auto entretien, grande variabilité inter individuelle, accès direct au niveau nano-métrique et moléculaire... Marvin Minsky, l'un des pères de l'intelligence artificielle dit « On n'apprend pas à construire une aile d'avion en regardant comment un oiseau bouge ses ailes ». De même mais à l'inverse, nous n'apprenons pas nécessairement des choses très profondes sur le fonctionnement du cœur et sur ses facteurs d'efficacité en le comparant de trop près aux pompes utilisées en technologie.

⁴ Ce que Jacob appelle le « bricolage évolutif » ou en Anglais, « the organism as an evolutive contraption ».

proposé un principe de « design adéquat » exprimant que l'organe étudié doit satisfaire à des critères d'efficacité sur trois plans

- Efficacité de construction et d'auto-réparation (ex. minimisation de la quantité de matériaux biologiques employés et du coût métabolique de leur fabrication et de leur assemblage.
- Efficacité du fonctionnement de base pouvant s'exprimer par la particularisation au système étudié de principes généraux tels que coût énergétique et production d'entropie faibles, satisfaction des besoins de l'organisme, compatibilité avec les autres organes.
- Adaptabilité efficace et avec des constantes de temps appropriées à une grande gamme de conditions de fonctionnement (variation énorme des demandes de l'organisme selon différentes activités, conditions globales et milieux environnants).

Exprimer l'ensemble de ces critères pour un organe complexe nécessite bien entendu divers critères dont certains peuvent être difficiles à formuler quantitativement, de plus, si nous adoptons un point de vue multicritère classique, leur pondérations relatives nous sont inconnues et peuvent varier dans différentes circonstances, ces pondérations devraient donc être elle mêmes des fonctions de diverses variables.

Une difficulté supplémentaire vient de notre focalisation sur un organe déterminé. En effet, l'évolution darwinienne est un tout, les différentes parties d'un être vivant co-évoluent comme un système et rien ne dit qu'une solution très efficace pour une partie n'a pas une efficacité globale moindre pour l'organisme. Etudier téléonomiquement un modèle de l'organisme entier ou même simplement dans notre cas, de la boucle cardio-vasculaire ou même cardio-respiratoire dans son entièreté, est pratiquement impossible. En isolant le problème d'un organe (ici le ventricule gauche) de son contexte et en n'utilisant, pour formaliser nos hypothèses sur le cahier des charges que des considérations d'efficacité relative à cet organe, nous commettons certainement des erreurs difficiles à apprécier.

Notons par exemple que, dans les systèmes complexes, les fonctions sont en général accomplies de façon hiérarchique et/ou parallèle, comme instruments de fonctions supérieures aidant à accomplir une autre fonction, qui elle même aide une autre fonction...et ainsi de suite. Dans l'exemple du cœur, la fonction primaire est bien sur d'assurer le débit sanguin mais ce pompage du sang n'est *utile* que parce que le sang transporte de l'oxygène et des nutriments aux cellules et élimine de celles ci le dioxyde de carbone et les autres déchets métaboliques. Nous pourrions donc dire que *en réalité* la fonction du cœur est d'aider au transport d'oxygène et de nutriments, et à l'élimination des substances toxiques. Au niveau supérieur, nous pourrions dire que le but primaire du cœur est de maintenir les cellules saines, et ainsi de suite. Si nous poursuivons ce raisonnement jusqu'à sa conclusion, nous pourrions dire que le but *réel* du cœur est de promouvoir la bonne santé générale et la survie de notre corps.

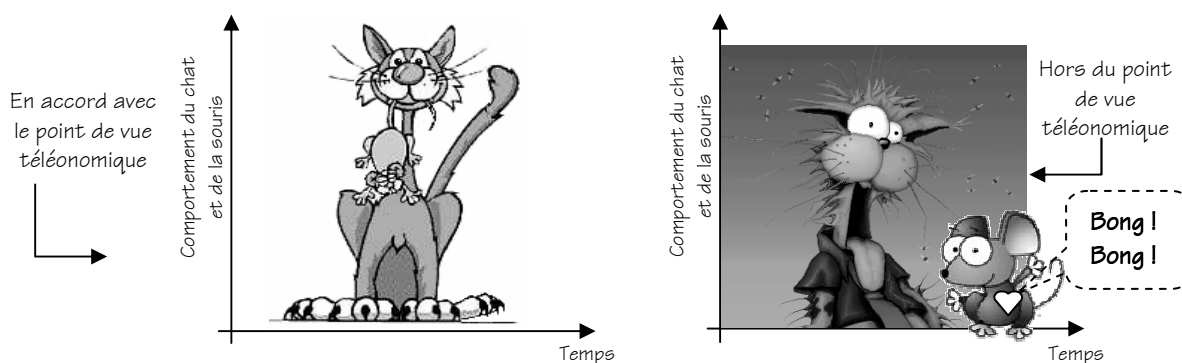


Figure 4.6 : Du point de vue de l'évolution, le comportement du chat et de la souris et suit le modèle proie-prédateur (à gauche). Même, si nous voulons que la proie développe des alternatives pour échapper à son prédateur (par exemple un battement cardiaque avec un son fracassant) (à droite), ce processus est en dehors des considérations téléonomiques qui n'est qu'une rationalisation à posteriori de la réalité qui, elle, se passe différemment.

Cependant, dans un raisonnement de ce genre, le point de vue téléonomique se dilue dans l'imprécision des interactions entre niveaux et dans la trop grande liberté qu'il permet dans la formulation des critères. N'oublions pas que la téléonomie, n'est qu'une rationalisation à posteriori du processus évolutif et ne peut donc sans risque s'éloigner de la considération du réel immédiat et de l'examen des fonctions principales et directes (voir à la Fig. 4.6 une illustration humoristique de ce point de vue).

Notons pour terminer que nous avons soigneusement évité de parler d'optimisation. Contrairement à l'idée souvent entendue, l'évolution n'optimise rien du tout. Elle ne fait qu'assurer des avantages sélectifs sur la concurrence. Celle-ci évoluant en parallèle, la course à l'efficacité qui s'en suit mène, pour les organes importants à des efficacités élevées mais rien ne nous dit que les mécanismes et paramètres que nous représentons correspondent à des maxima qu'ils soient globaux ou même locaux. Dans le cadre de l'étude téléonomique des paramètres d'un modèle, nous devons donc nous contenter de repérer non pas les optima mais les zones éventuellement multiples de l'espace des paramètres correspondant à des efficacités situées au dessus de seuil minima. Nous devons alors comparer les paramètres représentatifs de ces zones avec ceux que nous avons déterminé directement à partir de la réalité. Cela nous permet d'éliminer un certain nombre de zones paramétriques efficaces mais ne correspondant pas aux valeurs biologiques. S'il ne reste aucune zone admissible, nous devons modifier nos hypothèses définissant les critères utilisés. Dans le cas contraire, il faut alors examiner le ou les comportements dynamiques typiques déterminés par les paramètres des zones admissibles et les comparer aux comportements mesurés sur le système réel. De nouveau, si aucun comportement typique ne ressemble à la réalité, il faut modifier les critères d'efficacité. Dans le cas contraire, nous pouvons faire l'hypothèse que les critères utilisés nous donnent un modèle (une définition ?) approximatif de l'efficacité téléonomique. Nous pouvons alors essayer de mieux préciser notre étude en adoptant des critères plus poussés et plus globaux. Toutefois, à ce stade, nous avons déjà atteint un objectif non négligeable. L'étude approfondie de la dynamique des systèmes téléonomiques nous permet de mieux comprendre en quoi les mécanismes présentés sont efficaces, ce qui nous permet alors de réaliser des études comparatives soit entre des espèces différentes, soit entre des cas normaux et pathologiques.

Avant de nous demander quelles méthodes d'optimisation (ou de recherche de zones efficaces dans l'espace paramétrique) utiliser en téléonomie, terminons cette brève discussion « philosophique » par un diagramme montrant à quel point une étude téléonomique diffère, dans son utilisation des données expérimentales, des autres applications de l'optimisation précédemment discutées. En effet, dans ces autres applications, on utilise un grand nombre d'informations tirées de l'expérience comme

données a priori du processus d'optimisation. Les signaux expérimentaux disponibles sont utilisés directement dans les critères et des bornes ou ordre de grandeur estimée de certains paramètres peuvent intervenir dans les contraintes.

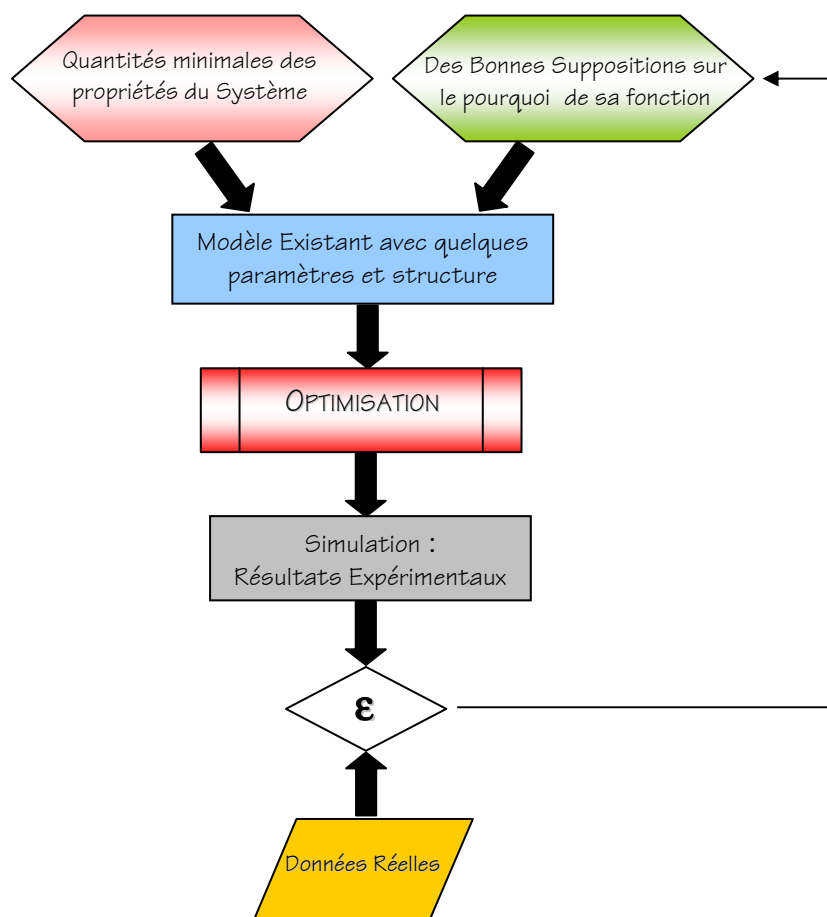


Fig.4.2 : Organigramme des opérations d'une optimisation téléonomique en biologie

Il n'en est pas de même en téléonomie qui ne suppose connu a priori qu'un minimum de données tirées du réel (la structure du modèle, quelques contraintes sur ses paramètres et quelques propriétés générales). On suppose aussi connu ce que nous avons appelé le cahier des charges mais celui ci n'a que le statut d'inconnue ou d'hypothèse de travail modifiable à volonté et non celui de donné absolu tiré de l'expérience. L'optimisation fournit alors des valeurs de paramètres et des comportements dynamiques qui peuvent être confrontés pour valider ou non le cahier des charges. Aucune conformité des paramètres et des comportements dynamiques avec les résultats de mesures réelles n'est donc supposée a priori

et, lorsqu'elles sont obtenues, ces conformités sont très surprenantes et donc explicatives. Ce processus est représenté à la Fig.4.2 qui, après quelques modifications, servira de base à la démarche téléonomique du chapitre V.

Pour en venir maintenant aux techniques d'exploration paramétriques, nous pouvons tirer plusieurs conclusions de ce qui précède:

- Elles doivent être suffisamment passe-partout pour pouvoir s'adapter à divers types de critères. Ceci exclut les techniques analytiques et semble favoriser les techniques de recherche par exploration directe (méthodes de gradient). Toutefois puisque nous voulons une exploration large de l'espace paramétrique, des méthodes globales basées sur la recherche d'une population de « candidats solutions » semblent s'imposer. Les méthodes de type « algorithme génétique », bien que coûteuses en temps calcul, semblent donc idéales⁵. Dans ce qui va suivre, nous n'étudierons pas ces différentes méthodes en profondeur. Ce n'est en effet pas notre but puisque l'optimisation n'est pour nous qu'un outil. Les stratégies d'optimisation qui seront indiquées tout au long du chapitre ne seront donc décrites que très brièvement.

Par contre, puisque notre intérêt principal est l'étude des critères formant notre « cahier des charges », ce que nous voudrions faire maintenant dans la section 4.3, c'est partir du terrain des stratégies et des critères d'optimisation utilisés classiquement dans les problèmes attaqués par les ingénieurs et par des scientifiques d'autres disciplines, pour ensuite, enchaîner avec le cas particulier du système cardiovasculaire sur lequel quelques critères ont été appliqués avec un certain succès.

Pour en terminer avec cette introduction à la méthode téléonomique, il est important de noter que ce type de démarche est encore très peu usité (et parfois critiqué) en biologie. Beaucoup d'auteurs ont utilisé des critères d'optimisation soit dans un but évolutionniste soit

⁵ A première vue elles paraissent même s'imposer en modélisation biologique puisqu'elles simulent l'évolution naturelle. Toutefois cette interprétation biologique n'est qu'une illusion. En effet, d'une part, la « génétique » utilisée par ces algorithmes est très simplifiée et d'autre part, les correspondants biologiques de nos paramètres ne sont probablement pas codés directement de façon génétique. Ces méthodes ne peuvent donc probablement pas donner beaucoup d'éclaircissements quant aux déterminations génétiques des mécanismes étudiés. Dans

pour suggérer des principes généraux d'optimisation biologique. Le mot de « téléonomie » fut, comme nous l'avons dit, créé par Monod qui en donna la définition rappelée plus haut. L'approche téléonomique formelle telle qu'elle fut décrite ci-dessus (reconnaissance du fait que l'inconnue est le cahier des charges, détermination de zones multiples d'efficacité pour des critères multiples, organisation de la Fig.XX, méthode de recherche globale) fut donnée par LeFèvre [*LeFèvre, 1983*] qui, en 1979, a formulé et résolu le problème de la téléonomie de l'organisation fractale du poumon. Sa démarche fut formalisée dans la réf. [*LeFèvre et Barreto, 1984*] et ensuite généralisée à la biologie théorique par [*Farnsworth et Niklas, 1994*]. Pour donner des exemples d'applications différentes de ce même principe, mentionnons aussi Poon [*Poon, 1987*] qui a formulé une fonction objectif pour expliquer la respiration, ou encore Giorgi [*Giorgi, 2002*] qui donne une analyse scientifique et quantitative de la créativité.

4.3 SUR LES CRITERES D'OPTIMISATION

Comme nous l'avons expliqué ci-dessus, établir une fonction objectif pour un système physiologique, n'est pas chose facile car nous devons formuler un critère qui soit à la fois motivé biologiquement et qui donne de bonnes prédictions de la performance du système. De plus, un élément non négligeable en pratique est de pouvoir résoudre le problème d'optimisation ainsi défini avec un effort raisonnable.

Dans cette étude des critères, un autre élément auquel nous devons prêter beaucoup d'attention est la détermination des contraintes statiques et dynamiques de nos problèmes d'optimisation. Par exemple, nous pouvons dire que toutes les variables physiologiques ont des contraintes de zones de validité ou de saturation dues principalement à la structure anatomique de l'organe en question et aux matériaux et structures moléculaires utilisées. Il n'est fréquemment pas facile de voir quand et comment elles interviennent pour limiter les espaces de recherche.

notre étude, ces méthodes ne représenteront donc qu'un simple outil de calcul sans interprétation biologique au niveau des gènes utilisés.

Un problème similaire se présente dans la sélection des variables utilisées dans les critères. Faut-il choisir des variables mécaniques, plus facile à mesurer ou des variables physico-chimiques sans doute plus pertinentes dans un bon nombre de cas ? Peut-on approcher une même notion conceptuelle telle par exemple que le rendement au moyen de chacun de ces deux types de choix ? Comment des choix différents influent-ils sur les résultats ? les fonctions efficaces sont-elles similaires ou non ? Il paraît important de remarquer que *la tâche spécifique de l'organe modélisé détermine normalement la fonction principale*. Cette observation nous accompagnera tout au long de ce chapitre et du chapitre suivant.

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons décrire quelques critères d'optimisation suggérés dans la littérature. Nous verrons très brièvement leurs caractéristiques et utilisations. Nous n'approfondirons pas ces critères, car ils ne nous serviront que pour déterminer le cadre général de l'optimisation en biologie et comme source d'inspiration pour notre étude spécifique. Les références ajoutées à la fin de chaque paragraphe font référence aux travaux dans lesquels le critère correspondant est utilisé.

A. Sortie Maximale :

Ceci est un critère utilisé pour les systèmes qui sont critiques pour la survie du corps entier (le cœur, par exemple doit, dans certaines conditions, fournir un débit maximal) ou pour la protection d'un organe contre les perturbations imprévisibles qui peuvent produire des efforts ou des sorties maximales. La solution usuelle de ce genre de problèmes avec des contraintes inégales sur les variables de commande est une stratégie du type bang-bang⁶ [Hämäläinen, 1978]. En pratique, sa durée d'application est limitée [Cook et Stark, 1967 ; Smith, 1962].

⁶ Un problème récurrent en optimisation globale est comment passer d'un minimum local à tous les autres en utilisant des déplacements locaux ascendants ou descendants. Une stratégie du type « bang-bang » conventionnel, commence dans un minimum local et suit le « flux » ascendant jusqu'à arriver à un maximum, pour redescendre vers un minimum local « possiblement » différent. L'itération de cette procédure donne lieu à un graphe biparti dont les nœuds sont formés par les maxima et minima.

B. Temps Minimum :

Les processus neuromusculaires très précis et nécessitant une acquisition d'information rapide et sûre, peuvent opérer dans le cadre d'un critère du temps minimum. L'emploi de ce critère indique implicitement qu'il existe un but très bien défini et qui devrait être accompli dans un temps minimum. La durée de l'état transitoire sera donc déterminée à moins que le « but » ne change (situation qui se présente si par exemple nous travaillons avec un problème de suivi tel que la poursuite par l'œil d'une cible mobile à mouvement irrégulier). Par exemple, l'œil est entouré d'une grande quantité de muscles qui doivent réagir d'une manière exacte avec un minimum de temps. Les muscles oculaires ayant des mouvements très rapides, ce critère est fréquemment utilisé dans des études du mouvement oculaire et plusieurs publications existent traitant d'applications allant du contrôle des mouvements musculaires volontaires, en passant par le comportement optimal de l'œil [Smith, 1962 ; Chow et Jacobson, 1971 ; Clark et Stark, 1975 ; Linn, 1975 ; Linn et Vossius, 1975 ; O'Neill, Sanathan, et Brodkey, 1969]. Cependant, le critère d'optimisation dépend en grande partie du modélisateur, donc il est possible aussi d'utiliser plusieurs types de critères d'optimisation, tel que sortie maximale, par exemple.

C. Effort Minimum :

La minimisation des efforts de contrôle ou de fourniture d'énergie dans les tâches à comportement périodique, peut se révéler physiologiquement avantageuse. D'une part, les contrôles locaux deviennent relativement « faciles à exécuter » [Hämäläinen, 1978], d'autre part l'efficacité énergétique est maintenue. En situation de contrôle, l'insensibilité du système aux perturbations qui peuvent le déstabiliser est satisfaisante parce que l'échelle d'amplitude totale de la variable contrôlée n'est pas utilisée. Le critère d'effort minimum est utilisé aussi dans des situations dans lesquelles les contraintes sur les matériaux biologiques sont importantes (os, paroi ventriculaire, paroi artérielle...) soit d'un point de vue énergétique soit parce qu'elles entraînent des dommages structurels en cas de surcharge. Les applications de ce critère vont des études de la locomotion humaine au contrôle de la fréquence respiratoire, [Chow et Jacobson, 1971 ; Mead, 1960 ; Nubar et Contini, 1961 ; Ruttman et Yamamoto, 1972].

D. Travail Mécanique Minimum

L'un des critères de performance les plus utilisés par la plupart des études de systèmes physiologiques est le critère du travail minimum. En effet beaucoup de ces travaux concernent des systèmes musculaires dans lesquels il peut paraître naturel de considérer que le travail fait par la force musculaire nette doit être petit. Le travail mécanique fait durant une période spécifique peut être obtenu facilement à partir de l'intégration totale des variables de force et vitesse, qui sont très souvent, facilement mesurables. Dans le cas d'un déplacement de volume (par exemple dans le cas du cœur), le travail mécanique correspond à l'intégrale par rapport au temps du produit de la pression et du débit instantané et est donc aussi facilement mesurable.

Malheureusement, il existe beaucoup de situations dans lesquelles l'obtention d'un travail mécanique faible n'est pas suffisant pour obtenir un processus physiologique efficace. Ceci peut être illustré par deux exemples. Si d'abord, nous considérons qu'une force musculaire statique est appliquée pour soutenir une masse, sans aucun déplacement de celle-ci, le travail mécanique correspondant est nul. Cependant, un effort est nécessaire pour accomplir cette tâche. Cet effort doit être assuré au niveau musculaire par les attachements des ponts du muscles concernés et cet attachement nécessite une consommation d'ATP et donc d'oxygène et de glucose. En termes mécaniques, le travail externe est nul mais, en termes chimiques, il peut être énorme (voir ci-dessus notre discussion du choix des variables à optimiser). Un autre exemple extrême nous est donné par une situation où le mouvement est opposé à la force appliquée et correspond donc à un travail négatif (par exemple lorsque deux muscles actifs sont antagonistes). Dans ces cas, des critères de travail minimum plus complets sont proposés dans la littérature, ils additionnent souvent les valeurs absolues des travaux positif et négatif [*Chow et Jacobson, 1971 ; Yamashiro et Grodins, 1971 ; Yamashiro et Grodins, 1973*].

Ce critère de travail minimum est largement utilisé dans le cas de l'optimisation cardiaque. Nous en verrons quelques exemples détaillés dans la section suivante.

E. Energie Minimale :

Comme nous venons de le voir, la consommation d'oxygène est un facteur plus important de la caractérisation de l'efficacité des systèmes physiologiques que le critère du travail minimum, discuté auparavant. Ce critère prend en considération, par exemple, les changements de l'efficacité du travail musculaire qui est dépendante de la longueur du muscle et de sa charge.

La formulation d'un problème qui tient compte de la consommation d'oxygène, n'est pas facile, puisque cette consommation doit être liée aux variables du système. Dans l'étude de processus respiratoires ou de locomotion, il est de pratique courante de lier la consommation d'oxygène à une autre fonction (l'impulsion, la force, la pression ou l'entropie. L'expression précise du critère d'énergie minimale, est fortement liée à la nature des sous-systèmes considérés, aux tâches qu'ils accomplissent et aux interconnexions de ces sous-systèmes [Margaria, 1963 ; Priban et Fincham, 1965 ; Chow et Jacobson, 1971]. Nous reviendrons sur une variation de ce critère (entropie minimale) par la suite dans le cas particulier du cœur.

F. Stabilité Optimale :

Ce critère s'avère particulièrement utile du point de vue des systèmes physiologiques, car il a une signification physiologique claire. Par exemple, il est évident que dans notre corps, les processus doivent être stables pour accomplir les opérations pour lesquelles il sont censés opérer. Ce critère, minimise la déviation de la variable de contrôle désirée par rapport aux valeurs qu'elle devrait normalement suivre. Il est bien évident que dans de nombreux cas, les variables de contrôles et leurs références sont difficiles à choisir ou ambiguës [Linn, 1975; Linn et Vossius, 1975].

G. Critère Combiné

Nous avons dit précédemment que les systèmes qui opèrent selon un seul principe sont rarement trouvés dans la nature. Habituellement c'est une combinaison de termes qui

décriera les divers aspects pertinents du fonctionnement efficace et qui devra donc être retenue dans le critère d'optimisation. Si ces termes impliquent des effets opposés sur les paramètres à déterminer, la solution cherchée deviendra alors « un compromis optimal ».

Ces situations de compromis sont fréquentes dans les systèmes où il est important d'obtenir des performances maximales avec des coûts minimaux. Une pondération doit alors être choisie entre les différentes alternatives et de son choix dépendent les valeurs des paramètres.

L'introduction de termes de pénalité (ou « penalty terms ») dans la fonction ou fonctionnelle à rendre efficace peut être une manière de travailler avec quelques contraintes ou bien avec des vraies pénalités physiologiques qui existent parfois dans la réalité (A titre d'exemple, des changements très rapides de certaines variables peuvent souvent provoquer des effets collatéraux négatifs et doivent donc être pénalisés).

Une difficulté cruciale à laquelle nous devons faire face si un critère combiné est utilisé, c'est l'identification des coefficients de poids (weighting coefficients) qui sont quasi toujours inconnus. Un modèle physiologique peut facilement finir dans la catégorie des « modèles de boîte noire » si le critère d'efficacité a plus de paramètres libres que de variables optimisées. [Towsend et Seireg, 1973; Baron et Lewinson, 1975; Hämäläinen, 1973; Noldus, 1975]. Ceci peut nous amener à remplacer l'utilisation d'un critère pondéré par une recherche à la Pareto des zones de non dominance des divers critères.

H. Critère Multiple :

Un système physiologique est habituellement hiérarchique et, tout en ayant des critères globaux d'efficacité présente aussi des critères pour chaque sous niveau. Un sous-système de niveau inférieur possède des critères de performance et des contraintes influencées par les niveaux supérieurs à travers la coordination et le couplage de paramètres dans le système.

Au niveau inférieur, les critères expriment en général certains aspects spécifiques qui ne font pas partie du critère de niveau supérieur. La modélisation et l'optimisation de ce type d'organisation pose alors la question de caractériser les optima locaux (à un certain niveau) par rapport aux optima globaux (dépendant des interactions entre niveaux).

Des critères multiples peuvent aussi se rencontrer dans l'étude de systèmes restreints (niveaux inférieurs) si ceux ci présentent des modes d'opération différents. Par exemple, un système musculaire peut posséder un mode normal d'opération et un mode d'urgence et peut passer d'un mode à l'autre selon sa situation et les demandes de l'organisme. C'est probablement le cas du cœur dont les performances en situation de base et en exercice maximum sont si différentes [*Fincham et Priban, 1965 ; Priban et Fincham, 1965, Townsend et Seireg, 1973, Hämäläinen, 1973*].

4.4 L'EXEMPLE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Depuis trente ans, beaucoup d'auteurs ont traité de l'optimisation théorique du système cardiovasculaire. Toutefois les résultats de ces travaux sont assez criticables. La plupart des modèles utilisés sont décrits en termes exclusivement mécaniques et hémodynamiques. Ils ne peuvent donc pas utiliser dans leurs critères des variables reliées aux mécanismes chimiques or nous venons de voir que celles ci sont nécessaires pour l'expression du coût énergétique du fonctionnement du ventricule. De plus, presque toutes ces études sont basées sur le type de modèles phénoménologique que nous avons décrits au chapitre 1. Leurs résultats sont donc difficilement interprétables car les paramètres de ces modèles n'ont le plus souvent aucune signification physique. Enfin, les modèles utilisés dans ces études ne présentent aucune structure hiérarchique, ils se concentrent au contraire sur le seul niveau hémodynamique. Ceci ne permet pas une vision d'ensemble du problème partant des mécanismes d'action musculaire. Ceux-ci ne sont donc pas pris en compte dans les critères d'optimisation qui négligent donc les aspects les plus fondamentaux de la physiologie du système.

Ces travaux doivent donc être considérés comme préliminaires. Cependant, il est intéressant de les décrire brièvement. En effet, ils ont fait œuvre de pionniers en définissant quelques critères importants. Certaines de leurs idées, tant au point de vue hémodynamique, que thermodynamique sont toujours valables et serviront de base au critère d'optimisation que nous allons proposer dans le chapitre suivant.

Dans la plupart des cas, ces travaux utilisent des critères d'optimisation uniques. Ils essaient donc d'optimiser une caractéristique particulière du système et ce par des méthodes assez élémentaires car des problèmes multicritère ou de critères combinés posaient des problèmes pratiques trop lourds pour leur époque et sans doute injustifiés vu le caractère élémentaire des modèles utilisés. Dans ces approches, les techniques d'optimisation utilisées ont peu ou rien à voir avec les techniques d'optimisation évolutives que nous allons utiliser au chapitre 5 et qui, on l'a vu, s'adaptent bien à l'approche téléonomique. Ils n'utilisent en fait que des méthodes classiques du genre gradient ou calcul des variations. Nous allons présenter quelques exemples de travaux classés d'après leur complexité : de la stratégie la plus simple aux stratégies multicritères en passant par les approches thermodynamiques. Certains d'entre eux auront des caractéristiques similaires mais des fonctions objectifs différentes, ceci, pour montrer qu'un même problème peut être vu de manières diverses.

4.4.1 PREMIERE STRATEGIE OPTIMALE DE L'EJECTION CARDIAQUE : LE TRAVAIL MINIMUM

Nous présentons ici le problème d'optimisation le plus simple dans le domaine de l'optimisation cardiaque. Ce problème a été étudié par Pfeiffer et Kenner [*Pfeiffer et Kenner, 1980*]. Ils travaillent sur l'idée d'un couplage entre l'action du cœur et les propriétés du système artériel. Le problème posé est le suivant :

On suppose connu un modèle simple du réseau artériel de postcharge du ventricule gauche (voir figure 4.2). Ce modèle est composé de quatre éléments discrets. On veut alors déterminer la variation temporelle de l'éjection cardiaque qui minimise le travail effectué par le ventricule.

Le modèle d'optimisation est un analogue électrique du ventricule gauche et de sa post-charge, similaire à ceux présentés dans le premier chapitre de ce travail. Ces auteurs ne modélisent absolument pas les mécanismes ventriculaires car ils se focalisent sur la condition de sortie du ventricule. L'obstacle est représenté par une inertance (I_A), une résistance valvulaire et caractéristique (R_C), une résistance périphérique (R_p) et une compliance périphérique (C_A). Le terme d'inertie est ajouté car il est bien connu que la pression aortique dépasse la pression ventriculaire pendant les deux tiers finaux de la période d'éjection. C'est d'ailleurs pour cette raison (entre autres) que nous avons développé un modèle plus détaillé de post-charge dans le chapitre 3 de ce travail.

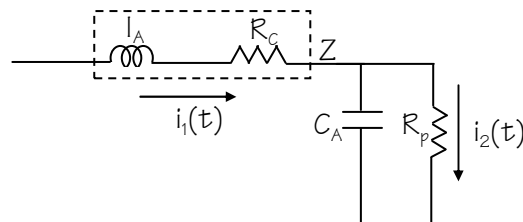


Figure 4.2 : Modèle d'Optimisation de Pfeiffer et Kenner [Pfeiffer et Kenner, 1980] : Malgré sa simplicité, ce modèle décrit d'une manière simple et efficace la post-charge pendant la phase d'éjection. Il ne tient pas compte des mécanismes musculaires et son critère d'optimisation est purement mécanique.

Ce problème peut s'exprimer avec les équations suivantes:

Déterminer $i_1(t)$ et $i_2(t)$ Tel que $\text{Min}(W)$

Avec la fonction objectif suivante:

$$W = \int_0^{T_{cont}} P(t) i(t) dt \quad (4.1)$$

Pour la période de contraction $0 \leq t \leq T_{cont}$ nous avons les équations suivantes :

$$P(t) = Zi_1(t) + R_p i_2(t) \quad (4.2 a)$$

$$i(t) = i_2(t) + R_p C_A \frac{di_2(t)}{dt} \quad (4.2 b)$$

Ou P représente la pression ventriculaire, et i est l'équivalent électrique du flux volumétrique. Le battement cardiaque est supposé périodique, avec une période T , une période de contraction ventriculaire T_{cont} , et un volume éjecté V_E .

Nous avons les équations suivantes pour la contraction ventriculaire :

$$P(0) = P(T) \quad (4.3)$$

$$i_i(T_{cont}) = 0 \quad (4.4)$$

$$V_E = \int_0^{T_{cont}} i_1(t) dt \quad (4.5)$$

Et pour la période de relaxation ($T_{cont} \leq t \leq T$):

$$i_i(t) = 0 \quad (4.6 a)$$

$$i_2(t) = i_2(0) \exp\left(-\frac{t - T_{cont}}{R_p C_A}\right) \quad (4.6 b)$$

Ce problème a été résolu en utilisant des méthodes de calcul des variations.

4.4.2 SECONDE STRATEGIE OPTIMALE DE L'EJECTION CARDIAQUE : LA DISSIPATION MINIMALE

Nous présentons ici, le même problème que dans la section 4.2.1, mais vu différemment. Ici, la question qui se pose est la même : Quel est le comportement du cœur qui minimise la puissance totale requise pour atteindre un certain niveau d'activité cardiaque ? Toutefois, ce problème est reformulé différemment : Quelle devrait être l'allure de l'onde de pression à l'entrée du réseau de postcharge pour atteindre un certain niveau de débit avec un minimum de dissipation d'énergie ? La motivation de cette question est double : D'abord, le principe de consommation minimale d'énergie est un facteur à considérer sérieusement pour connaître l'efficacité cardiaque. Ensuite, la régulation adaptative peut être envisagée comme une hypothèse possible pour le contrôle du cœur.

La formulation mathématique de cette question nécessite d'un modèle de la post-charge. Comme auparavant, le modèle choisi est le modèle de la figure 4.2, mais le critère d'optimisation est complètement différent [Yamashiro *et al.*, 1968] :

$$P = R_C \int_0^{T_{cont}} i_1^2 dt + R_P \int_0^{T_{cont}} i_2^2 dt + R_P \int_{T_{cont}}^T i_2^2 dt \quad (4.7)$$

Ce critère représente la puissance (P) dissipée dans les résistances durant la systole (contraction ventriculaire) et la diastole (relaxation ventriculaire). La puissance dissipée dans la résistance périphérique doit être séparée en deux termes correspondant respectivement à la contraction et à la relaxation ventriculaire. Les symboles T_{cont} et T représentent respectivement, la durée de la contraction ventriculaire et la période du battement cardiaque. La valeur optimale de $i(t)$ est cherchée pour minimiser la puissance dissipée.

Ce problème est défini avec plusieurs contraintes :

- Le volume éjecté (intégrale du débit aortique pendant la contraction).
- La période cardiaque T .
- Les équations différentielles du modèle représentent aussi une autre contrainte plus déguisée car se cachant sous la définition du problème.
- Les conditions initiales et de frontière, tout comme pour le problème présenté dans la section précédente.

Ce problème d'optimisation a été résolu analytiquement en utilisant des multiplicateurs de Lagrange.

4.4.3 OPTIMISATION DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE : ENTROPIE MINIMALE

Une idée sous jacente à la plupart de ces modèles d'optimisation cardiaque est que le cœur minimise sa consommation d'oxygène par battement cardiaque. Suga [Suga, 1979] a conclu que le cœur normal doit être adapté au niveau auquel la consommation d'oxygène est minimale pour un travail externe donné (voir figure 4.3). Au chapitre 1, nous avons vu que l'activité cardiaque était liée à la consommation d'ATP au niveau cellulaire. Celle ci dépend directement de la concentration d'oxygène. On peut dès lors définir l'efficacité ou le rendement myocardique par le rapport entre le travail externe effectué par le cœur et sa consommation d'oxygène ($W_{\text{ext}}/\text{consommation O}_2$) [Suga, 1979] et chercher à obtenir une valeur maximale de ce rapport.

Cette hypothèse est motivée par les idées de physiciens comme Boltzmann et Schrödinger [Wilson, 1967] qui supposent que l'entropie est la quantité thermodynamique critique à minimiser pour maintenir la fonction et la structure d'un système biologique. Cette hypothèse a été testée par Wilson [Wilson, 1966] qui a établi un lien entre l'entropie du système cardiorespiratoire et sa consommation d'oxygène. Il montre que, la circulation sanguine devant fournir l'oxygène aux muscles à une certaine vitesse, l'amplitude du débit de sang est déterminée pour que cette tâche soit accomplie avec un minimum d'entropie.

Du point de vue thermodynamique, l'entropie produite à cause du métabolisme du cœur est à peu près égale à l'énergie libérée divisée par la température absolue car toute l'énergie est éventuellement dégradée et transformée en chaleur dans le corps. L'entropie produite à cause du transport des gaz dans le circulation, peut être évaluée comme fonction de la chaleur Q en calculant la concentration d'oxygène et de dioxyde de carbone dans les tissus musculaires [Wilson, 1967]. Le système sur lequel porte le bilan d'entropie est illustré à la figure 4.3.

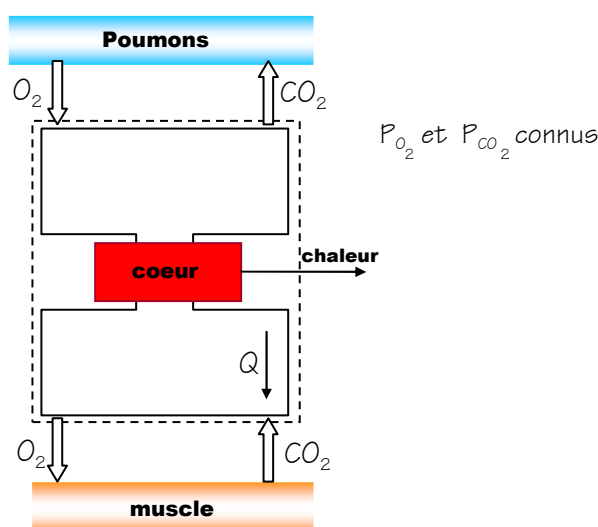


Figure 4.3: Diagramme schématisique qui montre le système pour lequel on fait un bilan d'entropie. Le système est supposé en régime permanent ; la production d'entropie dans le système est donc équilibrée par un flux d'entropie qui passe à travers la ligne pointée [Wilson, 1967].

En général, la variation d'entropie est donné par l'équation (4.8) [Wilson, 1967].

$$\frac{d\dot{S}}{d\dot{Q}} = \frac{H}{T} \frac{d\dot{V}_{H,O_2}}{d\dot{Q}} - \dot{V}_{M,O_2} \frac{R}{C_{O_2}} \frac{dC_{C_2}}{d\dot{Q}} + \dot{V}_{M,CO_2} \frac{R}{C_{CO_2}} \frac{dC_{CO_2}}{d\dot{Q}} \quad (4.8)$$

Où les symboles sont les suivants :

\dot{S}	Production totale d'entropie, en calories/degré minute
\dot{Q}	Flux de sang, en litres/minute
\dot{V}_{H,O_2}	Consommation cardiaque d'oxygène, en ml/minute
\dot{V}_{M,O_2}	Consommation d'oxygène des muscles, en litres/minute
\dot{V}_{M,CO_2}	Production de dioxyde de Carbone des muscles, en litres/minute
C_{O_2}	Concentration d'oxygène dans les muscles
C_{CO_2}	Concentration de dioxyde de Carbone dans les muscles
H	5 cal/ml, l'énergie libérée par millimètre cube d'oxygène consommé par le coeur
T	300 [K]
R	0,09 calories/degré litre STP, la constante universelle des gaz

Pour que l'entropie soit zéro à une certaine valeur Q , $d\dot{S}/d\dot{Q}$ doit être zéro à cette valeur de Q , donc, l'équation 4.8 est notre fonction objectif. Ce problème d'optimisation a

été résolu analytiquement et en utilisant des courbes caractéristiques de concentration d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le corps humain.

Nous ne montrons ici que quelques exemples du traitement du problème de l'optimisation cardiaque allant des approches mécanistes aux approches thermodynamiques. Notons cependant que, bien que l'optique de Wilson soit intéressante, sa rédaction assez obscure ne permet pas vraiment d'apprécier la justesse de ses arguments.

4.4.4 OPTIMISATION DE LA DYNAMIQUE VENTRICULAIRE PENDANT LA CONTRACTION VENTRICULAIRE : CRITERE COMBINE

Dans ce travail [Livnat et Yamashiro, 1981], une méthode combinée est proposée pour déterminer la dynamique ventriculaire capable de minimiser la dépense d'énergie myocardique. La question posée est de savoir quelle est la dynamique de contraction ventriculaire optimale qui minimise l'énergie dépensée pour un certain rendement cardiaque ? De façon détaillée, ces auteurs cherchent à déterminer quelles sont les formes des ondes de pression et de volume ventriculaire qui minimisent la consommation d'oxygène myocardique ?

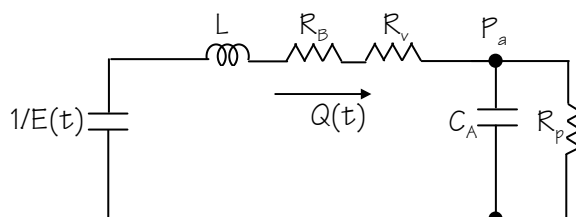


Figure 4.4 : Modèle utilisé par Livnat et Yamashiro [Livnat et Yamashiro, 1981] : Dans ce cas, une fonction du type critère combiné est proposée pour tenir compte de plusieurs aspects de la dynamique ventriculaire.

Le modèle du système cœur - aorte utilisé est présenté dans la figure 4.4 et est assez similaire aux modèles utilisés dans les problèmes d'optimisation des sections 4.2.1 et 4.2.2. Dans ce modèle toutefois, le cœur est représenté par une capacité variant par rapport au temps ($C = 1/E(t)$) et une résistance valvulaire est ajoutée à la postcharge (R_B).

L'équation de mouvement reliant la pression ventriculaire (P_v) à la pression de l'aorte descendante (P_a) est la suivante :

$$P_v - P_a = R_v Q + L \frac{dQ}{dt} + \frac{\rho}{2A_a^2} Q^2 \quad (4.9)$$

Le premier terme de droite dans l'équation 4.9 représente la chute de pression due aux propriétés visqueuses du sang dans la section valvulaire. Il est normalement négligeable comparé au dernier, qui représente la chute de pression due à la différence de section entre la petite aire transversale de l'aorte (A_a) et la grande aire transversale du ventricule (ρ étant la densité du sang). Le deuxième terme, est le terme L d'accélération, représentant l'inertie du sang par l'inertie d'une colonne de sang ayant une longueur égale à la hauteur interne du ventricule, et un diamètre égal au calibre de la section de sortie valvulaire.

Un modèle simple représente la post-charge artérielle, et pour cette condition de sortie, nous avons :

$$\frac{dP_a}{dt} = -\frac{P_a}{R_p C_A} + \frac{Q}{C_A} \quad (4.10)$$

Les équations (4.9) et (4.10), forment une description dynamique complète du ventricule gauche et de sa post-charge.

Puisque, en condition de régime permanent, la consommation d'oxygène myocardique ($M\dot{V}_{O_2}$) mesure bien la dépense d'énergie du cœur, il faut trouver les facteurs déterminants de la performance cardiaque selon ce critère de rendement cardiaque.

Les auteurs proposent un critère combiné tenant compte des facteurs suivants :

- Le travail interne
- L'état inotropique du cœur ou indice de contractilité
- Le travail cardiaque
- Le rythme cardiaque

- Le métabolisme basal

Pour tenir compte de tous ces facteurs, la fonction objectif proposée est la suivante :

$$J = \alpha \int_0^{T_{cont}} (T(t) - T_r)^2 V(t)^{2/3} dt + \beta \int_0^{T_{cont}} \left(\frac{dP_v}{dt} \right)^2 dt + \int_0^{T_{cont}} P_v(t) Q(t) dt + \delta(f) T_{cont} \quad (4.11)$$

$T(t)$ est la tension instantanée de la paroi ventriculaire,

T_r représente la tension de la paroi au repos,

$V(t)$ représente le volume ventriculaire,

α et β sont des coefficients de poids,

δ est un coefficient de poids qui dépend de la fréquence de contraction f .

Dans l'équation 4.11, le premier terme représente la contribution de la tension de la paroi et il est calculé à partir de l'équation de Laplace de façon similaire à ce que nous avons fait au chapitre 2. Le deuxième terme exprime la contribution de la contractilité cardiaque à la consommation d'oxygène. Cet indice peut être déduit à partir de la caractérisation hémodynamique de la contractilité cardiaque [Livnat et Yamashiro, 1981]. Le troisième terme est le travail mécanique du cœur. Le dernier terme pénalise la durée de la contraction, et il est en réalité une contrainte du modèle même s'il est inclus sous forme de pénalité dans la fonction objectif.

Nous pouvons voir que cette approche est plus complexe que celles décrites auparavant. Elle tient compte en effet en les pondérant de plusieurs aspects de la performance cardiaque. Elle est plus proche de ce que nous avons appelé une approche téléonomique. Ce problème d'optimisation a été résolu en utilisant le principe de maximum de Pontryagin.

Nous retrouverons la plupart des critères de ces problèmes sous une optique différente dans le chapitre suivant qui décrit nos premiers essais de téléonomie. La diversité des approches présentées ici montre bien que la définition des critères d'une approche d'optimisation, ou, de façon moins exigeante, d'une approche téléonomique, dépend en

grande partie du modélisateur et de l'information que celui-ci veut obtenir du système. Il en est de même pour les choix du modèle de base et de la méthode de résolution. Les contraintes temporelles liées à notre travail nous ont bien entendu empêché de réaliser une étude téléonomique un tant soit peu complète du ventricule gauche et nous n'en avons réalisé qu'une première ébauche. Le chapitre suivant, qui termine notre rapport, va présenter nos divers choix (critères, modèle, méthode), en décrire l'implémentation et en discuter nos premiers résultats.

4.5 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre nous avons présenté une introduction au problème de l'optimisation téléonomique et à son emploi pour le système cardiovasculaire.

- Dans l'introduction (section 4.1), nous avons parlé de la modélisation orientée « systèmes » qui fournit un outil puissant pour l'intégration en un tout dynamique cohérent des nombreux mécanismes physiologiques. Cette approche permet de construire des modèles en « boîtes grises » intégrant un grand nombre d'éléments de connaissances diverses et mélangeant des visions précises de certains mécanismes avec des vues plus abstraites d'autres parties du système étudié. On obtient ainsi un modèle complexe représentant un « système moyen ou typique » dont on peut alors mieux comprendre la dynamique. Ce type de modèle est utile lors de démarches sur le comportement intégré des grands systèmes physiologiques tant en conditions normales que pathologiques, car sa simulation prend peu de temps en général. Il est aussi extrêmement utile en enseignement grâce à une formulation plus simple, basée sur des modèles à paramètres localisés. Par contre, l'utilisation de ces modèles de connaissance pour des applications de diagnostic, de surveillance ou de contrôle doit rester très marginale à cause de leur généralité.

En poussant un peu plus loin la logique de cette approche « système », nous pouvons nous demander si d'autres techniques de l'automatique, telles que l'optimisation, peuvent avoir un impact similaire en physiologie théorique. Nous passons alors en revue les différentes applications de l'optimisation aux modèles biomédicaux qui ont été publiées dans

les dernières années. Commenant par les applications des méthodes d'identification, nous concluons qu'elles sont évidemment très utiles pour l'obtention des paramètres de modèles assez simples (modèles en boîte noire ou sous systèmes assez limités) sur lesquels on possède une grande masse de données cohérentes. Nous suggérons que ces techniques ne sont toutefois pas applicables directement à nos modèles en boîte grise qui ont trop de paramètres et sur lesquels, les sources d'information sont disparates.

Nous discutons alors brièvement des applications possibles de l'optimisation à la synthèse d'entrées ou de contrôleurs optimaux et nous suggérons que, après l'enseignement, cette application est l'une des voies les plus prometteuses pour le type de modèles en boîte grise que nous proposons.

Enfin nous en venons au « coeur » du sujet, l'optimisation téléonomique qui essaie de définir un modèle certes simpliste mais formel de ce qui fait l'efficacité fonctionnelle d'un système vivant (section 4.2). Nous présentons cette approche comme un outil pour la compréhension du système : en nous demandant comment un système physiologique est adapté à sa fonction, on comprend mieux sa structure. Le point de vue « téléonomique » est donc de dire que, suite à l'évolution naturelle, nous pouvons considérer que tout se passe « *comme si* » nous avions devant nous un système construit pour répondre à un certain cahier des charges fonctionnelles (CCF) qui est bien sûr inconnu. Ce CCF n'existe pas, l'évolution et ses hasards ne l'ont pas suivi, mais, en aveugle, ont réalisé par sélection naturelle un objet efficient. Supposer un CCF, l'explicitier et montrer en quoi il est réalisé aide donc à comprendre le fonctionnement du système. Dans ce type d'études, nous ne voulons ni changer la structure du modèle, ni identifier ses paramètres ni même améliorer son comportement. L'inconnue d'une étude téléologique, c'est le CCF et c'est en en présentant des formulations hypothétiques que l'on espère mieux comprendre l'objet vivant étudié.

- Afin d'appliquer l'approche téléonomique, il faut définir les critères du CCF, dans la section 4.3 nous présentons brièvement les critères d'optimisation utilisés dans la littérature : critères de sortie maximale, de temps minimum, d'effort minimum, de travail mécanique minimum, d'énergie minimale, de stabilité optimale, critère combiné et critère multiple.

Les références citées donnent un cadre plus précis de l'utilisation de ces critères dans certains domaines. Nous n'avons toutefois pas étudié ces travaux en détail et nous ne faisons que présenter les notions qui les fondent sans émettre d'avis critique à leur sujet.

- Dans la section 4.4 nous donnons alors quelques exemples de critères présentés par divers auteurs pour l'étude du coeur. Nous avons exposé des approches mécaniques et thermodynamiques, des critères simples et des critères combinés sans essayer de les critiquer; notre seul but est en effet de montrer comment le problème est abordé dans la littérature afin de donner un panorama des visions actuelles de ce problème. Nous présentons successivement des stratégies simples qui ont pour but de déterminer les conditions de flux pour un travail minimum ou une dissipation minimale, le travail de Wilson qui utilise une approche thermodynamique [Wilson, 1967] et a donc une vision du système différente des autres et, finalement, un travail qui utilise un critère combiné [Livnat et Yamashiro, 1981] et une approche « mécanique ».

- Dans le chapitre 5, nous donnerons un exemple d'utilisation de cette approche téléonomique au modèle de ventricule montré au chapitre 2. Ce chapitre ne résoudra bien entendu pas ce problème de façon exhaustive, il ne fera qu'en poser le décor en présentant un premier critère et en définissant un problème d'optimisation très simple puisque ne comportant que deux paramètres. Il nous permettra néanmoins de tirer quelques conclusions importantes quant à l'efficacité ventriculaire. Ces dernières années, la vision téléonomique a été un peu abandonnée par les théoriciens en physiologie⁷ et nous verrons que notre étude, bien que très préliminaire, suggère que cette voie devrait être ré-explorée avec des techniques modernes d'optimisation.

⁷ Comme on peut le remarquer en constatant que les papiers les plus récents à ce sujet commencent à dater: [Cherruault, 1985]. Notons que, sans avoir un point de vue téléonomique, l'optimisation est souvent utilisée en imagerie médicale [Hernandez et al., 2002 ; Mishraa et al., 2003]. Remarquons aussi que les approches multicritères [Muniglia et al., 2003] sont très employées au niveau cellulaire (bioprocessus) avec à la clé probablement des applications industrielles.

L'efficacité téléonomique : une aide à la compréhension des modèles physiologiques

CHAPITRE 5

INTRODUCTION À L'ETUDE TELEONOMIQUE DU MODELE DE VENTRICULE

*“Toute action naturelle est engendrée par la nature de la plus courte façon que l'on puisse trouver”
-Léonard de Vinci-*

5.1 INTRODUCTION

Telle qu'elle a été décrite au chapitre précédent, l'étude téléonomique d'un système biologique est une tâche très lourde. En effet, de nombreux critères sont à essayer de façon assez globale c'est à dire dans une grande partie d'un espace de paramètres de grande dimension. De plus, chaque essai d'un point dans cet espace nécessite une simulation détaillée. Vu les contraintes de temps inhérentes à cette thèse, notre but n'est donc pas de présenter une étude téléonomique détaillée du ventricule mais simplement d'en faire une étude préliminaire, testant toutes les étapes dans un cadre simple mais assez représentatif pour nous permettre d'apprécier les problèmes qui se poseront dans une étude plus exhaustive que nous projetons de mener à bien dans les années futures (voir dernier chapitre : conclusions et perspectives).

Afin d'appliquer cette démarche, nous devons définir nos critères hypothétiques d'efficacité, choisir quels paramètres nous considérons comme soumis à l'adaptation

évolutive¹ et spécifier notre méthode d'exploration de l'espace paramétrique ainsi défini. Nous commençons à la section 5.2 par définir notre méthode d'exploration. Comme nous l'avons signalé, les méthodes simulant l'évolution naturelle se prêtent particulièrement bien à une exploration globale et nous commençons par en présenter deux, une méthode classique, celle des « *algorithmes génétiques* » et une variante plus neuve, « *l'évolution différentielle* ». Nous proposons alors une méthode originale, hybride entre les deux précédentes et combinant leurs avantages.

Après avoir discuté de l'implémentation de cette méthode hybride, nous définissons notre critère d'efficacité et nous choisissons les paramètres que nous allons considérer comme soumis à l'évolution. Le problème ainsi défini est implémenté en MATLAB et SIMULINK et nous présentons les premiers résultats de son étude

Nous terminons en donnant une vision globale de notre travail sous un triple point de vue : physiologie, modélisation et optimisation.

5.2 LES METHODES D'OPTIMISATION EVOLUTIVES

Comme nous l'avons expliqué au chapitre précédent, les méthodes d'optimisation basées sur les principes de l'Evolution Darwinienne sont particulièrement bien adaptées à notre problème car elles permettent une recherche globale, sont assez génériques pour s'adapter à tous les critères et tiennent compte du mélange entre hasard et sélection qui est le propre des solutions engendrées par la biologie et que nous essayons de caractériser. Nous allons donc présenter dans cette section les deux méthodes de ce type que nous avons employées : l'algorithme génétique classique et une de ses variantes récentes, mieux adaptée à l'optimisation de paramètres réels, l'évolution différentielle.

¹ Nous avons vu au chapitre précédent que l'optimisation structurelle (détermination directe ,non pas des paramètres mais de la structure du bond graph et des équations constitutives), était actuellement hors de portée. Nous nous limitons donc à une optimisation paramétrique. En théorie, notre espace paramétrique devrait alors inclure tous les paramètres du modèle utilisé. Toutefois, ceci serait prohibitif en temps calcul et nous ne traiterons qu'un cas test très simple dans lequel nous ne considérerons que deux paramètres.

Nous allons maintenant donner une brève description de ces deux algorithmes. L'algorithme génétique est maintenant devenu classique et nous aurions sans doute pu nous contenter d'en donner les étapes de façon brève. Toutefois, nous allons le discuter un peu plus en profondeur mais de façon intuitive en le présentant sur un exemple biologique simplifié de façon caricaturale mais qui nous permettra d'en faire ressortir les approximations par rapport à la biologie réelle tout en mettant en lumière son principe fondamental. Nous verrons alors plus en détail l'évolution différentielle.

5.2.1 LES ALGORITHMES GENETIQUES

Nous sommes il y a 45 millions d'années en train d'examiner le squelette d'un *basilosaure* (figure 5.1)



Figure 5.1: Squelette d'un *basilosaure*

Le *basilosaure* était le prototype d'une baleine. Il mesurait environ 15 [m] de long et pesait 15 [tonnes]. Il avait une tête articulée sur un cou et des pattes postérieures puissantes. Il nageait en utilisant des mouvements ondulatoires et chassait des petites proies. Ses membres antérieurs n'étaient que des petites nageoires présentant un coude articulé. Les mouvements dans l'eau sont très difficiles et des gros efforts sont nécessaires pour bouger tout en contrôlant sa trajectoire. Les membres antérieurs du *basilosaure* n'étaient donc pas vraiment adaptés à la nage. Pour les adapter, un double phénomène a dû se produire: le raccourcissement du « bras » avec augmentation de la rigidité de l'articulation du coude, et l'extension des « doigts » pour constituer l'ossature de base de la nageoire.

A titre d'illustration de ce processus, la figure 5.2 en montre le résultat chez un parent des descendants modernes du basilosaure, le dauphin, chez qui les deux « doigts » sont hypertrophiés au détriment des autres parties du membre antérieur.

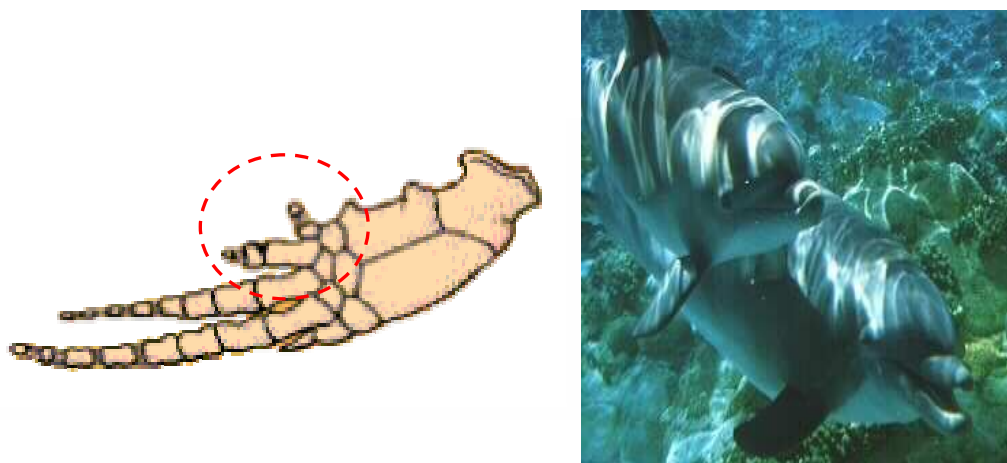


Figure 5.2 : Cours de l'évolution : Dans la nageoire du dauphin on trouve deux « doigts » hypertrophiés.

Le *basilosaure* était un chasseur, il devait donc être rapide et précis. Au cours des générations sont donc apparues des populations de basilosaures dont certains individus possédaient, par variabilité génétique, des gènes codant pour des doigts plus longs et des bras plus courts. Ils pouvaient nager plus rapidement et plus précisément que les individus dépourvus de ces modifications. Ils survivaient donc mieux et, en conséquence, pouvaient se reproduire plus abondamment ce qui favorisait la transmission génétique de ces gènes et donc de ces caractéristiques chez leurs descendants².

² Le lecteur se rappellera que les caractéristiques de l'organisme sont codées dans nos gènes. On appellera « génotype » d'un individu, l'ensemble des informations codées dans ses gènes et « phénotype » l'ensemble des caractéristiques physiques résultant du développement dit « phénotypique » de l'individu à partir de l'information contenue dans son génotype. Ce développement phénotypique ne doit pas être vu comme étant du type « un gène → une caractéristique phénotypique ». Il est de plus en plus évident que ce modèle simple suggéré par les premiers biologistes moléculaires et toujours véhiculé avec vigueur par les médias est le plus souvent faux [Greenspan, 2001 ; Morange, 2003]. Sans doute vrai pour certaines caractéristiques morphologiques simples (couleur des yeux), il est trop limité pour des caractéristiques plus complexes. Le décodage de l'information génétique dans les cellules et son expression phénotypique ne suit fréquemment pas un mode 1→1 (un gène code pour une caractéristique phénotypique) mais bien un mode N→M ce qui veut dire que N gènes codent pour une caractéristique phénotypique et que un gène intervient dans la détermination de M caractéristiques. De plus, les fonctions de décodage symbolisées par → sont fortement non linéaires et dépendent fréquemment et de façon dynamique de l'environnement extérieur et de l'environnement intra cellulaire des mécanismes de traduction. En pratique, les valeurs de N et M vont de 1 à une centaine. L'algorithme génétique qui utilise des valeurs N=1, M=1 et des mécanismes de traduction très simples, statiques et non soumis à l'environnement n'est donc, pour ces raisons et pour beaucoup d'autres encore, qu'une version caricaturale de la génétique. Il en capture cependant quelques caractéristiques importantes

Ces modifications ne furent bien entendu pas les seules ; d'autres améliorations concernant l'aérodynamique générale du *basilosau* survinrent peu à peu: intégration de la tête au corps, amélioration du profil hydrodynamique, fortification de la nageoire caudale, ... produisant un sujet de mieux en mieux adapté aux contraintes d'un environnement aqueux. Remarquons toutefois que cette adaptation ne se fit pas sans contrainte : à chaque étape, l'évolution ne pouvait modifier que son donné existant et, puisque les modifications énormes sont en général mortelles, elle ne pouvait opérer que de façon graduelle. Elle ne pouvait donc pas tout remettre en question et elle suivait donc un processus, certes basé sur une recherche multiple (les différents individus explorent des points de l'espace des combinaisons génétiques particuliers) mais sans être réellement globale. Certains volumes de l'espace des solutions possibles ne furent jamais atteints car les contraintes de modification graduelle les interdisaient. Ce processus n'est donc jamais certain d'atteindre un optimum, qu'il fut local ou global.

Le mécanisme Darwinien de modification au hasard combiné avec la sélection naturelle et la transmission génétique des caractères de génération en génération engendre donc un processus d'augmentation d'efficacité pouvant éventuellement mais pas nécessairement résulter en l'atteinte d'un optimum : hydrodynamique pour les animaux marins, aérodynamique pour les animaux capables de voler (tels que ptérodactyles, oiseaux ou chauve-souris, par exemple) et... hémodynamique pour le coeur. Cette observation classique est la base de notre méthode téléonomique. C'est donc elle qui valide notre choix de baser notre recherche sur les algorithmes génétiques qui modélisent ce mécanisme Darwinien de façon très simplifiée.

(codage transmissible aux descendants, variabilité par mutation et mélange des gènes, sélection). Bien que nous ayons jugé utile et intéressant d'introduire cet algorithme à la section 5.2.1 dans un cadre introductif tiré de la biologie, notre intention n'est nullement de prétendre qu'il modélise la biologie, il ne fait que s'en inspirer de loin et doit en fait être vu comme une simple méthode de calcul.

5.2.1.1 EVOLUTION ET ALGORITHMES GENETIQUES (AG)

Tout en reconnaissant son caractère simpliste (voir la note de bas de page de la section précédente), nous allons dans cette section faire l'hypothèse de travail d'un codage 1→1 entre gènes et caractères phénotypiques. En effet, l'algorithme génétique utilise ce codage 1→1 entre des chaînes binaires, modèles simplifiés des chromosomes, et les paramètres à optimiser. Adopter un tel cadre simplifié nous permettra donc de donner à notre explication de cet algorithme une apparence biologique qui nous permettra de mieux la comprendre intuitivement. N'oublions toutefois pas que le codage génétique est beaucoup plus complexe que ce que nous allons en dire: le gène codant pour la longueur des doigts du basilosaure ou pour une caractéristique donnée du coeur n'existe probablement pas de façon isolée et il en est de même pour toutes les autres caractéristiques dont nous discuterons.

Dans notre vision simplifiée, chaque organisme a un ensemble de règles, qui décrivent comment il est formé à partir des molécules les plus élémentaires de la vie. Ces règles sont encodées dans des *gènes*, qui sont connectés ensemble dans des longues chaînes appelées des *chromosomes*.

Nous supposons que chaque gène représente une caractéristique spécifique de l'organisme, comme par exemple, la couleur des yeux ou la couleur des cheveux. Nous supposons aussi que chaque gène possède plusieurs états (valeurs) différentes codant des modes d'expression différents. Par exemple, les couleurs possibles des cheveux peuvent être (châtain, blonds, roux ou bruns). Ces possibilités sont appelées les différents allèles du gène. Cet ensemble de gènes et ces possibilités ou allèles sont référencés comme le *génotype* de l'organisme en question.

En ignorant, également par souci de simplicité, les processus de dominance et de récession, nous pouvons dire que, lorsque deux organismes s'accouplent, ils partagent leurs gènes. Le résultat de cette union aura une partie des gènes du père et une partie des gènes de la mère. Nous appellerons ce modèle très simplifié d'accouplement génétique la *recombinaison ou crossover*.

Dans le processus de reproduction soit d'une cellule soit de l'organisme tout entier, peuvent également apparaître des erreurs de recopie du matériel génétique. Nous supposons que ces erreurs sont aléatoires et très peu fréquentes. Si elles surviennent, un gène peut donc voir son allèle exprimée (sa valeur) se modifier sans que la nouvelle valeur ait été présente dans le matériel génétique des parents ou de la cellule se reproduisant. Nous appellerons *mutation* ce changement aléatoire d'un allèle. En pratique, ces mutations sont souvent tellement délétères que l'organisme muté meurt et ne transmet pas les mutations subies par son gène. Il peut aussi arriver assez fréquemment que les mutations soient neutres, c'est à dire ne confèrent pas d'avantage sélectif à leur porteur, ou n'entraînent pas de modifications phénotypiques. Dans ce cas, elles se transmettent au gré de la sélection naturelle des autres gènes qu'elles parasitent. Enfin assez rarement, une mutation confère à son porteur une caractéristique phénotypique favorable et est donc sélectionnée et transmise aux descendants.

John Holland, de l'Université de Michigan, a inventé les AG [Holland, 1973] au début des années 70³. Son but était de formaliser la description simplifiée qui vient d'être donnée en vue de deux objectifs : d'une part, améliorer la compréhension des processus biologiques d'adaptation et d'une autre part, construire des systèmes artificiels s'adaptant c'est à dire s'optimisant comme des systèmes biologiques.

L'idée de base de cet algorithme se base sur la notion d'espace génétique d'une population. Chaque élément de cet espace est un chromosome (supposé unique) de la population et l'espace est engendré en permutant chaque gène entre toutes les valeurs possibles de ses allèles. Considérant alors une population de N individus, le « pool » génétique de cette population est le sous-ensemble de l'espace génétique formé par tous les croisements répétitifs possibles des allèles présents initialement dans la population.

³ Holland a indubitablement été le premier à formaliser les algorithmes génétiques en 1975. Toutefois, il n'est pas le père unique de ce domaine scientifique, D'autres auteurs firent des travaux similaires pendant la même période (par exemple Fogel, Rechenberg et Schwefel cités dans [Back, 1994]). Ils furent d'ailleurs tous précédés par N. Torricelli qui, dès 1660, modélisait l'évolution de chaînes binaires en ordinateur.

Considérons un premier cas dans lequel ce « pool » génétique contient potentiellement la solution ou une meilleure solution que celle existant à un moment donné pour un problème d'adaptation donné (c'est à dire une combinaison d'allèles n'existant peut être pas en réalité dans la génération considérée car partagée par différents sujets dans la population). Dans ce cas, l'association de génomes différents peut conduire à la solution qui sera donc atteinte par crossover répétitif à partir de ces membres. Considérons maintenant un cas plus difficile dans lequel la combinaison optimale ou toute combinaison raisonnablement efficace ne peut pas être réalisée par crossover répétitif à partir de la génération donnée⁴. Dans ce cas, le pool génétique de la population considérée est trop pauvre et il faut essayer de l'enrichir en générant pour certaines composantes des valeurs d'allèles non réalisées dans la population actuelle. C'est le rôle de la mutation.

Afin de favoriser l'intuition biologique « naïve », nous allons prendre à nouveau l'exemple d'une population de *basilosures* : nous pouvons considérer que les élongations des deux « doigts » de notre *basilosure* sont dirigées par deux « gènes ». Si nous sommes dans le premier cas, il n'y a dans la population considérée aucun sujet présentant un génome possédant des allèles assurant des caractéristiques efficaces pour les deux doigts, mais certains des individus ont des caractéristiques pour un doigt et d'autres pour le second. Durant la reproduction et l'échange du matériel génétique, une nouvelle combinaison génétique est produite, et éventuellement, un sujet peut hériter un ensemble de « gènes efficaces » de deux parents : sa patte est maintenant une nageoire.

En tant que simulation de l'évolution naturelle, la méthode de Holland est très simplifiée mais en tant que méthode d'optimisation, elle est efficace car elle ne considère pas les mutations comme seules responsables de l'amélioration de l'algorithme. Celles-ci sont en effet rares et ne font que modifier l'espace de recherche exploré par le crossover. C'est la recombinaison (*crossover* des solutions partielles) qui est l'opération principale et qui, en explorant en profondeur l'espace disponible à un moment donné permet à l'algorithme de s'approcher de solutions efficaces.

⁴ C'est par exemple le cas si les combinaisons efficaces ont besoin d'une valeur donnée d'une allèle spécifique et que celle-ci n'est réalisée dans aucun membre de la population considérée. Dans ce cas, le crossover ne l'engendrera jamais.

5.2.1.2 FONCTIONNEMENT D'UN ALGORITHME GENETIQUE

Pour expliquer l'AG, nous allons utiliser une génétique simplifiée. Les *chromosomes* vont coder un groupe de caractéristiques liées. Les *gènes* vont coder l'activation ou la désactivation d'une certaine caractéristique. Nos *chromosomes* n'auront que trois opérations ou opérateurs génétiques autorisés : se reproduire à l'identique, se croiser par accouplement et muter. Ces opérations seront expliquées en détail ci après.

Examinons d'abord le pool génétique global de nos *basilosaures*. Nous considérerons uniquement ici les « *chromosomes* » qui codent la longueur des membres antérieurs. La longueur de la patte, et la longueur des doigts sont codés par quatre gènes : Les deux premiers codent la « patte » et la deuxième paire code les « doigts ». Chaque gène sera supposé binaire à valeurs O et X. Les chromosomes des pattes et doigts ont donc chacun quatre valeurs possibles « OO OX XO XX » que nous supposerons correspondre à quatre longueurs de pattes et quatre longueurs de doigts de plus en plus grandes. Dans la représentation du génome donnée ci-dessous, le cercle avec fond bleu indique l'activation d'un trait, et le « X » avec le fond vert indique sa désactivation. Le génome idéal (pattes courtes et doigts longs) est :

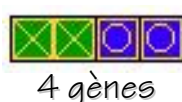


Figure 5.3: Le génome idéal pour un bon nageur : des pattes courtes (XX) et des doigts longs (OO) représentés par deux paires de gènes.

Considérons une population courante de 4 individus dont les chromosomes sont les suivants:

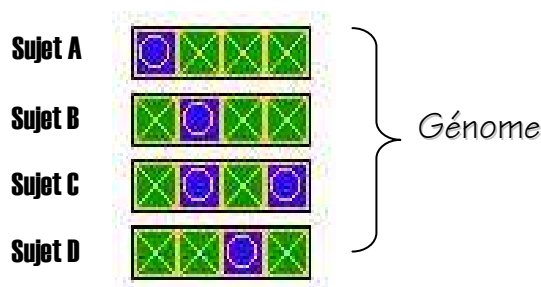


Figure 5.4 : Gènes de la population de 4 individus *basilosaures* de notre exemple

Le pool génétique de cette population est donc constitué par l'ensemble des chromosomes qui peuvent être atteints par crossover répétitif à partir de ces quatre chromosomes. Remarquons que, dans cet exemple, chaque position (allèle) voit ses deux valeurs O et X réalisées chez au moins un des membres de la population. Le pool génétique comprend donc l'ensemble des 16 valeurs possibles de OOOO à XXXX et on peut donc trouver l'optimum existant dans cette population sans avoir besoin de mutation. Toutefois si une des quatre positions ne présentait que des X ou des O, le pool ne serait pas complet et il serait impossible d'engendrer l'autre valeur d'allèle par crossover. La mutation serait alors nécessaire pour augmenter le pool si cette autre valeur d'allèle est indispensable.

Nous pouvons noter que les sujets "A" et "B" sont les plus proches de ces ancêtres ; ils ont des pattes assez longues et des doigts plus courts. Au contraire, « D » est plus proche de l'optimum, car il a besoin seulement d'un petit étirement de ses doigts.

Nous pouvons supposer que la "fitness ou efficacité de reproduction" est d'autant plus grande que les deux caractéristiques étudiées sont plus adaptées à la nage. Cette *fitness* ou adéquation est donc facile à calculer : nous allons donner un point pour chaque gène qui correspond à l'idéal. Le génome parfait va donc avoir 4 points. La probabilité de reproduction d'un sujet, dépendra de cette valeur et sera proportionnelle au quotient de sa fitness sur la fitness globale de la population. Dans notre cas, nous obtiendrons les résultats suivants (voir table 5.1) :

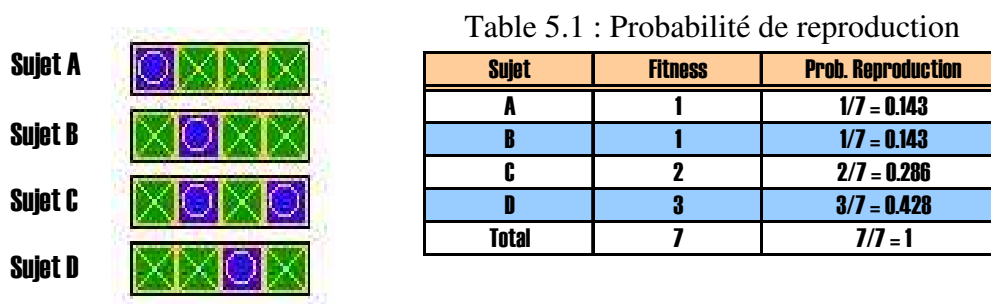


Figure 5.5 : A gauche : Population de *basilosaures*. A droite : Probabilité de reproduction des sujets dans le génome.

Si nous considérons un cycle reproductif pour cette population et nous guidant par la table 5.1, « D » sera choisi quatre fois plus souvent en moyenne, et il aura quatre

descendants, « C » sera choisi deux fois plus souvent en moyenne et il aura deux descendants. Finalement, « A » et « B » seront choisis une fois chacun, et ils auront un descendant.

Le schéma de reproduction est le suivant (voir figure 5.6):

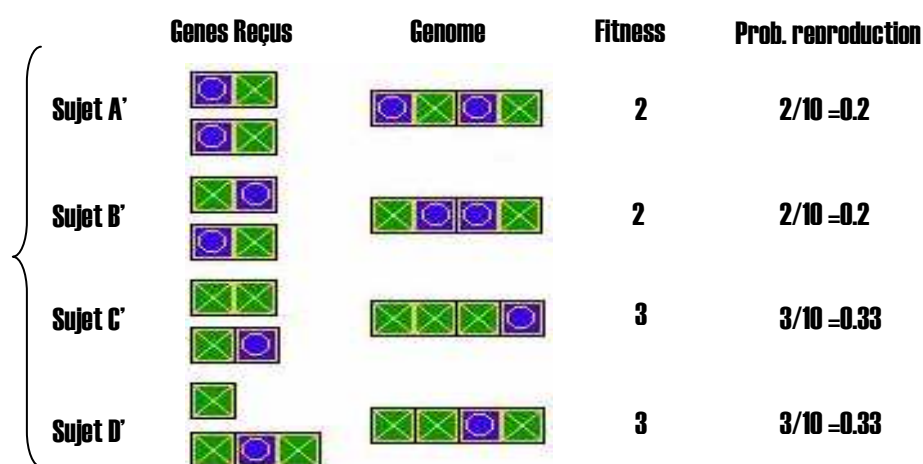


Figure 5.6 : Schéma de reproduction de la population de *basilosaures*

Pendant le cycle reproductif suivant, « C' » et « D' » étant les individus dont la fitness est la plus élevée ont une plus grande probabilité de crossover.

Si le bon site de croisement est choisi par hasard, ils auront un descendant optimal:

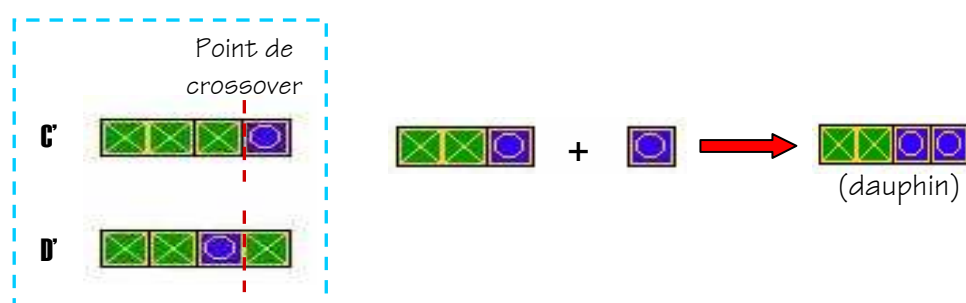


Figure 5.7: Descendant de deux individus de la population : l'individu résultant donne une solution optimale au problème des nageoires.

Le sujet nouveau a hérité le bon génome : ses pattes sont désormais des nageoires.

Puisque notre pool était complet (c'est à dire comprenait potentiellement l'optimum), nous n'avons pas parlé ici des *mutations*. Une *mutation* est une opération ou nous modifions d'une manière aléatoire un gène d'un chromosome particulier. Ainsi, un « 0 » sera modifié par « X » et vice-versa. Si aucun de nos individus initiaux n'avait eu de O en position 3 ou 4, nous n'aurions pu engendrer l'optimum par croisement, le pool n'eut pas été complet et il nous aurait fallu introduire une ou plusieurs mutations pour générer par hasard la ou les valeurs d'allèles manquant. Bien entendu, l'application de la mutation doit être très rare, plus elle est fréquente et plus le processus global s'approche en effet du hasard pur.

Nous pouvons voir donc, que le principe des AG élémentaires de Holland est assez simple :

1. Coder les paramètres à adapter dans une série de chaînes binaires de longueur adaptées à la précision demandée sur les caractéristiques numériques codées
2. Générer aléatoirement une population de base de chaînes binaires des longueurs demandées. Ceci forme un pool génétique incluant les permutations des allèles présentes dans la population. Initialiser à 1 un indice comptant les générations traitées.
3. Calculer (après décodage des chaînes en leurs valeurs numériques) la fitness de chaque individu codé par les différentes chaînes de la population sujet. Si certains individus satisfont les critères de fitness choisis, stopper le processus.
4. Choisir aléatoirement un opérateur génétique (croisement, reproduction à l'identique, mutation) avec une probabilité de choix donné (forte pour le croisement, faible pour la reproduction, très faible pour la mutation). Ceci se fait par tirage des opérateurs au moyen d'une roulette dite « des opérateurs » où chaque opérateur occupe un secteur proportionnel à sa probabilité de choix.

5. Sélectionner aléatoirement le nombre de sujets à manipuler par l'opérateur sélectionné au pas précédent (deux pour le croisement, un pour chacun des deux autres opérateurs). La probabilité de sélection d'un individu dépend de sa fitness relative à la fitness globale de la population (*tirage de la roulette dite de la sélection*). Ceci simule la pression adaptative que l'environnement exerce sur chaque sujet de la population.
6. Appliquer l'opérateur choisi sur les individus sélectionnés (ceci implique le choix aléatoire d'un site d'application pour le croisement et la mutation). On engendre ainsi de nouveaux génomes dit de nouvelle génération
7. Revenir au point 4 jusqu'à ce que le nombre d'individus de nouvelle génération soit suffisant.
8. Quand le nombre d'individus de nouvelle génération est suffisant, ajouter 1 au compteur de nombres de générations, si la limite choisie pour ce nombre est atteinte, terminer le processus, sinon revenir au point 3.

Après cette approche heuristique, donnons quelques détails plus quantitatifs sur l'application de cette méthode dans le cadre de l'optimisation numérique de paramètres.

Au lieu d'un exemple « jouet », considérons donc maintenant un exemple numérique simple mais plus réaliste : soit à maximiser la fonction $y = 2\pi r^3/3 + 2\pi r^2$ (qui sera notre fonction *objectif*) dans l'intervalle [2,4]. Un individu est alors une valeur réelle de r dans cet intervalle et nous ne considérerons que les individus dont les valeurs sont codées en binaire dans une chaîne de N bits (0000..000=2 et 1111..111=4). La chaîne b correspondant au nombre r est appelée chromosome de l'individu r . Codage (de r à b) et décodage (de b à r) sont donnés par les traductions d'un réel en binaire et réciproquement. Supposons que nous avons généré une population formée par cinq individus, chacun d'entre eux avec six gènes (64 valeurs codées entre 2 et 4, précision de 1/30ème):

011100 (Individu 1)

111101 (Individu 2)

100100 (Individu 3)

000011 (Individu 4)

011101 (Individu 5)

Décodés en réel dans l'intervalle [2,4] divisé en 64 intervalles, ces gènes nous fournissent les individus suivants (table 5.2) :

Table 5.2 : Valeur de chaque individu dans l'intervalle [2,4]

Evaluation individu 1	Evaluation individu 2	Evaluation individu 3	Evaluation individu 4	Evaluation individu 5
2,8889	3,9365	3,1429	2,0952	2,9206

Nous devons maintenant évaluer la fitness de chaque individu, puisque nous voulons optimiser la fonction objectif, notre critère peut être constitué par cette fonction (table 5.3) :

Table 5.3 : Fitness de chaque individu dans l'intervalle [2,4]

Fitness individu 1	Fitness individu 2	Fitness individu 3	Fitness individu 4	Fitness individu 5
102,9330	225,1246	127,0806	46,8480	105,7749

La *fitness* totale des cinq individus est 607,7611 et la meilleure performance est celle du *chromosome 2* ce qui correspond à la valeur de $r=3,9365$.

Passons maintenant à la reproduction qui va engendrer de nouveaux individus en fonction de la fitness des parents. Les *chromosomes* ont d'autant plus de chance d'être choisis que leur ratio de fitness relative = fitness/ fitness globale est grand. Le processus de sélection est basé sur l'utilisation d'une *roue de roulette*.. Le pourcentage de cette roulette qui correspond à un individu particulier est directement proportionnel à la fitness relative de cet individu. Pour notre exemple, nous avons donc, les résultats donnés à la figure 5.8:

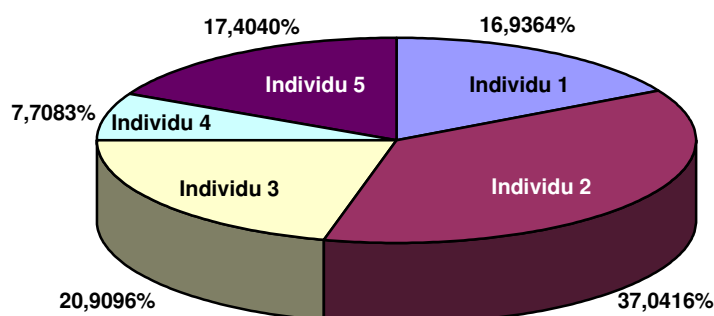


Figure 5.8: Roulette de la fitness relative pour chaque individu. Ces *chromosomes* ont les probabilités illustrées (pourcentages affichés) d'être sélectionnés pour chaque opération génétique (croisement, mutation, copie).

Nous choisissons d'abord une opération (*crossover*, *mutation* ou *copies*) en utilisant une roue de sélection d'opérateur (non illustrée) où chacun des trois opérateurs que nous considérons possède un secteur proportionnel à sa probabilité de sélection choisie comme paramètre extérieur. Nous utilisons alors la roue ci-dessus pour sélectionner le nombre d'individus « parents » nécessaires à l'application de l'opérateur choisi. En répétant ces deux opérations un bon nombre de fois, nous obtenons une nouvelle population avec laquelle l'algorithme répète la même procédure jusqu'à ce qu'une solution soit trouvée ou que le nombre d'itérations maximales soit atteint.

Si nous avons non pas une mais M grandeurs réelles (ici des variables r_1, \dots, r_M) à optimiser dans une fonction objectif $F(r_1, \dots, r_M)$, nous opérerions de même mais un chromosome serait fait de M gènes binaires concaténés et représentant chacun une des variables. Chacun de ces gènes pourrait avoir une longueur (nombre de bits) adaptée à la précision souhaitable pour la variable qu'il représente.

Pour notre application à la téléonomie, la méthode des algorithmes génétiques présente beaucoup d'avantages. Tout d'abord, notons qu'elle ne dépend ni de l'expression mathématique du critère de fitness ni de certaines de ses particularités (par exemple différentiabilité). Elle est donc bien adaptée à des travaux pendant lesquels ces fonctions objectifs seront souvent reformulées de façon très générale et en grande partie imprévisible.

Nous avons vu que ce serait le cas dans notre travail téléonomique puisque ses inconnues seront les critères.

Ensuite, remarquons que, vu son caractère global (travail avec un ensemble de solutions possibles) et la forme très générale de fonctions de fitness qu'elle admet, elle s'adapte très bien à des problèmes multicritères présentant des critères partiels contradictoires et aux fonctions présentant beaucoup de minimums locaux.

Remarquons également que le nombre de variables qu'elle peut traiter n'est pas limité par autre chose que des considérations pratiques de temps de calcul.

Enfin insistons sur le fait que, dans notre optique téléonomique, nous désirons le plus souvent caractériser non pas un point optimal mais des zones d'efficacité. L'algorithme génétique qui fait progresser une population vers des valeurs d'objectif de plus en plus hautes correspond donc très bien à notre démarche.

Cependant, la méthode AG est le plus souvent très lente, puisque elle doit générer des nouvelles populations dont elle doit ensuite évaluer chaque individu en calculant sa fonction objectif. Si la taille de la population et le nombre de générations à considérer sont grands et si la fonction objectif est lourde à calculer, le temps calcul peut très facilement devenir prohibitif ce qui peut rendre nécessaire l'emploi de méthodes de calcul parallèle en réseau (clusters).

Nous pouvons avoir aussi deux types de problèmes causés par la méthodologie elle-même :

1. L'apparition précoce dans une génération d'indice faible d'un « super individu » beaucoup plus efficace que ses congénères de même génération mais en fait beaucoup moins efficace que des individus non existants, situés loin de lui génétiquement et qui pourraient apparaître dans des générations ultérieures. Un tel individu occupera une section énorme de la roue de la vie et sera donc sélectionné

très souvent pour se reproduire. Peu à peu, toute la population lui deviendra similaire. La diversité du pool génétique se réduira alors fortement et ce pool réduit pourra exclure les solutions vraiment meilleures ; c'est le phénomène dit de « convergence prématurée ».

2. Si l'AG progresse vers une solution efficace autour de laquelle viennent se grouper tous les individus, les différences de *fitness* entre individus deviennent faibles. Les probabilités de sélection deviennent uniformes et le processus devient similaire à un processus purement aléatoire, l'AG ne peut plus progresser. C'est le phénomène dit d'« écrasement de l'échelle de fitness ».

Pour résumer, donnons quelques conclusions sur cette méthodologie des AG :

- Ils travaillent sur une population de points et non sur un seul point. Ils font évoluer cette population de génération en génération par un hasard dirigé de façon non aléatoire par la fitness globale.
- Ils utilisent seulement les valeurs de la fonction à optimiser, et non ses dérivées ou d'autres informations sur cette fonction.
- Ils sont heuristiques. L'application de l'algorithme *ne garantit pas* le succès de l'opération. Les fonctions à optimiser peuvent être très complexes et mal conditionnées et un pool génétique peut être très loin d'une solution acceptable. La recherche des conditions que doit avoir une fonction de fitness pour présenter un problème difficile pour les AG (deceptive problems) est d'ailleurs une des principales voies de recherche actuelle en théorie des AG. De même, une convergence trop rapide vers des maxima faibles peut stopper le processus évolutif.
- L'algorithme présenté ici est appelé généralement, « l'AG simple », il ne fait qu'effleurer le sujet. Il existe des centaines de variantes permettant d'aborder des problèmes divers en appliquant des opérateurs plus sophistiqués, des codages plus puissants et des procédures de remplacement de population plus proche de la réalité biologique.

Pour finaliser cette partie sur les AG, et tenant compte des observations précédentes, nous donnons une table comparative (table 5.4) entre les approches d'optimisation dites « classiques » et les AG. En règle générale, les AG peuvent être appliqués avec une efficacité raisonnable à quasi tous les problèmes d'optimisation, c'est à dire à toutes les formes de fonction objectif et c'est pourquoi nous les utiliserons. Toutefois, pour certaines classes de fonctions pour lesquelles existent des méthodes spécifiques, ils sont bien entendu moins puissants que les algorithmes spécialement adaptés à cette classe.

Table 5.4 : Comparaison entre les AG et les méthodes analytiques d'optimisation

Critère d'évaluation	Approche spécifique (analytique)	Approche Génétique
Rapidité	En générale bonne, dépendant de la solution	Très basse à moyenne
Performance	Dépend de la solution	Faible à moyenne
Compréhension du problème	Nécessaire	Pas nécessaire
Travail humain requis	Quelques minutes...ou quelques thèses	Quelques jours
Applicabilité	Basse : Beaucoup de problèmes n'ont pas d'expression mathématique acceptable par ce type de méthodes, ou elle ne peut pas être calculée ou il y a énormément de solutions.	Générale
Nature des pas intermédiaires	Ne sont pas des solutions (il faut souvent atteindre jusqu'à la fin des calculs pour en obtenir une)	Les pas intermédiaires sont des solutions (plus ou moins bonnes) du problème

Dans cette même optique de limitation de la portée des AG, rappelons qu'ils ne modélisent en rien la génétique ou l'évolution biologique. Ils ne font en effet qu'appliquer des principes similaires mais très simplifiés. Il faut les considérer comme une méthode « bio-mimétique » qui ne copie pas le vivant mais essaie simplement de s'en inspirer de loin pour inventer des stratégies techniques efficaces pour la résolution de problèmes.

Enfin, pour introduire la section suivante, notons que le codage en binaire des paramètres à optimiser introduit une perte d'information parfois assez forte, il est par exemple impossible de tenir compte d'une certaine continuité dans les fonctions objectifs à valeurs et variables réelles. Cette continuité est fréquemment présente au moins dans certains sous espaces de l'espace des paramètres lorsque les critères utilisent des variables réelles et sont exprimés mathématiquement. Afin d'en tenir compte, certains auteurs ont introduit une méthode évolutive inspirée des AG mais utilisant des opérateurs génétiques agissant

directement sur des réels. Nos fonctions et paramètres téléonomiques rentreront souvent dans ce cadre et cette méthode dite d'évolution différentielle est donc bien adaptée à certains de nos besoins. Nous allons maintenant l'étudier.

5.2.2 EVOLUTION DIFFERENTIELLE

L'algorithme d'évolution différentielle (ED) est un algorithme évolutif beaucoup plus récent que les AG. Bien que conservant les idées générales des AG (sélection dans une population, opérateurs de changement des candidats, fitness, recherche globale), l'ED s'écarte encore un peu plus des principes de la génétique en abandonnant le codage génotype - phénotype et en faisant varier directement les paramètres réels proches du phénotype. L'ED est donc valide pour tout type de fonction objectif à valeurs réelles et peut tenir compte des propriétés mathématiques générales de ces fonctions. Ces caractéristiques, font de l'ED un « cousin » direct des AG dont elle garde aussi la terminologie et la structure algorithmique globale.

Tout comme les AG, l'ED présente les caractéristiques suivantes :

1. Elle est très robuste et peut résoudre des problèmes très compliqués (très non linéaires, multi-modaux, bruités, de haute dimension) car elle n'utilise que les évaluations de la fonction objectif et génère un ensemble de solutions possibles dans le sous espace paramétrique considéré.
2. C'est un algorithme parallèle.

Par rapport aux AG, les avantages de l'ED sont les suivants [*Corne et al.*, 1999] :

1. L'ED est efficiente numériquement, car son nombre d'opérations est donné par $O(n)$ et ne comporte pas de multiplication de matrices
2. L'ED utilise un schème de mutation auto référentiel se limitant à des combinaisons de mutations déjà présentes dans la population.
3. L'ED utilise directement les valeurs réelles des variables et non leurs codes binaires. Il n'a donc pas besoin de codage et peut utiliser des propriétés mathématiques générales des fonctions à valeurs réelles.

Le point 3 ci-dessus est très important pour notre application. En effet, si nous nous souvenons du diagramme des opérations de l'optimisation téléonomique, montré au chapitre 4, nous voyons qu'il présente des allers-retours entre l'algorithme d'optimisation et la simulation que nous devons réaliser pour pouvoir optimiser. Notre fonction objectif est dynamique et elle change par rapport au temps. Les variables optimisées et celles qui seront utilisées dans la fonction objectif doivent donc être introduites constamment dans la simulation ou dans la fonction objectif. L'ED nous permet d'éliminer le codage et décodage de chaque population dans des chaînes *binaires* pour simuler le modèle et évaluer l'objectif. L'avantage essentiel de l'ED est de pouvoir tenir compte des propriétés mathématiques des fonctions à valeurs réelles.

5.2.2.1 LES PRINCIPES DE L'ED

Comme nous l'avons dit, l'ED n'utilise pas de chaînes binaires, et donc la notion de « gène » est dégénérée puisque le génotype est maintenant une suite de paramètres réels et est donc devenu identique au phénotype. En revanche, tout comme l'AG, l'ED utilise une succession de générations définies par des opérations de mutation et de recombinaison de réels et donc possède des notions d'« enfants » et de « parents ». L'algorithme d'ED engendre au hasard une population initiale $P_{G=0}$ (indice des générations $G=0$) de vecteurs $\bar{x}_{i,G} = x_{j,i,G}$ de la façon suivante :

$$P_G = \{\bar{x}_{1,G}, \bar{x}_{2,G}, \dots, \bar{x}_{i,G}, \dots, \bar{x}_{NP,G}\}, \quad \bar{x}_{i,G} = x_{j,i,G}$$

$$x_{j,i,G=0} = x_j^{(lo)} + rand_j[0,1] \cdot (x_j^{(hi)} - x_j^{(lo)}) \quad (5.1)$$

pour $i = 1, 2, \dots, NP$, $NP \geq 4$, $j = 1, 2, \dots, D$

Les dimensions de la population sont $(NP \times D)$, où NP =taille de la population et D =nombre d'inconnues. Le terme $rand_j[0,1]$ représente une variable aléatoire distribuée uniformément dans l'intervalle $[0,1]$. Les indices supérieurs *hi* et *lo* dénotent les limites supérieures et inférieures de chaque variable.

Après cette initialisation, la population va engendrer de nouvelles générations ($G=1,2,\dots,G_{max}$) par mutation, recombinaison (*crossover*) et sélection. L'ED emploie des opérateurs spécifiques de mutation et de recombinaison pour créer à partir d'un vecteur « parent » ($x_{j,i,G}$) et d'un vecteur « muté » ($v_{j,i,G+1}$) (voir équation 5.2), un vecteur d'essai ($u_{j,i,G+1}$) (voir équation 5.3) et utilise un schéma particulier basé sur la différence de deux paires d'objets sélectionnés aléatoirement pour diriger sa méthode de mutation.

L'idée cruciale de l'ED est donc la méthode de génération des vecteurs d'essai. L'algorithme d'ED génère des nouveaux vecteurs de paramètres en ajoutant la différence pondérée entre deux membres de la population à un troisième individu. Ceci est l'opérateur de mutation. L'ED se caractérise par trois paramètres globaux: la taille de la population (NP), l'amplification du différentiel de variation (F) et la constante de *crossover* (CR) qui doivent être établis par l'utilisateur. Si les résultats de l'évaluation du vecteur d'essai dans la fonction objectif sont satisfaisants, le nouveau vecteur ou « individu » remplacera le vecteur avec lequel il a été comparé.

Chaque vecteur muté est engendré par l'équation suivante :

$$v_{j,i,G+1} = x_{j,r3,G} + F \cdot (x_{j,r1,G} - x_{j,r2,G}) \quad (5.2)$$

Où $i=1,2,\dots,NP$ et les indices aléatoires $r1,r2,r3 \in [1,2,\dots,NP]$ sont mutuellement différents et différents de l'index i .

Comme dans les autres algorithmes évolutifs, l'opérateur de *crossover* est utilisé pour augmenter la diversité de la population. Il combine le vecteur muté obtenu précédemment avec le vecteur $x_{j,i,G} = x_{1,i,G}, x_{2,i,G}, \dots, x_{d,i,G}$ pour obtenir le vecteur d'essai $u_{j,i,G+1}$ selon l'équation suivante :

$$u_{j,i,G+1} = \begin{cases} v_{j,i,G+1} & \text{Si } (randb(j) \leq CR) \text{ ou } j = rnbr(i) & j=1,2,\dots,D \\ x_{j,i,G} & \text{Si } (randb(j) > CR) \text{ and } j \neq rnbr(i) & i=1,2,\dots,NP \end{cases} \quad (5.3)$$

Dans ce cas là, $randb(j) \in [0,1]$ est l'évaluation j -èsime d'un générateur aléatoire. $CR \in [0,1]$ est le paramètre de *crossover*. Finalement, $rnbr(i) \in [1,2,\dots,D]$ est un index choisi aléatoirement. Pour illustrer ce processus, la figure 5.9 donne un schéma du *crossover* avec un exemple simplifié à 7 paramètres.

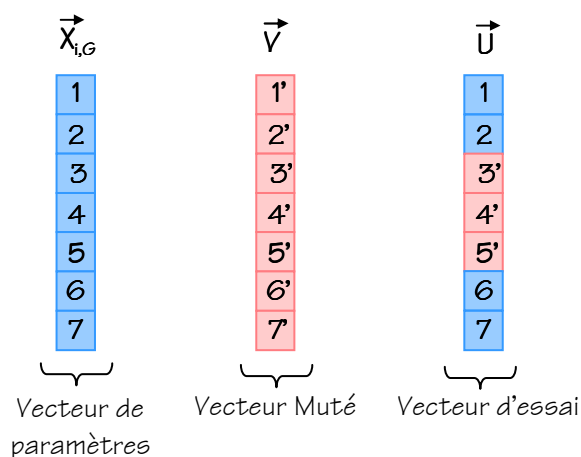


Figure 5.9 : Processus de *crossover* : Nous montrons les vecteurs $x_{j,i,G}$ ($\vec{X}_{i,G}$), $v_{j,i,G+1}$ (\vec{V}) et $u_{j,i,G+1}$ (\vec{U}) pour un *crossover* entre les paramètres (3,4,5) et (3', 4', 5') des vecteurs $\vec{X}_{i,G}$ et \vec{V}

Comme nous l'avons dit auparavant, la taille de la population (NP), le différentiel de variation (F) et la constante de *crossover* (CR) sont des paramètres de l'algorithme qui doivent être fixés par l'utilisateur. Augmenter CR donne des valeurs du vecteur « enfant » $u_{j,i,G+1}$ plus similaires au vecteur muté $v_{j,i,G+1}$ et la vitesse de convergence de l'algorithme est donc augmentée. Augmenter F ou NP améliore les capacités de recherche de l'algorithme qui explore une zone plus vaste de l'espace de recherche. Les trois paramètres CR , F et NP sont maintenus constants pendant l'optimisation.

L'opérateur de sélection compare seulement la valeur de la fonction objectif des deux vecteurs en compétition et le meilleur individu est sélectionné pour la population de la prochaine itération.

Il est important de voir que même lorsque CR est égal à zéro, le *crossover* assure que les vecteurs « parents » et « enfants » sont différents pour au moins un paramètre (voir équation 5.3).

Donc, nous pouvons résumer l'algorithme d'évolution différentielle de la façon suivante (figure 5.10)

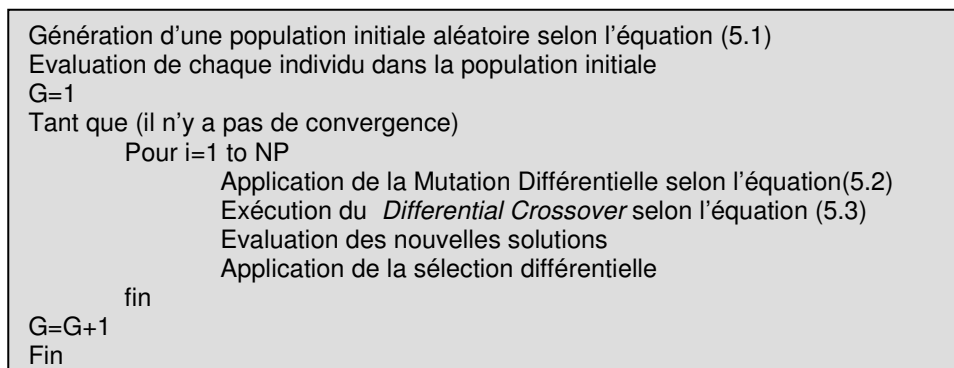


Figure 5.10 : Algorithme d'Evolution Différentielle

Pour en finir avec cette partie introductive à l'algorithme ED, nous donnons à la figure 5.11 un diagramme de fonctionnement de l'algorithme ED :

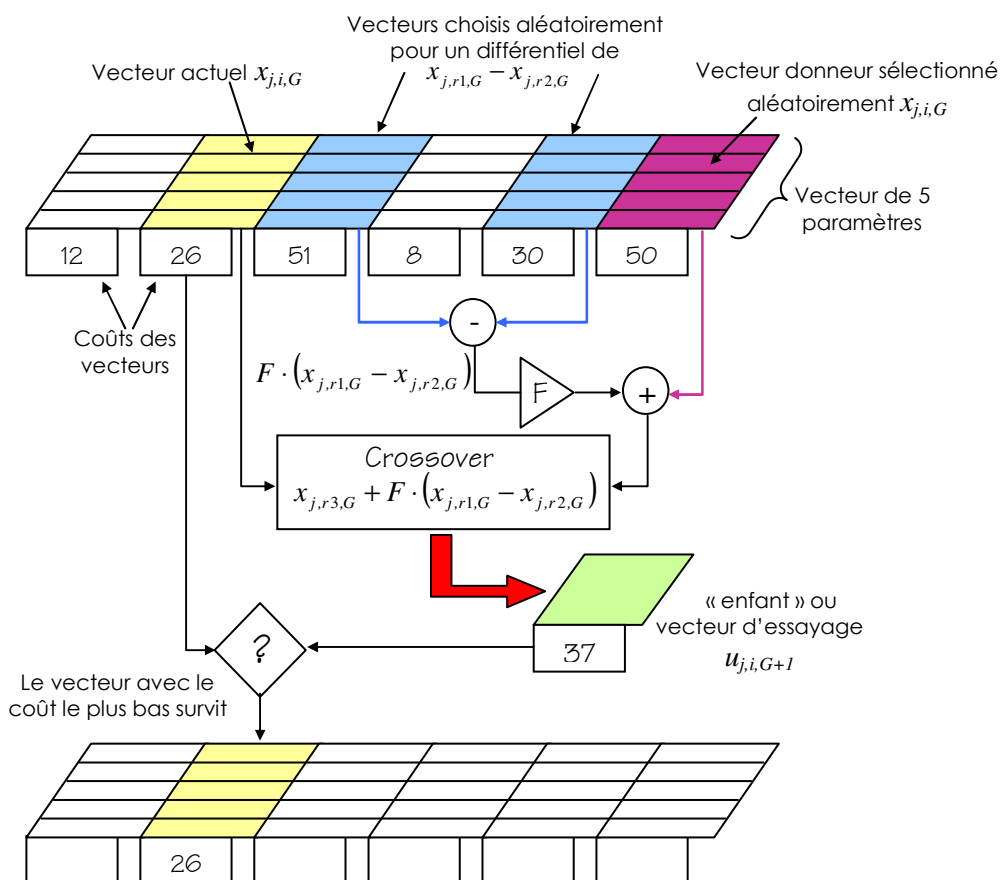


Figure 5.11 : Schéma de fonctionnement de l'algorithme ED de base

5.3 UNE METHODE D'OPTIMISATION HYBRIDE ENTRE AG ET ED ET LE PROBLEME D'OPTIMISATION PROPOSE

5.3.1 METHODE D'OPTIMISATION HYBRIDE

Les deux méthodes que nous venons de voir ont chacune des caractéristiques séduisantes.

La méthode des AG est bien connue et a fait ses preuves. De plus, malgré sa simplicité, elle reproduit les grandes caractéristiques de l'évolution naturelle et de la sélection et elle travaille directement avec des notions de « gène » et de « chromosome » certes très simplistes mais qui sont néanmoins à la base du mécanisme de sélection naturelle et qui correspondent donc assez bien avec la nature biologique de notre problème pour lequel ce n'est pas seulement la solution optimale qui nous intéresse mais aussi les solutions intermédiaires et le chemin parcouru par cette « évolution artificielle ».

Cependant, l'AG est lent suite à ses nombreux codages et décodages et il ne profite pas de la nature mathématique des fonctions à optimiser

L'ED utilise une approche plus nouvelle et est moins testée. Toutefois, elle travaille directement avec des variables réelles ce qui élimine les défauts de l'AG et, dans de nombreux cas, elle semble assez robuste pour attaquer des fonctions objectifs très complexes [Corne et al., 1999].

Dans un premier temps, nous avons donc envisagé de préférer l'ED à l'AG. Cependant, un examen plus attentif de l'ED nous suggéra une remarque qui nous parait fondamentale. L'ED n'utilise pas le processus de *sélection (roulette)* pour donner plus de *chances* d'être choisis aux individus les plus aptes. Il ne permet pas non plus aux moins efficaces de participer un peu à la reproduction. Sans ce processus de sélection à probabilité pondérée, il n'y a dans l'ED aucune analogie avec le processus de création de nouveauté

évolutive qui nous paraît essentiel pour toute méthode réellement basée sur le Darwinisme ce qui, dans notre cadre biologique est bien entendu fondamental.

Même si les AG ne sont que des techniques artificielles qui imitent en quelque sorte le processus de sélection naturelle, ils sont les plus proches en orientation et formulation de ce que nous cherchons. Nous ne pouvons, donc, les négliger complètement

Nous avons donc décidé d'essayer de garder l'esprit des AG et de profiter des avantages de l'ED en mettant au point une méthode originale, hybride entre AG et ED. Notre algorithme utilise le schéma de *mutation* et de *crossover* de l'ED mais en y ajoutant une *roulette* qui simule la pression probabiliste de l'environnement sur la population d'individus que nous allons générer.

La description générale de notre algorithme hybride est donnée à la Fig 5.12:

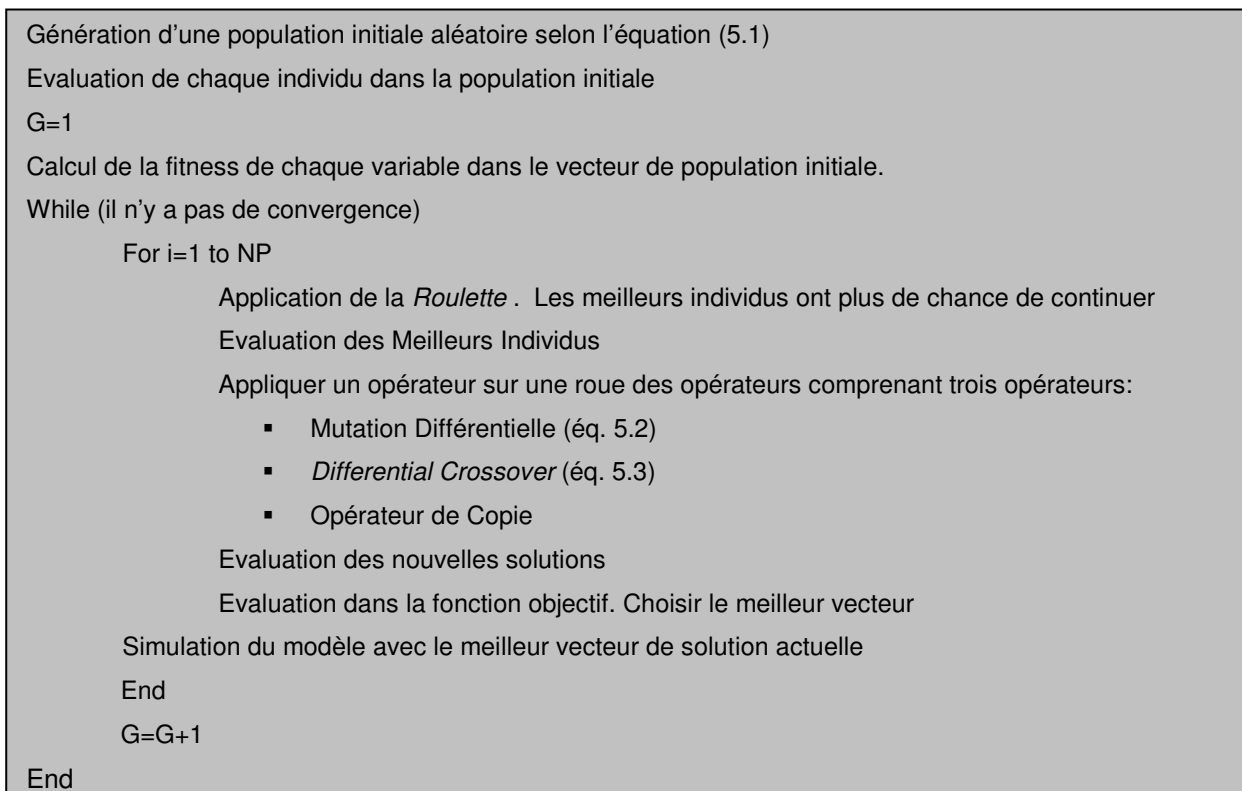


Figure 5.12 : Algorithme Général de la Méthode Hybride.

L'algorithme complet ne sera pas décrit ici, il est détaillé dans l'Appendice C. Donnons simplement deux détails :

- Le mécanisme de sélection est un algorithme de roulette standard [Linsfield et Penny, 1995] qui émule la pression de l'environnement sur chaque individu
- Nous avons aussi ajouté une opération de copie qui n'existait pas dans l'algorithme original pour le faire ressembler encore plus aux AG et lui permettre de conserver certains individus.

Remarquons que notre méthode est très souple: elle peut être modifiée à n'importe quel endroit de l'algorithme. Nous pouvons utiliser le schéma de population initiale proposé par l'ED ou engendrer une population initiale complètement au hasard. Nous pouvons ajouter des opérateurs tel que la copie ou d'autres plus sophistiqués (crossover multiples, opérateurs spécifiques à une classe de problèmes). Nous pouvons modifier les schémas de mutation et de recombinaison. Nous pourrions aussi utiliser une méthode binaire pour la mutation et rester avec des variables réelles pour la recombinaison ou la copie, ou vice-versa. Enfin, dans des problèmes possédant des paramètres réels et des paramètres entiers, nous pourrions utiliser un AG pour les entiers et notre ED pour les réels. Le plus important à nos yeux, c'est de respecter le « processus » de sélection naturelle à travers une *roulette*. Nous n'avons fait qu'effleurer le sujet et toute cette recherche est à faire. Les opérateurs adéquats pourront être modifiés ou inventés, car il n'y a pas de stratégie spécifique par rapport aux opérations entre les variables ou entre individus. Même si l'algorithme d'ED a prouvé son efficacité tel qu'il est [Corne et al., 1999], nous espérons que nos modifications, préservant toujours une logique évolutive, l'amélioreront significativement.

Nous proposons une méthode très générale qui reste simplifiée par rapport à la manipulation des variables et qui garde l'esprit des AG. Idéalement, cette méthode peut être combinée à des algorithmes du type *gradient conjugué* ou à des algorithmes où la dérivée est calculée numériquement. Il suffit pour cela de définir des opérateurs implémentant ces méthodes et de permettre leur choix dans une roue des opérateurs. Dans des problèmes d'optimisation pondérant plusieurs critères partiels, notre méthode peut aussi optimiser les poids des variables, en les adaptant à fur et à mesure que l'algorithme avance.

5.3.2 NOTRE PROBLEME D'OPTIMISATION

Ayant maintenant défini notre méthode il nous reste à préciser le problème d'optimisation que nous avons utilisé pour cette étude.

5.3.2.1 LE MODELE

Les simulations du modèle que nous avons présenté dans les chapitres deux et trois ont été faites dans le logiciel 20-Sim[®]. Etant d'accès restreint, ce logiciel ne se prête pas très bien à la programmation de nouvelles méthodes d'optimisation basées sur une population. Notre algorithme hybride a donc été implémenté en MATLAB[®] et nous avons du traduire notre modèle pour l'adapter à ce logiciel.

Pour cette raison, le modèle général utilisé a été traduit en Simulink[®] qui est un des outils classiques de l'ingénieur et possède toute la versatilité nécessaire. Toutefois, à l'inverse des bond graphs, Simulink étant basé sur les diagrammes « bloc » ne reproduit pas la structure physique d'un modèle mais bien sa structure mathématique. On peut se rapprocher un peu de la structure physique par une modularisation adéquate mais, par suite d'insuffisance de connectivité, les résultats restent très confus et le modèle peut se comprendre beaucoup plus clairement en 20-Sim[®].

Dans cette étude initiale, nous avons essayé d'être simple et, vu les temps de calcul très long auxquels nous nous attendons, nous avons choisi d'optimiser le modèle élémentaire du chapitre 2 (voir Appendice B). En effet le modèle du chapitre 3 est beaucoup plus lourd à simuler et moins robuste numériquement lorsque l'on en varie les paramètres. De plus, il nécessite un pas d'intégration beaucoup plus petit. Enfin, les contraintes d'intervalles de validité sur ses paramètres sont plus serrées. Le modèle élémentaire fut donc traduit en Simulink et le diagramme bloc résultant est donné à la figure 5.13.

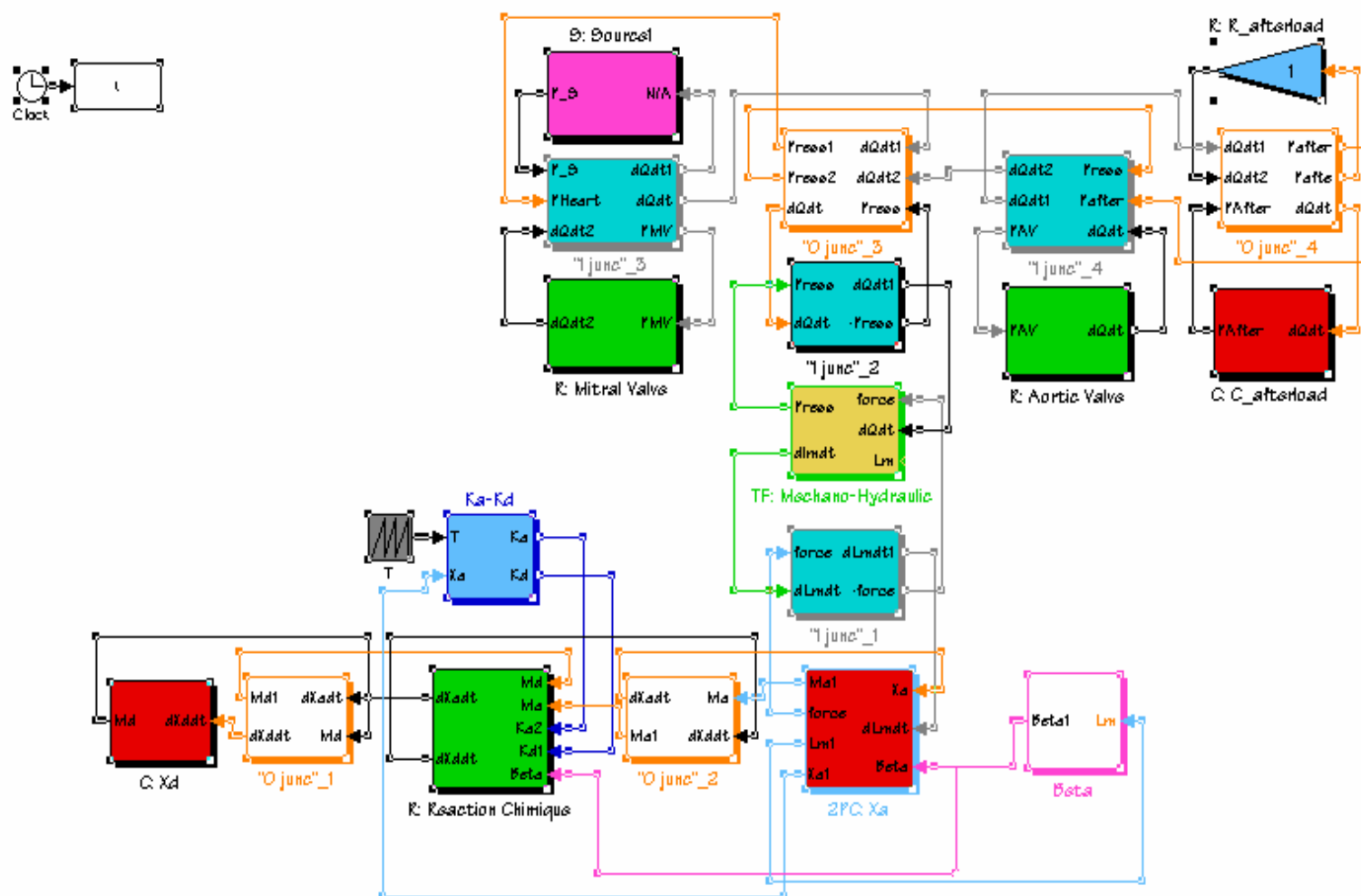


Figure 5.13 : Modèle Simulink à Optimiser

Les liens qui entrent ou sortent de chaque boîte représentent les signaux et les liens d'effort et de flux du bond graph du chapitre 2. Malgré nos efforts pour nous rapprocher autant que possible de la structure du bond graph, la structure graphique des BG est beaucoup plus synthétique, car dans un seul lien, par le biais de la causalité, nous pouvons exprimer quelles variables sont calculées dans chaque élément et quelles sont les données qui entrent dans chaque élément.

Détaillons maintenant les divers blocs.

Les jonctions « 0 » du bond graph sont représentées par des blocs blancs avec un contour orange. Ces jonctions sont identifiées en utilisant un code simple : par exemple « 0_junc_1 » (à gauche, en bas), où le numéro 1 indique l'indice (numéro) de la jonction.

Les jonctions « 1 » sont représentées par les petits blocs bleus avec un contour gris. Ils sont identifiés par un code similaire à celui des jonctions 0 (ex : « 1_junc_1 »).

Les blocs représentant les éléments capacitifs sont identifiés en rouge et il y en a trois : le premier (à gauche, en bas), stocke les ponts détachés. le deuxième fait la conversion chémo-mécanique des ponts attachés en force musculaire (« 2PC_Xa »). Le troisième est un élément capacitif normal, qui correspond à la capacité aortique (à droite, en haut).

Les éléments résistifs sont de différentes sortes. Les blocs verts représentent des éléments résistifs non conventionnels (qui ne peuvent pas être représentés avec des gains) : les deux valves (mitrale et aortique) (en haut), et la réaction chimique (en bas). La résistance périphérique est représentée avec un bloc à pourtour bleu (à droite, en haut).

Le transformateur mécano - hydraulique est représenté par un bloc jaune et la source d'entrée par un bloc mauve. Enfin, les signaux sont représentés par des blocs spéciaux : les constantes cinétiques (temporellement variables) de la réaction chimique, nommées « Ka_Kd » et le signal « Beta » du couplage chémo-mécanique.

5.3.2.2 LES PARAMETRES A OPTIMISER

Idéalement nous devrions optimiser quasi tous les paramètres mais, dans cet essai, nous allons nous focaliser sur deux paramètres importants: La durée du battement (T_{base}) et la valeur de la pente maximale d'activation (E_{max}). Comme l'ont montré les essais de simulation présentés au chapitre 2, ces deux paramètres vont nous permettre d'obtenir des variations importantes dans les courbes caractéristiques du cycle cardiaque, et nous devons faire en sorte que ces variations soient prises en compte dans la fonction objectif que nous allons maintenant définir.

5.3.2.3 LA FONCTION OBJECTIF

Pour obtenir cette fonction, nous ne nous baserons pas sur des données expérimentales. Nous n'utiliserons que notre intuition biologique sur ce que pourrait être un « bon » ventricule gauche. Utilisant une approche de « Génie Industriel », nous allons donc définir notre cahier des charges fonctionnels, un ensemble de fonctions objectifs qui vont caractériser l'efficacité de notre système.

Nous optimiserons ensuite les paramètres choisis de notre modèle par rapport à ces fonctions objectifs hypothétiques et enfin nous comparerons nos paramètres optimisés avec ceux déterminés précédemment. Nous comparerons également la dynamique du modèle optimisé avec celle du modèle du chapitre 2 et avec des données expérimentales. Si toutes ces comparaisons sont bonnes, c'est que nous sommes sur la bonne voie : nos fonctions objectifs nous donnent un peu d'information sur l'efficacité (*fitness*) évolutive. Dans le cas contraire, nous modifierons ces objectifs et nous répéterons la procédure⁵, espérant en fin de recherche obtenir une bonne approximation de l'efficacité évolutive utilisable pour des études de physiologie comparative et pour la discussion de certaines anomalies et pathologies.

⁵ Comme nous l'avons expliqué auparavant, dans cette thèse, nous ne ferons qu'aborder la première itération de ce processus dont la continuation, espérons le, fera l'objet d'une partie de nos travaux futurs.

L'hypothèse sur la fonction objectif est donc le point crucial de cette étude. Il ne suffit pas que la dynamique du modèle optimal s'approche de la réalité, il faut également que les contraintes utilisées soient plausibles⁶. Pour nous aider à formuler notre objectif, nous pouvons appliquer le principe de *Rashevsky* de « Design Biologique Adéquat » qui met en exergue les trois qualités de base d'un système biologique : Adaptation à sa tâche de base, Efficacité et Aadaptabilité à une grande gamme de fonctionnement.

Ces trois qualités déterminent un nombre infini de formulations détaillées et de mécanismes possibles. Cependant, nous devons les traduire dans un certain nombre de critères mathématiques susceptibles d'être utilisés pour évaluer notre fonction objectif caractérisant l'efficacité cardiaque. Pour notre problème d'optimisation cardiaque, « être adapté à sa tâche de base » peut impliquer par exemple la notion de pompage correct afin d'envoyer le sang vers toutes les parties du corps ? Cela doit également être réalisé avec une certaine robustesse, car le cœur doit être fiable sous des conditions physiologiques différentes. Nous pourrions caractériser « l'efficacité » en supposant que le ventricule est capable d'opérer correctement avec une dépense d'énergie minimale, ou, avec une basse consommation d'oxygène. Finalement, par « adaptabilité », nous pourrions signifier que le ventricule doit être capable d'opérer sous des conditions variées en continuant à satisfaire approximativement les conditions précédentes par exemple dans d'autres conditions de contractilité, de demande en débit et en pression, de post et pré-charge.

Ces exemples ne sont pas exhaustifs, mais ils donnent une idée de la complexité de la définition de la fonction objectif. Nous inspirant des caractéristiques que nous venons de décrire qualitativement, nous avons défini notre critère d'efficacité en termes mathématiques par cinq fonctions de coût qui représentent ces critères. Pour éviter de commencer avec un problème multicritère, dans notre approche nous avons pondéré ces critères et nous proposons donc pour commencer la fonction objectif suivante :

⁶ Un pré-requis à toute étude téléonomique sur les paramètres d'un modèle est bien entendu la plausibilité du modèle lui-même. Il faut que nous puissions être sur que, dans son espace paramétrique, il existe au moins un point donnant des performances dynamiques et des valeurs de paramètres plausibles du point de vue physiologique. C'est bien pour cela que nous avons élaboré et testé le modèle du chapitre 2. Nous pensons en effet que les modèles de ventricule existant avant notre travail étaient soit trop simples et trop phénoménologiques, soit trop compliqués pour donner lieu à une étude téléonomique significative.

$$\begin{aligned} \min(J) = w_1(SV_{ref} - SV)^2 + w_2(P_{max_ref} - P_{max})^2 + w_3(E_{max}) + w_4(Max.Vol) \\ + w_5(Xbridges_{cycling})^2 \end{aligned} \quad (5.4)$$

Où J est la fonction objectif qui dépend des paramètres $Tbase$ et E_{max} .

Le premier terme de l'équation (5.4) mesure la différence entre le volume éjecté (connu aussi sous le nom de *Stroke Volume*, SV) et un volume de référence (SV_{ref}) que notre ventricule doit être capable de fournir dans des conditions normales. Ceci est un terme qui implique la notion de pompage (ou débit) correct pour des besoins de base. Il est important de rappeler que le volume d'éjection est l'une des variables les plus importantes dans la description et le contrôle des phénomènes cardiaques.

Le deuxième terme mesure la différence entre la pression maximale (P_{max}) que fournit notre modèle et une pression de référence (P_{max_ref}). Ce terme implique comme auparavant un pompage correct mais cette fois en pression, ce qui est important pour assurer une perfusion adéquate dans les circulations coronaires et cérébrales. Cette pression est d'ailleurs la principale variable de contrôle utilisée par notre système nerveux central pour assurer un fonctionnement satisfaisant à la boucle cardio-vasculaire (réflexe baro-récepteur).

Le troisième terme pénalise une raideur trop élevée (E_{max}). Ce terme tient compte des aspects d'efficacité (l'obtention d'une grande raideur musculaire active a un coût métabolique élevé) et d'adaptabilité (si la raideur de base est très élevée, elle ne peut plus être augmentée sensiblement par un réflexe de contrôle nerveux ou une stimulation hormonale lorsque les besoins en contractilité augmentent, par exemple à l'exercice).

Le quatrième terme pénalise la taille du ventricule ($Max.Vol$) pour éviter de perdre trop de place dans le thorax au détriment des poumons ou avoir besoin d'une trop grande quantité de sang pour le remplir (ce qui compte c'est le débit, pas le volume cardiaque, la synthèse du sang a un coût métabolique élevé). Ce terme assure également que la masse musculaire du ventricule n'est pas trop grande ce qui diminue le coût métabolique de sa

fabrication et de son entretien. Donc ce quatrième terme est lié directement à l'efficacité et à l'adaptabilité.

Enfin, le cinquième terme nous donne une mesure de la quantité d'énergie dépensée pour le cycle cardiaque car pour chaque cycle de ponts croisés (*X-bridges_{cycling}*) l'organisme consomme une molécule d'ATP fourni par la nourriture et par la consommation d'oxygène. Cette quantité est donc à minimiser pour obtenir des rendements élevés et parce que l'organisme doit, avec des ressources limitées, satisfaire des myriades d'autres besoins.

Nous donnons à la figure 5.14 une représentation graphique de la plupart des composantes de la fonction objectif. Il est apparent que ces composantes doivent déterminer une région du plan pression - volume fournissant une boucle plausible. Seul le cycle des ponts croisés (cinquième terme) échappe à cette figure.

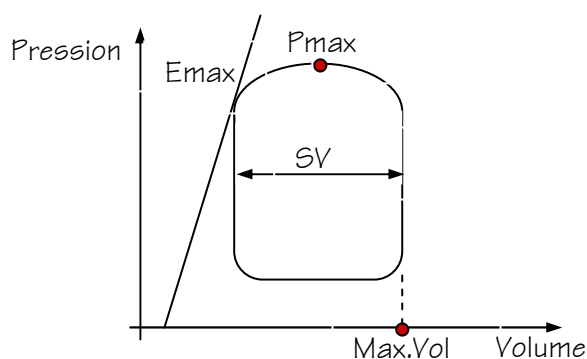


Figure 5.14 : Représentation graphique des quatre premières composantes de la fonction objectif.

Dans le chapitre précédent, nous avons montré plusieurs formes de fonctions objectif d'optimisation cardiaque utilisées par divers auteurs. Notre fonction objectif est assez similaire à la fonction objectif de Livnat et Yamashiro [Livnat et Yamashiro, 1981] (section 4.2.4). Le travail de ces auteurs tenait compte de certains aspects de la dynamique ventriculaire caractérisée surtout au niveau mécanique. En effet, les critères qu'ils voulaient optimiser étaient le travail interne ou tension des parois ventriculaires, l'état inotropique du cœur (ou index de contractilité), le travail cardiaque, le rythme cardiaque et le métabolisme basal. Ils avaient donc une optique essentiellement mécanique qui resurgit dans notre

approche bien que celle ci soit basée sur les critères du « Design Biologique Adéquat ». Notre vision nous donne des arguments différents puisque elle est basée sur des hypothèses de performance générales et non pas exclusivement sur des critères mécaniques. Elle résulte toutefois en un critère final comparable :

- Nous tenons compte de la contractilité cardiaque à travers le terme de E_{max}
- Notre problème d'optimisation doit minimiser indirectement la consommation d'oxygène avec le terme des $Xbridg_{cycling}$ et est donc lié au métabolisme basal.
- Nous tenons compte d'un pompage correcte avec les termes $(SV-SV_{ref})$ et $(Max.Vol)$ et $(P_{max}-P_{max_{ref}})$. Ceci est lié au travail mécanique et à la tension des parois ventriculaires, car dans notre modèle, un transformateur géométrique mécano-hydraulique fournit une relation directe entre la pression et la tension ventriculaire utilisée par Livnat et Yamashiro.

Il est intéressant de voir que deux visions différentes de l'efficacité résultent en des indices similaires. Nous sommes conscients de la simplicité de notre fonction objectif, est nous nous rendons compte qu'elle devra être améliorée. Rappelons que ce chapitre ne donne qu'une introduction au problème et à sa méthode d'approche.

5.3.2.4 LES COEFFICIENTS DE PONDERATION DE L'OBJECTIF

Nous devons aussi estimer les *coefficients de pondération* (w_1 à w_5) de l'équation (5.4) en faisant des hypothèses de travail appropriées⁷. En général, pour optimiser un critère $J(P)$ où P représente l'ensemble des paramètres à optimiser, nous pouvons écrire :

$$J(P) = \sum_1^K w_K F_K(P) \quad (5.5)$$

⁷ Pour adopter un langage imagé, ces poids expriment l'importance attachée par l'évolution à un gain de 1 % sur chaque critère. Ceux-ci ont des unités et des ordres de grandeur différents et nous n'avons aucune idée de leur importance relative. Ces poids sont donc en général inconnus et nous devons les obtenir par des hypothèses aussi simples que possible. Nous aimerions aussi en faire des variables à optimiser ou, à tout le moins, les évaluer progressivement au cours du processus d'optimisation.

Pour définir ces poids, commençons par remarquer que, habituellement, il est possible de formuler des considérations assez simples conduisant à borner chaque composant de P dans un intervalle de variation naturelle. Nous appellerons « domaine plausible » Dpl la région de l'espace paramétrique formée par l'union de ces intervalles admissibles pour chaque composant de P . Nous choisirons une grille G dans le domaine Dpl avec des pas sur chaque variable permettant d'approcher d'une manière grossière⁸ chaque $F_k(P)$ par ses valeurs dans la grille.

En calculant $F_k(P)$ dans G , et en appelant $F_{k,m}$ et $F_{k,M}$ respectivement les valeurs minimum et maximum de $F_k(P)$ dans G , nous pouvons définir les poids de la façon suivante [LeFèvre, 1983] :

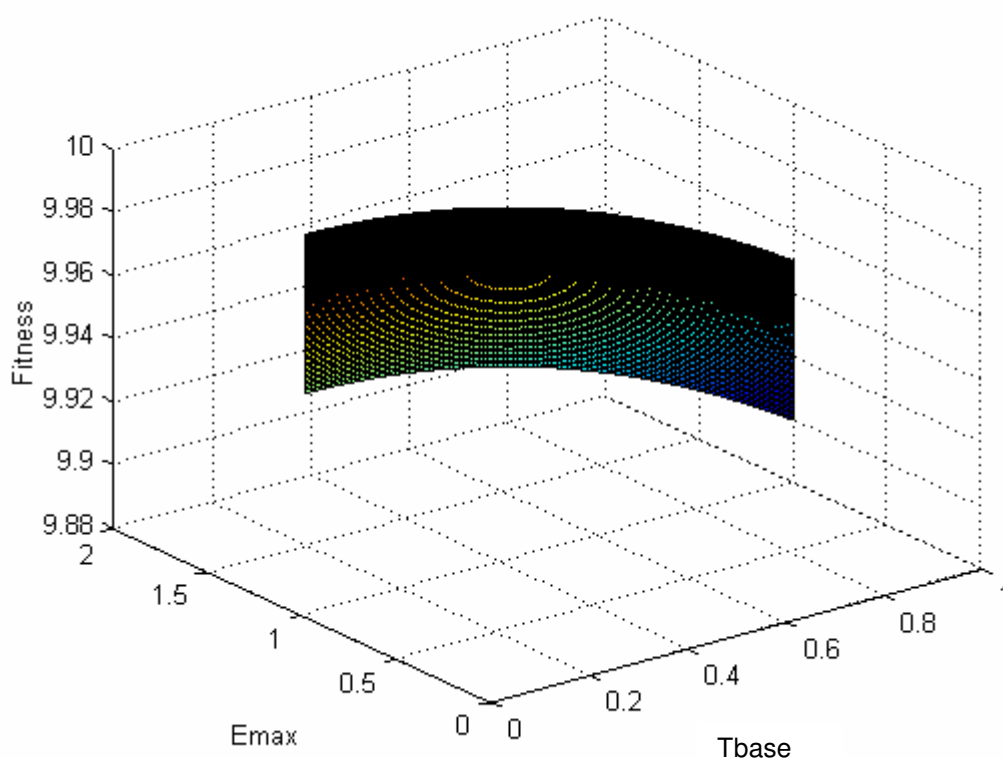


Figure 5.15 : Exemple du Dpl pour une fonction à deux paramètres (que nous avons appelé T_{base} et E_{max}) à optimiser : Il faut établir un certain domaine de validité des paramètres en regardant les valeurs acceptables de $Fitness$ pour établir les coefficients de pondération.

La grille ne doit pas être trop fine, sinon, l'optimisation est remplacée par une recherche exhaustive.

⁸ Il est important que cette grille soit aussi grossière que possible, sinon, il faut calculer l'objectif à tellement de points dans Dpl que le problème d'optimisation perd son sens.

$$w_K = \frac{1}{F_{k,M} - F_{k,m}} \quad (5.5)$$

Nous pouvons alors normaliser $F(P)$ en écrivant l'équation (5.3) comme suit :

$$J_N(P) = \frac{1}{K} \sum_1^K (F_K(P) - F_{K,m}) / (F_{K,M} - F_{K,m}) \quad (5.6)$$

De cette manière, un coût égal est payé pour un pourcent (1%) d'incrément de chaque $F_k(P)$ dans son domaine plausible ($F_{k,M} - F_{k,m}$).

Ce choix des poids n'est évidemment rien d'autre qu'une hypothèse de travail supplémentaire. Il dépend du Dpl choisi et les facteurs de cette normalisation sont assez grossiers. En plus quelques F_k peuvent être sur dimensionnés par l'équation (5.5). Cependant, LeFèvre l'a utilisé avec succès dans une étude téléonomique du poumon [LeFèvre, 1983] et nous avons jugé intéressant de l'employer car il est facile à implémenter.

5.4 LES PREMIERS RESULTATS DE L'OPTIMISATION

Même avec toutes les simplifications introduites, l'algorithme d'optimisation complet reste assez lourd, surtout à cause de la nécessité de simuler une population de modèles et de réaliser cela à chaque génération. Dans cette section finale, nous allons présenter quelques résultats d'optimisation pour quelques itérations. Nous montrerons l'écran de MATLAB et la progression des paramètres par rapport à chaque itération (figure 5.16). Les résultats finaux des paramètres seront donnés dans la table 5.5 ainsi que les simulations avec les paramètres optimisés.

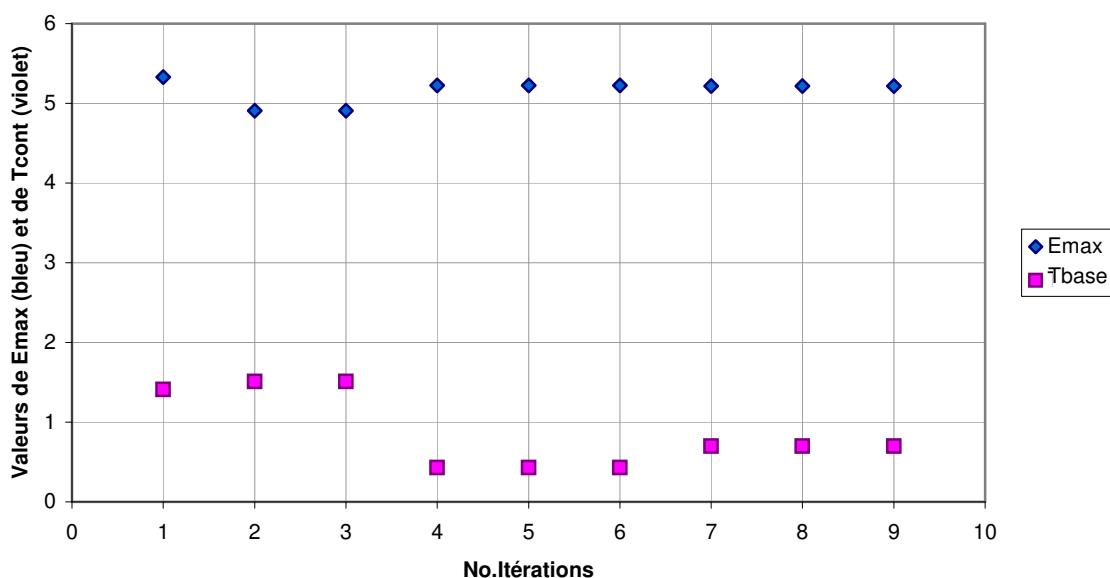


Figure 5.16 : Valeurs des paramètres optimisés pour chaque itération.

Table 5.5 : Résultats de l'optimisation

E_{max}	T_{base}	SV	Max. Vol	Pmax	Xbridg _{cycling}
5.2154	0.6983	169.11	287.85	354.41	0.9975

Nous voyons que la pression maximale est très supérieure à la pression attendue mais que les autres valeurs sont assez acceptables, sauf peut-être le temps de battement qui est assez court. Cependant, il faut noter que même avec un temps de contraction assez court un rythme élevé), nous obtenons des résultats de simulation acceptables si nous les comparons à ceux du chapitre 2

Une troisième remarque concerne le nombre d'itérations : nous savons que les algorithmes évolutifs prennent beaucoup plus de temps pour arriver à la solution du problème car ils n'ont aucune connaissance sur la fonction à optimiser (qui dans notre cas n'est pas une fonction algébrique mais une fonctionnelle fortement non linéaire basée sur les résultats de simulation). Dans notre cas, et à cause du temps de simulation⁹, nous n'avons

⁹ Ceci indique le besoin, pour des études plus exhaustives d'une implémentation en « cluster Web » et d'une réécriture de l'algorithme d'optimisation en tant que programme C lié à 20-SIM. Cette dernière modification accélérerait d'un facteur 10 à 100 le temps de simulation. Quant au cluster, vu le caractère fortement parallèle de l'optimisation d'une population, il aurait une vitesse approximativement multipliée par le nombre de machine en cluster.

fait que très peu d'itérations, ce qui ne correspond pas à une évolution un tant soit peu réaliste. Nous n'avons en effet réalisé que 10 générations qui nous donnent néanmoins des résultats intéressants à analyser.

Pour confirmer les premiers résultats de l'optimisation, nous avons fait un deuxième essai. Les valeurs des résultats (paramètres et variables) sont donnés à la Table 5.6. Les résultats de simulation sont illustrés à la figure 5.17.

Table 5.6 : Résultats de l'optimisation

E_{max}	T_{base}	SV	P_{max}	$Max.Vol$	$Xbrig_{cycling}$
3.7761	2	138.16	185.93	227.11	0.99759

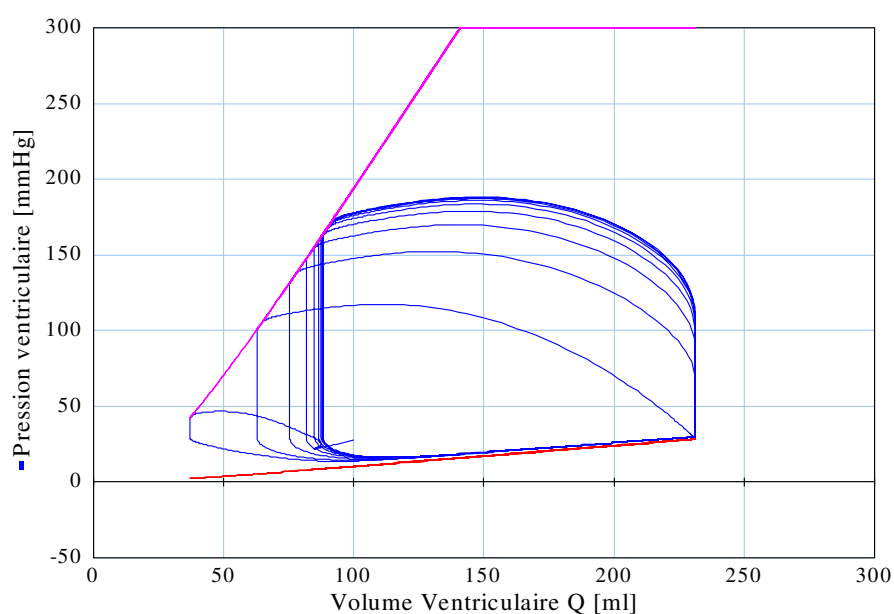


Figure 5.17 : Résultats d'une simulation physiologique avec les paramètres optimisés de la Table 5.6

Les résultats d'une simulation physiologique avec les paramètres ($E_{max}=3.7761$, 5.2154 et $T_{base}=2$, 0.6983 respectivement) sont montrés dans la figure 5.18 :

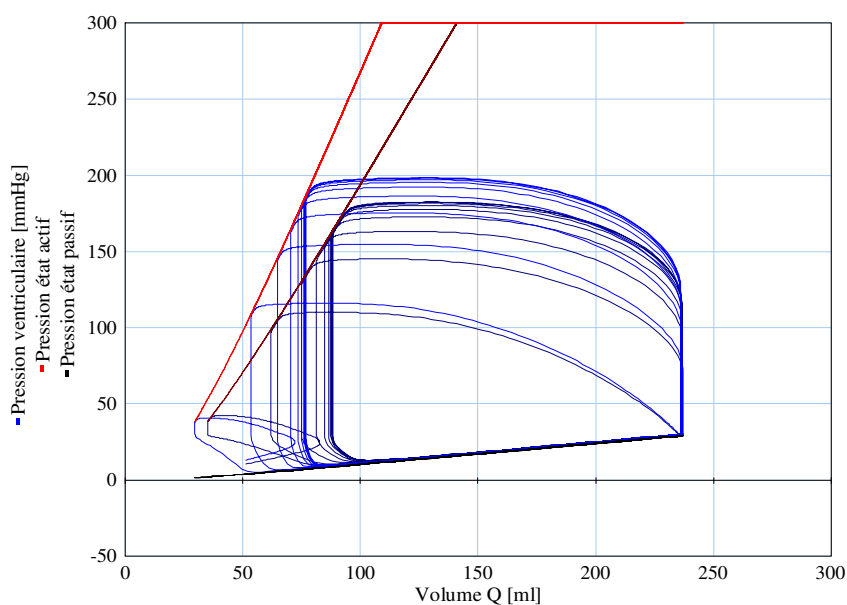


Figure 5.18 : Résultats d'une simulation physiologique pour $E_{max}=3,7761$ et $5,2154$ et $T_{base}=2$ [s] et $0,6983$ [s].

Malgré leur caractère embryonnaire, ces résultats présentent un certain intérêt. Tout semble indiquer que pour certaines combinaisons de paramètres il y aura plusieurs solutions possibles à notre problème. Par exemple, en augmentant simultanément le temps de la contraction de 1 [s] à 2 [s] et la raideur ventriculaire de 5 à 6 unités, nous obtenons le résultat suivant :

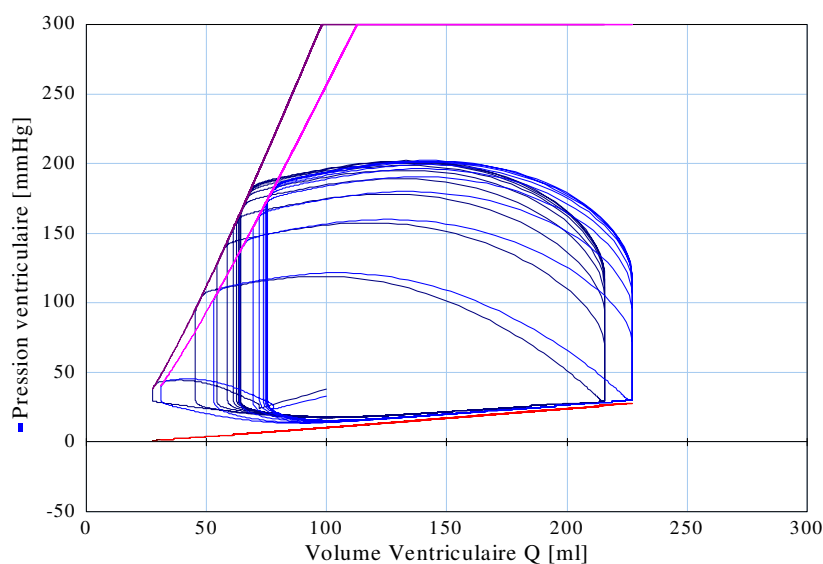


Figure 5.19 : Résultats de simulation pour 2 battements physiologiques en augmentant le T_{base} de 1 [s] à 2 [s] et la raideur ventriculaire E_{max} de 5 à 6

Nous voyons que la pression maximale est presque identique, que le volume éjecté est similaire et que le volume varie entre 215,67 et 227,12 [ml] approximativement, soit une variation d'environ 5,3%.

Pour le nombre de ponts attachés, la différence est moins frappante (Fig. 5.20) car les valeurs d'attachement sont d'environ 0.9975, soit 99.75% de ponts attachés. La variation du nombre de ponts attachés entre les deux simulations est de moins de 0.0004%.

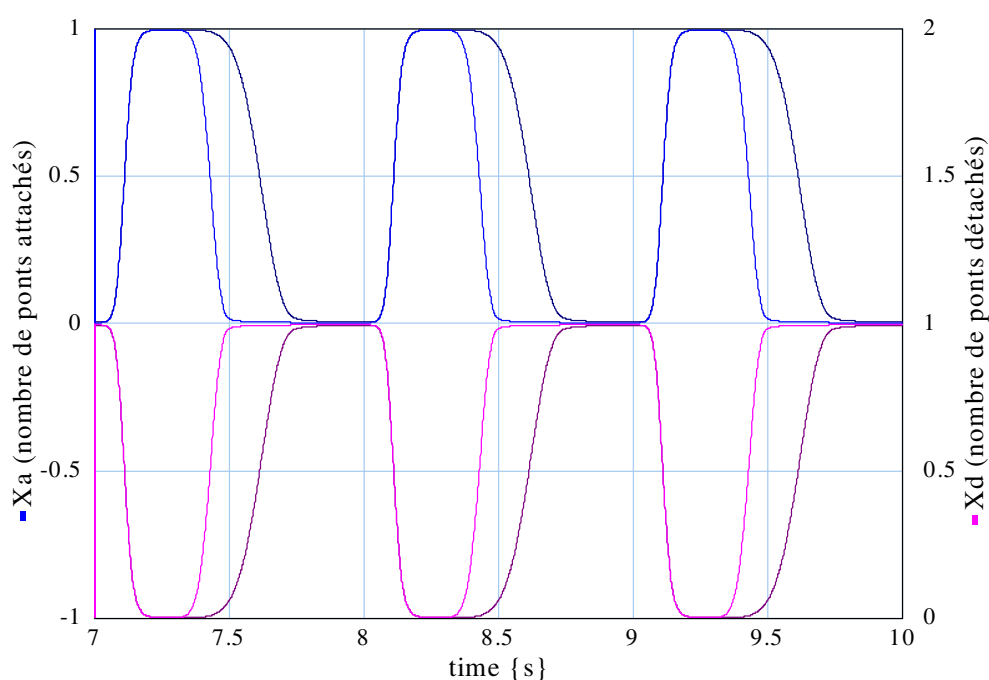


Figure 5.20 : Variation de la dynamique des ponts croisés X_a en augmentant le temps du battement cardiaque de 1 [s] à 2 [s] et la raideur ventriculaire E_{max} de 5 à 6

Dans la figure 5.21 nous montrons les résultats de trois simulations :

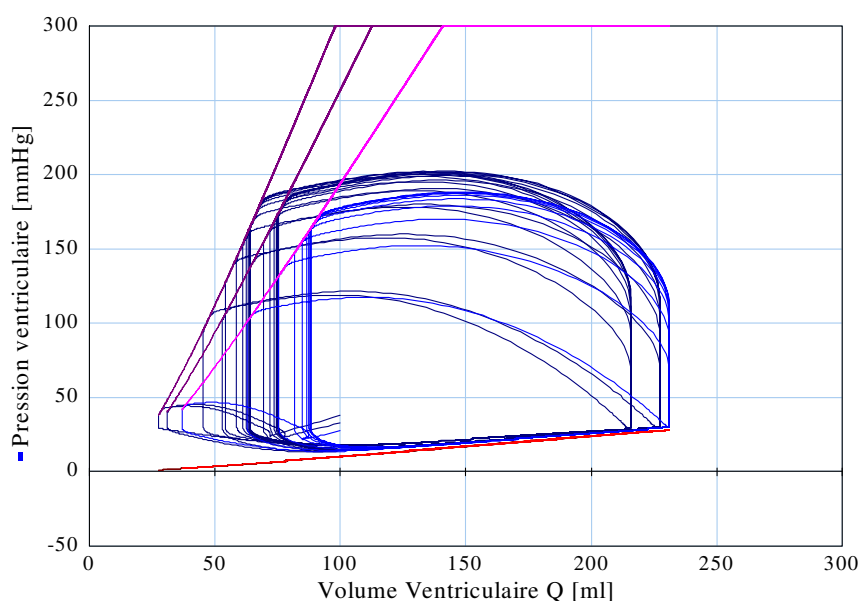


Figure 5.21 : Résultats de simulation pour les paramètres optimisés de la Table 5.6 ($E_{max}=3,7761$; $T_{base}=2$ [s]) et pour une variation de E_{max} de 5 à 6 avec des temps de battement cardiaque T_{base} de 1 [s] à 2 [s] respectivement

La variation de pression entre $E_{max}=3.7761$, $E_{max}=5$ et $E_{max}=6$, avec des temps de battement différents (2 [s], 1 [s] et 2 [s] respectivement) est donnée à la figure 5.20. La dernière simulation est la plus claire. Son résultat est que la pression diminue de 199.17 [mmHg] à 185.93 [mmHg] (avec les paramètres optimisés de la Table 5.6), soit, une variation d'environ -7.1%, tandis que le volume varie entre 231.07 [ml] et 227.11 [ml] pour le même cas, soit une variation d'environ -1.7%.

Nous avons changé les paramètres optimisés de 25% et 100% respectivement pour E_{max} et T_{base} et nous voyons que les variations de pression et volume ne sont pas conséquentes. Il y a donc probablement une gamme assez grande de possibilités pour notre modèle avec la fonction objectif que nous avons choisie. L'optimum n'est pas trop pointu ce qui serait un défaut important vu la variabilité interindividuelle en biologie. Est-il trop large, nos travaux futurs nous le montreront.

Nous pouvons aussi affirmer que la formulation de la fonction objectif reste insuffisante par rapport à nos objectifs d'optimisation, et ceci met en évidence que les nombreux travaux antérieurs qui ne tenaient compte que des facteurs macroscopiques de la

dynamique ventriculaire ont fourni des résultats qui ne sont que partiellement valides du point de vue de la compréhension du problème.

5.5 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre nous avons étudié les techniques d'optimisation évolutives que nous pouvons utiliser pour une approche téléonomique très simplifiée du problème d'optimisation du modèle de ventricule montré au chapitre 2 et nous avons réalisé une première étude très brève de ce problème.

- Dans la section 5.2.1 nous avons décrit la méthode des algorithmes génétiques (AG) du point de vue « biologique » et du point de vue « numérique » et nous avons présenté ses notions (sélection dépendante de la fitness, variation, exploration de l'espace paramétrique par une population) et ses opérateurs de base (copie, recombinaison ou crossover) et mutation), ainsi que ses avantages et ses inconvénients par rapport à d'autres méthodes d'optimisation. La discussion de ces inconvénients nous a guidé naturellement vers d'autres techniques d'optimisation évolutives.
- Dans la section 5.2.2 nous avons décrit la méthode d'évolution différentielle (ED) et ses atouts par rapport aux AG : l'abandon du codage génotype – phénotype et la variation directe des paramètres réels proches du phénotype. L'ED est donc valide pour tout type de fonction objectif à valeurs réelles et peut tenir compte des propriétés mathématiques générales de ces fonctions
- Dans la section 5.3 nous avons proposé une méthode originale hybride entre AG et ED. Cette méthode est générique mais, en particulier, elle s'applique bien à notre problème d'optimisation. Considérant les nombreux avantages que présente la méthode d'ED, nous avons envisagé de la préférer à l'AG. Cependant, un examen attentif de l'ED nous a montré qu'il n'utilise pas le

processus de sélection (roulette) qui donne plus de chances d'être choisis aux individus les plus aptes. L'ED ne permet pas non plus aux moins efficaces de participer un peu à la reproduction. Sans ce processus de sélection à probabilité pondérée, il n'y a dans l'ED aucune analogie avec le processus de création de nouveauté évolutive qui nous paraît essentiel pour toute méthode réellement basée sur le Darwinisme ce qui, dans notre cadre biologique est bien entendu fondamental. La méthode hybride que nous présentons dans cette section est suffisamment générale pour pouvoir être modifiée selon les besoins du modélisateur. En principe, nous avons défini et utilisé les mêmes opérateurs que pour la méthode d'ED, mais en ajoutant un processus de sélection basé sur une roulette du type AG et utilisant la « *fitness* » de chaque individu. Par sa structure flexible, cette méthode peut être utilisée avec des algorithmes du type *gradient conjugué* ou des algorithmes où la dérivée est calculée numériquement. Dans des problèmes d'optimisation pondérant plusieurs critères partiels, notre méthode peut aussi optimiser les poids des variables, en les adaptant à fur et à mesure que l'algorithme avance

- A la section 5.4, nous avons discuté notre critère d'optimisation, qui est un critère combiné, tenant compte de différents aspects de la dynamique ventriculaire. Les différents composants du critère ont été expliqués, ainsi que la logique de notre fonction objectif : Nous tenons compte de la contractilité cardiaque à travers le terme de E_{max} ; notre problème d'optimisation doit aussi minimiser indirectement la consommation d'oxygène en tenant compte d'un terme biochimique lié au cycle des ponts ($X_{bridg_{cycling}}$) ce critère est donc lié au métabolisme du ventricule. Nous tenons compte aussi d'un pompage correct avec les termes $(SV-SV_{ref})$, $(Max.Vol)$ et $(P_{max}-P_{max_{ref}})$.
- Enfin, nous avons donné les premiers résultats de l'optimisation sous forme graphique et nous avons conclu que la formulation de la fonction objectif reste insuffisante par rapport à nos objectifs d'optimisation. Ceci montre que les

travaux antérieurs au nôtre et qui ne tenaient compte que des facteurs macroscopiques de la dynamique ventriculaire étaient encore plus insuffisants et ont donné des résultats qui n'apportent que peu d'éléments pour la compréhension du problème.

Les résultats de cette première optimisation n'ont considéré que deux paramètres la raideur maximale du ventricule et son rythme de contraction. De plus les critères sont très partiels. Les résultats sont donc préliminaires. Nous avons montré un exemple d'optimisation téléonomique en utilisant un critère simple mais qui tenait compte de plusieurs aspects de la dynamique ventriculaire. Nous avons montré les limitations de notre modèle et nous avons montré les limitations du problème d'optimisation. Nous pensons que notre méthodologie d'optimisation, notre approche téléonomique et nos esquisses de critères sont toutefois prometteuses. Il reste néanmoins beaucoup de travail à faire sur ce sujet. Les points que nous désirons aborder dans nos travaux ultérieurs seront brièvement discutés dans la conclusion générale de ce travail.

CHAPITRE 6

CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

*“This is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning”
-Sir Winston Churchill-*

6.1 CONCERNANT LES APPORTS DU TRAVAIL

Le premier but de ce travail était d’obtenir un modèle de compréhension de la dynamique mécano-chimique du ventricule gauche et le niveau de complexité de ce modèle devait permettre son emploi dans des applications dans l’enseignement médical et son insertion dans un modèle de la boucle cardiovasculaire complète. Ce modèle devait aussi être permettre de réaliser une première étude d’optimisation permettant de formuler et de tester des hypothèses concernant la nature de l’efficacité ventriculaire résultant de l’évolution naturelle. Pour atteindre tous ces objectifs, il était nécessaire de choisir un niveau de complexité intermédiaire entre les modèles phénoménologiques simples utilisés par divers auteurs dans les deux décades passées et les modèles mécanicistes très complexes mis au point actuellement dans divers laboratoires.

Nous avons utilisé des modèles « en boîtes grises », couplant des sous-modèles situés à divers niveaux de complexité. Nous avons discuté en détail l’adéquation de cette méthode

au but recherché : elle nous permet d'adapter des approches à paramètres localisés et d'éviter l'emploi des modèles à dérivées partielles ou à éléments finis qui sont trop lourds. Elle nous permet également de focaliser notre intérêt sur les mécanismes qui nous apparaissent comme étant les plus importants pour les questions que nous voulons aborder (ex la mécano-chimie ventriculaire) tout en adoptant des sous modèles plus simples pour les autres parties du système (ex : la géométrie ventriculaire).

Dans notre cas précis, nous avons montré que l'emploi de la méthode des bond graphs est bien adapté aux problèmes multi énergétiques de nature physiologique et qu'elle permet de faire des modèles multi échelle et énergétiquement cohérents. Notre modèle a été validé avec certains types d'expériences normalement pratiquées sur le ventricule gauche isolé : contractions isovolumiques, isobariques, auxotoniques et physiologiques et nous avons insisté sur leur présentation dans un plan pression-volume et sur la notion de relation pression-volume télésystolique et télédiastolique dont nous faisons l'historique.

Nous avons comparé le modèle développé au chapitre 2 au modèle **CD** de compliance dynamique qui nous a servi de point de départ pour notre travail. Comme nous l'avons dit auparavant, notre modèle comprend un modèle mécaniste simplifié des réactions d'attachement - détachement des protéines contractiles, un modèle dit « 2PC » qui est une représentation mécaniste originale mais simplifiée de la transformation d'énergie chimique en énergie mécanique, un modèle purement phénoménologique de la transformation d'énergie mécanique en énergie hydraulique, divers modèles des obstacles hémodynamiques présentés au ventricule gauche pour la simulation des expériences sur ventricule isolé décrites au chapitre 1.

Nos résultats de simulation de ce modèle montrent que, dans ce chapitre, nous avons réussi à construire un modèle certes très simples mais qui reproduit qualitativement les résultats expérimentaux aussi bien que le modèle **CDG** et les explique à partir des mécanismes physico-chimiques simplifiés.

Pour la simulation des expériences de soustraction rapide de sang décrites au chapitre 1, nous avons modifié notre modèle de base en faisant dépendre la constante cinétique

d'attachement de la vitesse du muscle. Ceci nous a permis d'obtenir avec une seule modification simple les deux effets de résistance apparente et de désactivation démontrés expérimentalement et reproduits de façon compliquée et phénoménologique par les modèles précédant notre travail.

Ce modèle, basé sur de nombreuses considérations physiques n'est pas une version plus sophistiquée du modèle **CD** ou une version simplifiée du modèle **CDG**. Nous avons sciemment essayé de maintenir chaque sous modèle à son niveau de simplification maximale, et par conséquent, le modèle que nous avons proposé est très simple.

Dans le chapitre 3, nous sommes allés plus loin. Pour ce faire, nous avons mis au point plusieurs modifications importantes au modèle de base détaillé dans le chapitre 2, à savoir :

Au niveau actine-myosine, nous avons utilisé la théorie des filaments glissants de Huxley [*Huxley A.F. et Simmons R.M., 1971*] en l'intégrant pour la première fois au concept de 2PC issu des travaux de J. LeFèvre et que nous avons développé plus avant au chapitre 2. Cependant, le modèle de Huxley étant très compliqué, nous avons formulé une approximation simple en différences finies généralisant l'approximation donnée par *Dijkstra* pour le muscle squelettique [*Dijkstra et al., 1973*].

Au niveau de la géométrie du ventricule, nous avons développé un modèle en « multi-cylindres », où chaque cylindre est composé de plusieurs sarcomères. Nous sommes passés d'un ventricule à chambre unique à un ventricule avec plusieurs « chambres » (3 « cylindres ») pour tenir compte de l'onde de contraction ventriculaire. Un ventricule normal se contracte, en quelques millisecondes, de la pointe vers la base. Le sang présent dans la pointe est « éjecté » selon notre modèle dans la partie du ventricule qui lui est immédiatement supérieure. A son tour, cette partie « éjecte » le sang dans la partie supérieure.

Finalement, nous avons développé un modèle de post-charge plus fidèle à la réalité physiologique du réseau aortique que celui utilisé jusqu'ici (modèle **RCR**). Notre nouveau modèle de réseau aortique introduit donc des effets d'inertie et de propagation d'ondes. Toutefois, puisqu'il ignore entre autres facteurs, les effets du branchement, il est toutefois

encore fort simplifié et il est illusoire de chercher des significations physiques trop précises à ses paramètres.

Nous voulons remarquer que nos modèles illustrent bien l'avantage de la méthode des méthodes graphiques et en particulier des bond graphs sur l'écriture directe des équations différentielles. Ils permettent une compréhension plus simple du système étudié et ils peuvent être mis au point de façon modulaire et intuitive, avec plusieurs niveaux structurels.

Dans les chapitres 4 et 5, nous avons essayé de mieux comprendre ce qui fait l'efficacité d'un ventricule. Nous nous sommes demandé si l'optimisation « téléonomique » peut avoir un certain impact en physiologie théorique. Nous présentons cette approche comme un outil pour la compréhension du système car, en nous demandant comment un système physiologique est adapté à sa fonction, on comprend mieux sa structure. Dans ce type d'études, nous ne voulons ni changer la structure du modèle, ni identifier ses paramètres ni même améliorer son comportement. Afin d'appliquer l'approche téléonomique, il faut définir les critères du « cahier des charges » ce que nous avons fait d'une manière simple, en essayant de respecter les « principes de design adéquat » de Rashevsky.

Nous avons donné un exemple d'utilisation de cette approche téléonomique au modèle de ventricule montré au chapitre 2. Notre problème d'optimisation n'a pas résolu le problème de l'optimisation téléonomique du système cardiovasculaire de façon exhaustive et nous n'avons présenté qu'un premier critère en définissant un problème d'optimisation très simple à deux paramètres. Nous avons discuté sur quelques approches d'optimisation avec des techniques évolutives et nous avons choisi de proposer un algorithme original, hybride entre l'Algorithme Génétique et l'Evolution Différentielle. Malgré sa simplicité, cette étude nous a permis de tirer quelques conclusions importantes quant à l'efficacité ventriculaire.

Sur le plan physiologique, les points les plus importants se dégageant de notre travail sont les suivants :

- La représentation naturelle de la linéarité de l'état d'activité maximale, comme résultat des interactions entre muscle et forme géométrique du ventricule.

- La relation d'activité maximale est isochrone, puisque les maxima de pression sont toujours atteints au même instant de chaque cycle pour n'importe quelle condition initiale. Ce résultat n'est pas présupposé dans le modèle.
- Notre modèle a des comportements différents à bas rythme et à haut rythme.
- Quelques auteurs ont mis en évidence des légères re-synthèses inverses d'ATP [*Gillis et Maréchal*]. La structure de notre modèle est cohérente avec ces observations.
- Notre modèle est capable de reproduire les effets de résistance apparente et de désactivation pendant les expériences à haut débit.
- Le modèle multi-cylindres offre une vision à caractère local pour chaque cylindre. L'allure des ondes de volume dans chaque segment est semblable à celle mesurée pour des zones similaires sur un ventricule réel par des méthodes d'imagerie [*van Eyll et Charlier*].

6.2 QUELQUES CONSIDERATIONS PAR RAPPORT AUX AVANTAGES METHODOLOGIQUES DES METHODES GRAPHIQUES, AUX OUTILS DE SIMULATION ET AU ROLE DE LA SIMULATION EN PHYSIOLOGIE CARDIAQUE.

Comme nous l'avons dit tout au long de ce travail, les travaux qui viennent d'être décrits illustrent une différence générale avec les sciences de l'ingénieur quant au but principal de la modélisation. En ingénierie, on construit un modèle pour comprendre le dispositif étudié mais aussi, pour prédire, contrôler et surveiller des dispositifs. En physiologie, les systèmes sont mal connus et le modèle est très souvent une fin en soi ; les seules tâches sont sa construction et son test avec comme but sa compréhension et la découverte d'hypothèses pertinentes sur les différents mécanismes impliqués. Il permet de déduire les conséquences dynamiques des hypothèses de modélisation et même de découvrir des aspects « cachés » du système. Enfin, il permet souvent de suggérer des expériences complémentaires. Les modèles du type décrit dans notre travail sont souvent trop « moyens » et éloignés du réel d'un individu particulier pour pouvoir être utilisés dans des études cliniques ou de diagnostic.

Vu ce qui précède et considérant la complexité et la non-linéarité des modèles physiologiques, on comprend que les possibilités d'analyse théorique et mathématique de nos modèles sont rares. L'emploi de méthodes classiques telles que linéarisation ou même la dynamique non-linéaire à peu de dimensions est encore plus rare et très souvent inutile. L'outil de travail le plus important du modélisateur physiologiste est donc un logiciel de modélisation et de simulation performant. La taille des modèles, la présence de toutes sortes de difficultés de simulation et le caractère compliqué des expériences de simulation à réaliser poussent ces logiciels à leur limite et bien souvent les logiciels généraux sont inadaptés aux besoins du modélisateur.

Beaucoup d'auteurs cités dans ce texte ont en effet construits des modèles du ventricule ou de la boucle cardiovasculaire, mais leurs outils de base sont les circuits analogiques et les langages généraux (C, Fortran, MATLAB). Dès que le système étudié est multi-énergétique, tous ces outils deviennent peu naturels et difficiles à modifier et donc, une méthode de modélisation générique telle que les bond graphs, intuitive et structurée et un logiciel d'implémentation hiérarchique et modulaire s'imposent, surtout si l'on considère que le travail de modélisation rapporté ici a nécessité pour son développement plus d'un millier de modifications de nos modèles initiaux. .

Notons que les moyens de calcul actuels rendent possible le couplage de modèles à paramètres localisés et de modèles plus détaillés décrits par des méthodes d'éléments finis. Ceci sera utile pour des problèmes ayant à la fois une composante locale et des composantes systémiques.

Toutes ces considérations pointent vers le développement de la prochaine génération de logiciels de simulation. Le couplage entre bond graphs, diagrammes de blocs, sous modèles texte et modèles iconaux présentés par des logiciels tels que 20Sim est un bon pas dans cette direction. Dans le cadre actuel, la question à poser est simplement de savoir si MATLAB et ses développements potentiels suffisent à nos besoins. Ce point a été brièvement traité dans les conclusions du chapitre 5, mais nous croyons que des outils tel que MATLAB (même si son utilisation reste très répandue) ne constituent pas la panacée pour la simulation. Ils sont très loin derrière des outils tel que 20Sim ou SYMBOLS du point de vue de la rapidité

et de la stabilité des solutions numériques du problème ainsi que par rapport à l'interface graphique. Même avec SIMULINK, qui est supposé d'être l'outil graphique de MATLAB, les modèles que nous avons utilisés restent compliqués (ils souffrent du « syndrome spaghetti ») et lents du point de vue du calcul. L'avantage évident de cet outil est toutefois la possibilité de développer des modèles qui utilisent MATLAB et SIMULINK en même temps, pour créer soi-même ses propres programmes de simulation.

6.3 CONCERNANT LES PUBLICATIONS

Les résultats de ce travail ont donné lieu à plusieurs publications :

- Conférences Internationales avec Comité de Lecture :
 1. V. DIAZ-ZUCCARINI, J. LEFEVRE, A. RAHMANI, M. DELGADO “Integrating a Bond Graph Model of Chemo-Mechanical Transduction with Huxley’s Sliding Filament Theory”. European Simulation Multiconference (ESM) 2002, pp. 423-427, Darmstadt, Germany.
 2. V. DIAZ-ZUCCARINI, J. LEFEVRE, A. RAHMANI, M. DELGADO “Un Modèle Bond Graph de la Mécano Chimie du Myocarde”. CIFA 2002, Nantes, France, p.p 388-393, Nantes, France.
 3. V. DIAZ-ZUCCARINI, J. LEFEVRE, A. RAHMANI, M. DELGADO “A Model of the Left Ventricle: From the Mechanisms of Contraction to Hemodynamics” 2003 International Conference on Bond Graph Modeling ICBGM’03, Orlando (Floride), B039, pp 251-256, janvier 2003
 4. V. DIAZ-ZUCCARINI, J. LEFEVRE, A. RAHMANI, M. DELGADO “A “Grey Box” Model of the Left Ventricular Pump with a Realistic Afterload As a Basis for Teleomical Optimization”. CESA 2003, Lille (France), juillet 2003
- Conférences Nationales avec Comité de Lecture :
 5. V. DIAZ-ZUCCARINI “Un Modèle Mécano-Chimique Simple du Ventricule Gauche Utilisant des Bonds Graphs”. Journées d’Automatique (JDA). Valenciennes, Juin 2003.

- Revues:
- 6. V. DIAZ-ZUCCARINI, J. LEFEVRE, A. RAHMANI, M. DELGADO “A “Grey Box” Model of the Left Cardiac Ventricle: Is the “Dynamic Compliance” Paradigm Ready to Be History? En preparation pour SIMPRA (Simulation Practice and Theory).

6.4 PERSPECTIVES

Vu l'importance et la complexité du système cardio-vasculaire et suite aux progrès constants dans son étude expérimentale et dans son traitement thérapeutique, les travaux sur sa modélisation sont en pleine expansion tant en ce qui concerne les questions fondamentales (compréhension de comportements dynamiques complexes) que pratiques (mise au point d'appareils, simulations d'effets médicamenteux, enseignement et formation dans les facultés de médecine et les entreprises pharmaceutiques).

Quelques pistes sont donc possibles pour la poursuite de ce travail :

- 1.- L'intégration du modèle de ventricule dans un modèle de la boucle cardiovasculaire complète. Ce modèle devrait être rapide à simuler pour profiter des avantages du modèle de ventricule. Une approche plus ou moins détaillée, basée sur les modèles présentés dans ce travail, devrait intégrer :
 - un modèle du ventricule gauche tenant compte des aspects thermiques ou de transfert de chaleur de la contraction cardiaque,
 - un modèle bond graph des autres cavités cardiaques, du réseau artériel pulmonaire et des réseaux veineux,
 - un modèle bond graph de l'aorte en utilisant un schéma non-linéaire aux différences finies de l'écoulement dans un anneau de fluide ; une approche par éléments finis pourrait être envisagée.
 - un réseau coronaire non-linéaire.
- 2.- Un début de modélisation bond graph du contrôle nerveux de la boucle : le contrôle neuro-hormonal du système cardio-vasculaire reste en général peu étudié. Il y a beaucoup de difficultés liées à ce système car il agit par modulation, entraînant la variation des paramètres

des éléments des bond graphs. Il est composé de sous-contrôleurs multiples, opérant de façon adaptative, hiérarchique et décentralisée.

3.- Créer une librairie pour la simulation de systèmes physiologiques orientés « biologistes » en utilisant le logiciel 20Sim. Cette librairie serait construite pour différents composants physiologiques à différents niveaux hiérarchiques : moléculaire et organique, toujours avec des objectifs éducatifs.

4.- Le développement d'un système interactif pour l'enseignement de la physiologie cardiaque : actuellement, il y a des débouchés intéressants en utilisant des outils pour l'éducation à distance (« distance learning »). Un de ces outils, présentés dans le congrès « European Control Conference » (Cambridge, UK, Septembre 2003) et appelé « Easy Java Simulations (EJS)» est un outil informatique qui permet de créer des simulations discrètes. Il essaye de reproduire avec des objectifs pédagogiques un phénomène quelconque descriptible par des variables dynamiques. La particularité de EJS vient de sa conception: il a été créé pour des gens qui sont plus intéressés par le *contenu* de la simulation (le phénomène simulé lui-même) que par les techniques de simulation utilisées. Sa structure et son interface graphique très conviviale font de EJS un outil intéressant du point de vue de l'enseignement. Cet outil a tout un menu interactif compatible avec des programmes tels que MATLAB. Encore une fois, il faudrait développer une plateforme de travail adéquate pour l'intégrer avec des méthodes de modélisation graphique moins connues (20Sim).

5.- Du point de vue « physiologie ventriculaire », notre modèle est à développer sous bien des aspects :

- Introduction d'un modèle du cycle du calcium pour remplacer notre signal d'entrée périodique. Ceci pourra sans doute se faire en intégrant dans notre modèle une version peut être simplifiée du modèle de ce cycle calcique actuellement en cours de finalisation à l'ESIEE dans l'autre volet du projet ECOS qui a financé notre travail Ceci sera examiné dès que ce modèle sera disponible.
- Amélioration du modèle actine – myosine (cycle à plusieurs états, co-opérativité, effets de force négative, phénomènes de mémoire entre battements).
- Introduction explicite de l'ATP et étude du rendement ventriculaire.
- Etude des interactions pharmacologiques principales.

- Amélioration du modèle de la transformation mécano - hydraulique pour supprimer son aspect phénoménologique et éliminer la contrainte de symétrie circulaire.
- Vu sa nature en boîtes grises, notre modèle simplifie fortement la représentation de chaque partie. Certaines simplifications sur la représentation de la relaxation en tant que phénomène passif devraient être revues. Il faudrait sans doute aussi mieux modéliser les valves.

6.- Du point de vue de l'optimisation téléonomique, un travail approfondi sur l'optimisation téléonomique reste à faire :

- d'abord, il faudra étudier plus intensivement le critère proposé pour l'optimisation (« fonction objectif ») pour tenir compte des aspects chimiques, thermiques ou d'origine moléculaire de la contraction cardiaque. Le modèle présenté au chapitre 2 sera insuffisant et l'utilisation du modèle du chapitre 3 (voire d'un modèle plus élaboré) s'imposera.
- Vu les limitations du logiciel SIMULINK, du point de vue structurel et numérique, le développement des bibliothèques (faciles à utiliser et à modifier) de techniques évolutives d'optimisation (algorithmes génétiques, évolution différentielle, etc.) dans des logiciels tels que 20Sim ou SYMBOLS serait un plus.
- Il faudra tenir compte des aspects multicritères du problème et proposer une formulation du type « Pareto » avec une méthode de recherche d'optimisation adéquate.
- Etudier plus en détail les avantages d'une méthode d'optimisation hybride créée à partir des Algorithmes Génétiques et de l'algorithme d'Evolution Différentielle.
- Proposer des opérateurs évolutifs nouveaux dans l'algorithme hybride et les tester.
- Etudier la possibilité d'utilisation de variables mixtes (binaires et réelles) pour l'algorithme hybride et étudier la performance de celui-ci.

REFERENCES

- [1] *Adams R.J; Schwartz, A.* “Comparative Mechanisms for Contraction of Cardiac Skeletal Muscle”. Chest, 78:1, p.p 123-139, Juillet 1980.
- [2] *Alexandre X. et Dawant B.*, “Etude de l’optimisation fonctionnelle de l’aorte”, rapport de DEA de l’Université de Louvain, Belgique, 1982.
- [3] *Bäck, T* : “Evolutionary algorithms”, pp. 225- 243 (Chap 14) dans « Computing with Biological Metaphors », édité par R. Paton, Chapman Hall, London, 1994
- [4] *Baron, S.; Lewison, W.H.* “An Optimal Control Methodology for Analyzing the Effects of Display Parameters on Performance and Workload in Manual Flight Control”, IEEE Trans. Sys., Man, Cyb. SMC-5(4), p.p. 423-430, 1975.
- [5] *Bestel J.* : Rapport de recherche INRIA TU-0657
- [6] *Bottemanne I., Proychev T., Haussman F. et LeFèvre J.*, An authoring system coupling simulation and computer-aided instruction, Annual Conf. of the UK Simulation Soc., Oxford, pp.148-154, 1999.
- [7] *Brady, A.J.* “Mechanics of Isolated Papillary Muscle” dans “Factors influencing myocardial contractility”, édité par R. Tanz, F. Kavalier, J. Roberts. New York: Academic, pp 53-64, 1967.
- [8] *Brun, P. ; Oddou, C. ; Danton, P.; Laporte, J.P. ; Laurent, F. ; Perrot, P.* “Blood Flow Dynamics During the Human Left Ventricular Filling Phase”, Cardiac Dynamics, p.p 169-181, 1980.
- [9] *Campbell, Ken.* “The Human Side of Science: A Human Dimension in the Work of Ken Campbell”. Forum of Washington State University, 1999.
- [10] *Campbell, K.; Razumova, M.; Kirkpatrick, R.; Slynker, B.* “Nonlinear Myofilament Regulatory Processes Affect Frequency-Dependent Muscle Fiber Stiffness”. Biophysical Journal, Vol. 81, p.p 2278-2296, 2001.
- [11] *Chahboune, B.; Crolet, J.M.* “Sur une Modélisation du fonctionnement du Ventricule Gauche”. C. R. Acad. Sci. Paris, t. 325, Série II b, p.p 143-147, 1997.
- [12] *Chow, C.H; Jacobson, D.H.* “Human Locomotion Studies”, Math. Biosc., 10, p.p 239-306, 1971.

- [13] *Clark, M.R; Stark, L.* “Time optimal Behaviour of Human Saccadic Eye Movement”, *IEEE Trans. Aut. Control*, AC-20(3), p.p 345-348, 1975.
- [14] *Cook, G.; Stark, L.* “Derivation of a Model for the Human Eye Positioning Mechanism”, *Bull. Math. Biophys.* 29, p.p 153-174, 1967.
- [15] *David W. Corne, Marco Dorigo, Fred Glover*, editors. “New Ideas in Optimization”. Chapitre 6: Differential Evolution. McGraw Hill. 1999
- [16] *Dauphin-Tanguy Geneviève.* “Principes, Concepts et Langage” dans “*Les Bond Graphs*”. Edité par Geneviève Dauphin-Tanguy. HERMES Science Europe Ltd, 2000.
- [17] *Díaz-Zuccarini V.* “Un Modèle Mécano-Chimique Simple du Ventricule Gauche en Utilisant des Bond Graphs”. Journées Doctorales d’Automatique (JDA), Valenciennes, France, Juin 2003.
- [18] *Díaz-Zuccarini V. ; LeFèvre J. ; Delgado M. ; Rahmani A.* “Integrating Bond Graphs with Huxley’s Sliding Filament Theory”. European Simulation Multiconference (ESM) Darmstadt, Allemagne, p.p 423-427, Juin 2002 (a).
- [19] *Díaz-Zuccarini V. ; LeFèvre J. ; Delgado M. ; Rahmani A.* “A Model of the Left Ventricle : From the Mechanisms of Contraction to Hemodynamics”. International Congress on Bond Graph Modeling and Simulation (ICBGM), Orlando, Etats-Unis d’Amérique, p.p 261-256, Janvier 2003.
- [20] *Díaz-Zuccarini V. ; LeFèvre J. ; Rahmani A. ; Delgado M.* “Un Modèle Bond Graph Simple de la Biochimie du Myocarde”. Congrès International Francophone en Automatique (CIFA), Nantes, France, p.p 388-393, Juillet 2002 (b).
- [21] *Díaz-Zuccarini V. ; LeFèvre J. ; Delgado M. ; Rahmani A.* “A “Grey Box” Model of the Left Ventricular Pump with a Realistic Afterload as a Basis for Teleonomical Optimization”. Multiconference on Computational Engineering in Systems Applications (CESA), Lille, France, Juillet 2003
- [22] *Diourté, Badié ; Siché, Jean-Philippe ; Comparat, Vincent ; Baguet, Jean-Philippe ; Mallion, Jean-Michel.* “Study of Arterial Blood Pressure by a Windkessel-type Model : Influence of Arterial Functional Properties”. Computer Methods and Programs in Biomedicine 60, p.p 11-22, 1999.
- [23] *Donders, Jan J. H.; Beneken, Jan E. W.* “Computer Model of Cardiac Muscle Mechanics”. Cardiovascular Research, Supplement I, pp. 34-50, 1971.

- [24] *Dijkstra, S.J, Denier van der Gon, J.J; Blangé, T; Karemaker, J.M; Kramer A.E.J.L.* “A Simplified Sliding Filament Muscle Model for Simulation Purposes”. *Kybernetic* 12, p.p 94-101, 1973
- [25] *Drzewiecki, G. M.; Li, J.K.J* “Analysis and Assesment of Cardiovascular Function”. Springer, New York. 1998.
- [26] *Elzinga, G; Westerhof, N.* “Pressure-Volume Relations in Isolated Cat Trabecula”. *Circulation Research*, Vol. 49, No. 2, p.p 388-394, Août 1981.
- [27] *Farnsworth K. et Niklas K.:* "Theories of optimisation, form and function in branching architectures", *Journal of Functional Ecology*, (35)175-191, 1994.
- [28] *Fincham, W.F; Priban, I.P.* “Autonomic Control of the Respiration”, Proc. Second IFAC Symp. The Theory of Self-Adaptive Control Systems, p.p 57-63, 1965.
- [29] *Gabe, I.T* “Starling’s Law of the Heart and the Geometry of the Ventricle”. 193-208.
- [30] *Garcia Panyella Oscar, Susin Sanchez Antoni* “Left Ventricle’s Surface Reconstruction and Volume Estimation”. 3es. Jornades de Recerca en Enginyeria Biomèdica. Lacroix D., Ginebra M.P. ed pp.1--10 (2002). Xarxa Temàtica en Enginyeria Biomèdica (ISBN 84-699-8705-4). Vic (Spain)
- [31] *Gawthrop, P. J. and Smith, L. P. S.* “Metamodelling: Bond Graphs and Dynamic Systems”. Prentice Hall, Hemel Hempstead, Herts, England, 1996.
- [32] *Goldberg David E.* “Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning”. Addison-Wesley Pub Co., 1989.
- [33] *Gillis A. et Maréchal G. :* Département de Physiologie de l’Université de Louvain, communication personnelle des auteurs.
- [34] *Giorgi, P.* “Analisi scientifica e quantitative della creatività”. Bolletino de la comunità scientifica in Australasia. Juin 2002.
- [35] *Greenspan R.,J ;* “The flexible genome” ; dans “Nature Reviews” in genetics, 2, 383-387, 2001
- [36] *Grood, E. S; Mates, R. E; Falsetti, H.* “A Model of Cardiac Muscle Dynamics”. *Circulation Research*, Vol. 35. 184-196. 1974.
- [37] *Hämäläinen, R.P.* “Adaptive Control of respiratory Mechanics”, Trans. of ASME J. Dynamic Systems, Measurement and Control, p.p 327-331, Septembre 1973.
- [38] *Hämäläinen, Raimo* “Optimization concepts in models of physiological systems”. Proc. in Advances in Cybernetics and Systems Research, Vol. III, Hemisphere, Washington, pp. 539-553. 1978.

- [39] *Hamam, Y; Pecker, F. , Rocaries, F. , Lorino, H. , Pavoine, C., Natowicz, R.* "Identification and modeling of calcium dynamics in cardiac myocytes", SIMPRA Journal Simulation Practice and Theory, N° 8, pp. 3-15, 1 Février 2000.
- [40] *Hamam, Y.; Rocaries, F; Delgado de Nieto, M; Pecker, F.; Natowicz, R; Pavoine, C.* "Calcium dynamics in cardiac myocytes : a model for drugs effect description", EUROSIM'01 et BioMedSin'01, 24 - 29 Juin 2001 Delf, Pays Bas.
- [41] Holland, John. "Genetic Algorithms and the Optimal Allocation of Trials". SIAM J. Comput. 2(2), p.p 88-105, 1973.
- [42] *Hunter W.C.* "End-systolic pressure as a balance between opposing effects of ejection". Circulation Research. 1989 64(2) pp. 265-75.
- [43] *Hunter, William C.; Janicki, Joseph S.; Weber, Karl T.; Noordergraf, Abraham.* "Systolic Mechanical Properties of the Left Ventricle". Circulation Research. 52: 319-327, 1983.
- [44] *Huxley A.F.* "Muscle Structures and Theories of Contraction". Prog. Biophys. Chem. 7, p.p 279-305, 1957.
- [45] *Huxley A.F. et Simmons R.M.* "Proposed mechanism of force generation in striated muscle" Nature (London), 233 : 533-538, 1971.
- [46] *Julian, F; Moss, R.L.* "The Concept of Active State in Striated Muscle". Circulation Research, Vol. 38, No.2, p.p 53-59, Février 1976.
- [47] *Julian, F; Moss, R.L; Sollins, M.R.* "The Mechanism for Vertebrate Striated Muscle Contraction". Circulation Research, Vol. 42, No. 1, p.p 2-16, January 1978.
- [48] *Julian F.J, Sollins K.R, Sollins M.R:* "A Model for Muscle Contraction in Which Cross Bridge Attachment Force and Generation Are Distinct". Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 37. Pp 685-688, 1973.
- [49] *Kenner, T; Pfeiffer, K.P.* "Studies on the Optimal Matching Between Heart and Arterial System" dans "Cardiac Dynamics", édité par J. Baan, A.C Arntzenius, E.L Yellin), p.p 261-270. Martinus Nijhoff Publishers, 1980.
- [50] *Karnopp Dean C. et Rosenberg, Ronald, C.* System Dynamics: A Unified Approach John Wiley, New York, 1974.
- [51] *Keen R.E et Spain J.D* "Role of Modeling and Computer Simulation in Biology" dans "Computer Simulation in Biology: A BASIC Introduction" John Wiley and Sons Ltd, 1992.
- [52] *Keener James and Sneyd James.* "Mathematical Physiology". Springer-Verlag, p.p 9-12, 1998.

- [53] *Landesberg, Amir; Sideman, Samuel*. “Regulation of Energy Consumption in Cardiac Muscle: Analysis of Isometric Contractions”. American Journal of Physiology. 276: H998-H1011, 1999.
- [54] *Lehmann, H.; Huntsman, R.G.* “Why are red cells the shape they are?” dans “Functions of the Blood”, édité par R.G. Mac Farlane et A.H.T. Robb, Academic Press, New York, 1961.
- [55] *LeFèvre J.* “Simple model representation of the pulmonary input impedance by an elastic tube matched with a lumped load”, dans "Physiology of the arterial wall", B. Levy Ed., Editions INSERM, Paris, 73-86, 1978.
- [56] *Lefevre, J.* “Teleonomical optimization of a fractal model of the pulmonary arterial bed”. *J Theor Biol*. 102: 225-248, 1983.
- [57] *Lefevre J.*, “Chemo-mechanical transduction in cardiac muscle”, Proceedings of the IEEE Congress on “Computers in Cardiology”, pp. 231-236, Chicago 1991
- [58] *LeFèvre J.*, “Constrained use of modulated energy-storing processes with and without internal modulations in bond graphs.”, proceedings of the 1993 IEEE/SMC Conference on "System Engineering in the service of humans", Le Touquet, pp. 20-25, 1993.
- [59] *LeFèvre J.*, “A model study of chemomechanical coupling in cardiac muscle”. J of Biological Systems 3. 25-38. 1995 a
- [60] *LeFèvre J.*, “Global modelling: bond graphs in cardiovascular fluid dynamics”, COMETT Lecture Notes on advanced cardiovascular fluid dynamics, Ch.2, pp. 1-35, P. Verdonck ed., Ghent, 1995 b.
- [61] *LeFèvre J.*, “Pareto Optimisation of the control of a cardiac assist device using multicriteria, rank and niche based genetic algorithms hybridised with breeding and gradient methods”. IEEE – IMACS Symposium on Control Optimisation and Systems, CESA 96, P. Borne ed., Lille, pp. 1141 – 1146, 1996, ISBN 2 9510266 0 9
- [62] *LeFèvre Jacques*, “Habilitation à Diriger les Recherches (HDR)”. Université des Sciences et Technologies de Lille, Janvier 2001.
- [63] *LeFèvre J., Barreto J.*, “Why cardiac muscle does not behave as a dynamic spring”, Proc. 35th Amer. Conf. Eng. in Med. and Biol., Philadelphia, p.p 266, 1982.
- [64] *LeFèvre J., Barreto J.*, “Reduced and teleonomical models in cardiovascular physiology” dans “Modeling and data analysis in Biotechnology and Medical Engineering”, Van Steenkiste and Young Eds., North Holland, 27-37, 1983

- [65] *LeFèvre J. et Barreto J.*, “A reduced model of the pulmonary arterial tree: a case study in modeling methodology”, in “Mathematical modeling in Science and Technology”, Avula, Kalman, Liapis and Rodin Eds., Pergamon Press, 697-702, 1984.
- [66] *Lefevre Jacques, Bottemanne Ignace.* “Applications des Bond Graphs en Physiologie” dans “Les Bond Graphs”, édité par Geneviève Dauphin-Tanguy. HERMES Science Europe, Ltd, 2000.
- [67] *LeFèvre Jacques, LeFèvre Laurent, Couteiro Bernardette.* “A Bond Graph Model of Chemo-Mechanical transduction in the Mammalian Left Ventricle”. Simulation Practice and Theory 7, p.p 531-552. 1999.
- [68] *LeFèvre J., Magnus A.* “Accuracy of Simple Difference-Differential Equations for Blood Flow in Arteries”. Mathematics and Computers in Simulation XXI, p.p 340-351. 1979.
- [69] *LeFèvre J., Melbin J. et Noordergraaf A.*, "Study of cardiac dynamics using lumped and sliding filament models.", IEEE Congress on "Computers in Cardiology", Leuven, p.223, 1988.
- [70] *LeFèvre J., Pouleur H. et Charlier A.* “Do we really understand why the left ventricle behaves as a dynamic compliance?”, Arch. Int. Physiol. and Bioch., 90, pp.8-10, 1982.
- [71] *LeFèvre J., Van Roey P.*, "Integrating cellular and hemodynamics events in didactic simulations of cardiovascular dynamics"; Proceedings of the Physiological Society, J. Physiology, London, february 1991
- [72] *Levick, J. R.* “An Introduction to Cardiovascular Physiology”. Butterworth & Co (Publishers) Ltd, 1991.
- [73] *Li, K-JJ.* “A new approach to the analysis of cardiovascular function: allometry”, dans: “*Analysis and Assessment of Cardiovascular function*”, édité par Drzewiecki GM. et Li JK-J.. New York: Springer Verlag, p.p. 13-29, 1998.
- [74] *Linn von, K.* “Der Physiologische Tremor: Auswirkung eines Abtastregelkreis im Zentralnervensystem?”, Regelungstechnik, No.9, p.p 327-331, 1975.
- [75] *Linn von, K.; Vossius, G.* “The relevance of the So-Called Tremor for the Control of Voluntary Movement”, Preprints of IFAC 6th. World Congress, Boston, USA, paper 40.4 (August 1975).
- [76] *Linsfield, G. and Penny, J.* “Numerical Methods Using MATLAB”, chapitre 8: p.p 284-295. Ellis Horwood Limited, 1995.

- [77] *Livnat A. et Yamashiro, S.* “Optimal Control Evaluation of Left Ventricular Systolic Dynamics”. *Am. J. Physiol.* 240, p.p R370-R383, 1981.
- [78] *Margaria, R.* “A Mathematical Treatment of the Blood Dissociation Curve for Oxygen”. *Clin. Chem.*9, p.p 745-762, 1963.
- [79] *Michel, L.; McMichan, J.C.; Marsh, H.M; Rehder, K.* “Measurement of ventilatory reserve as an indicator for early extubation after cardiac operation”. *J. Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 78: pp. 761-764.
- [80] *Mead, J.* “Control of Respiratory Frequency”, *J. Appl. Physiol.* 15(3), p.p 325-336, 1960.
- [81] *Mehmel, H.C; Stockins, B.; Ruffmann, K.; von Olshausen, K., Schuler, G. and Kubler, W.* “The linearity of the end-systolic pressure-volume relationship in man and its sensitivity for assessment of left ventricular function” *Circulation* 63: pp. 1216-1222, 1981.
- [82] *Milnor, W.R.* “Hemodynamics”, Williams and Wilkins, Baltimore, 390 pages, 1982
- [83] *Mishraa, A., Dutta, P. K., et Ghoshc, M. K.* “A GA based approach for boundary detection of left ventricle with echocardiographic image sequences” *Image and Vision Computing*, Volume 21, Issue 11 , p.p 967-976, October 2003.
- [84] *Monod J.* “Le hasard et la nécessité”, Le Seuil, Paris, 1970
- [85] *Monroe, RG. et French, GN.* “Left ventricular pressure-volume relationships and myocardial oxygen consumption in the isolated heart”. *Circ Res* 9: 362-374, 1961.
- [86] *Monti, A. et Sorine, M.* “Baroreceptor Modelling”. ECMTB 2002 5th Conference of the European Society of the Mathematical and Theoretical Biology, Milano, Italy, July 2-6, 2002.
- [87] *Morange, M. ;* “La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice”, Editions O. Jacob, Paris, 2003
- [88] *Noldus, E.J.* “An Optimization Concept of Systolic Elastance”, preprints of IFAC 6th World Congress, Boston, Etats-Unis d’Amérique, paper 54.4, Août 1975.
- [89] *Noldus, E.J.* “Optimal Control Aspects of Left Ventricular Ejection Dynamics”. *J. Theor. Biol* 63, p.p 275-309, 1976.
- [90] *Noordergraaf, A.* “Circulatory System Dynamics”, Acad. Press, 351 pages, London, 1978.
- [91] *Nubar, Y.; Contini, A.* “A Minimal Principle in Bio-Mechanics”, *Bull. Math: Biophys.* 23, 377-390, 1961.

- [92] *Ohayon, J.; Oddou, C.* “Analyse théorique de la Performance Cardiaque à partir d’un modèle de Ventricule Gauche Tenant Compte de la Structure Fibreuse du Myocarde”. *J. Biophys. Bioméc.*, 11, 4, p.p 145-154, 1987.
- [93] *O’Neill, W.D; Sanathan, C.K; Brodkey, J.S.* “A minimum Variance, Time Optimal, Control System model of Human Lens Accomodation”, *IEE Trans. Syst. Science and Cybernetics*, SSC-5 (4), p.p 290-299, 1969.
- [94] *Oussar Yacine, Dreyfus Gérard.* “How to Be a Gray Box : Dynamic Semi-Physical Modelling”. *Neural Networks 14*, p.p 1161-1172, 2001.
- [95] *Paladino, J.L. et Noordergraaf, A.* “Muscle contraction mechanism from ultrastructural dynamics” dans “Analysis and assesment of cardiovascular function” édité par G.M. Drzewiecki et J.J.K. Li, Springer, pp.33-57, 1998.
- [96] *Panfilov A.V et Holden A.V.* “Modelling Propagation in Excitable Media” dans “Computational Biology of the Heart” (édité par *Panfilov A.V et Holden A.V.*), John Wiley & Sons, p.p 65-99, 1996.
- [97] *Pannerai, Ronney.* “A Model of Cardiac Muscle Mechanics and Energetics”. *Biomechanics*. Vol. 13, pp 929-940, 1980.
- [98] *Paynter H. :* A natural Philosophy for the XXIth Century, Keynote Lecture to the 1993 IEEE/SMC Conference on "System Engineering in the service of humans.", Le Touquet, pp. ?, 1993
- [99] *Pearson, Ronald K.; Pottmann, Martin.* “Gray-box identification of block-oriented nonlinear models”, *Journal of Process Control*, Volume 10, Issue 4, p.p 301-315, August 2000.
- [100] *Peterson, K.L., Uther, J.B.; Shabetai, R. et Braunwald, E.* “Assessment of left ventricular performance in man. Instantaneous tension-velocity-length relations obtained with the aid of an electromagnetic velocity catheter in the ascending aorta”. *Circulation* 47: 924-935. 1973.
- [101] *Patterson, S. W., Piper, H., Starling E.H.* “The Regulation of the Heart Beat” *J. Physiol.*(Lond). 48, p.p 465-613, 1914.
- [102] *Pfeiffer, K.P; Kenner, T.* “On the Optimal Strategy of Cardiac Ejection” p.p 133-136.
- [103] *Podnar, T ; Runovc, F. ; Kordas, M.* “Simulation of Cardiovascular Physiology: the Diastolic Function(s) of the Heart”. *Computers in Biology and Medicine* 32, p.p 363-377, 2002.

- [104] *Poon, C.* “Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimisation hypothesis”. *J. Appl. Physiol.* 62, p.p 2447-2459, 1987.
- [105] *Pouleur H, Lefevre J, Van Mechelen H, Charlier AA.* “Comparison of tension-velocity-length-relations during right and left ventricular ejections”. *Arch Int Physiol Biochim.* 87(4) pp. 768-70. 1979
- [106] *Priban, I.P.; Fincham, W.F.* “Self-Adaptive Control and Respiratory System”, *Nature*, 208, p.p 339-343, 1965.
- [107] *Rassier, D.E; MacIntosh, B.R; Herzog, W.* “Length Dependence of Active Force Production in Skeletal Muscle”. *Journal of Appl. Physiol.*, 86(5), p.p 1445-1457, 1999.
- [108] *Razumova, Maria V.; Bukatina, Anna, E.; Campbell, Kenneth B.* “Stiffness-Distortion Sarcomere Model for Muscle Simulation”. *Journal of Applied Physiology.* 87(5): 1861-1876, 1999.
- [109] *Rice, J.J.; Winslow, R.L.; Hunter, W.C.* “Comparison of cooperative putative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses”. *American Journal of Physiology* 276 (Heart Circ. Physiol. 45), p.p 1734-1754, 1999.
- [110] *Rijcken, J. ; Bovendeerd, P.H.M ; Schoofs, A.J.G; van Campen, D.H; Arts, T.* “Optimization of Cardiac Fiber Orientation for Homogeneous Fiber Strain at Beginning of Ejection”. *Journal of Biomechanics*, vol. 30, No. 10, p.p 1041-1049, 1997.
- [111] *Rideout, Vincent C.* “Mathematical and Computer Modelling of Physiological Systems”. *Prentice Hall*, p.p 1-35. 1991.
- [112] *Rosen, R.* *Principles of Theoretical Biology*, Acad. Press, New York, 1965
- [113] *Rosen, R* “Bionics Revisited”, dans “The Machine as Metaphor and Tool”, édité par Haken, H ; Karlquist, A ; Svedin, U. Springer-Verlag, Berlin, pp. 87-100, 1993.
- [114] *Rosenblueth A. ; Wiener N. et Bigelow J.,* “Behavior, purpose and teleology”, *Philosophy of Science*, 10, p.p. 18-24, 1943.
- [115] *Ruttiman, U.E et Yamamoto, W.S.* “Respiratory Airflow Patterns that Satisfy Power and Force Criteria Optimality”. *Ann. Biomed. Engineering* 1, p.p 146-159, 1972.
- [116] *Sagawa, K.* "The ventricular pressure-volume diagram revisited", *Circulation Research*, vol.43, pp.677-687, 1978.
- [117] *Sagawa, K., Maughan, L., Suga, H., Sanagawa, K.* “Cardiac Contraction and the Pressure Volume Relationship”, Oxford University Press, New York, 1988.

- [118] Schmidt, J.W. "Introduction to system analysis, modelling and simulation" dans "Proc. 1985 Winter Simulation Conference", édité par S.D Gantz et G. Blais., 1985.
- [119] Shoucri, R. "Active and Passive Stresses in the Myocardium". *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 279, p.p 2519-2528, 2000.
- [120] Slinker, B.K.; Green, Henry W. III; Wu, Y.; Kirkpatrick, R.; Campbell, K. "Relaxation effect of CPG-48506, EMD-57033 and dobutamine in ejecting and isovolumically beating rabbits hearts". *J. Appl. Physiol.* 273: H2708-H2720, 1997.
- [121] Smith, O.J.M. "Non linear Computation in the Human Controller" IRA Trans. Bio-Med. Electron., BME-9, p.p 125-128, 1962.
- [122] Sohlberg B. "Grey box modelling for model predictive control of a heating process", Journal of Process Control, Volume 13, Issue 3, p.p 225-238, April 2003.
- [123] Strackee J. and Westerhof N. "The physics of heart and circulation", Institute of Physics Publ., 497 pages, 1993.
- [124] Suga H. "Time Course of Ventricular Pressure-Volume Relationship Under Various Extents of Aortic Occlusion". Jpn Heart J. 11:373-378,1970.
- [125] Suga H. "Left Ventricular Time-Varying Pressure/Volume Ratio in Systole as an Index of Myocardial Inotropism". Jpn Heart J. 12:153-160,1971.
- [126] Suga H. "Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption" Am J Physiol Heart Circ Physiol 236: H498-H505, 1979
- [127] Suga H., Sagawa K., Shoukas, A.A. "Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the E(t) Ratio". Circ. Res 32:314-322, 1973
- [128] Suga H, Sagawa, K.. "Accurate Measurement of Absolute Intraventricular Volume". Circulation Research. 35:117-126,1974
- [129] Suga H, Sagawa, K. "Instantaneous Pressure-Volume Relationships and Their Ratio in the Excised, Supported Canine Left Ventricle". Rep Inst Med Dent Eng. 7:71-74,1973
- [130] Suga H, Yamakoshi K. "Left ventricle as a compression pump". *Europ J Cardiol* 4 (Suppl): 97-103, 1976
- [131] Suga H, Yamakoshi K. "Reduction of the duration of isovolumic relaxation in the ejecting left ventricle of the dog: residual volume clamping". *J Physiol (Lond)*;267:63-74. 1977
- [132] Suga, H. et Sagawa, K.. "End-diastolic and end-systolic ventricular volume clamping for isolated canine heart". Am J Physiol Heart Circ Physiol. 233: H718 - 722. 1977

- [133] *Suga, H. et Sagawa, K.* “Accuracy of ventricular lumen volume measurement by intraventricular balloon method”. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 236: H506 - 507. 1979.
- [134] *Tavernier, André.* “Modelisation du Muscle Cardiaque: Effets de la Resistance et de la Desactivation Myocardique sur la Dynamiques du Ventricule Gauche”. Mémoire présenté en vue de l’obtention du grade d’ingénieur civil en physique appliquée. Université Catholique de Louvain, 1985. (In french)
- [135] *Taylor, DE et Wade, JD.* “Flow through the mitral valve during diastolic filling of the left ventricle”. *J Physiol (Lond)* 200: 73-74, 1969.
- [136] *Taylor R.R.* “Contractile properties of cardiac muscle in hyperthyroidism. Analysis of behavior of hyperthyroid cat papillary muscle in vitro relevant to thyrotoxic heart disease”. *Circ Res* 27: 539-549. 1970
- [137] *Tomaseth, Karl.* “Multidisciplinary Modelling of Biomedical Systems”. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1-13. 2002
- [138] *Townsend, M.A.; Seireg, A.A.* “Effect of Model Complexity and Gait Criteria on the Synthesis of Biopedal Motion”, *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, BME-20(6), p.p 433-444, 1973.
- [139] *Vaartjes, Simon R. and Boom, Herman.* “Left Ventricular Internal Resistance and Unloaded Ejection Flow Assesed From Pressure-Flow Relations: A Flow Clamp Study on Isolated Rabbit Hearts ”. Circulation Research. Vol 60, N°5. May 1987.
- [140] *Van Eyll, C. et Charlier, A.* Laboratoire d’hémodynamique, Département de Physiologie, Université de Louvain, communication personnelle.
- [141] *Van Roey P.* “Le modèle de compliance variable : un outil d’étude de la dynamique du ventricule gauche ”. Mémoire présentée en vue de l’obtention du grade de licenciée en Sciences Zoologiques, Université Catholique de Louvain, 1988.
- [142] *Viljanen, A.A.* “Co-ordination of Neuromuscular Efferent Systems in Ventilation” dans “Ventilatory and Phonatory Control System”, édité par B. Wyke, Oxford University Press, London, 1974.
- [143] *Watson, J.* “The Double Helix”, Atheneum Press, 1968
- [144] *Weber KT, Janicki JS, Hefner LL.,* “Left ventricular force-length relations of isovolumic and ejecting contractions”. *American Journal of Physiology.*, Vol. 231, N° 2, pp. 337-43. 1976.

- [145] *Westerhof N., Murgó J.P., Sipkema P., Giolma J.P. et Elzinga G.* “Arterial Impedance” dans “Quantitative Cardiovascular Studies”, N.H.C. Hwang, R.R. Gross et D.J. Patel eds., U. Park Press, Baltimore, pp.111-150. 1979
- [146] *Wiener, F., Morkin, E., Skalak, R., Fisherman, A.P.* “Wave Propagation in the Pulmonary Circulation”. Circ. Res. 19, 834. 1966
- [147] *Wijkstra, H.; Boom, H. B. K.* “Deactivation in the Rabbit Left Ventricle Induced by Constant Ejection Flow”. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Vol 36, N°11. Novembre 1989.
- [148] *Wilson, T.* Journal of Theoret. Biol. 11: 436., 1966.
- [149] *Wilson, T.* “A Theoretical Prediction of the Normal Cardiac Oxygen Consumption”. Biophysical Journal, Vol. 7, No. 5, p.p 585-594, 1967.
- [150] *Womersley, J.R.* “An elastic tube theory of pulse transmission in Mammalian Arteries”. Wright Air Development Center Technical Report TR, 56-614. 1962.
- [151] *Wong, B.Y.S.; Toyama, M.; Reis, R.L; Goodyer, A.V.N.* “Sequential Changes in Left Ventricular Compliance During Acute Coronary Occlusion in the Isovolumic Working Canine Heart”. Circ Res 43:274-286, 1978.
- [152] *Yamashiro, S.M; Daubenspeck, F. M; Bennet, F. M; Edelman, S. K; Grodins, F. S.* “Optimal Control Analysis of Left Ventricular Ejection” dans “Cardiovascular System Dynamics” édité par Baan J., Noordergraaf A. et Raines J., MIT Press, p.p 427-431, 1968.
- [153] *Yamashiro, S.M; Grodins, F.S.* “Optimal Regulation of Respiratory Airflow”, J. Appl. Physiol. 30(5), p.p 597-602, 1971.
- [154] *Yamashiro, S.M; Grodins, F.S.* “Respiratory Cycle Optimization in Exercise”, J. Appl. Physiol. 35 (4), p.p 522-525, 1973.

APPENDICE A : LES BOND GRAPHS, PRINCIPES, CONCEPTS ET LANGAGE

Ce chapitre est tiré de [Dauphin-Tanguy, 2000], il a pour but de rappeler les principes et concepts de base de la représentation des systèmes physiques dynamiques par bond graph.

Le modèle bond graph se situe comme intermédiaire entre le système physique et les modèles mathématiques qui lui sont associés. La construction de ces modèles s'appuie sur la notion de causalité. La terminologie, les symboles, les règles de causalité et la construction des modèles mathématiques sont les mêmes pour tous les domaines physiques.

Les principales caractéristiques du langage bond graph sont :

- c'est un langage de représentation des transferts de puissance au sein d'un système,
- il est graphique,
- il est fondé sur la notion d'analogie,
- il suppose les paramètres localisés dans le système,
- il fait apparaître explicitement les relations de cause à effet (causalité),
- il permet de construire de manière systématique les modèles mathématiques « classiques ».

A.1 LES TRANSFERTS DE PUISSANCE

Dans un système global composé de deux sous-systèmes A et B il y a conservation de l'énergie et continuité de puissance, le transfert de puissance (ou flux d'énergie) entre deux sous-systèmes est représenté par une demi flèche qui correspond au « bond » du bond graph. La puissance instantanée échangée se calcule par le produit d'une variable de flux f et d'une variable d'effort e . Le sens de la demi flèche est celui correspondant au sens positif de la puissance et de la variable de flux.

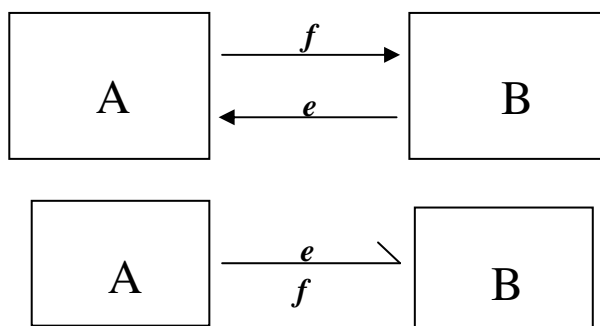


Figure A.1 : Représentation des transferts de Puissance

A.2 VARIABLES MISES EN JEU

Outre les variables généralisées de flux et d'effort, respectivement f et e , dont le produit caractérise la puissance échangée, indépendamment du domaine considéré, deux variables d'énergie sont définies :

$$p(t) = \int_0^t e(\tau) d\tau + p(0)$$

$$q(t) = \int_0^t f(\tau) d\tau + q(0)$$

$p(t)$ et $q(t)$ sont appelées respectivement moment généralisé et déplacement généralisé. Le tableau suivant indique la signification de ces variables généralisées pour les principaux domaines de la physique :

Table A.1 : Variables généralisées pour différents domaines physiques

	Variables de Puissance		Variables d'énergie	
	Effort e	Flux f	Moment p	Déplacement q
Mécanique transl.	Force, F	Vitesse, v	Impulsion, p	Elongation, x
Mécanique rot.	Couple, τ	Vit. Angulaire, ω	Impulsion ang., η	Angle, θ
Electrique	Tension, u	Courant, i	Flux magnétique ϕ	Charge, q
Hydraulique	Pression, P	Débit vol. Q	Impulsion press.	Volume, V
Thermique	Température, T	Flux d'entropie	--	Entropie
Chimique	Potentiel chim., μ	Flux Molaire	--	Masse molaire, $n_k(t)$

A.3 ELEMENTS DU LANGAGE BOND GRAPH

Les éléments bond graphs se classifient en éléments passifs (au nombre de trois), éléments actifs (au nombre de deux) et éléments de jonction (au nombre de 4). Ces neuf éléments constituent le langage bond graph.

Les éléments R , C , I sont dits éléments passifs car ils transforment la puissance qui leur est fournie en énergie dissipée sous forme de chaleur (R), ou stockée (éléments C et I). La puissance est fournie aux éléments, ce qui impose d'orienter le sens de la demi flèche du lien vers l'élément.

L'élément R est utilisé pour modéliser tout phénomène physique liant la variable d'effort à la variable de flux dans le domaine physique considéré. A titre d'exemple, citons les résistances électriques, les éléments de commutation en électronique, les amortisseurs, tout phénomène de frottement mécanique et les réactions chimiques.

$$\frac{e}{f} \searrow \mathbf{R}$$

Figure A.2 : Elément R

L'élément C est utilisé pour modéliser tout phénomène physique liant la variable d'effort à la variable de déplacement dans le domaine considéré. A titre d'exemple, citons les condensateurs, les ressorts, les réservoirs hydrauliques.

$$\frac{e}{f=dq/dt} \searrow \mathbf{C}$$

Figure A.3 : Elément C

L'élément I est utilisé pour modéliser tout phénomène physique liant la variable de flux à la variable de moment dans le domaine physique considéré. A titre d'exemple, citons les bobines, les masses et tout phénomène inertiel en mécanique.

$$\frac{e=dp/dt}{f} \searrow \mathbf{I}$$

Figure A.4 : Elément I

Les sources Se et Sf sont dites éléments actifs car elles contribuent à fournir de la puissance au système. Ainsi, un générateur de tension (supposé idéal), modélisé par $Se : E$, applique une tension E aux bornes du circuit électrique auquel il est connecté, ce qui entraîne la circulation d'un courant i ; le produit Ei est la puissance instantanée fournie par la source de tension au circuit. L'orientation de la demi flèche est fixée et est représentée sortant de la source :



Figure A.5 : Sources de effort (Se) et de flux (Sf)

La variable d'effort (pour Se) ou flux (pour Sf) fournie par la source est supposée indépendante de la variable complémentaire flux (pour Se) ou effort (pour Sf) qui dépend des caractéristiques du système et de la variable appliquée.

Les éléments de jonction, notés 1, 0, TF et GY servent à coupler les éléments R , C , I et les sources. Ils forment la structure de jonction correspondant à l'architecture du modèle étudié. Ils conservent la puissance.

La jonction 0 sert à coupler des éléments soumis au même effort. Les relations qui la caractérisent sont :

- égalité des efforts pour tous les liens ayant une extrémité sur la jonction
- somme algébrique des puissances=0

La jonction 1 sert à coupler des éléments parcourus par le même flux. Les relations qui la caractérisent sont :

- égalité des flux pour tous les liens ayant une extrémité sur la jonction
- somme algébrique des puissances=0

Les relations constitutives des jonctions 0 et 1 correspondent à la généralisation à tout domaine physique des lois de *Kirchoff* en électricité (loi des nœuds, loi des mailles).

L'élément TF est un élément 2-port, conservant la puissance ; les relations qui le caractérisent et permettent de définir m sont :

$$\frac{e_1}{f_1} \searrow \text{TF} \xrightarrow{m} \frac{e_2}{f_2} \searrow \quad \begin{array}{l} e_1 = me_2 \\ f_2 = mf_1 \end{array}$$

Figure A.6 : Élément TF

Cet élément TF intervient dans la modélisation des transformateurs électriques, des leviers, des systèmes d'engrenages, des systèmes de poulies...il est aussi utilisé pour modéliser les changements de domaines physiques qui se font sans perte de puissance.

L'élément GY est aussi un élément 2-port, conservant la puissance ; les relations qui le caractérisent et permettent de définir r sont :

$$\frac{e_1}{f_1} \searrow \text{GY} \xrightarrow{r} \frac{e_2}{f_2} \searrow \quad \begin{array}{l} e_1 = rf_2 \\ e_2 = rf_1 \end{array}$$

Figure A.7 : Élément GY

L'élément GY intervient dans la modélisation des gyroscopes, des capteurs à effet Hall...il est aussi utilisé pour modéliser les changements des domaines physiques qui se font sans perte de puissance.

Si les paramètres m ou r ne sont pas constants, le transformateur et le gyrateur sont dits « modulés »

A.5 CAUSALITE

Un modèle Bond Graph représente l'architecture du système et la façon dont la puissance s'échange entre éléments. Il permet aussi de faire apparaître explicitement les relations de cause à effet et la structure de calcul des équations caractéristiques associées au modèle.

Par convention, lorsque deux sous-systèmes A et B sont couplés et échangent de la puissance, deux situations sont possibles :

-Appliquer un effort e à B , qui réagit en envoyant à A un flux $f = \Phi_B(e)$

- A envoie un flux f à B , qui réagit par un effort $e = \lambda_B(f)$

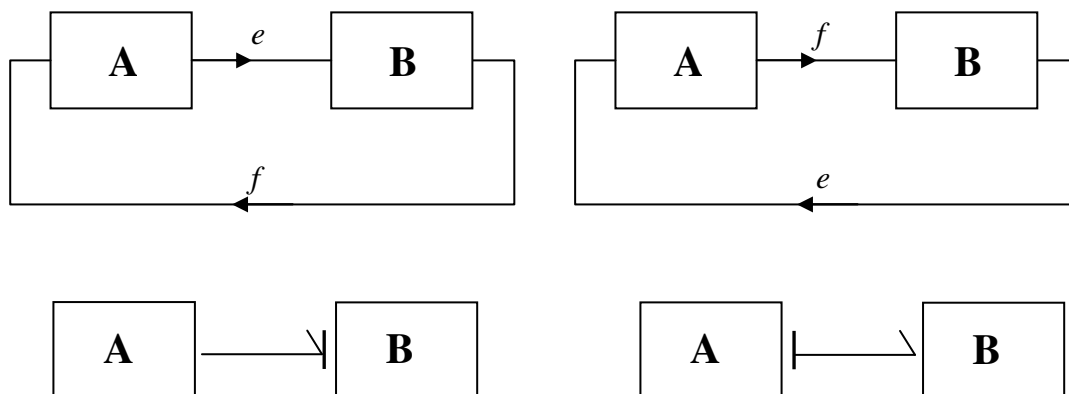


Figure A.8 : Equivalence entre causalité sur un bond graph et un schéma-bloc

Pour représenter ces relations de cause à effet sur un modèle Bond Graph, un « trait causal » est placé perpendiculairement à chaque lien, avec la convention suivante :

- Le trait causal es placé près (respectivement loin) de l'élément pour lequel l'effort (respectivement le flux) est une donnée.
- La position du trait causal est indépendante du sens de la demi flèche.

L'affectation de la causalité n'est pas arbitraire, mais soumise à des règles décrites dans le tableau ci-dessous, la procédure suivante en détaille les étapes :

- affecter la causalité obligatoire aux sources et aux éléments R non linéaires et répercuter sur l'environnement en respectant les restrictions de causalité des jonctions ;
- affecter une causalité intégrale préférentielle aux éléments I et C et répercuter sur l'environnement en respectant les restrictions de causalité aux jonctions ;

- compléter la causalité sur les éléments R linéaires en respectant les restrictions de causalité aux jonctions ;
- en cas de conflit à une jonction, rechercher l'élément I ou C cause de conflit et lui affecter une causalité dérivée. Boucler sur l'étape 3 ;

Table A.2 : Règles d'affectation de la causalité sur des éléments actifs et passifs

Causalité	Element	Loi caracteristique
obligatoire	$Se \longrightarrow \setminus$ $Sf \longleftarrow \setminus$	$e \text{ imposé par } Se$ $f \text{ imposé par } Sf$
Intégrale	$\longrightarrow \setminus I$ $\longleftarrow \setminus C$	$f_I = \phi_I(\int e_I dt)$ $e_C = \phi_C(\int f_C dt)$
Dérivée	$\longrightarrow \setminus C$ $\longleftarrow \setminus I$	$f_C = \frac{d}{dt}(\phi_C^{-1}(e_C))$ $e_I = \frac{d}{dt}(\phi_I^{-1}(f_I))$
Arbitraire, si loi linéaire	$\longrightarrow \setminus R$ $\longleftarrow \setminus R$	$e_R = R f_R$ $f_R = e_R / R$
Non arbitraire, si loi non linéaire	$\longrightarrow \setminus R$ $\longleftarrow \setminus R$	$f_R = \phi_R^{-1}(e_R)$ $e_R = \phi_R(f_R)$

Table A.3 : Règles d'affectation de causalité sur les éléments de jonction

Règle	Element	Loi
1 seul lien AVEC trait causal près du 0		$e_1=e_i ; e_2=e_i, \dots, e_n=e_i$ $a_i f_i = -(a_1 f_1 + a_2 f_2 + \dots + a_n f_n)$
1 seul lien SANS trait causal près du 0		$f_1=f_i ; f_2=f_i, \dots, f_n=f_i$ $a_i e_i = -(a_1 e_1 + a_2 e_2 + \dots + a_n e_n)$
Affectation symétrique de la causalité		$e_1 = m e_2 \quad f_2 = m f_1$ $e_2 = 1/m e_1 \quad f_1 = 1/m f_2$
Affectation anti-symétrique de la causalité		$e_1 = r e_2 \quad e_2 = r f_1$ $f_1 = 1/r e_2 \quad f_2 = 1/r f_1$

APPENDICE B : CODE DES MODELES

B.1 MODELE DE BASE DU CHAPITRE 2

Dans la Figure B.1 nous trouvons le modèle de base du chapitre 2 avec tous ses éléments :

- (1) **C** : Stockage de *X-bridges* détachés
- (2) **R** : Réaction chimique
- (3) **2PC** : Stockage des *X-bridges* attachés et conversion mécano-chimique
- (4) **Ka, Kd** : Constantes Cinétiques
- (5) **TF** : Transformateur mécano hydraulique
- (6) **Se** : Source de Remplissage
- (7) **R** : Valve Mitrale
- (8) **R** : Valve Aortique
- (9) **R** : Résistance Périphérique
- (10) **C** : Compliance Aortique.
- (11) **Beta** : Facteur $\beta(l_m)$
- (12) **Seringue (syringe)** : Elément de soustraction pour les expériences à haut débit.

Le code de chaque élément dans le langage SIDOPS (20SIM) est donné dans les pages qui suivent.

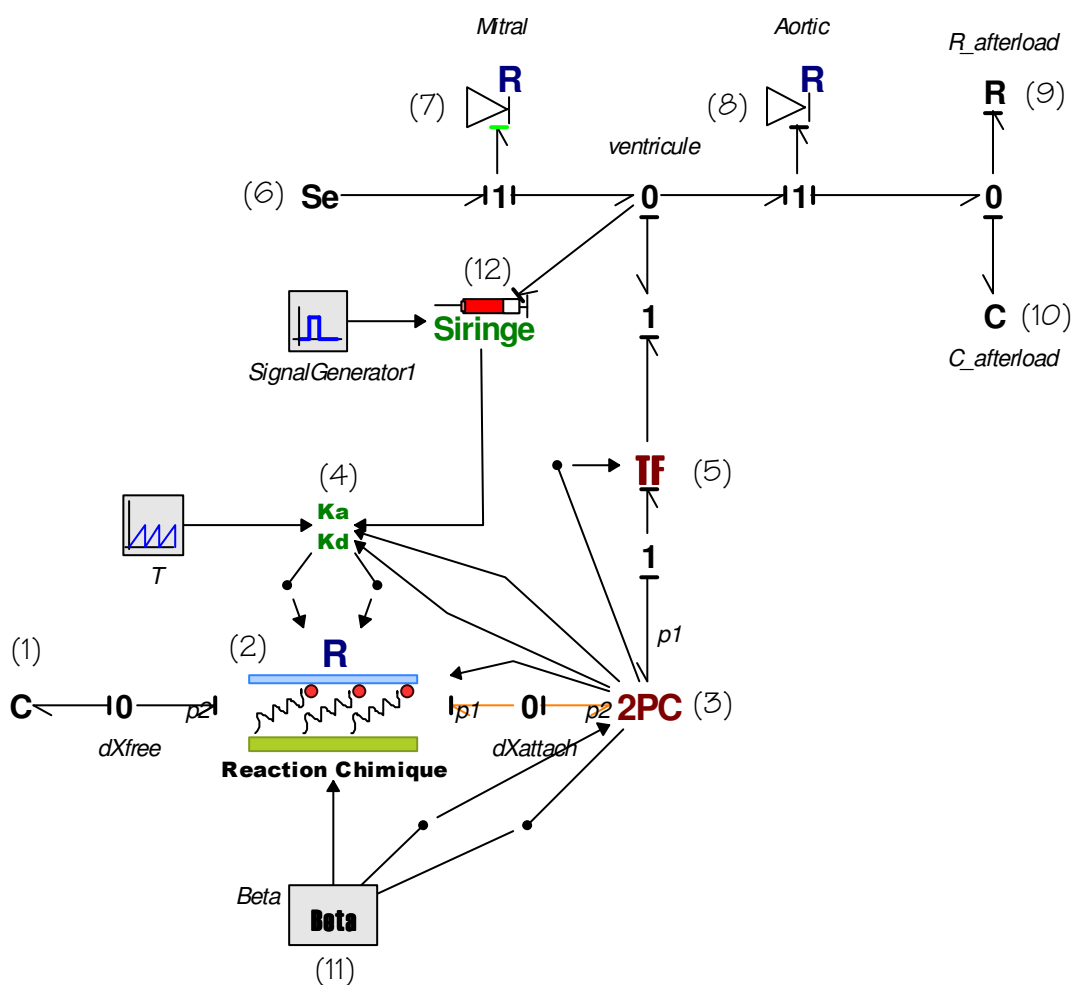



Figure B.1 : Modèle de Base du chapitre 2

B.1.1 ELEMENTS DU MODELE :

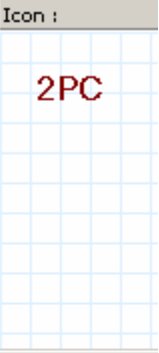
Chaque élément (numéroté) que nous présentons ici, trouve son correspondant dans la Figure 1:

(1)	Type :  C  p (power)	Icon : 
	Implementation : parameters real Ad,Bd; variables real interesting Xd; equations $Xd = \text{int}(p.f);$ $p.e = Ad + Bd * \log(Xd);$	

(2)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> chem_react <ul style="list-style-type: none"> ■ p1 (power) ■ p2 (power) ■ signal Beta1 ■ signal Ka ■ signal Kd ■ signal Xa 	
Implementation :	
<p>parameters</p> <pre>real Aa,Ba,Ad,Bd,a,b,trhXa,n;</pre> <p>variables</p> <pre>real dXadt,dXddt,Fi,Kd1;</pre> <p>equations</p> <pre>Fi=a*((Xa-trhXa)^n)/(b+(Xa-trhXa)^n); Kd1=Kd*Fi; p1.f=Kd1*exp((p1.e - Beta1 * Aa) / Ba) - Ka*exp((p2.e - Ad) / Bd); dXadt=p1.f; dXddt=-dXadt; p2.f = - p1.f;</pre>	

(3)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> ■ C ■ p1 (power) ■ p2 (power) ■ signal Beta ■ signal flag ■ signal Lm ■ signal Lm1 ■ signal Lm2 ■ signal Xa1 	
Implementation :	
<p>parameters</p> <p>real Aa,Ba,Emax,Emin,thrXa,A;</p> <p>variables</p> <p>real interesting state2,state1,Xa,force,fact,fpas,Exa,pi,Q,Lo;</p> <p>equations</p> <pre> pi=3.1415926535898; state2=int(p2.f); Xa=int(p2.f); Xa1=Xa; p2.e=(Aa+Ba*log(Xa))*Beta; Lo=0.33; Lm=int(p1.f); state1=Lm; Lm1=Lm; Lm2=Lm; Exa=Aa*Xa+Ba*Xa*(log(Xa)-1); fact=Emax*((Lm-Lo)^4); fpas=Emin*((Lm-Lo)^4); force=(Exa)*(fact)+(1-Exa)*(fpas); p1.e=force; Q=A*(Lm*Lm*Lm); </pre>	

(4)

Type :	Icon :				
<ul style="list-style-type: none"> ● Ka_Kd <ul style="list-style-type: none"> ■ signal deactivation ■ signal dQdt ■ signal Ka ■ signal Kd ■ signal Lm1 ■ signal T 	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center; color: green;">Ka</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; color: green;">Kd</td> <td></td> </tr> </table>	Ka		Kd	
Ka					
Kd					

Implementation :

```

parameters
  real Tamax,Kamin,Tdmax,Kdmax,Kdmin,Tcon,capd, alpha,N,capa,Kamaxn,Kamaxp;

variables
  real pi,Fi,i,dldt,Vmax,Kamax;

equations

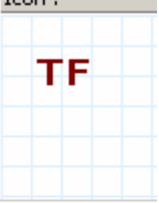
pi=3.1415926535898;
dldt=dQdt/(3*100*Lm1*Lm1);
Vmax=dldt;
if T>=0 and T<=Tamax then
  Fi=1+alpha*(Lm1-1);
  Kamax=Kamaxn;
  if deactivation>0 then
    if abs(dldt)>0.0001 then
      Kamax=Kamaxp*abs(dldt)/10;
    end;
  end;

  Ka =Fi*(Kamax*sin(pi*T/Tamax))^capa;
else
  Ka=Kamin;
end;

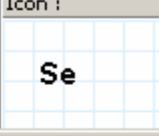
if T>=(Tdmax) and T<=Tcon then
  Kd=(Kdmax*sin(pi*(T-Tdmax)/(Tcon-Tdmax)))^capd;
else
  Kd=Kdmin;
end;

```

(5)


Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> TF ■ powin (power) ■ powout (power) ■ signal Lm2 ■ signal pression 	
Implementation :	
<p>parameters</p> <p>real A,N,Lo,Emax,Emin,contract;</p> <p>variables</p> <p>real interesting pressure,pact,ppas,pact_real;</p> <p>equations</p> <p>powout.e =powin.e*N/(3*A*Lm2*Lm2);</p> <p>powout.f =powin.f*3*A*(Lm2*Lm2);</p> <p>pression=- powout.e;</p> <p>pact=Emax*((Lm2-Lo)^4)*N/(3*A*Lm2*Lm2);</p> <p>ppas=Emin*((Lm2-Lo)^4)*N/(3*A*Lm2*Lm2);</p> <p>pression=pressure;</p>	

(6)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> Se ■ p (power) ◆ real effort 	
Implementation :	
<p>variables</p> <p>real flow;</p> <p>equations</p> <p>p.e = effort;</p> <p>flow = p.f;</p>	


(7)

Type :

 R

■ p (power)

Icon :



Implementation :

parameters

real Rpass,Rblo;

equations


```

if p.e>0 then
p.f=p.e/(Rpass);
else
p.f=p.e/(Rblo);
end;

```


(8)

Type :

 R

■ p (power)

Icon :



Implementation :

parameters

real Rpass,Rblo,Raort;

equations

```

if p.e>0 then
p.f=p.e/(Rpass+Raort);
else
p.f=p.e/(Rblo);
end;

```

(9)

Type :	Icon :
Implementation :	
variables real interesting state; equations state = int(p.f); p.e = state / c;	

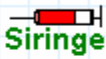
(10)

Type :	Icon :
Implementation :	
equations p.e = r * p.f;	

(11)

Type :	Icon :
Implementation :	
parameters real Lo; equations if Gibbs>0 then Beta=(Emax-Emin)*((Lm^5)/5-(Lm^4)*Lo+2*(Lm^3)*Lo*Lo-2*Lm*Lm*(Lo^3)+Lm*(Lo^4)); Beta1=Beta; else Beta=1; Beta1=Beta; end;	

(12)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none">● Sf■ p (power)◆ real flow■ signal CFP■ signal deactivation	
Implementation :	
<p>variables</p> <p>real effort,volume;</p> <p>equations</p> <p>p.f = flow*CFP; effort = p.e; volume=int(p.f); deactivation=flow;</p>	

B.1.2 MODELE DE BASE DU CHAPITRE 3

Dans la Figure B.2 nous trouvons le modèle de base du chapitre 3. Dans notre modèle, les « cylindres » (cœur 1, cœur2, cœur 3 dans la figure) forment avec le réseau hémodynamique, le niveau supérieur du modèle (Figure B.2). Nous allons montrer d'abord le code du niveau supérieur et ensuite le(s) niveau(s) inférieur(s) (sous modèles). Pour décrire les équations des éléments, nous allons prendre un seul cylindre comme base (Figure B.3), car les équations de chaque cylindre sont identiques (seuls les paramètres changent pour chaque cylindre). Le code SIDOPS de la source de remplissage (**Se**), des résistances valvulaires (**Valve Mitrale** et **Valve Aortique**) de la capacité aortique (**C**, identifiée comme **(C1)** dans la figure B.2) de la résistance périphérique (**R**, identifiée comme **(R6)** dans la figure B.2) sont les mêmes que pour le modèle présenté dans la section B.1.1 et nous ne les montrerons pas ici.

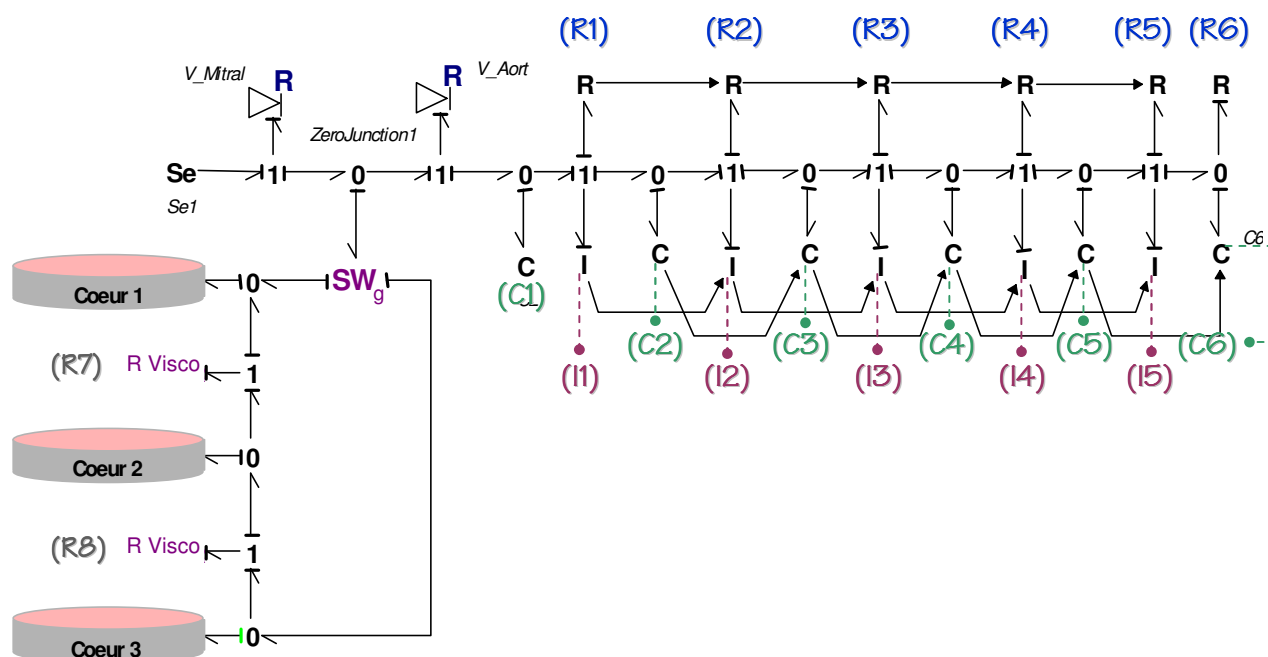




Figure B.2 : Modèle du chapitre 3 implémenté en 20Sim : nous montrons ici le niveau hiérarchique supérieur.

B.1.2.1 L'AOORTE

B.1.2.1.1 LES RESISTANCES

(R1)	Type :  R p (power) signal Ri_out	Icon :  R
	Implementation : <pre> parameters integer ncell; variables real prau,pmu,prad1,pe1,pltot,r,plcell,R,pi; equations pi=3.1415926535898; prau=0.0025; //density of blood// pmu=0.005; // Miu // prad1=1; // radius 1 // pe1=300; // E, Young's modulus // pltot=15.7; // equivalent longitude of the aorta // r=1; // radius 1 // plcell=pltot/ncell; if time == 0 then plcell=pltot/ncell; R=8*(pmu)*plcell/(pi*r^4); end; Ri_out=R; p.e = R * p.f; </pre>	

Le code que nous présentons ici est le code de la première résistance. Le code présenté page suivante est le code de la résistance (R2). Pour les résistances (R3), (R4), (R5) le code de chaque élément reste pratiquement le même que pour la résistance (R2). Nous avons seulement besoin de changer la dénomination du port du signal d'entrée : pour la résistance (R2) l'information arrive de (R1), donc le port de signal s'appelle « Ri_1 ». Pour (R3) l'information arrive de (R2), donc, le port d'entrée s'appellera « Ri_2 », et ainsi de suite.



(R2)	Type :	Icon :
(R3)	 R	
(R4)	■ p (power)	
(R5)	■ signal Ri_1	
	■ signal Ri_out	
Implementation :		
variables		
real facr,facl,alphar ;		
equations		
alphar =0.8; <i>// geometric radius factor //</i>		
facl =1/(alphar)^2;		
facr =(facl)^2;		
R = Ri_1 * facr ;		
Ri_out = R ;		
p.e = R * p.f ;		

B.1.2.1.2 LES CAPACITES

(C2)

Type :	Icon :
 C <ul style="list-style-type: none"> ■ p (power) ■ signal c2 	
Implementation :	
<pre> parameters real ncell; variables real prad1,pe1,pltot,r,pi,state,c,h1; equations pi=3.1415926535898; prad1=1; // radius 1 // pe1=300; // E, Young's modulus // pltot=15.7; // total longitude of the aorta // r=1; // radius 1 // if time == 0 then h1=prad1/10; c=(3*(pi*r^3)/(pe1*h1))*(pltot/ncell); end; c2=c; state = int(p.f); p.e = state / c; </pre>	

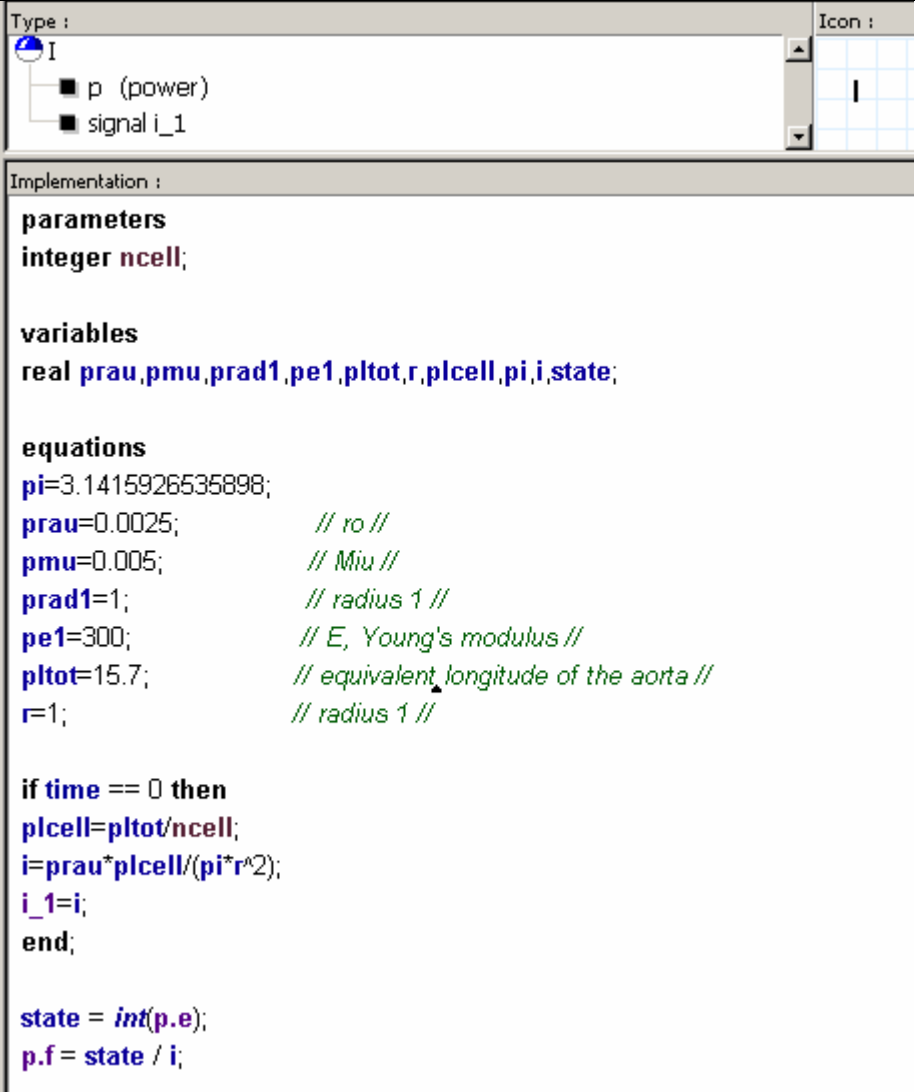
Nous présentons ici le code de la première capacité (C2). Le code présenté ci-après est le code de la capacité (C3). Pour les capacités (C4), (C5), (C6) le code de l'élément reste pratiquement le même. Nous avons seulement besoin de changer la dénomination du port du signal d'entrée : pour la capacité (C3) l'information arrive de (C2), donc le port de signal s'appelle « C_2 ». Pour (C4) l'information arrive de (C3), donc, le port d'entrée s'appellera « C_3 », et ainsi de suite. Le port de sortie s'appelle « C_out » pour toutes les capacités.

(C3)		Type :	Icon :
(C4)			
(C5)		■ p (power)	
(C6)		■ signal c_1 ■ signal c_out	
		Implementation :	
<pre>variables real state,c,facc,alphar,alphae; equations alpha=0.8; alphae=1.3; facc=(alpha^2)/alphae; if time == 0 then c=c_1*facc; c_1=c; end; c_out=c; state = int(p.f); p.e = state / c;</pre>			

B.1.2.1.3

LES INERTANCES

(I1)



```

Type :
├── I
│   ├── p (power)
│   └── signal i_1
Icon :
Implementation :
parameters
integer ncell;

variables
real prau,pmu,prad1,pe1,pltot,r,plcell,pi,i,state;

equations
pi=3.1415926535898;
prau=0.0025;           // ro //
pmu=0.005;            // Mi //
prad1=1;              // radius 1 //
pe1=300;              // E, Young's modulus //
pltot=15.7;          // equivalent longitudinal of the aorta //
r=1;                  // radius 1 //

if time == 0 then
plcell=pltot/ncell;
i=prau*plcell/(pi*r^2);
i_1=i;
end;

state = int(p.e);
p.f = state / i;

```

D'abord, nous avons présenté le code de l'élément (I1). Le code présenté ci-après est le code de l'inertance (I2). Pour les inertances (I3), (I4), (I5) le code de chaque élément reste pratiquement le même. Nous avons seulement besoin de changer la dénomination du port du signal d'entrée : pour l'inertance (I2) l'information arrive de (I1), donc le port de signal d'entrée s'appelle « i_1 ». Pour (I3) l'information arrive de (I2), donc, le port d'entrée s'appellera « i_2 », et ainsi de suite. Le port de sortie est « iout ».

(I1)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> ● I ■ p (power) ■ signal iout ■ signal i_1 ■ signal state 	I
Implementation :	
variables real facr,facl,alphar,i;	
equations alphar=0.8; <i>// geometric radius factor //</i> facl=1/(alphar)^2; facr=(facl)^2; i=i_1*facl; iout=i; state = int(p.e); p.f = state / i;	

B.1.3 LES RESISTANCES VISQUEUSES

(R7)
(R8)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> ● R ■ p (power) ◆ real rpass 	R Visco
Implementation :	
equations p.f=p.e/(rpass);	

B.1.4 LES MULTI-CYLINDRES

Dans le modèle de sarcomère de la Figure B.3 nous décrivons les sources modulées **MSf** ainsi que les **2PC** (il faut ajouter des ports de sortie). Pour tous les autres éléments, les codes sont les mêmes que pour les éléments du modèle du chapitre 2 (Figure B.1). Chaque cylindre (ou « cœur » selon la Figure B.2) est composé du même modèle de sarcomère.

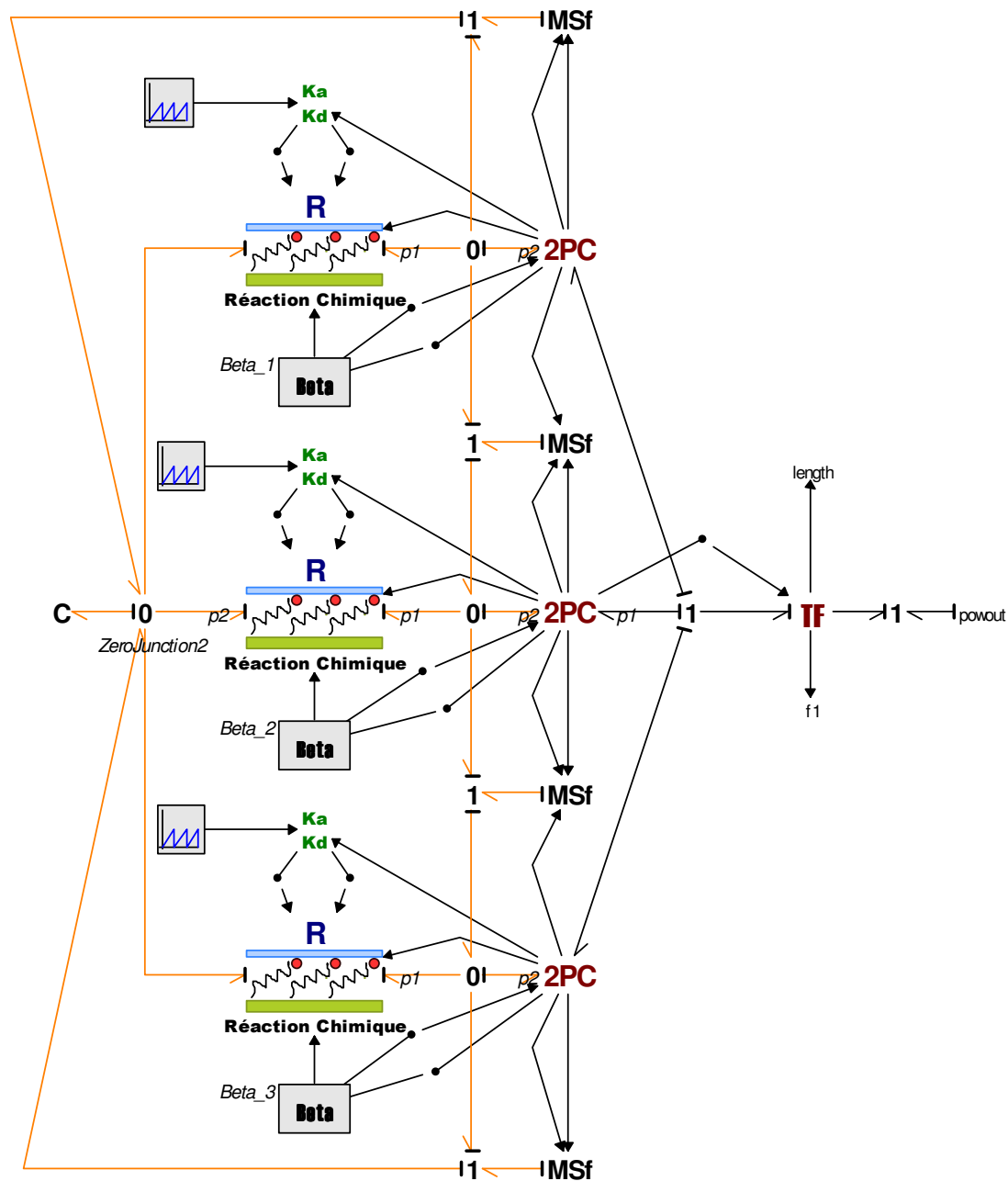


Figure B.3 : Modèle de sarcomère et transformateur TF

(1)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> MSf <ul style="list-style-type: none"> ■ p (power) ■ signal dXa1dt ■ signal V1 	
Implementation :	
<pre> variables real effort; equations if V1>0 then p.f = dXa1dt; else p.f=0; end; effort = p.e; </pre>	


(2)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> MSf <ul style="list-style-type: none"> ■ p (power) ■ signal dXa12dt ■ signal dXa2dt ■ signal V2 	
Implementation :	
<pre> variables real effort; equations if V2>0 then p.f = dXa2dt; else p.f=dXa12dt; end; effort = p.e; </pre>	

(3)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 70%;"> <p>Type :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ MSf ■ p (power) ■ signal dXa23dt ■ signal dXa32dt ■ signal V22 </div> <div style="width: 25%; border: 1px solid gray; padding: 2px;"> <p>Icon :</p> <div style="text-align: center; border: 1px solid gray; width: 100px; height: 100px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; font-weight: bold; font-size: 24px;">MSf</div> </div> </div> <hr/> <p>Implementation :</p> <pre> variables real effort; equations if V22>0 then p.f = dXa32dt; else p.f=dXa23dt; end; effort = p.e; </pre> </div>
(4)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 70%;"> <p>Type :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ MSf ■ p (power) ■ signal dXa3dt ■ signal V3 </div> <div style="width: 25%; border: 1px solid gray; padding: 2px;"> <p>Icon :</p> <div style="text-align: center; border: 1px solid gray; width: 100px; height: 100px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; font-weight: bold; font-size: 24px;">MSf</div> </div> </div> <hr/> <p>Implementation :</p> <pre> variables real effort; equations if V3>=0 then p.f = 0; else p.f=dXa3dt; end; effort = p.e; </pre> </div>

Dans la figure suivante, nous montrons le code pour l'élément (5). Ce code est valable pour les éléments (6) et (7), à condition de changer les noms des ports de signaux de sortie qui vont vers les sources de flux *MSf* (éléments (1), (2), (3), (4) de la figure B.3)

(5)
(6)
(7)

Type :	Icon :
<ul style="list-style-type: none"> ● C ■ p1 (power) ■ p2 (power) ◆ real A ◆ real Aa ◆ real Ba ◆ real Emax ◆ real Emin ◆ real h ◆ real ns ■ signal Beta ■ signal dXa12dt ■ signal dXa1dt ■ signal Lm ■ signal Lm1 ■ signal Lm2 ■ signal V1 ■ signal Xa1 	
Implementation :	
variables real interesting state2,state1,Xa,force,act,fpas,Exa,pi,Q,Lo,m,V,force_act_gr	
equations m=3; pi=3.1415926535898;	

```

state2=int(p2.f);
Xa=state2;
Xa1=Xa;

p2.e=(Aa+Ba*log(Xa))*Beta;

Lo=0.33;

Lm=int(p1.f);
state1=Lm;
Lm1=Lm;
Lm2=Lm;
V=p1.f;
V1=V;

dXa1dt=Xa*abs(V)*(m/h)/(2*ns);
dXa12dt=dXa1dt;

Exa=Aa*Xa+Ba*Xa*(log(Xa)-1);
fact=Emax*((Lm-Lo)^4);
fpas=Emin*((Lm-Lo)^4)/3;
force_act_graph=Emax*((Lm-Lo)^4)/3;
force=(Exa)*(fact)+(1-Exa)*(fpas);
p1.e=force;

```


APPENDICE C : CODE DE L'ALGORITHME HYBRIDE

```

% devec3(fname,VTR,D,XVmin,XVmax,y,NP,itermax,F,CR,strategy,refresh);
% minimization of a user-supplied function with respect to x(1:D),
% using the differential evolution (DE) algorithm of Rainer Storn
% (http://www.icsi.berkeley.edu/~storn/code.html)

% Output arguments:
% -----
% bestmem    parameter vector with best solution
% bestval    best objective function value
% nfeval     number of function evaluations
%
% Input arguments:
% -----
%
% fname      string naming a function f(x,y) to minimize
% VTR        "Value To Reach". devec3 will stop its minimization
%            if either the maximum number of iterations "itermax"
%            is reached or the best parameter vector "bestmem"
%            has found a value f(bestmem,y) <= VTR.
% D          number of parameters of the objective function
% XVmin      vector of lower bounds XVmin(1) ... XVmin(D)
% XVmax      vector of upper bounds XVmax(1) ... XVmax(D)
% y          problem data vector (must remain fixed during the minimization)
% NP         number of population members
% itermax    maximum number of iterations (generations)
% F          DE-stepsize F from interval [0, 2]
% CR         crossover probability constant from interval [0, 1]
% strategy   7 --> DE/rand/1/bin
%
% refresh    intermediate output will be produced after "refresh"
%            iterations. No intermediate output will be produced if refresh is < 1

% default values in case of missing input arguments:
%     VTR = 1.e-6;
%     D = 2;
%     XVmin = [-2 -2];
%     XVmax = [2 2];
%     y=[];
%     NP = 10*D;
%     itermax = 200;
%     F = 0.8;
%     CR = 0.5;
%     strategy = 7;
%     refresh = 10;
%
% Cost function:      function result = f(x,y);
%                    has to be defined by the user and is minimized
%                    w.r. to x(1:D).
%

```

```

% Example to find the minimum of the Rosenbrock saddle:
% -----
% Define f.m as:
%         function result = f(x,y);
%         result = 100*(x(2)-x(1)^2)^2+(1-x(1))^2;
%         end
% Then type:
%
%     VTR = 1.e-6;
%     D = 2;
%     XVmin = [-2 -2];
%     XVmax = [2 2];
%     [bestmem,bestval,nfeval] = devec3("f",VTR,D,XVmin,XVmax);
%
% The same example with a more complete argument list is handled in
% run1.m
%
% About devec3.m
% -----

%%%%%%%%%%Note!!!! parameters will be introduced as follows: Emax, Tcon, Press, Xbridges,
SV%%%%%%%%%%

%----input variables-----
Xbridges=0.1;
Presmax1=200;
SV=40;
maxvol=100;
fname='f';
err=[];
VTR=0.01;
%VTR = 1.e-6;
D = 2;
XVmin = [4 0.5];
XVmax = [6 3];
y=[];
NP = 10*D;
itermax = 20;
%F=0.5;
F = 1;
%CR=0.2;
CR = 1;
strategy = 7;
% refresh = 10;

%----Initialize population and some arrays-----

pop = zeros(NP,D); %initialize pop to gain speed

%---pop is a matrix of size NPxD. It will be initialized-----
%---with random values between the min and max values of the-----
%---parameters-----

for i=1:NP
    pop(i,:) = XVmin + rand(1,D).*(XVmax - XVmin);
end

```

```

popinic=pop;
popold = zeros(size(pop)); % toggle population
val = zeros(1,NP); % create and reset the "cost array"
bestmem = zeros(1,D); % best population member ever
bestmemit = zeros(1,D); % best population member in iteration
nfeval = 0; % number of function evaluations

%-----Evaluate the best member after initialization-----

ibest = 1; % start with first population member
val(1) = feval(fname,pop(ibest,:),y,Presmax1,SV,maxvol,Xbridges);
%val(1) = feval(fname,Presmax1);
bestval = val(1); % best objective function value so far
nfeval = nfeval + 1;
for i=2:NP % check the remaining members
    val(i) = feval(fname,pop(i,:),y,Presmax1,SV,maxvol,Xbridges);
    %val(i) = feval(fname,Presmax1);
    nfeval = nfeval + 1;
    if (val(i) < bestval) % if member is better
        ibest = i; % save its location
        bestval = val(i);
    end
end
value=val
fitot=sum(val);
fitness=val/fitot;
fit=fitness;

sval(1)=fit(1);
for i=2:NP
    sval(i)=sval(i-1)+fit(i);
end;
bestmemit = pop(ibest,:); % best member of current iteration
bestvalit = bestval; % best value of current iteration
bestmem = bestmemit; % best member ever
%Emax=bestmem(1);
kk=bestmem
Emax=kk(1,1);
Tcon=kk(1,2);

%-----DE-Minimization-----
%-----popold is the population which has to compete. It is-----
%-----static through one iteration. pop is the newly-----
%-----emerging population.-----

pm1 = zeros(NP,D); % initialize population matrix 1
pm2 = zeros(NP,D); % initialize population matrix 2
pm3 = zeros(NP,D); % initialize population matrix 3
ui = zeros(NP,D); % intermediate population of perturbed vectors
mui = zeros(NP,D); % mask for intermediate population
mpo = zeros(NP,D); % mask for old population
rot = (0:1:NP-1); % rotating index array (size NP)
rotd= (0:1:D-1); % rotating index array (size D)
rt = zeros(NP); % another rotating index array
rtd = zeros(D); % rotating index array for exponential crossover
a1 = zeros(NP); % index array

```



```

a2 = zeros(NP);          % index array
a3 = zeros(NP);          % index array

ind = zeros(4);
iter = 1;
bestmem = bestmemit;
%Emax=bestmem(1);
kk=bestmem
Emax=kk(1,1);
Tcon=kk(1,2);

while ((iter < itermax)&(bestval > VTR))

%-----Roulette Wheel-----
for i=1:D
    vane=abs(rand);
    rvalx=floor(fitot*vane);
    if rvalx>sval(1)
        bestmem=pop(1,:);
    end;

    if rvalx>sval(1)
        for k=1:(D-1);
            sl=sval(k);
            su=sval(k)+fit(k+1);
            if (rvalx>=sl)&(rvalx<=su)
                bestmem=pop(k+1,:);
            end;
        end;
    end;
end;
%-----End Roulette Wheel-----

bestvalit = bestval;      % best value of current iteration

popold = pop;            % save the old population
ind = randperm(4);       % index pointer array

a1 = randperm(NP);       % shuffle locations of vectors
rt = rem(rot+ind(1),NP); % rotate indices by ind(1) positions
a2 = a1(rt+1);          % rotate vector locations
rt = rem(rot+ind(2),NP);
a3 = a2(rt+1);
rt = rem(rot+ind(3),NP);

pm1 = popold(a1,:);      % shuffled population 1
pm2 = popold(a2,:);      % shuffled population 2
pm3 = popold(a3,:);      % shuffled population 3

mui = rand(NP,D) < CR;
randop=abs(rand);
%-----Mutation-----
%if randop>0.5;
    st=2;
    mpo = mui < 0.5;      % inverse mask to mui
    ui = pm3 + F*(pm1 - pm2); % differential variation

```

```

    ui = popold.*mpo + ui.*mui    % crossover
    %end;
%-----Crossover-----
%if (randop>=0.01)&(randop<=0.5)
    %diffvar=pm3 + F*(pm1 - pm2);
    %ui = popold.*mpo + diffvar.*mui    % crossover
    %end;

%-----Copy-----
%if (randop<0.01)
%    ui = pm3    % copy
%end;
%----Select which vectors are allowed to enter the new population-----
for i=1:NP
    tempval = feval(fname,ui(i,:),y,Presmax1,SV,maxvol,Xbridges); % check cost of competitor
    %tempval = feval(fname,Presmax1);
    nfeval = nfeval + 1;
    if (tempval <= val(i)) % if competitor is better than value in "cost array"
        pop(i,:) = ui(i,:); % replace old vector with new one (for new iteration)
        val(i) = tempval; % save value in "cost array"

        %----we update bestval only in case of success to save time-----
        if (tempval < bestval) % if competitor better than the best one ever
            bestval = tempval; % new best value
            bestmem = ui(i,:); % new best parameter vector ever
            %Emax=ui(i,1)
            kk=bestmem
            Emax=kk(1,1);
            Tcon=kk(1,2);
        end;
    end;
end;%---end for imember=1:NP
Emax=kk(1,1)
Tcon=kk(1,2)

%----Output section-----

    iter = iter + 1
    sim('prueba3Dsim2')
    Presmax1=max(Pression)
    SV=(max(Q)-min(Q))
    maxvol=max(Q)
    Xbridges=max(ponts);
    %x(2)=Presmax1

end %---end while ((iter < itermax) ...

```


APPENDICE D : ÉTUDE PRELIMINAIRE DE LA DESACTIVATION

Dans le texte principal, nous avons expliqué la nécessité d'une étude des conditions de désactivation. Ce fut le dernier point de notre travail et nous ne pouvons en présenter que des résultats préliminaires. Ceux-ci n'ont donc pas été intégrés au texte principal et sont présentés dans cet appendice. Nous voulons examiner comment le modèle avec désactivation se comporte lors de situations plus physiologiques que la soustraction rapide par une seringue. Revenons en effet sur la Fig. 2.3 (vision idéalisée des résultats expérimentaux). Nous avons dit lors de notre étude du modèle CDGD que la différence de raideur télésystolique entre battements sans et avec éjection était probablement due à un mélange d'effets de résistance apparente et de désactivation. Nous avons maintenant les moyens de le vérifier et de donner des interprétations mécanistes de ces deux effets

Pour ce faire, la Fig. D.1 donne au panneau A les résultats de simulation du modèle avec désactivation qui vient d'être décrit où l'on a supprimé la seringue de soustraction et où la postcharge, au lieu d'être isovolumique, est remplacée par le système RC de postcharge physiologique précédemment décrit.

Nous avons tout d'abord essayé de simuler des contractions physiologiques avec ce modèle en utilisant les valeurs du paramètre de désactivation employées dans les simulations précédentes. Toutefois les débits et vitesses engendrés durent beaucoup plus longtemps que dans les expériences de soustraction et la désactivation causée est tellement forte qu'aucune pression ne peut se développer. En accord avec les conclusions des expérimentateurs, nous supposons donc que les expériences de soustraction, de par leur caractère perturbant par rapport au fonctionnement normal du ventricule, entraînent une désactivation beaucoup plus grande que celle survenant éventuellement dans les contractions plus normales.

En utilisant alors des valeurs plus faibles de la désactivation (voir panneau A), nous avons obtenu des boucles pression-volume compatibles avec les résultats expérimentaux. Les courbes $\alpha=0$, n'ayant pas de désactivation, donnent une relation télésystolique identique à

celle observée en conditions isovolumétriques. Les autres valeurs de désactivation fournissent des modifications de raideur télésystolique analogues à celles observées expérimentalement.

Afin d'être complet, nous illustrons au panneau B l'effet de cette désactivation plus faible sur les expériences de soustraction (seringue en fonction, postcharge isovolumétrique). On y voit une expérience à trois battements séquentiels identique à celle de la Fig.2.31 mais avec une faible désactivation ($\alpha=0.05$). La correspondance qualitative avec les résultats expérimentaux est tout à fait satisfaisante. On y voit en effet la perte de pression pendant le débit (effet dit « de résistance apparente ») et le re-développement avec désactivation (déficit de pression par rapport au troisième battement).

Bien entendu, l'explication mécaniste et probabiliste donnée ici à ce phénomène de désactivation n'est qu'une hypothèse et ce n'est pas la seule possible mais elle est simple et elle fait d'une pierre deux coups puisqu'elle attribue à la variation de k_a les effets de la résistance apparente et de la désactivation qui ne peuvent donc être séparés.

Notons également que la désactivation linéaire et indépendante de la longueur et/ou du temps supposé ici est trop simple pour représenter même qualitativement tous les détails des résultats des expériences de soustraction rapide et une étude plus approfondie serait nécessaire. Toutefois notre but est atteint: nous avons maintenant une explication mécaniste simple de l'ensemble des résultats idéalisés que nous avons choisi comme significatifs.

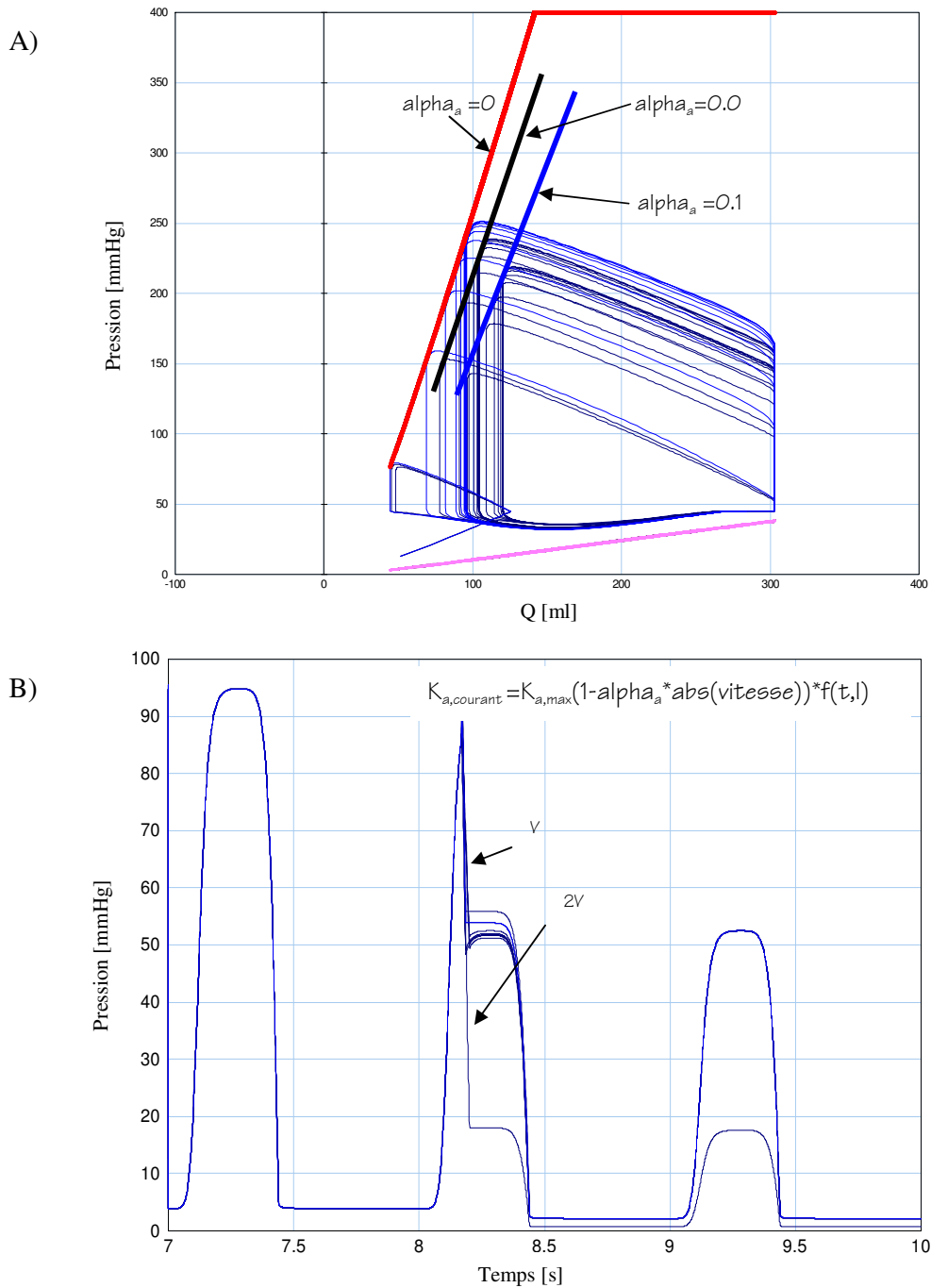


Fig. D.1 : Résultats complémentaires de simulation du modèle avec désactivation.
Panneau A : La seringue est retirée et le modèle de ventricule est soumis à une postcharge physiologique donnée par le système RC utilisé précédemment.
 a) Boucles pression-volume pour $\alpha_a=0$ (pas de désactivation), voir équation de désactivation en encart du panneau B. b) Boucles pression-volume pour $\alpha_a=0.5$ (désactivation faible) c) Boucles pression-volume pour $\alpha_a=.1$ (désactivation forte)
 Les lignes de raideur maximales obtenues dans ces trois conditions montrent bien la sensibilité à la désactivation et sont similaires à celles observées sur coeur isolé.
Panneau B : une simulation de « soustraction rapide » identique à celles illustrées (voir 2.31) précédemment mais avec $\alpha_a = 0.1$ (deux valeurs de vitesse de soustraction sont utilisées et le même volume est soustrait dans les deux cas).