

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Réf:.....

Centre Universitaire
Abd Elhafid Boussouf Mila

Institut des Sciences et Technologie

Département de Mathématiques et Informatique

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de Master

en: Mathématiques

Spécialité : Mathématiques fondamentales et appliquées

Thème

Systeme Dynamique Chaotique Dans Un Modèle Ionique Du Cœur

Préparé par :

Belaiouer Naima
Bouladjine Bochra

Soutenue devant le jury

Encadré par :	Bouden Rabeh	M.C.A	C.U.Abed Elhafid Boussouf
Président :	Kaouache Smail	M.C.A	C.U.Abed Elhafid Boussouf
Examineur :	Mehazzem Allel	M.A.A	C.U.Abed Elhafid Boussouf

Année Universitaire : 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents, ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements

*A mes frères : **Haroune, Ishak, Louaye, Iyad** et a mes soeurs
FatimaZohra, Nadjla*

A mes amies

*A ma chère binôme **Bohra** et sa famille*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de
l'enseignement supérieur.*

NAIMA

Dédicace

je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à :
Celle qui ma donné la vie, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, source de
mes efforts et lumière de mes jours, à ma chère maman.

Mon exemple éternel, mon soutien moral, qui a veillé tout au long de ma vie à
m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger à toi mon père.

Mon précieux jumeau Bachir, les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon
amour à ton égard.

mes chères soeurs : Amira, Sara et ma petite Meriem.

Mon grand père, mes oncles, mes tantes, cousins et cousines.

L'âme de ma chère grande mère Puisse-t-elle reposer en paix.

mes adorables amies : Naima, Halima, Ahlam, Safa et Sara.

Tous ceux qui m'aiment.

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu, Allah tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience pour terminer ce travail.

Nous voudrions sincèrement exprimer nos plus vifs remerciements à notre promoteur **Rabeh Bouden** M.C.A de C.U Abd Elhafid Boussouf Mila.

Nous remercions **Kaouache Smail** M.C.A de C.U Abd Alhafid Boussouf Mila qui mes faits l'honneur de présider mes jury de thèse.

Nous remercions **Mehazem Allel** M.A.A de C. U Abd Alhafid Boussouf Mila pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Enfin, il est important pour nous de remercier nos parents, d'avoir fait de leur mieux pour que nous puissions accomplir ce mémoire dans les meilleures conditions possibles et qui n'ont jamais cessé de nous encourager. Nous adressons nos plus sincères remerciements à tous les membres de la famille sur tous nos frères et sœurs, sans oublier nos amis et tous ceux qui ont servi, de près ou de loin à notre formation.

Résumé

Dans ce mémoire, notre étude est portée sur: l'application des outils des systèmes théoriques non linéaires qui peuvent expliquer ou même contrôler les caractéristique de l'adaptabilité de l'organisme vivant aux signaux cardiaques, qui discutent des problèmes actuels et ouvrent des questions sur la contribution de la théorie du chaos à la compréhension de la physiologie cardiaque.

Abstract

In this report, the aim of our work is to study the application of the tools of the theoretical non-linear dynamic systems that can axplain or even controle the characteristics of the adaptation of the living organism to heart signals that discuss current problems and open questions about the contribution of chaos theory to understand heart physiology.

المخلص

الهدف من هذه الأطروحة: هو تطبيق أدوات نظرية الأنظمة الديناميكية غير خطية، والتي يمكن أن تفسر أو حتى تتحكم في خصائص قابلية التكيف للكائن الحي على إشارات القلب التي تناقش المشاكل الحالية، والأسئلة المفتوحة حول مساهمة نظرية الفوضى في فهم فسيولوجيا القلب.

Table des matières

Introduction générale	14
1 Introduction à Systèmes Dynamiques Discrets Non Linéaire Et Chaos	16
1.1 Introduction	17
1.2 Préliminaire sur les systèmes dynamiques non-linéaires discrets	19
1.2.1 Notions de base	19
1.2.2 Stabilité	20
1.2.3 Bifurcations	22
1.2.4 Section de Poincaré	23
1.3 Généralités sur le chaos	24
1.3.1 Définition du chaos	24
1.3.2 Caractéristiques du chaos	25
1.3.3 Transitions vers le chaos	28
1.4 Conclusion	30
2 Système Cardiaque	31
2.1 Introduction	32
2.2 Dynamique non linéaire du système cardiaque	32
2.2.1 Dynamique non linéaire de l'activité électrique du système cardiaque	33
2.2.2 Dynamique non linéaire de l'activité électrique de la cellule cardiaque	34
2.2.3 Potentiel de repos	35
2.2.4 Le potentiel d'action	35
2.2.5 Restitution	39
2.3 Arythmies cardiaques	42
2.3.1 Réentrée	43
2.3.2 Fibrillation ventriculaire	44
2.3.3 Alternances : déclencheurs d'arythmies	44

2.3.4	Défibrillation cardiaque	45
2.3.5	Exemple illustratif	47
2.4	Dynamique itérative de l'APD sans mémoire	48
2.5	Conclusion	53
3	Analyse D'un Système Cardiaque	54
3.1	Simulations de câbles	55
3.2	Réduction à une application unidimensionnelle	60
3.3	Comparaison entre les simulations de câbles et les itérations de l'application	70
3.4	Discussion	74
3.4.1	Comparaison avec l'expérimental résultats	74
3.4.2	Réduction à une description unidimensionnelle	78
3.4.3	Route vers le chaos	79
3.4.4	Connexions avec intermittence de type III	81
3.4.5	Connexions avec les applications cercles	82
3.4.6	La courbe de restitution APD	84
	Bibliographie	85

Table des figures

1.1	Principe de section de Poincaré.	24
2.1	Anatomie du cœur.	36
2.2	Diagramme schématique du passage de l'électricité dans le muscle cardiaque.	37
2.3	Les phases du potentiel d'action d'une cellule cardiaque.	41
2.4	Courbe de la restitution de la durée du potentiel d'action cardiaque [29].	41
2.5	Diagramme de bifurcation de la Durée de Potentiel d'action Cardiaque [29].	42
2.6	Schéma illustratif de la réentrée anatomique (A) et fonctionnelle (B) [29].	46
2.7	Défibrillateur cardiaque implantable.	46
2.8	Boucle de réentrée [44].	46
2.9	Des traces montrant le test d'un défibrillateur implantable [Fig(2.9)]. Des traces montrant le test d'un défibrillateur implantable. La trace à gauche montre le rythme sinusal normal. Une série de chocs délivrés au cœur à la première flèche induit une fibrillation ventriculaire. Le défibrillateur implantable détecte le rythme anormal et délivre automatiquement un choc important, la seconde flèche, qui rétablit le rythme normal. Cet enregistrement illustre le concept selon lequel le cœur humain peut supporter deux états dynamiquement stables différents : le rythme normal et la fibrillation ventriculaire. Un tracé fourni par le laboratoire d'électrophysiologie cardiaque de Harvard-Thorndik, Beth Centre médical Israël Diaconesse, Boston, MA [45].	49
2.10	Réponses du modèle de câble unidimensionnel (Modèle de Beeler-Reuter) à une stimulation périodique. (a) réponse 1 : 1, (b) réponse 2 : 2, (c) réponse 2 : 1, (d) réponse irrégulière. (APD : Durée du potentiel d'action, DI : Intervalle diastolique).	51
2.11	Diagramme de bifurcation extrait de [46].	51

- 3.1 Réponse du câble unidimensionnel à une stimulation périodique. (a), 1 : 1 rythme, $t_s = 400 \text{ ms}$, (b), rythme 2 : 2, $t_s = 301 \text{ msec}$, (c), rythme 2 : 1, $t_s = 290 \text{ msec}$, (d), rythme 4 : 2, $t_s = 151 \text{ msec}$, (e), irrégulier rythme, $t_s = 143 \text{ msec}$. En (b), l' APD dans le segment 90 alterne entre 62 et 249 msec , et la vitesse de conduction au milieu du brin comprise entre 62 et 67 cm sec^{-1} . (a)-(e), de bas en haut : impulsions de stimulation et potentiel transmembranaire (V) en fonction du temps (t) dans les segments 1, 10, 20, ..., 90, 100 du brin. Les traces de tension sont déplacées verticalement avec un décalage de 125 mV . Traces en (a) - (d) prises à partir de l'extrémité proche d'une stimulation de 10 sec , à quel point le transitoire dû aux conditions initiales s'est largement atténué. Notez les réponses de tension de petite amplitude dans (c)-(e) qui décroissent en amplitude avec la distance vers le bas le brin. La barre d'étalonnage en (e) fait également référence à (a)-(d). 58
- 3.2 Bistabilité de la réponse du câble à une stimulation périodique, $t_s = 295 \text{ msec}$. (a), rythme 2 : 2, obtenu à partir de l'intégration numérique à partir des conditions initiales standard (données dans Méthodes). (b), 2 : 1 rythme, obtenu à partir de l'intégration numérique à partir des conditions initiales de repos asymptotiques. Traces prises à partir de la fin proche d'une simulation de 10 secondes afin de permettre aux transitoires de se dissiper. APD de la première action le potentiel au début de la simulation à partir duquel (b) est prélevé était supérieur de 22 ms à celui de (a). APD dans le segment 90 à l'état d'équilibre : 250 et 43 ms (a), 254 ms (b). 60

- 3.3 (a), Réponse d'un câble unidimensionnel à une stimulation prématurée. Le premier potentiel d'action montré est le dernier de la chaîne cinématique de base. Le second potentiel d'action est produit en injectant un stimulus prématuré dans le segment 1 du brin à $t_c = 400 \text{ msec}$. L'intervalle de couplage (t_c) est défini comme le temps écoulé entre le début de la dernière impulsion de stimulation du groupe motopulseur de base et le début de la prématurité stimulus. La durée du potentiel d'action (APE) est définie comme le temps entre -60 mV en course ascendante et -60 mV sur la branche repolarisante du potentiel d'action prématurément éligible dans le segment 90 du câble. Le temps de récupération (t_r) est défini comme le temps à partir de -60 mV sur la branche repolarisante de la dernière action potentiel du train de base dans le segment 90 à -60 mV lors de la montée de l'action déclenchée prématurément potentiel. De bas en haut : segments 1, 10, 20, ..., 80, 90. (b), courbe de restitution de la durée du potentiel d'action. APD est tracé en fonction de t_r pour t_c , changement par pas de 1 msec dans la plage $292 \text{ msec} < t_c < 367 \text{ msec}$, Pas de 2 ms pour $367 \text{ msec} < t_c < 545 \text{ msec}$, et pas de 10 msec pour $545 \text{ msec} < t_c < 1005 \text{ msec}$. 62

3.4 (a) Diagramme schématique utilisé pour dériver l'éq (3.5) , comme décrit dans le texte. Les panneaux (b) - (e) montrent tracés de l'application de l'éq (3.6) à quatre valeurs différentes de t_s . Des itérations sont également affichées, à partir d'une condition initiale de $l'APD_i = 240 \text{ ms}$, ce qui est proche de $l'APD$ du premier potentiel d'action dans la simulation de la Fig(3.1). Les flèches donnent la direction de l'itération. Les transitoires sont supprimés dans (c) - (e). (b), $t_s = 400 \text{ msec}$. Les itérations convergent asymptotiquement vers l'orbite de la période stable-1, correspondant à un 1 : 1 rythme. (c), $t_s = 301 \text{ msec}$. Les itérations convergent vers l'orbite de la période stable-2 représentée, correspondant à un 2 : 2 rythme. Pour certaines conditions initiales, les itérations convergent vers l'orbite de la période 1 stable sur la droite branche de l'application [$n = 2$ dans (3.6)], correspondant à un rythme 2 : 1 .La bistabilité est donc présente (voir texte).(d), $t_s = 150 \text{ msec}$.Une troisième branche est maintenant apparue sur l'application correspondant à $n = 3$ dans l'eq (3.6).L'orbite de la période 1 sur la branche de droite ($n = 2$) en(c) ci-dessus a doublé de période, conduisant à un Période-2 orbite sur la branche médiane ici, correspondant à un rythme 4 : 2 . (e), $t_s = 146 \text{ msec}$.Apériodique orbite, en visitant les branches les plus à gauche ($n = 1$) et centrale ($n = 2$) de l'application. La branche la plus à droite ($n = 3$) n'a pas encore intersecté la ligne d'identité $APD_{i+1} = APD_i$

- 3.5 (a), Diagramme de bifurcation (APD_1 vs t_s) Pour $t_s = 10-400$ msec. A chaque t_s , eq (3.6) a été itéré 20000 fois et les 19800 premières itérations sont ignorées pour supprimer les transitoires dus aux conditions initiales. L'incrément en t_s était de 1 msec. Pour démontrer la bistabilité, deux conditions initiales ont été utilisées à chaque t_s ($APD_1 = 240$ et 270 ré-initialisés). (b), vue agrandie du diagramme de bifurcation de (a) dans la plage $t_s = 140-155$ msec. Le doublement de période de l'orbite de période-1 sur la branche, $n = 2$ (correspondant au rythme 2 : 1 de la Fig.(3.1)(c)] à une orbite de période 2 [correspondant au rythme 4 : 2 de [Fig.(3.1)(d)] est clairement montré, comme l'est le transition du rythme 4 : 2 à la dynamique aperiodique [Fig.(3.1)(e) et (3.4)(e)]. L'incrément de t_s était de 0,05 msec. (c), nombre de Liapunov (λ) calculé sur la même plage de t_s que celle affichée en (b). λ a été calculé de l'éq(7) avec $N = 20,500$. Les 500 premiers itérations ont été écartés pour minimiser la contribution λ ; t_s de transitoires chaotiques observés près de la limite 3 : 1 (Grebogi et al., 1984). Calculs illustrés sur [Fig (3.4) et (3.5)] ont été réalisés sur un mini-ordinateur HP1000 en double précision (environ 15 chiffres décimaux). 68
- 3.6 Comparaison entre les résultats des simulations de câbles et des itérations cartographiques. Depuis 10 sac d'activité dans le câble simulé, le nombre d'itérations effectuées à un t_s donné était le plus petit entier juste plus grand que $10000/N_t$, où N est le rapport moyen entre les battements conduits et les stimuli dans un exécution de la simulation. Pour $t_s < 38$ msec, $N = 8$. $APD_1 = 240$ msec qui est proche de l' APD) de la première action potentiel dans les simulations, t_s changé par pas de 1 msec. (∇), 1 : 0; (\bullet), irrégulier; (\circ), 2n : 2; (\bullet) 1 : n 71
- 3.7 L'application de retour. Les symboles donnent l'application de retour (APD_{i+1} vs APD_i) obtenue à partir de cal simulation de l'équation du câble à $t_s = 43$ msec [voir Fig.(3.1)(e)] pendant 60 sec. Superposé est le application à trois branches [voir Fig.(3.4)(e)], eq (3.6), dérivée de la réponse à une stimulation prématurée, à la même t_s 72

- 3.8 Diagrammes schématiques de bifurcation. (a), diagramme de bifurcation illustrant comment l'orbite de la période 2 de La fig(3.4)(c) (correspondant à un rythme 2 : 2) est détruite. (b), diagramme de bifurcation alternatif montrant comment il est possible d'obtenir la coexistence de deux orbites de période stable-2 (correspondant à deux orbites 2 : 2 différentes rythmes). Les lignes pleines indiquent les orbites stables, les lignes pointillées des orbites instables. Des bifurcations au nœud de selle se produisent aux points de retournement en (a) et (b). Voir le texte pour une plus ample description. 77
- 3.9 Diagrammes schématiques de bifurcation. (a), diagramme de bifurcation illustrant l'intermittence de type 111 de Matsumoto et al. (1987 b) dans l'axone géant du calmar. CT_i est le temps de conduction du i ème potentiel d'action pour se propager le long de l'axone. (b), diagramme de bifurcation illustrant la transition du rythme 3 : 1 au chaos sur les fig(3.5)(a) et(3.6), un diagramme de bifurcation obtenu à partir de celui de (b) en modifiant la courbe de restitution APD .Les lignes pleines indiquent les orbites stables, les lignes pointillées des orbites instables. La bifurcation du nœud de selle se produit lors du virage point en (c). Voir le texte pour une plus ample description. 83

Introduction générale

Aujourd'hui, sur le plan de la modélisation mathématique, le cœur peut être compris comme un système dynamique multi-échelles complexe impliquant des phénomènes d'interaction aux niveaux moléculaire, cellulaire, tissulaire et organique. D'une part la modélisation de nombreux aspects de la fonction cardiaque, y compris l'interaction du système d'électrophysiologie cardiaque avec le tissu musculaire contractile, des mécanismes d'activation-contraction sous-cellulaire, ainsi que de l'hémodynamique à l'intérieur des cavités cardiaque et d'autre part l'étude de la stabilité de ces différents systèmes nécessitent une analyse mathématique basé sur la théorie de la dynamique non linéaire et du chaos. Dans la présente thèse on met exergue l'importance des outils de l'analyse qualitative dans l'approche théorique de la physiologie cardiaque qui choisie comme domaine d'appliquer les caractéristique pertinente de la théorie des systèmes dynamique chaotique.

La multi stabilité consiste une autre propriété remarquable des systèmes interactifs à régulation non linéaire et permet d'interpréter un grand nombre de manifestation normales ou pathologique. On retrouve ces propriétés dynamiques à toutes les échelles du vivant, du moléculaire au supra-cellulaire.

Les processus oscillants, chaotiques et multi stables qui gouvernent la dynamique du vivant témoignent de l'existence d'interactions non linéaires. Ainsi la caractérisation, l'étude de la compréhension de la dynamique oscillante, chaotique ou multi stable des systèmes biologiques est sous tendue par des mécanismes nécessitant une mise à jour expérimentale, mais surtout une modélisation mathématique. En ce sens, les systèmes dynamiques et la théorie du chaos constituent un rail efficace de cohérence pour l'intelligibilité de ces systèmes biologiques.

Ce travail est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre : composé par deux parties, la première partie consacré aux notions de base sur les systèmes dynamiques non-linéaires discrets tels que : la définition de système dynamique discret, les points fixes avec leurs classification et stabilité, en passant par la théorie de bifurcation et finissant par la section de Poincaré. On la deuxième partie

nous faisons un panorama sur la théorie du chaos déterministe tels que : la définition du chaos, les caractéristiques du chaos et les divers scénarios de transition vers le chaos.

Le deuxième chapitre : consacré à système cardiaque tels que : la dynamique non linéaire du système cardiaque, le rythme cardiaque et la dynamique itérative de l'APD sans mémoire.

Le troisième chapitre : expose le contenu de notre travail qui consiste quelque remarque et résultat sur l'analyse et le contrôle du système cardiaque. Ce chapitre a fait l'objet de six publications :

1. Comparaison avec l'expérimental résultat.
2. Réduction à une description unidimensionnelle.
3. Route vers le chaos.
4. Connexions avec intermittente de type *III*.
5. Connexions avec les applications cercles.
6. La courbe de restitution ADP.

À la fin, notre thèse sera terminée par une bibliographie riche, contenant plusieurs références concernant les systèmes dynamiques discrets et chaos et le système cardiaque.

Chapitre 1

Introduction à Systèmes Dynamiques Discrets Non Linéaire Et Chaos

1. Introduction.
2. Systèmes dynamiques discrets non linéaire.
3. Théorie du chaos.
4. Conclusion.

1.1 Introduction

Premièrement en mathématiques, en chimie et en physique théorique, un système dynamique est un ensemble très général de composants en interaction (un système), répartis sur plusieurs états et structurés selon certaines propriétés ; il est le plus souvent régi par un ensemble d'équations différentielles décrivant le mouvement des composants (leur dynamique) où interviennent une classe de paramètres accessibles.

On inclut donc dans cette définition les systèmes stochastiques qui satisfont l'hypothèse d'ergodicité, conservatif (qui conserve l'énergie totale) ou dissipatif (qui dissipe de l'énergie).

La dynamique d'un nuage, d'une région de fluide, d'une galaxie en sont des exemples concrets. Les systèmes intégrables étudiés par H. Poincaré sont exceptionnels. Ce savant inventa une nouvelle théorie pour les étudier grâce à son approche de la géométrie des trajectoires dans l'espace des phases du système.

L'espace des phases est une structure correspondant à l'ensemble de tous les états possibles du système considéré. Ce peut être un espace vectoriel, une variété différentielle ou un espace mesurable, etc...

Donc un système dynamique est un système classique qui évolue au cours du temps de façon à la fois :

- **causale** : c'est-à-dire que son avenir ne dépend que de phénomènes du passé ou du présent.
- **déterministe** : c'est-à-dire qu'à une « *condition initiale* » donnée à l'instant « *présent* » va correspondre à chaque instant ultérieur un et un seul état « *futur* » possible.

On exclut donc dans la définition appliquée conventionnellement les systèmes « bruités » intrinsèquement stochastiques, qui relèvent de la théorie des probabilités. L'évolution déterministe du système dynamique peut alors se modéliser de deux façons distinctes :

- *une évolution continue dans le temps.*
- *une évolution discontinue dans le temps.*

Deuxièmement Dans l'usage courant, le « *chaos* » signifie "un état de désordre". Cependant, dans la théorie du chaos, le terme est défini plus précisément.

La théorie du chaos est un domaine des études en mathématiques, avec des applications dans plusieurs disciplines comme la physique, l'ingénierie, la biologie, l'économie, la météorologie, la sociologie et la philosophie.

La théorie du chaos étudie le comportement des systèmes dynamiques qui sont très sen-

sibles aux conditions initiales.

De petites différences dans les conditions initiales (telles que celles dues à des erreurs d'arrondi dans le calcul numérique) produisent des résultats très divergents pour de tels systèmes dynamiques, ce qui rend la prévision à long terme impossible en général. Cela se produit même si ces systèmes sont déterministes, ce qui signifie que leur comportement futur est entièrement déterminé par leurs conditions initiales, sans éléments aléatoires impliqués.

Ce comportement est connu sous le nom du chaos déterministe, ou tout simplement le chaos.

Il n'existe pas de définition à la fois formelle et générale du chaos. Cependant, le chaos est défini généralement comme un comportement particulier d'un système dynamique.

Le comportement chaotique peut être observé dans de nombreux systèmes naturels, comme les conditions météorologiques et le climat.

Ce comportement peut être étudié par l'analyse d'un modèle mathématique chaotique, ou par des techniques d'analyse telles que des parcelles de récurrence et de section de Poincaré.

Donc le but de ce chapitre est de donner les notions de base concernant les systèmes dynamiques discrets et leurs propriétés telles que la stabilité et les bifurcations.

Ainsi la méthode intéressant la section de Poincaré et ses avantages après nous donnons une brève étude quantitative sur le chaos. Définition du chaos, quelques outils mathématiques de quantification du chaos et différentes routes vers le chaos.

1.2 Préliminaire sur les systèmes dynamiques non-linéaires discrets

1.2.1 Notions de base

1.2.1.1 Système dynamique discret

Un **système dynamique discrets** est représenté par une équation aux différences finies comme suit :

$$x(k+1) = F(x(k), k), \quad (1.1)$$

d'où $x(k) \in \mathbb{R}^n, k \in \mathbb{N}$ et $F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^n$.

On peut écrire aussi :

$$F^0(x) = x, F^1(x) = F(x), F^2(x) = F(F(x)), \dots, F^k(x) = F(F^{k-1}(x)),$$

et

$$x_0, x_1 = F(x_0), x_2 = F^2(x_0), \dots, x_k = F^k(x_0).$$

1.2.1.2 Orbites

L'**orbite** de x par le système dynamique F est définie par :

$$O = \{F^k(x), k \in \mathbb{N}\}. \quad (1.2)$$

1.2.1.3 Points fixes

On appelle "**point fixe**" d'un système dynamique discret F tout point x tel que :

$$F^p(x) = x; p = 0, 1, 2 \quad (1.3)$$

Parfois, ces points sont appelés aussi points stationnaires ou points d'équilibre.

Si la matrice jacobienne $DF(x)$ n'a pas de valeurs propres dont le module soit égal à +1, x est un point fixe **hyperbolique**.

Si tous les modules des valeurs propres de $DF(x)$ sont égaux à +1, x est un point fixe **elliptique**.

1.2.1.4 Points périodiques et p-cycles

S'il existe $k \geq 1$, tel que $F^k(x) = x$, on dit que x est un point **périodique**. La période d'un point périodique x est le plus petit entier $k \geq 1$ tel que :

$$F^k(x) = x. \quad (1.4)$$

Un ensemble $\{x_0, x_1, \dots, x_{p-1}\}$ forme un cycle d'ordre p (ou une orbite périodique d'ordre p , ou encore un p - cycle), si :

$$\begin{cases} F(x(i)) = x(i+1), i = 0, 1, \dots, p-1, \\ F(x(p-1)) = x(0). \end{cases} \quad (1.5)$$

Autrement dit, chaque point d'un cycle d'ordre p est un point fixe pour F^P où $F^P(x(i)) = x(i)$, pour $i = 0, 1, \dots, p-1$ et n'est pas un point fixe pour F^k si $k < p$.

1.2.2 Stabilité

L'étude du comportement d'un système dynamique discret, correspond à l'étude de stabilité des points fixes. Nous n'abordons ici que le problème du point fixe et pour les points périodiques de période p , il suffit de considérer la p - ième itérée de l'application. Soit le système dynamique non linéaire

$$x(k+1) = F(x(k)), \quad (1.6)$$

dont la réponse est telle que :

$$x(k) = x(k, k_0, x(k_0)), \quad (1.7)$$

et les condition initiales définies par :

$$x(k_0) = x(0). \quad (1.8)$$

Soit x_f un point fixe du système, on a :

$$x_f = F(x_f). \quad (1.9)$$

1.2.2.1 Définitions

Définition 1.1. Le système est dit **stable au sens de Lyapunov** par rapport au point fixe x_f si pour des conditions initiales $x(k_0)$ suffisamment proches du point fixe soit :

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta : \|x(k_0) - x_f\| < \delta \Rightarrow \|x(k, k_0, x(k_0)) - x_f\| < \varepsilon, \forall k \geq k_0 \quad (1.10)$$

Définition 1.2. Le point fixe x_f est **attractif** lorsqu'il y a convergence de l'état x vers l'état x_f au bout d'un temps infini, les conditions initiales $x(k_0)$ étant bornées, soit :

$\forall k_0 \in \mathbb{N}; \exists \delta_0(k_0)$, tel que :

$$\|x(k_0 - x_f)\| < \delta_0(k_0) \Rightarrow \lim x(k, k_0, x(k_0)) = x_f, \quad (1.11)$$

lorsque $\delta_0(k_0) = +\infty$, on dit que le point fixe x_f est globalement attractif.

Définition 1.3. *Le point fixe x_f est dit **asymptotiquement** (respectivement globalement asymptotiquement) stable lorsqu'il est à la fois stable au sens de Lyapunov et attractif (respectivement globalement asymptotiquement)*

1.2.2.2 Linéarisation

On considère le cas où le système non linéaire décrit par (1.6) admet, au voisinage de $x_f = 0$, un développement limité de la forme :

$$x(k + 1) = Ax(k) + r(\| x \|), \tag{1.12}$$

dans lequel la matrice A est constante et :

$$\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\| r(\| x \|) \|}{\| x \|} = 0. \tag{1.13}$$

Le système linéaire décrit par la relation :

$$x(k + 1) = Ax(k), \tag{1.14}$$

peut être considéré comme la linéarisation de (1.6) autour $x_f = 0$. il permet de statuer, localement, sur la stabilité du système non linéaire au point $x_f = 0$.

Théorème 1.1. *1. Si tous les valeurs propres de A sont des modules strictement inférieurs à l'unité, alors le point fixe x_f du système (1.6) est asymptotiquement stable.*
2. Si la matrice A admet au moins une valeur propre de module strictement supérieur à l'unité, alors le point fixe x_f est instable.
3. Si certaines valeurs propres de la matrice A sont sur le cercle du rayon de l'unité et les autres à l'intérieur, on ne peut pas conclure la stabilité locale du point fixe x_f .

1.2.2.3 Fonction de Lyapunov

La deuxième méthode de Lyapunov permet l'analyse de la stabilité directement à partir des équations qui décrivent le système et ne nécessitent pas la détermination explicite de leurs solutions. Nous introduisons une fonction continue $v(x(k)) : R^n \rightarrow R^+$, dite de Lyapunov, vérifiant $v(x(k))$ définie positive, c'est-à-dire :

$$v(x(k)) > 0, \forall x(k) \neq 0, \text{ et } v(0) = 0.$$

Le principe de la deuxième méthode de Lyapunov consiste à remplacer l'étude de convergence de $x(k, k_0, x(k_0))$ vers $x_f = 0$ par celle de $v(x(k)) = v(x(k, k_0, x(k_0)))$. En effet, si

$\Delta v(k)$ est définie négative pour tout k et pour $x(k)$ au voisinage de $x_f = 0$ tels que :

$$\begin{aligned} \forall x(k), \Delta v(x(k)) &= v(x(k+1)) - v(x(k)) \\ &= v(F(x(k))) - v(x(k)) < 0, \end{aligned}$$

nous pouvons alors conclure à la stabilité du point fixe $x_f = 0$.

1.2.3 Bifurcations

1.2.3.1 Définitions

Soit le système dynamique non-linéaire suivant :

$$x(k+1) = F(x(k), \alpha), \tag{1.15}$$

d'où $x(k) \in \mathbb{R}^n, \alpha \in \mathbb{R}^m, k \in \mathbb{N}$ et $F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^n$.

Définition 1.4. Une **bifurcation** est un **changement qualitatif** de la solution x_f du système (1.15) lorsqu'on modifie le **paramètre de contrôle** α , c'est à dire la disparition ou le changement de stabilité et l'apparition de nouvelles solutions.

Définition 1.5. Un **diagramme de bifurcation** est une portion de l'espace des paramètres sur laquelle sont représentés tous les points de bifurcation.

1.2.3.2 Types de bifurcations

Il existe plusieurs types de bifurcation selon les propriétés des secondes dérivées de la famille des fonctions $F(x(k), \alpha)$. Chacune de ces bifurcations est caractérisée par une forme normale, qui est l'équation générale typique de ce type de bifurcation [1, 2, 3]. Parmi les différents types de bifurcations, pour les systèmes dynamiques discrets, on trouve [4] :

1. **Bifurcation de type noeud-col (ou tangente, ou pli) :** cette bifurcation se produit lorsque l'une des deux valeurs propres de $DF(x(k), \alpha)$ est égale à +1. Sur le diagramme des bifurcations on observe, dans ce cas, une courbe de points fixes continue tangente à la ligne droite verticale. Deux points d'équilibres existent (un stable et un instable) avant la bifurcation. Après la bifurcation, plus aucun équilibre n'existe.
2. **Bifurcation transcritique :** sur le diagramme de bifurcations cela se traduit par deux branches différentes de points fixes qui se croisent en un point et par le changement de stabilité des deux branches au passage par le point d'intersection.

3. **Bifurcation de doublement de période (ou flip)** : cette bifurcation a lieu lorsque l'une des deux valeurs propres de $DF(x(k), \alpha)$ est égales à -1 . Un point fixe stable d'ordre 1, devient instable en même temps que l'apparition d'un cycle d'ordre 2 stable.
4. **Bifurcation de Neimark-Sacker** : Cette bifurcation se produit lorsque $DF(x(k), \alpha)$ possède deux valeurs propres complexe égale à $e^{\pm i\theta}$.

1.2.4 Section de Poincaré

Soit le système dynamiques différentiel suivant

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \tag{1.16}$$

et soit Φ le **flot** du système (1.16)

$$\Phi : I \times \mathbb{R} \rightarrow I$$

$$(x, t) \rightarrow \Phi_t(x) = \Phi(x, t)$$

qui possède les propriétés suivantes :

$$\Phi_t(x_0) = x_0$$

$$\Phi_{t+s}(x_0) = \Phi_t(\Phi_s(x_0)),$$

pour tous, $t, x \in \mathbb{R}$.

1.2.4.1 Définition

La section de Poincaré S est définie par :

$$S = \{H \cap \Phi_t(x), t, x \in \mathbb{R}\}, \tag{1.17}$$

où H un hyperplan transverse au flot Φ_t dans l'espace des phases. La section de Poincaré est un outil très fréquemment utilisé pour étudier les systèmes dynamiques (notamment les trajectoires périodiques). Le principe de construction de cette technique est illustré par la Fig(1.1) :

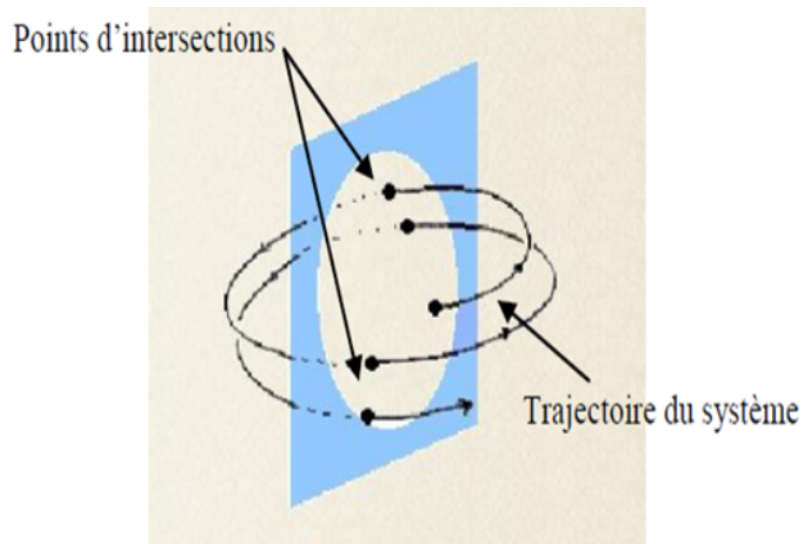


FIGURE 1.1 – Principe de section de Poincaré.

1.2.4.2 Avantages de La méthode

1. Elle transforme un système continu de dimension d (discrétiser le système) en un système discret de dimension $d - 1$ en conservant les mêmes propriétés topologiques.
2. La description, la représentation et l'interprétation de la dynamique est simplifiée.
3. La recherche des attracteurs autres que les points fixes est possible et leur étude est simplifiée via les applications.

1.3 Généralités sur le chaos

1.3.1 Définition du chaos

On trouve dans la littérature plusieurs définitions mathématiques du chaos, mais jusqu'à présent, il n'existe aucune définition mathématique universelle du chaos. Avant de donner la définition du chaos, due à **R.L Devaney**, quelques définitions de base sont nécessaires [6, 7].

Soit $(I \subset \mathbb{R})$ désignant un espace métrique compact (d est une distance), et soit F la fonction :

$$F : I \rightarrow I, x(k+1) = f(x(k)), x(0) \in I. \quad (1.18)$$

Définition 1.6. *Supposons que X est un ensemble et Y un sous-ensemble de X . Y est dense dans X si, pour n'importe quel élément $x \in X$, il existe un élément y dans le*

sous-ensemble Y arbitrairement proche de x , c'est-à-dire si la fermeture de Y est égale à $X : Y = X$. Ce qui revient à dire que Y est dense dans X si pour tout $x \in X$ on peut trouver une séquence de points $\{y_n\} \in Y$ qui convergent vers x .

Définition 1.7. F est dite avoir la propriété de sensibilité aux conditions initiales s'il existe $\varepsilon > 0$ tel que, pour $x(0) \in I$ et tout $\delta > 0$ il existe un point $y(0) \in I$ point et un entier $j \geq 0$ satisfaisant : $d(x(0), y(0)) > \varepsilon \Rightarrow d(F^j(x(0)), F^j(y(0))) > \delta$, où d représente la distance et $F^{(j)}$ la j ème itération de F .

Définition 1.8. F est dite topologiquement transitive si U et V étant deux ensembles non vides ouverts dans I , il existe $x(0) \in U$ et un indice $j \in \mathbb{Z}^+$, tel que pour $F^j(x(0)) \in V$ ou, de façon équivalente, il existe un indice $j \in \mathbb{Z}^+$, tel que pour $F^j(U) \cap V \neq \emptyset$.

On est maintenant en position d'énoncer la définition du chaos, au sens de **Devaney** [8].

Définition 1.9. La fonction F (1.17) est dite constituée d'une dynamique chaotique si :

1. F possède une sensibilité aux conditions initiales.
2. F est topologiquement transitive.
3. L'ensemble des points périodiques de F est denses dans I .

Bien qu'il n'existe pas de définition universellement acceptée de la notion du chaos, cette définition reste la plus intéressante car les concepts sur lesquels elle repose sont facilement observables.

1.3.2 Caractéristiques du chaos

1.3.2.1 Sensibilité aux conditions initiales

La sensibilité aux conditions initiales est un phénomène découvert pour la première fois, dès la fin du XIXe siècle par **Poincaré**, puis a été redécouvert en **1963** par Lorenz lors de ses travaux en météorologie. Cette découverte a entraîné un grand nombre de travaux importants, principalement dans le domaine des mathématiques. Cette sensibilité explique le fait que, pour un système chaotique, une modification infime des conditions initiales peut entraîner des résultats imprévisibles sur le long terme. Le degré de sensibilité aux conditions initiales quantifie le caractère chaotique du système [9, 10].

1.3.2.2 Exposants de Lyapunov

Les exposants de Lyapunov servent à mesurer la divergence possible entre deux orbites issues de conditions initiales voisines et permettent de quantifier la sensibilité aux conditions initiales d'un système chaotique. Le nombre des exposants de Lyapunov est égal à

la dimension de l'espace des phases [11, 12, 13]. Soit le système dynamique non linéaire discret suivant :

$$x(k + 1) = F(x(k)), \tag{1.19}$$

avec $x(k) \in \mathbb{R}^n$. Nous supposons que la trajectoire émanant d'un état initial $x(0)$ atteint un attracteur. $x(k)$ est ainsi bornée à l'intérieur de l'attracteur. Nous choisissons deux conditions initiales très proches, note $x(0)$ et $x'(0)$ et ne regardons comment se comportent les trajectoires qui en sont issues. En supposant que les deux trajectoires $x(k)$ et $x'(k)$ s'écart exponentiellement, après k il vient :

$$|x'(k) - x(k)| = |x'(0) - x(0)| e^{\lambda k}, \tag{1.20}$$

λ indique le taux de divergence par itération des deux trajectoires dont l'expression est la suivante :

$$\lambda = \frac{1}{k} \ln \left| \frac{x'(k) - x(k)}{x'(0) - x(0)} \right|. \tag{1.21}$$

Pour $x(0)$ et $x'(0)$ proche, si le module de la différence $\varepsilon = |x'(0) - x(0)|$ a tendance à converger vers zéro, on obtient :

$$\lambda_L = \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{1}{k} \lim_{x \rightarrow \varepsilon} \ln \left| \frac{x'(k) - x(k)}{x'(0) - x(0)} \right|, \tag{1.22}$$

cela donne :

$$\begin{aligned} \lambda_L &= \lim_{x \rightarrow \infty} \lim_{x \rightarrow \varepsilon} \frac{1}{k} \ln \left| \frac{x'(k) - x(k)}{x'(k-1) - x(k-1)} \times \frac{x'(k-1) - x(k-1)}{x'(k-2) - x(k-2)} \times \dots \times \frac{x'(1) - x(1)}{x'(0) - x(0)} \right| \\ &= \lim_{x \rightarrow \infty} \lim_{x \rightarrow \varepsilon} \frac{1}{k} \sum_{i=0}^{k-1} \ln \left| \frac{x'(i+1) - x(i+1)}{x'(i) - x(i)} \right| \\ &= \lim_{x \rightarrow \infty} \lim_{x \rightarrow \varepsilon} \frac{1}{k} \sum_{i=0}^{k-1} \ln \left| \frac{F(x'(i)) - F(x(i))}{x'(i) - x(i)} \right| \end{aligned}$$

Finalement on a :

$$\lambda_L = \lim_{x \rightarrow \infty} \lim_{x \rightarrow \varepsilon} \frac{1}{k} \sum_{i=0}^{k-1} \ln \left| \frac{dF(x(i))}{dx(i)} \right| \tag{1.23}$$

λ_L : appelé exposant de Lyapunov , mesure le taux moyen de divergence de deux trajectoires distinctes, à partir de deux conditions initiales très proches.

Dans le cas d'un système de dimension $n > 1$ il existe n exposant de Lyapounov λ_L^j , ($j = 1, 2, \dots, n$) chacun d'entre eux mesure le taux de divergence suivant un des axes de l'espace de phase.

Pour le calcul de l'exposant de Lyapounov, nous partons d'un point initial $x(0) \in \mathfrak{R}^n$; pour

caractériser le comportement infinitésimal autour du point $x(k)$ par la première matrice dérivée $DF(x(i))$

$$DF(x(i)) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x(i))}{\partial x_1(i)} & \dots & \frac{\partial f_1(x(i))}{\partial x_n(i)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x(i))}{\partial x_1(i)} & \dots & \frac{\partial f_n(x(i))}{\partial x_n(i)} \end{pmatrix} \quad (1.24)$$

Notons : $J_k = DF(x(k - 1)) \dots DF(x(0))$; avec $J_0 = DF(x(0))$.

L'exposant de Lyapunov est calculé par l'expression suivante :

$$\lambda_L^{(j)} = \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{1}{k} | \lambda_i(J_k \dots J_1) |, i = 1, 2, \dots n. \quad (1.25)$$

En analysant les exposants de Lyapunov d'un système, nous pouvons conclure sur le type du comportement de ce système comme suit :

1. Si $\lambda_n \leq \dots \leq \lambda_1 < 0$, il existe des points fixes asymptotiquement stables.
2. Si $\lambda_1 = 0, \lambda_n \leq \dots \leq \lambda_2 < 0$, l'attracteur est un cycle limite asymptotiquement stable
3. Si $\lambda_1 = \dots = \lambda_k = 0, \lambda_n \leq \dots \leq \lambda_{k+1} < 0$, l'attracteur est un tore de dimension k , c'est-à-dire quasi-périodique.
4. Si $\lambda_1 > 0, \sum_i \lambda_i < 0$, l'attracteur est chaotique.
5. Si $\lambda_1 > \dots > \lambda_k > 0, \sum_i \lambda_i < 0$, l'attracteur est hyperchaotique.

1.3.2.3 Dimension fractale

Il existe plusieurs types de dimensions fractales (dimension de capacité, dimension d'information, dimension de corrélation,...) pour les attracteurs chaotiques, parmi celles-ci on peut citer :

i) Dimension de Hausdorff

La dimension de Hausdorff de $M \subset \mathbb{R}^n$ est définie par, [14] :

$$D_H = \sup\{d, \mu_d(M) = +\infty\} = \inf\{d, \mu_d(M) = 0\}, \quad (1.26)$$

d'où $\mu_d(M)$ est la mesure d-dimensionnelle de Hausdorff de l'ensemble M . Ce type de dimension dépend uniquement des propriétés métriques de l'espace dans lequel se trouve l'ensemble (attracteur ou non).

ii) Dimension de Lyapunov

La dimension de Lyapunov est donné par, [15] :

$$D_L = \frac{\sum_{i=1}^j \lambda_i}{|\lambda_1 + j|} + j, \quad (1.27)$$

d'où $\lambda_n \leq \dots \leq \lambda_1$ sont les exposants de Lyapunov d'un attracteur d'un système dynamique et j le grand entier naturel tel que : $\sum_{i=1}^j \lambda_i \geq 0$: Ce type de dimensions tient compte de la dynamique du système .

1.3.2.4 Attracteur étrange

L'attracteur étrange est une caractéristique géométrique du chaos. Il n'existe pas une définition rigoureuse d'un attracteur étrange ou chaotique et toutes les définitions qui on trouve dans la littérature sont restrictives [16, 17, 18, 19, 20].

Définition 1.10. *Un sous-ensemble borné A de l'espace des phases est un attracteur étrange pour une transformation T de l'espace s'il existe un voisinage U de A , c'est à dire que pour tout point de A il existe une boule contenant ce point et contenue dans \mathbb{R} vérifiant les propriétés suivantes :*

- 1) *U est une zone de capture, ce qui signifie que toute orbite par T dont le point initial est dans U est entièrement contenue dans U . De plus, toute orbite de ce type devient et reste aussi proche de A que l'on veut.*
- 2) *Les orbites dont le point initial est dans \mathbb{R} sont extrêmement sensibles aux conditions initiales.*
- 3) *A est un objet fractal.*
- 4) *Pour tout point de A , il existe des orbites démarrées dans \mathbb{R} qui passent aussi près que l'on veut de ce point.*

1.3.3 Transitions vers le chaos

Il existe plusieurs scénarios qui décrivent le passage vers le chaos. On constate dans tous les cas que l'évolution du point fixe vers le chaos n'est pas progressive, mais marquée par des changements discontinus qu'on a déjà appelé bifurcations. On peut citer trois scénarios de transition d'une dynamique régulière à une dynamique chaotique lors de la variation d'un paramètre :

1.3.3.1 Cascade de doublements de période

Ce scénario a été observé dans les années 60 par **R.May** en dynamique de populations sur l'application logistique. Ce scénario est caractérisé par une succession de bifurcation de fourches. A mesure que la contrainte augmente, la période d'un système forcé est multipliée par 2, puis par 4, puis par 8, etc.,. Ces doublements de périodes sont de plus en plus rapprochés, lorsque la période est infinie, le système devient chaotique [21, 22].

1.3.3.2 Par intermittence

Un mouvement périodique stable est entrecoupé par des bouffées de turbulence. Lorsqu'on augmente le paramètre de contrôle, les bouffées de turbulence deviennent de plus en plus fréquentes, et finalement, la turbulence domine. [23, 24].

1.3.3.3 Scénario de Ruelle et Takens

Ce scénario via la quasi-périodicité a été mis en évidence par les travaux théoriques de **Ruelle** et **Takens** [25]. Dans un système dynamique à comportement périodique à une seule fréquence, si nous changeons un paramètre alors il apparaît une deuxième fréquence. Si le rapport entre les deux fréquences est rationnelle comportement est périodique. Mais, si le rapport est irrationnel, le comportement est quasi périodique. Alors, on change de nouveau le paramètre et il apparaît une troisième fréquence et ainsi de suite jusqu'au chaos.

1.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons avancé un rappelle récapitulatif sur les système dynamiques non linéaires discrets leurs propriétés générales et nous fait une série de définitions sur la notion du chaos et après ca nous avons présenté des différents outils mathématique qui nous servent à caractériser le comportement chaotique telles que la notions de sensibilité aux conditions initiales les exposants de lyapunov ,la dimension fractale et les attracteurs étranges.Enfin quelques Scénarios de transition vers le chaos sont cités.

Chapitre 2

Systeme Cardiaque

1. Introduction.
2. Dynamique non linéaire du système cardiaque.
3. Arythmies cardiaques.
4. Dynamique itérative de l'APD sans mémoire.
5. Conclusion.

2.1 Introduction

Dans ce chapitre nous avons figurent certaines des non linéarités de la dynamique de l'activité électrique du cœur et la discussion de leurs rôles dans la dynamique du rythme normal et pathologique. L'accent est mis sur la restitution du potentiel d'action cardiaque et l'alternance comme conséquence d'une bifurcation de doublement de période qui peut provoquer la mort subite.

2.2 Dynamique non linéaire du système cardiaque

Le cœur est un système très complexe et hautement non linéaire. Son rôle prédominant est de fonctionner comme une pompe mécanique pour le système circulatoire. Pour ce faire, à chaque battement, les cellules du cœur sont stimulées par une séquence de propagations typiques de l'activité électrique. La perturbation de ce modèle électrique peut entraîner des arythmies cardiaques.

Comprendre les bases mécanistes des arythmies et appliquer de telles connaissances pour améliorer la thérapie présente l'un des plus grands défis dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque [29]. Cette dernière s'est fortement développée dès le début du XXe siècle avec l'invention de l'électrocardiographe, il a ensuite été possible d'enregistrer l'activité électrique à l'échelon cellulaire puis moléculaire. Les différentes techniques d'électrophysiologie cellulaire développées au cours des 50 dernières années ont, bien entendu, permis d'expliquer le fonctionnement cardiaque. Elles ont aussi permis identifier l'ensemble des mécanismes à l'origine des arythmies.

Les applications de l'électrophysiologie en cardiologie concernent non seulement le diagnostic (électrocardiogramme, exploration endocavitaire), mais aussi le traitement de certaines arythmies (stimulateurs cardiaques , défibrillateurs).

Dans l'électrophysiologie cardiaque, comme dans de nombreux autres systèmes physiologiques, la dynamique non linéaire se produit sur des échelles spatiales multiples : au niveau de tout le cœur, au niveau cellulaire, et sous-cellulaire (par exemple, au niveau d'un seul canal ionique) [30]. Ainsi la modélisation mathématique de cette activité électrique est possible grâce aux systèmes dynamiques. En effet cette activité n'est pas générée par des mouvements d'électrons, mais par des mouvements d'ions (sodium, potassium, calcium et chlorure) à travers des protéines, que l'on appelle canaux ioniques, localisées dans la

membrane des cellules. Ces mouvements d'ions génèrent des courants sodiques, potassiques, etc... qui créent des variations de potentiel des cellules, que l'on appelle potentiels d'action. Chaque potentiel d'action déclenche une contraction. Grossièrement, ce que l'on enregistre avec un **ECG**, c'est la projection à la surface du corps de la somme des potentiels d'action produits par les millions de cellules qui composent le cœur.

Les arythmies cardiaques sont actuellement traitées en utilisant une ou plusieurs des stratégies suivantes : traitement pharmacologique, dispositifs implantables et thérapie d'électrostimulation.

La stratégie la plus courante pour mettre fin à la fibrillation consiste à appliquer un gros choc électrique pour arrêter temporairement toute activité cardiaque, espérant qu'un rythme normal reprenne le prochain battement cardiaque [31]. Bien que le défibrillateur soit un dispositif potentiellement efficace, il a certaines limites.

Par conséquent, une approche plus subtile de ce problème est d'appliquer au muscle cardiaque des stimulations électriques de petite amplitude basées sur un algorithme de contrôle de la dynamique non linéaire. Le succès potentiel de cette approche repose sur la compréhension que le cœur en fibrillation est un système dynamique non linéaire complexe, mais déterministe [32].

2.2.1 Dynamique non linéaire de l'activité électrique du système cardiaque

Le cœur fait partie des organes vitaux du corps humain. Situé sur la gauche de la cage thoracique, le cœur fait environ 15 *cm* pour un poids avoisinant les 325 grammes. Il est constitué de quatre parties principales : l'oreillette gauche, le ventricule gauche, l'oreillette droite et le ventricule droit [Fig(2.1)]. Le cœur fonctionne comme une sorte de pompe naturelle. En propulsant le sang dans tout l'organisme, les battements du cœur sont ainsi responsables de la circulation sanguine. Le cœur peut être sujet à diverses maladies dont les arythmies.

La dynamique cardiaque est dite régulière si le muscle cardiaque se contracte de manière coordonnée. Dans ce cas, le cœur pompe du sang parfaitement dans tout le corps

[29]. Etant donné que la contraction du muscle cardiaque est provoquée par une stimulation électrique (par un processus connu sous le nom le couple excitation-contraction [33]), la contraction cardiaque coordonnée exige que les différentes régions du cœur soient stimulées électriquement dans une séquence spécifique.

Le courant électrique prend naissance dans le nœud sinusal, le pacemaker naturel du cœur situé dans l'oreillette droite [Fig(2.1)], cela se fait lorsque le voltage transmembranaire des cellules augmente de façon transitoire, puis diminue, sur une durée de quelques centaines de millisecondes. Ce changement de voltage est ce que l'on définit par *potentiel d'action* (**PA**) [29]. Ensuite, le courant électrique se propage vers le nœud auriculo-ventriculaire [Fig(2.2)], excitant lors de son passage les nombreuses cellules des oreillettes et provoquant ainsi ses contractions. Traversant ce nœud, le courant progresse dans le faisceau de **HIS**, dans des branches de **Tawara** gauches et droites et les fibres de **Purkinje** jusqu'à la pointe du cœur provoquant ainsi la contraction des ventricules [Fig(2.2)].

2.2.2 Dynamique non linéaire de l'activité électrique de la cellule cardiaque

Le cœur comporte deux types de cellules excitables, les cellules myocardiques « communes » et les cellules automatiques. Ces cellules sont entourées et emplies d'une solution contenant des ions. Les trois principaux sont le sodium (Na^+), le potassium (K^+) et le calcium (Ca^{++}).

Quand une cellule excitable (myocardique ou automatique), est stimulée par une impulsion électrique, l'intérieur de cette cellule devient rapidement positif par rapport à l'extérieur, c'est la phase de *dépolarisation cellulaire*. Suite à ce processus, la cellule est dans l'incapacité d'être à nouveau dépolarisée : elle est en *période réfractaire absolue*. Le retour au potentiel de repos de la cellule stimulée est appelé *repolarisation*. L'enregistrement des différences de potentiel mesurées entre les milieux intracellulaire et extracellulaire pendant les processus de « *dépolarisation - repolarisation cellulaire* » correspond au Potentiel d' Action cellulaire (*PA*).

Au niveau cellulaire, le potentiel d'action est généré par la diffusion d'ions : le sodium Na^+ , le potassium K^+ et le calcium Ca^{++} , à travers des canaux spécialisés dans la membrane cellulaire. La conductance de la membrane des différents ions présentés dans

le corps varie selon le mécanisme d'ouverture et de la fermeture des canaux. Les courants ioniques à travers les différents canaux et les transporteurs sont presque toujours une fonction non linéaire du voltage [30].

Parmi les exemples classiques de la non-linéarité dans la dynamique du potentiel d'action on peut citer l'effet de seuil dans la génération du potentiel d'action vers le haut. Dans un système linéaire, la réponse est toujours directement proportionnelle à l'entrée [30].

2.2.3 Potentiel de repos

Le potentiel de repos est de l'ordre de -80 à -90 mV . Au repos, la Différence de Potentiels (**DP**) entre le potentiel à l'extérieur de la cellule et le potentiel à l'intérieur de celle-ci est positive. Autrement dit, au repos, la membrane cellulaire cardiaque est légèrement et uniformément positive à l'extérieur et uniformément négative à l'intérieur. Ce potentiel de repos est dû :

À la pompe Na^+ / K^+ : qui permet de maintenir une concentration élevée de K^+ à l'intérieur de la cellule.

À la perméabilité membranaire $K^+ \gg \gg Na^+$ c'est-à-dire que le K^+ a tendance à spontanément quitter la cellule (d'où l'intérêt de la pompe Na^+ / K^+ qui permet de faire revenir le potassium K^+ dans la cellule).

Aux protéines et phosphates organiques qui sont chargés négativement et donc permettent de garder un potentiel membranaire négatif.

2.2.4 Le potentiel d'action

Le potentiel d'action est un changement dans la distribution des charges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane cellulaire.

Lorsqu'un stimulus électrique excite une cellule cardiaque, un grand nombre d'ions pénètre dans la cellule à travers des canaux ioniques spécifiques. Ce sont principalement des canaux pour le sodium Na^+ , le potassium K^+ et le calcium Ca^{++} . La contraction du

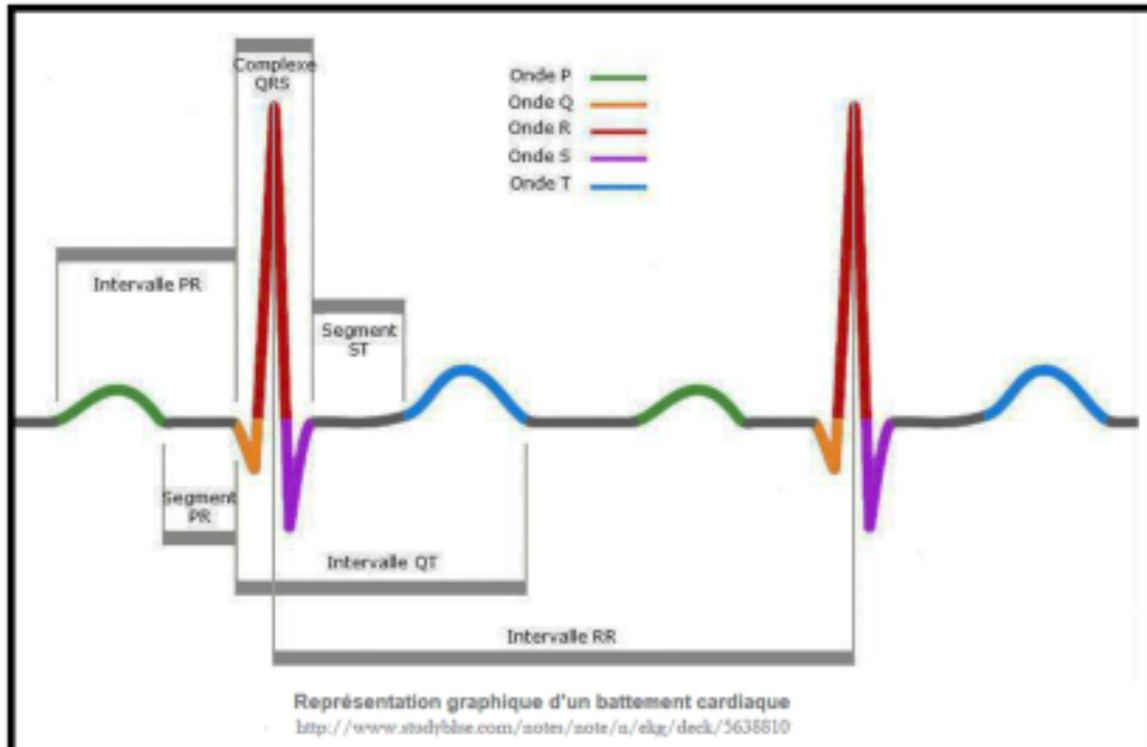
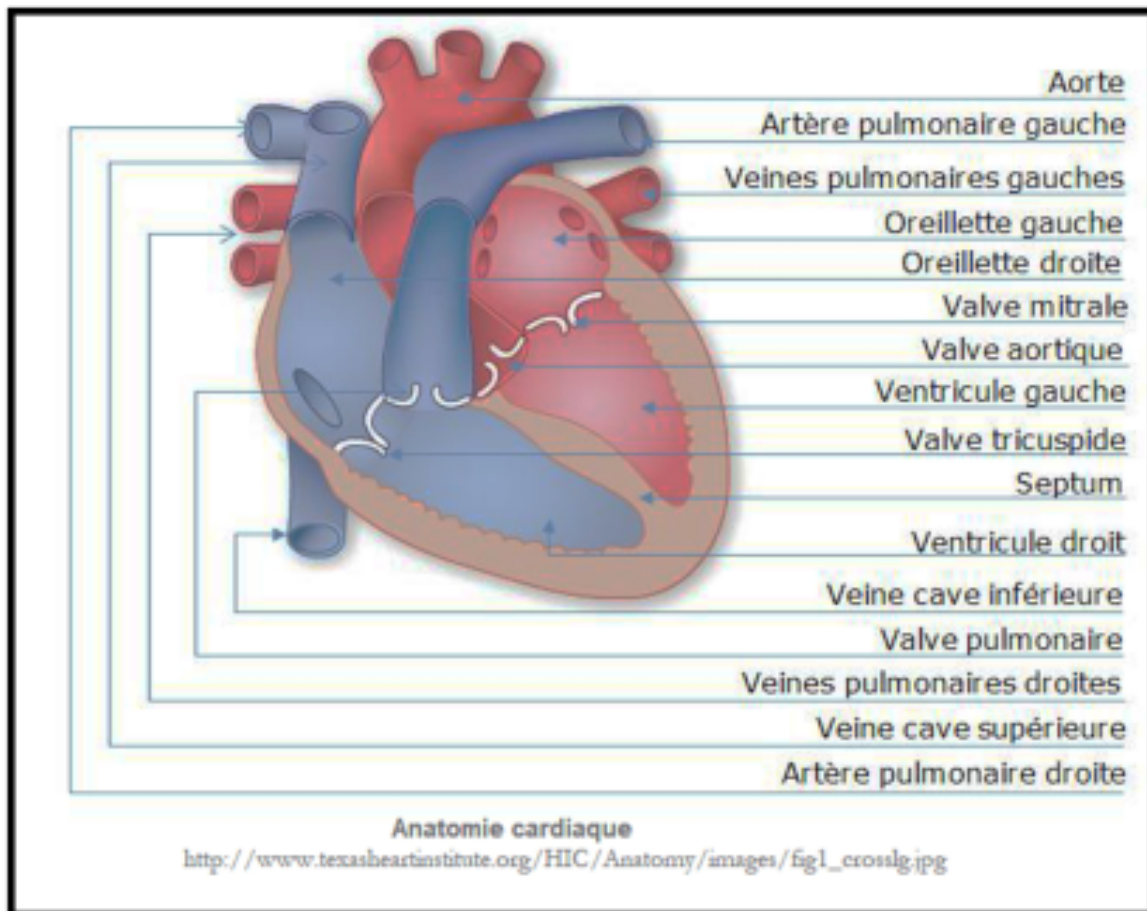


FIGURE 2.1 – Anatomie du cœur.

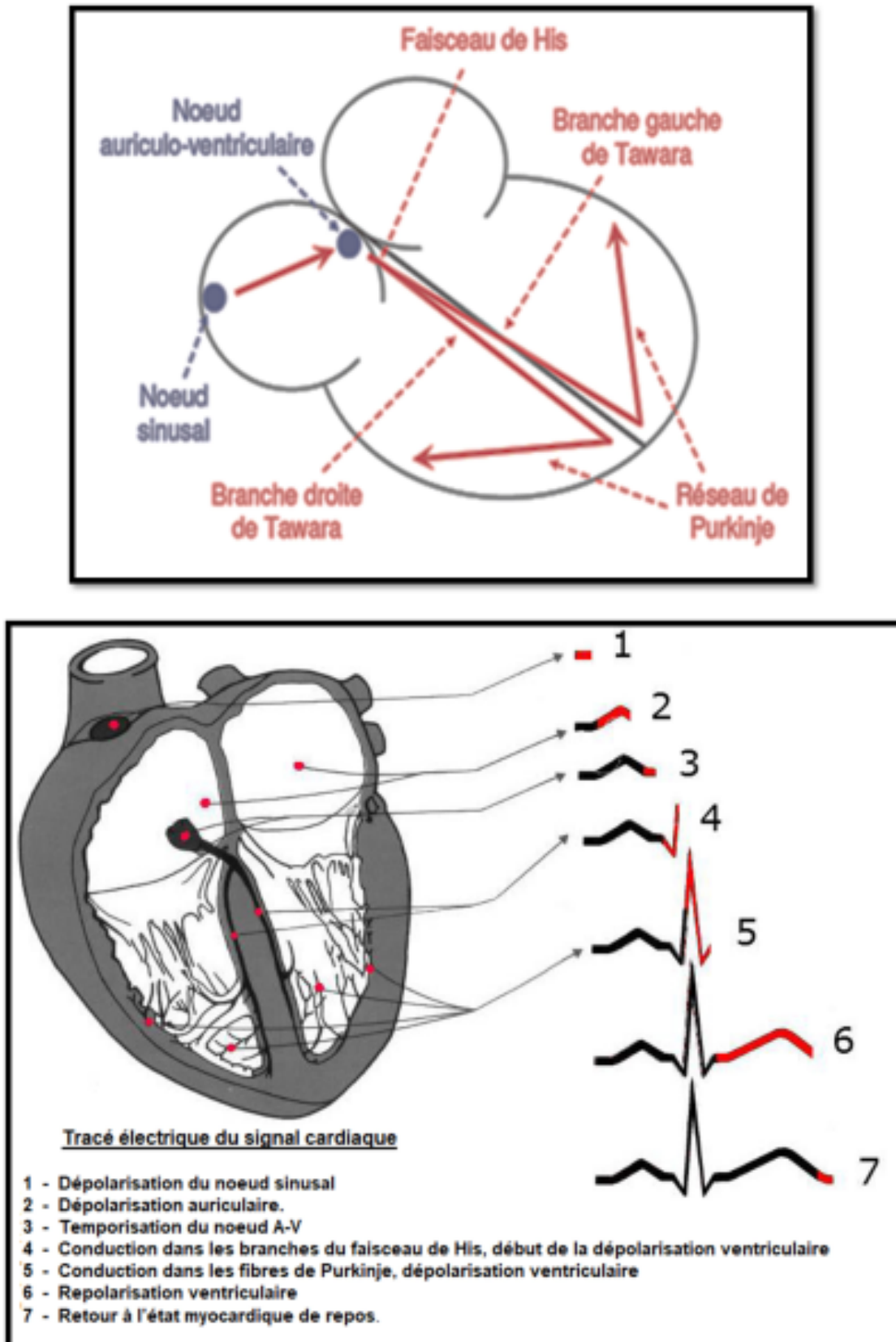


FIGURE 2.2 – Diagramme schématique du passage de l'électricité dans le muscle cardiaque.

myocarde est précédée par une Différence de Potentiels (**DP**) négative.

Le potentiel d'action correspond à l'enchaînement "*dépolarisation*" puis "*repolarisation*" cellulaire qu'on va décrire ci-dessous. Sur le tracé d'enregistrement d'un potentiel d'action, on peut distinguer 5 phases de la phase 0 à la phase 4 [Fig(2.3)].

Phase 0 :DEPOLARISATION : elle correspond à une dépolarisation rapide avec un passage instantané du potentiel de -90 mV à $+30$ mV (variation de 120 mV).Ceci via l'entrée massive de Na^+ dans la cellule.

Phase 1 :REPOLARISATION INITIALE : inactivation du courant sodique rapide ce qui permet de ramener la DP membranaire au niveau de 0. Le début de la repolarisation correspond à une augmentation de la sortie d'ions de potassium K^+ .

Phase 2 :PLATEAU : la repolarisation est ralentie par l'entrée d'un courant calcique (qui va être nécessaire à la contraction), c'est le plateau du potentiel d'action.

On a :

1. Entrée de Ca^{++} ,(qui entraîne la contraction).
2. Entrée de Na^+ .
3. Sortie de K^+ .

Phase 3 :REPOLARISATION : les canaux potassiques s'activent et permette la sortie massive d'ions K^+ (perte de charge + ce qui contribue au retour à la négativité intérieure). Les canaux Calciques, eux se ferment, donc il n'y a plus d'entrée de Calcium.

Phase 4 :POTENTIEL DE REPOS : retour au potentiel de repos initial.La cellule est à son potentiel de repos diastole.

Pour qu'une nouvelle activation se fasse il faut que le stimulus amène le potentiel de repos au dessus du potentiel seuil au-delà duquel la dépolarisation se déclenche.

Le couplage excitation-contraction entre les phénomènes électriques et la contraction des fibres myocardiques est assuré par les variations des concentrations intracellulaires du calcium Ca^{++} :

Après l'excitation d'une cellule du muscle cardiaque, aucune excitation ne devrait se produire durant une période relativement longue appelée "*période réfractaire*" [Fig(2.3)]. Cette période réfractaire relativement longue évite un spasme du cœur qui interrompait le flux sanguin et provoquerait la mort.

La période réfractaire est reliée à l'excitabilité en ce que la cellule est inexcitable quand le voltage est moins négatif que le seuil du potentiel. Cette période est connue comme "*la période réfractaire absolue*" (**PRA**) [Fig(2.3)] et correspond à la phase 1 et au début de la phase 3 du décours du potentiel d'action.

L'état de période réfractaire absolue est suivi par "*la période réfractaire relative*" (**PRR**) [Fig(2.3)] lorsque la cellule est capable de répondre à un stimulus plus fort que la normale. A mesure que le voltage de la cellule devient plus négatif à la fin de la phase 3, le potentiel transmembranaire peut ne pas avoir atteint sa valeur normale de repos mais être cependant suffisamment négatif pour qu'un stimulus puisse évoquer une réponse.

2.2.5 Restitution

Le mécanisme des canaux ioniques dépend *non linéairement* du *potentiel d'action* (**PA**) et du temps, ce phénomène est appelé *restitution*[34].

La restitution est généralement quantifiée par une courbe de restitution, qui représente *la durée du potentiel d'action* (**APD**) en fonction non linéaire de la période de repos précédente (ou intervalle diastolique (**DI**)) [Fig(2.3) [29]]. Une telle courbe réduit la dimension élevée de la dynamique de la cellule cardiaque en dimension 1 .

L'un des premiers succès de l'application de la théorie de la dynamique non linéaire à l'électrophysiologie cardiaque a été la démonstration que l'alternance de repolarisation peut survenir en raison de la restitution non linéaire [35] comme conséquence d'*une bifurcation de doublement de période*[35] .

La restitution est donnée mathématiquement par une équation itérative unidimensionnelle ($APD_{n+1} = f(DI_n)$)[29] , où f est une fonction de type exponentiel. Les changements dans l'APD liés à des changements de fréquence d'excitation de la cellule peuvent être des causes déterminantes des arythmies cardiaques [37, 38].

La courbe de la restitution de l'APD est généralement monotone croissante [Fig(2.3) [29]]. Cela reflète le fait que si une cellule a moins de temps de repos avant d'être excitée, son potentiel d'action sera plus court. Pendant une stimulation constante, une solution stable stationnaire apparaît, dont chaque **APD** (et **DI**) est le même que la précédente **APD** (et **DI**). Alors, pour chaque stimulation il y a une seule réponse (ou une seule **APD**); cela est typiquement connu comme une réponse 1 : 1 [Fig(2.4)[29]].

Si une cellule cardiaque est périodiquement excitée par une stimulation rapide (ou des stimuli qui sont très rapprochés l'un de l'autre), elle répond avec une séquence alternée de courtes et de longues durées de potentiel d'action.

Cette séquence longue-courte alternés de l'**APD** est appelée alternance. Elle est provoquée par une contraction ventriculaire prématurée et peut causer une fibrillation ventriculaire qui peut se traduire par un arrêt cardiaque soudain [39, 40].

En simplifiant, l'alternance est une dynamique périodique (ou un cycle) connu comme une réponse 2 : 2 –deux potentiels d'action de durées différentes se produisent pour deux stimuli périodiques [Fig(2.4)[29]].

La pente de la courbe de restitution est un indicateur important de la présence ou de l'absence d'alternance [37]. Quand la fréquence d'excitation est suffisamment basse pour que la pente de la courbe de restitution soit inférieure à 1 , une **APD** normale se produit (ou le rythme 1 : 1).

Cependant, quand la fréquence d'excitation est suffisamment rapide pour que la pente de la courbe de restitution soit supérieure à 1 , une alternance se produit (ou le rythme 2 : 2) [Fig(2.4)[29]].

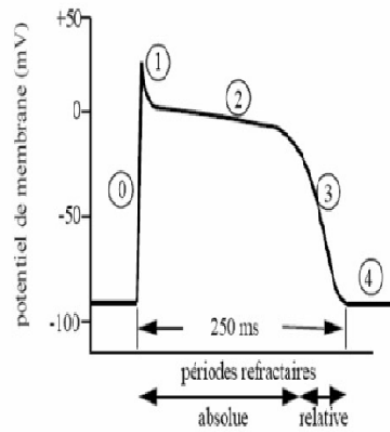


FIGURE 2.3 – Les phases du potentiel d’action d’une cellule cardiaque.

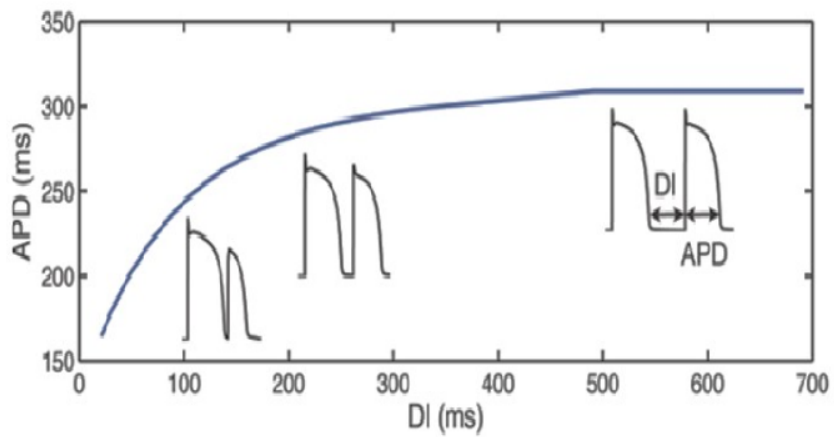


FIGURE 2.4 – Courbe de la restitution de la durée du potentiel d’action cardiaque [29].

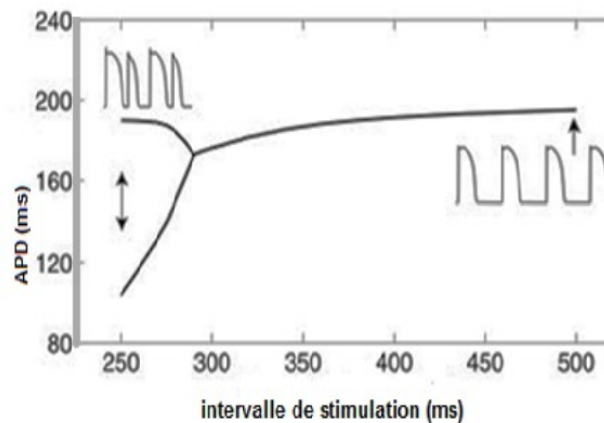


FIGURE 2.5 – Diagramme de bifurcation de la Durée de Potentiel d'action Cardiaque [29].

2.3 Arythmies cardiaques

Les arythmies sont des anomalies ou des troubles pouvant affecter la fréquence, l'intensité et la régularité du rythme cardiaque. Le rythme sinusal normal **1 : 1** du cœur peut être perturbé de façon à conduire à des types très différents d'arythmies cardiaques. Les bradycardies se manifestent par un rythme cardiaque au repos en deçà de 60 BPM , les tachycardies par un rythme cardiaque anormalement élevé, supérieur à 100 BPM , quant aux arythmies ventriculaires (respectivement supra-ventriculaires) elles prennent naissance dans les ventricules (respectivement dans la partie supérieure du cœur (oreillettes et nœud A-V)).

Les deux types d'arythmies cardiaques les plus fréquentes et potentiellement mortelles sont :

- **la tachycardie ventriculaire (TV)** : prenant naissance en dessous de la bifurcation du faisceau de His.
- **la fibrillation ventriculaire (FV)** : les ventricules du cœur n'arrivent plus à se contracter, les pulsations sont très rapides - jusqu'à 300 BPM - et totalement asynchrones au point de paralyser l'activité de pompe du cœur.

Le déclenchement des fibrillations ventriculaires n'est pas encore clairement connu. Une extrasystole ventriculaire, survenant durant la repolarisation ventriculaire peut engendrer

une fibrillation ventriculaire. Comme pour le déclenchement des tachycardies ventriculaires, le phénomène de réentrée peut engendrer une **FV** . Dans [37] Janse met également en évidence, dans certains cas, l'implication du système de Purkinje dans le déclenchement de ce type de **FV** .

On comprend alors aisément que dans ces conditions, seul un choc électrique de défibrillation permet la restauration d'un rythme sinusal grâce à une resynchronisation de la dépolarisation des cellules du myocarde.

2.3.1 Réentrée

La réentrée est le mécanisme mis en jeu lorsqu'une impulsion électrique se propage à nouveau à travers un tissu qu'elle a déjà activé mais qui a récupéré son excitabilité. Les réentrées se produisent lorsque le tissu est activé plusieurs fois par une onde d'activation qui rentre encore et encore dans la même région anatomique et la réactive [29]. Autrement dit, ce mécanisme est caractérisé par le fait qu'une stimulation électrique ne s'éteint pas après activation complète du cœur mais persiste, du fait de l'existence d'une conduction très lente qui permet une réactivation du cœur une fois sorti de sa période réfractaire [39]. Ils existent plusieurs types de réentrées, on en cite deux :

Réentrée anatomique : c'est un modèle simple de réentrée, elle est illustrée dans la [Fig(2.5).A] [29] comme une boucle fermée, où le front d'onde d'activation, ou le signal électrique, tourne autour d'un obstacle anatomique (par exemple un tissu cicatriciel ou une valve), car ce dernier n'est pas conducteur. Les conductions lentes et les périodes réfractaires courtes favorisent donc la réentrée anatomique.

Réentrée fonctionnelle : dans l'absence d'un obstacle anatomique, il est encore possible pour le circuit de réentrée de se produire. Dans une telle situation, le front d'onde d'activation tourne autour d'une région qui peut être anatomiquement continue, mais qui est fonctionnellement discontinue [Fig(2.5).B] [29].

2.3.2 Fibrillation ventriculaire

La fibrillation ventriculaire, ou FV, c'est le tremblement des fibres musculaires du cœur dû à l'absence de contractions simultanées. Dans un tissu homogène, toutes les cellules cardiaques se comportent de la même manière. Elles se dépolarisent et se contractent presque en même temps, et lorsque les propriétés électriques diffèrent, elles se synchronisent mal et adoptent plus souvent des comportements anormaux et une dépolarisation non coordonnée.

Lorsque les cellules du tissu ont des propriétés très différentes (elles ne conduisent pas le signal aussi vite que d'autres) au lieu d'émettre uniformément vers l'extérieur, l'onde électrique s'incurve, jusqu'à former une spirale littéralement incontrôlable. Le front d'onde retourne à son point de départ et déclenche une nouvelle dépolarisation. C'est ce qu'on appelle une réentrée fonctionnelle.

Cette spirale peut se diviser en d'autres mini-spirales qui peuvent se propager dans différentes régions des ventricules, ce qui entraîne la FV, ainsi que la dépolarisation et la contraction désorganisée de différentes zones du cœur. La situation devient très dangereuse, puisque le corps, surtout le cerveau, ne reçoit plus d'oxygène, c'est ce qu'on appelle une morte subite.

2.3.3 Alternances : déclencheurs d'arythmies

L'initiation des tachycardies ventriculaires est parfois précédée par l'apparition d'alternances. Comme il est indiqué ci-dessous, il est possible que les alternances provoquent réellement l'apparition de certaines arythmies.

Dans le tissu cardiaque, les alternances peuvent se produire dans différents modèles spatiaux. Un type de modèle est l'alternance spatialement concordante, où le tissu partout présente un potentiel d'action long sur un battement et partout un potentiel d'action court sur le battement suivant [29].

Un second type de l'alternance spatialement discordante, où (au moins) une région présente un potentiel d'action long, tandis que pour le même battement une autre région présente un court potentiel d'action [29]. La démonstration de causalité entre les alternances et l'apparition des arythmies a été démontrée dans les expériences [42, 36] et dans les simulations numériques [37, 40, 43].

2.3.4 Défibrillation cardiaque

La défibrillation cardiaque consiste en la délivrance d'un choc électrique au ventricule. Cette thérapie est délivrée par un défibrillateur cardiaque implantable (Fig(2.7)), d'aspect similaire à celui d'un stimulateur cardiaque implantable composé de deux dispositifs médicaux :

- un boîtier de défibrillation.
- une sonde de défibrillation.

La défibrillation cardiaque est prescrite aux patients présentant des fibrillations ou des tachycardies ventriculaires survenant de façon épisodique, lorsque les traitements anti-arythmiques usuels sont insuffisants.

Le défibrillateur cardiaque implantable est constitué d'un boîtier de défibrillation contenant les programmes et les paramètres nécessaires à la surveillance et la détection d'anomalies du rythme cardiaque. Contrairement au stimulateur qui délivre de faibles impulsions électriques, le boîtier de défibrillation délivre un choc électrique de plus haute énergie.

En fonction du trouble identifié, différents modèles de défibrillateurs implantables sont proposés au patient.

Une sonde de défibrillation contient des fils conducteurs qui transmettent un choc électrique au muscle cardiaque en cas de tachycardie excessive ou défibrillation ventriculaire et contient également des conducteurs de stimulation.

Elle est connectée au boîtier de défibrillation et reliée au muscle cardiaque, dans le ventricule droit. Pour certains patients, la sonde de défibrillation peut également remplir la fonction de sonde de stimulation. Ainsi une sonde de défibrillation pourra à la fois délivrer de faibles impulsions électriques à un patient stimulo-dépendant et délivrer un choc électrique en cas de tachycardie importante ou de la fibrillation ventriculaire.

Pour défibriller, il faut par conséquent arrêter ou bloquer les boucles de réentrée dont il existe un très grand nombre en FV. Pour cela, il faut faire en sorte que le front d'excitation [Fig(2.8)] de la boucle de réentrée rencontre des cellules qui sont à l'état excité et de ce

fait réfractaires à une nouvelle excitation. L'utilisation d'une énergie trop forte risque de léser le myocarde ; à l'inverse, une énergie trop faible peut être inefficace [44].

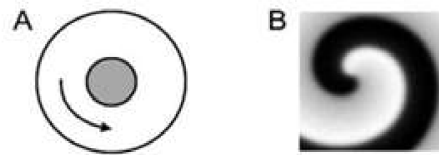


FIGURE 2.6 – Schéma illustratif de la réentrée anatomique (A) et fonctionnelle (B) [29].

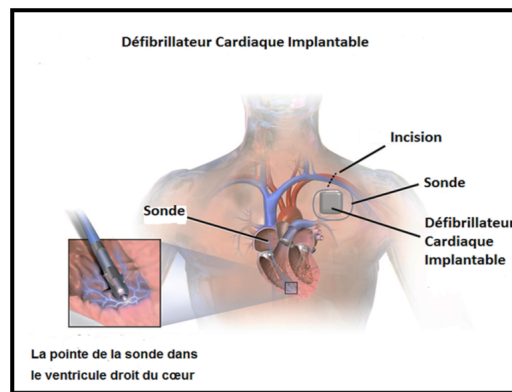


FIGURE 2.7 – Défibrillateur cardiaque implantable.

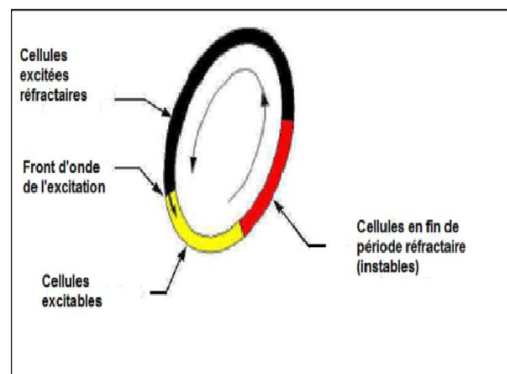


FIGURE 2.8 – Boucle de réentrée [44].

2.3.5 Exemple illustratif

L'application des concepts mathématiques rigoureux de la dynamique non linéaire peut s'avérer difficile dans le contexte de la biologie, plus particulièrement la physiologie, en raison par exemple de fluctuations aléatoires intrinsèques (non maîtrisées) pouvant provenir d'une variété de facteurs tels que les variations thermiques ou l'ouverture des canaux ioniques transmembranaires. Ainsi, même s'il est souvent pratique de se référer à des points fixes et à des cycles en physiologie, il y a invariablement une fluctuation intrinsèque des comportements qui ne sont pas présents dans un modèle mathématique déterministe du système physiologique [45].

L'exemple choisi pour illustrer l'intérêt des concepts de la dynamique non linéaire comme les points fixes, les oscillations, le chaos, la stabilité et les bifurcations est celui du "défibrillateur". Certains patients, qui risquent la mort soudaine suite à la fibrillation ventriculaire, subissent l'implantation de défibrillateurs cardiaques décrits précédemment. Ces dispositifs détectent la fibrillation ventriculaire si elle est présente, et délivrent un choc directement au cœur pour restaurer le rythme sinusal normal. Cependant, afin de tester si ces appareils fonctionnent, le cardiologue délivre une série de chocs électriques importants directement au cœur du patient qui convertit le rythme sinusal normal en fibrillation, puis le dispositif délivre un choc pour convertir la fibrillation ventriculaire au rythme sinusal normal [Fig(2.9)].

Au début de l'enregistrement, le cœur du patient est dans le rythme sinusal normal. Le rythme sinusal est un cycle localement stable représenté par un **ECG** périodique, puisqu'une petite perturbation, telle qu'un petit choc électrique sur le cœur, laisserait le cœur toujours au rythme normal. Il s'agit également d'un rythme structurellement stable, puisqu'une petite modification de la structure du cœur du patient peut être induite, par exemple par un traitement médicamenteux qui modifie certaines propriétés électriques du cœur sans en changer le rythme. Suite à une série de chocs électriques importants sur le cœur, ce dernier est en fibrillation. On s'interroge alors si ce rythme irrégulier est chaotique. Dans le cas où ce rythme de fibrillation persiste sur un temps assez long (ce qui n'est heureusement pas le cas sur l'illustration) alors la mort survient.

La persistance de cette dynamique dans le temps impliquerait *l'existence d'un point fixe*.

Dans cet exemple, le rythme normal et la fibrillation sont des comportements localement stables. Ainsi, un système dynamique donné peut présenter deux ou plusieurs comportements localement stables, c'est-à-dire qu'il peut y avoir une *bistabilité* ou une *multistabilité* [45].

D'un point de vue dynamique, on doit supposer que les patients à risque de mort subite présentent des anomalies. Ces anomalies dans l'anatomie ou la physiologie de leur cœur font que certains changements de paramètres conduisent à une bifurcation dans la dynamique [45].

Le rythme normal peut alors ne plus être localement stable et peut être remplacé par le rythme anormal et potentiellement mortel de la fibrillation ventriculaire. Une dernière subtilité : bien que le rythme sinusal semble être périodique dans le temps et représente un cycle, il y a habituellement des fluctuations dans le temps entre les battements cardiaques normaux, et il est possible que ces fluctuations soient chaotiques [45].

2.4 Dynamique itérative de l'APD sans mémoire

Lewis et Guevara [46] ont simulé l'effet d'une stimulation périodique sur un brin du muscle ventriculaire en intégrant numériquement l'équation unidimensionnelle du câble en utilisant le modèle Beeler-Reuter pour représenter les courants transmembranaires. Ainsi, il leur a été possible de réduire directement la prise en compte de la dynamique d'une équation aux dérivées partielles (de dimension infinie) à celle d'une application unidimensionnelle, démontrant incidemment que les concepts du domaine de la dynamique non linéaire - tels que les bifurcations avec doublement de période, la bistabilité, les dynamiques chaotiques - peuvent expliquer les phénomènes observés dans les simulations numériques de l'équation du câble.

On considère d'abord un système itératif unidimensionnel simple qui **ne contient pas de mémoire**. Ce système itératif de la durée du potentiel d'action cardiaque (**APD**) est proposé dans [46], est défini par :

$$x(i + 1) = f(x(i)); i \in \mathbb{N}$$

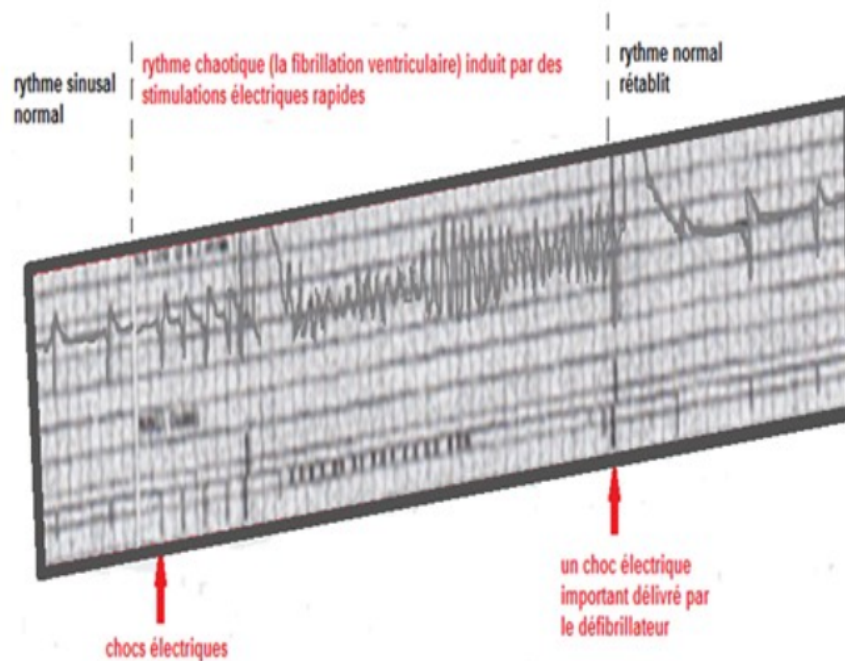


FIGURE 2.9 – Des traces montrant le test d’un défibrillateur implantable [Fig(2.9)]. Des traces montrant le test d’un défibrillateur implantable. La trace à gauche montre le rythme sinusal normal. Une série de chocs délivrés au cœur à la première flèche induit une fibrillation ventriculaire. Le défibrillateur implantable détecte le rythme anormal et délivre automatiquement un choc important, la seconde flèche, qui rétablit le rythme normal. Cet enregistrement illustre le concept selon lequel le cœur humain peut supporter deux états dynamiquement stables différents : le rythme normal et la fibrillation ventriculaire. Un tracé fourni par le laboratoire d’électrophysiologie cardiaque de Harvard-Thorndik, Beth Centre médical Israël Diaconesse, Boston, MA [45].

$$x(i+1) = A - B_1 \exp\left(\frac{x(i) - nt_s}{\tau_1}\right) - B_2 \exp\left(\frac{x(i) - nt_s}{\tau_2}\right); x(i) \in [0; 270ms] \quad (2.1)$$

où $x(i+1)$ est l’**APD** (la durée du potentiel d’action cardiaque) généré par la $(i+1)^{\text{ème}}$ stimulation, et soit n le paramètre de blocage dans la production d’un potentiel d’action cardiaque à la condition que $(nt_s - x(i+1)) \geq DI_{min}$.

Les constantes : $A; B_1; B_2; \tau_1; \tau_2; DI_{min}$ sont liées aux contraintes électrophysiologiques du cœur définies dans [46] :

$$A = 270 \text{ ms}; B_1 = 2441 \text{ ms}; B_2 = 90 : 02 \\ ms \quad \tau_1 = 19 : 6 \text{ ms}; \tau_2 = 200 : 5 \text{ ms}; DI_{min} = 53 : 5ms :$$

La propagation unidimensionnelle du potentiel est modélisée à partir de l'équation du câble. Donc, cela pourrait être considéré comme la modélisation du potentiel d'action (PA) se déplaçant vers l'extérieur uniformément à travers un morceau tridimensionnel du myocarde ventriculaire de l'endocarde à l'épi carde. Il pourrait également être vu comme le PA se déplaçant du bas d'un muscle papillaire vers le haut.

Les effets d'une stimulation périodique sur un petit morceau (c'est-à-dire suffisamment petit pour être un point) de muscle ventriculaire ont été investigués expérimentalement par Lewis et Guevara [46]. Les stimulations électriques appliquées à des intervalles de temps réguliers, notés (t_s) (ou appelé parfois la longueur de cycle de base, noté **BCL**) ont généré un potentiel d'action (**PA**). A des valeurs de (t_s) arbitraires, la durée actuelle d'un potentiel d'action donné (**APD**) est donnée par la précédente dans l'équation ((2.1)).

rythme $N : M$ ($N \geq 1, M \geq 0$) est périodique avec une période égale à Nt_s qui contient les cycles $N : M$, chacun présentant N stimulations et M potentiels d'action ou M battements.

Sous une faible stimulation, la réponse du tissu cardiaque est similaire à chaque stimulation (chaque stimulus donne un potentiel d'action de durée égale) pour les longs intervalles de stimulation (fréquence de stimulation lente) [Fig(2.10)(a)]. Ce rythme sinusal normal est noté $1 : 1$, c'est le point d'équilibre (ou le rythme d'une seule période) de système itératif de l'**APD**, où le premier 1 indique un stimulus et le second 1 indique un battement ou une réponse. Lorsque l'intervalle de stimulation diminue (stimulation plus rapide), le rythme $1 : 1$ devient instable et on a une transition vers l'alternance (le rythme de 2 périodes) noté $2 : 2$. Pour les rythmes considérés ici $1 : 1$ et $2 : 2$, la relation de stimulation entre **APD** et l'intervalle diastolique(**DI**) est

$$DI(i + 1) = nt_s - x(i)$$

où t_s est le paramètre de stimulation.

L'oscillation de l'**APD** entre deux valeurs est qualifiée d'alternance. En particulier, battement -à- battement l'intervalle long de l'**APD** est encore suivi par l'intervalle court [Fig(2.10)(b)]. Le rythme $1 : 1$ devient instable via une bifurcation avec doublement de période [46]. En augmentant encore la fréquence, le rythme $2 : 2$ perd sa stabilité, générant un autre rythme d'une seule période $2 : 1$ [Fig(2.10)(c)]. Pour les autres rythmes

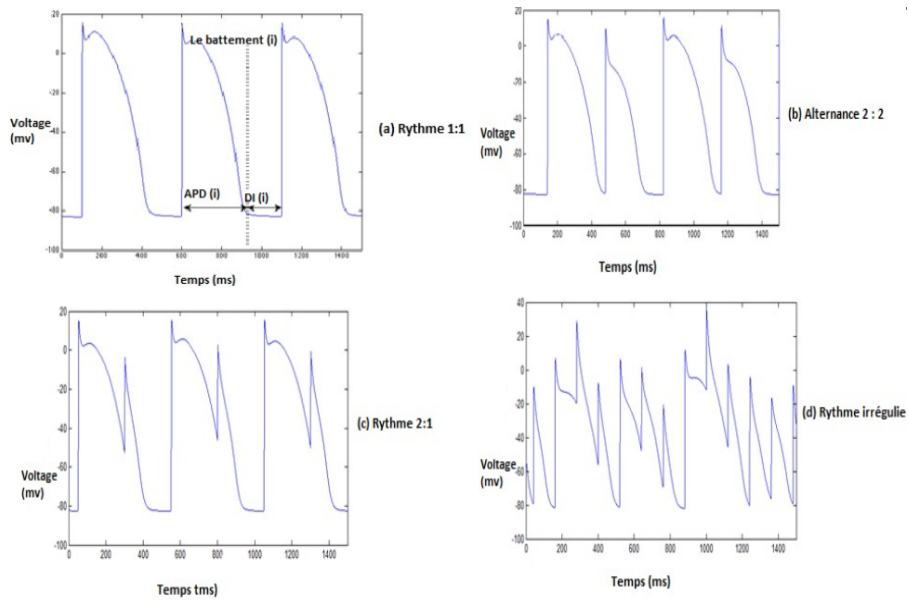


FIGURE 2.10 – Réponses du modèle de câble unidimensionnel (Modèle de Beeler-Reuter) à une stimulation périodique. (a) réponse 1 : 1, (b) réponse 2 : 2, (c) réponse 2 : 1, (d) réponse irrégulière. (APD : Durée du potentiel d’action, DI : Intervalle diastolique).

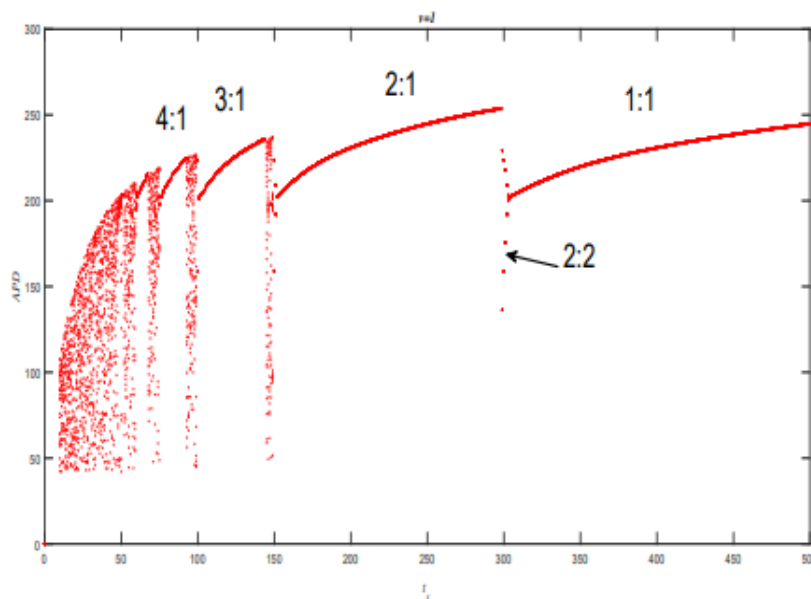


FIGURE 2.11 – Diagramme de bifurcation extrait de [46].

périodiques de 2 périodes, notées $2N : 2$ avec ($N > 1$), il apparaît deux potentiels d’action différents qui alternent, mais sur l’intervalle des valeurs de ts ; les fréquences de stimulation pour lesquelles on voit deux rythmes $2N : 2$ différents, ne sont pas identiques. En outre, les valeurs de l’APD rencontrées au cours de ces deux intervalles de stimulation sont également différents.

Pour le rythme périodique $4 : 2$, qui est le doublement de la période du rythme de $2 : 1$, on a les deux potentiels d'action qui sont séparés par un battement bloqué voir la Fig[(2.10)(d)] dans [46], ce qui ne se produit pas en situation d'alternance (c.a.d. le rythme de 2 périodes($2 : 2$). De même, il existe un doublement de période sur le diagramme de bifurcation du rythme normal $3 : 1$ au rythme de 2 périodes $6 : 2$, et pour la forme d'onde du voltage, on voit qu'il y a une alternance dans l'APD. Ces deux potentiels d'action sont séparés par deux battements bloqués, ce qui n'est pas le cas en situation d'alternance (c'est-à-dire, le rythme $2 : 2$) [47]. Il est également important de noter qu'en démarrant les itérations à partir d'une condition initiale arbitraire de l'intervalle $[0; 270 \text{ ms}]$, le rythme irrégulier complexe (le chaos) [Fig(2.10)(d)] n'apparaît que lorsque le rythme $4 : 2$ perd sa stabilité. La Fig[(2.11)] illustre un diagramme de bifurcation typique [46]. Comme la fréquence de la stimulation dans la Fig[(2.11)] est augmentée, la séquence de bifurcation des rythmes pour toute condition initiale $x(1) \leq 248 \text{ ms}$ est donnée par

$$\begin{aligned} \text{Sequence} = \{ & 1 : 1 \rightarrow 2 : 2 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 4 : 2 \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 6 : 2 \rightarrow \\ & \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 8 : 2 \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 5 : 1 \rightarrow 10 : 2 \rightarrow \\ & \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 6 : 1 \rightarrow \text{chaostotal} \} \end{aligned}$$

et pour toute condition initiale $x(1) > 248 \text{ ms}$ on voit la séquence suivante de bifurcations :

$$\begin{aligned} \text{Sequence} = & 1 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 4 : 2 \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 6 : 2 \rightarrow \\ & \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 8 : 2 \rightarrow \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 5 : 1 \rightarrow 10 : 2 \rightarrow \\ & \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 6 : 1 \rightarrow \text{chaostotal} \} \end{aligned}$$

Ces deux séquences montrent que la bistabilité (présence de deux rythmes différents à une fréquence de stimulation fixe) est présente dans le modèle ($3 : 1$) : la bistabilité entre deux rythmes $1 : 1$ et $2 : 1$, et la bistabilité entre deux rythmes $2 : 2$ et $2 : 1$.

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons avancé un rappelle récapitulatif sur les système dynamiques non linéaires cardiaque ,ensuite arythmies cardiaques et dynamique itérative de l'APD sans mémoire,après nous avons expliquer l'apport de la théorie du chaos à la système cardiaque.

Chapitre 3

Analyse D'un Système Cardiaque

1. Simulations de câbles.
2. Réduction à une application unidimensionnelle.
3. Comparaison entre les simulations de câbles et les itérations de application.
4. Discussion.

3.1 Simulations de câbles

Le potentiel transmembranaire long d'un brin cylindrique de 6,25 mm de long muscle ventriculaire a été calculé (Sharp et Joyner, 1980; Victorri et al., 1984; Guevara, 1988), en supposant que le toron obéit à l'équation unidimensionnelle du câble :

$$\left(\frac{a}{2R_i}\right)\frac{\partial^2}{\partial x^2} = \frac{C\partial V}{\partial t + I_n} \quad (3.1)$$

avec x la distance long du câble (cm), t le temps (msec), V la transmembrane potentiel (mV), a le rayon de cellule ($7,5\mu m$), R_i la résistivité interne ($200\Omega - cm$), C la capacité ($1\mu F cm^{-2}$), et I_m le courant ionique net de la membrane comme décrit dans le modèle ionique de Beeler-Reuter du muscle ventriculaire (Beeler et Reuter, 1977).

Ce courant est la somme de six courants individuels : le courant sodium entrant rapide (I_{Na}), le courant calcique lent (I_s), le courant potassique redresseur retardé (I_{x_1}), et deux courants de fond ou indépendants du temps (I_{K1} , $I_{Na.C}$). Extrémité scellée (Dirichlet) les conditions aux limites ont été fixées, et le brin divisé en 100 segments, chacun d'une longueur (Δx) de $62,5\mu m$. L'intégration numérique a été réalisée sur un CRAY Ordinateur X-MP (14 chiffres décimaux significatifs), utilisant un mixte implicite-explicite routine d'intégration demi-étape (Hines, 1984) avec un algorithme à pas de temps variable (Δt) (Victorri et al., 1985). Avec $1\mu sec \leq \Delta t \leq 8,192\mu sec$, le changement de transmembrane potentiel ΔV du temps t au temps $t + \Delta t$ était toujours inférieur à $0,4mV$ dans tous les segments.

Lorsque ΔV était inférieur à $0,2mV$ Δt était doublé pour l'itération suivante. Le brin a été périodiquement stimulée en injectant des impulsions de courant dépolarisantes d'amplitude $100\mu A cm^{-2}$ et durée $10msec$ dans son premier segment. La première impulsion de stimulation était toujours délivré à $t = 50msec$. L'intervalle entre les stimuli successifs pendant la stimulation périodique est notée t_s . Pour réduire la durée des transitoires, à moins que autrement dit, les conditions initiales à $t = 0$ dans tous les segments ont été fixées aux valeurs prises à partir de calculs utilisant un dispositif isopotential de membrane Beeler-Reuter stimulé à $t_s = 500msec$: $V = -83,42mV$; $m = 0,01275$; $h = 0,9821$; $j = 0,9683$; $d = 0,003280$; $f = 0,9973$; $x_t = 0,1533$; $[Ca^{2+}]_i = 0,1860mM$.

Avec les valeurs de paramètre ci-dessus, le rapport surface / volume du brin ($2667cm^1$) et la constante d'espace ($1,07mm$) sont proches à la valeurs acceptées pour un muscle ventriculaire sain, tout comme la conduction calculée vitesse ($66cm sec^1$) et la vitesse de montée du potentiel d'action ($99V sec^1$) dans le milieu du câble à $t_s = 500msec$. Ainsi, le petit facteur de discrétisation ($\Delta x / \text{espace constante}$) de $0,06$; avec la limite supérieure

de $0,4 \text{ mV}$ sur ΔV , conduit à un erreur numérique relativement faible (Victorri et al., 1984).

Nous étudions l'effet du changement de t_s par décrets de 1 ms . A chaque t_s , eq(3.1) a été intégré pour produire une série chronologique d'au moins 10 sec ondes. Quand t_s est suffisamment grand, chaque stimulus provoque un potentiel d'action à l'extrémité proximale du brin, qui se propage avec succès à son extrémité distale, résultant ainsi en un rythme $1 : 1$ [Fig.(3.1)(a)]. Un rythme $N : M$ ($N \geq 1, M \geq 0$) est périodique de période Nt_s , constitué de répétition de $N : M$ cycles, chacun contenant N impulsions de stimulus et M potentiels d'action avec des morphologies distinctes. Lorsque t_s diminue, la réponse $1 : 1$ est maintenue vers le bas à $t_s = 307 \text{ ms}$, la durée du potentiel d'action en régime permanent diminuant. Une alternance transitoire de la morphologie du potentiel d'action apparaît de plus en plus t_s diminue, avec à la fois le degré d'alternance et la durée du transitoire en augmentant.

A $t_s = 306 \text{ msec}$, le rythme $1 : 1$ est remplacé par un rythme $2 : 2$. Dans un rythme $2 : 2$, il y a encore un potentiel d'action propagé produit par chaque stimulus, mais il y a une stricte alternance battez-vous dans la morphologie du potentiel d'action et son vitesse de conduction [Fig.(3.1)(b)]. Au fourrure et à mesure que t_s est abaissé, le degré d'alternance à l'état d'équilibre devient plus marqué. comme $t_s = 293 \text{ msec}$, il y a une brusque transition vers un rythme $2 : 1$, dans lequel un stimulus sur deux est bloqué, c-à-d. produire un potentiel d'action propagé [Fig. (3.1) (c)]. Diminution supplémentaire de t_s à 151 msec conduit à un rythme $4 : 2$, dans lequel chaque seconde réponse est toujours bloquée, comme dans le Rythme $2 : 1$, mais encore une fois avec une alternance dans la morphologie de la propagation potentiel d'action [Fig.(3.1)(d)]. Pour $150 \text{ msec} \geq t_s \geq 140 \text{ msec}$, les rythmes périodiques ne sont pas vu plus longtemps : seuls des rythmes irréguliers, apparemment apériodiques se produisent [Fig.(3.1)(e)]. Celles-ci les rythmes apériodiques sont composés d'étirements laminaires constitués de $4 : 2$ cycles en dont le degré, d'alternance augmente progressivement jusqu'à une séquence intermittente d'un ou plusieurs cycles consécutifs $1 : 1$ apparaît, après il y a un retour à un étirement de $4 : 2$ cycles. La durée moyenne de la phase laminaire constituée de les cycles successifs de diminuent à mesure que t_s diminue dans la plage de t_s sur laquelle un rythme irrégulier est produit. La fraction des potentiels d'action atteignant l'extrémité distale du câble est légèrement supérieure à $\frac{1}{2}$ dans toute cette zone irrégulière, alors qu'il est exactement $\frac{1}{2}$ pour le rythme $4 : 2$. Il y a donc une réduction paradoxale dans le degré de bloc produit en diminuant t_s jusqu'à 150 msec . Pendant $139 \text{ msec} \geq t_s \geq 105 \text{ msec}$, les rythmes irréguliers sont remplacés par un rythme $3 : 1$ (pas montré). Comme t_s est réduit dans

la plage $105 \text{ msec} > t_s \geq 44 \text{ msec}$ par pas de 1 ms , on voit à plusieurs reprises des transitions analogues au $2 : 1 \rightarrow 4 : 2 \rightarrow \text{irrégulier} \rightarrow 3 : 1$ séquence décrite ci-dessus : ie $n : 1 \rightarrow 2n : 2 \rightarrow \text{irrégulier} \rightarrow n + 1 : 1$, avec $3 \leq n \leq 6$. Pour $43 \text{ msec} \geq t_s \geq 25 \text{ msec}$, on ne voit que des rythmes irréguliers (sauf à $t_s = 38 \text{ msec}$, où un rythme $8 : 1$ est vu)

T. J. LEWIS AND M. R. GUEVARA

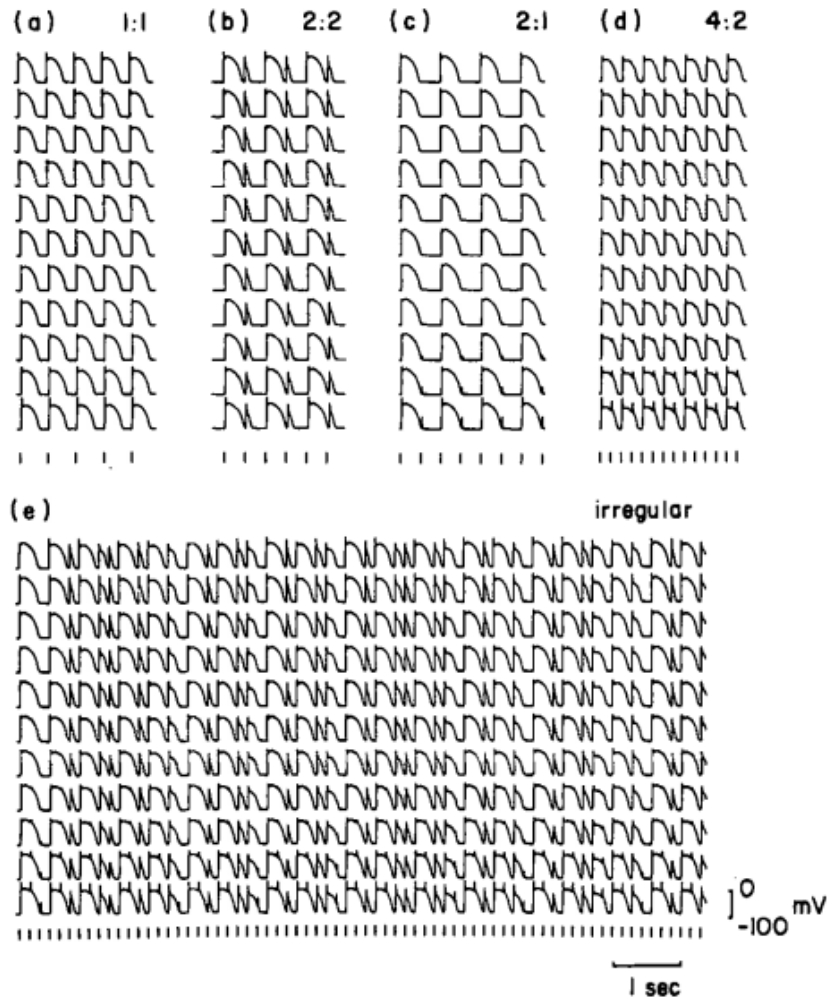


FIGURE 3.1 – Réponse du câble unidimensionnel à une stimulation périodique. (a), 1 : 1 rythme, $t_s = 400$ ms, (b), rythme 2 : 2, $t_s = 301$ msec, (c), rythme 2 : 1, $t_s = 290$ msec, (d), rythme 4 : 2, $t_s = 151$ msec, (e), irrégulier rythme, $t_s = 143$ msec. En (b), l'APD dans le segment 90 alterne entre 62 et 249 msec, et la vitesse de conduction au milieu du brin comprise entre 62 et 67 cm sec^{-1} . (a)-(e), de bas en haut : impulsions de stimulation et potentiel transmembranaire (V) en fonction du temps (t) dans les segments 1, 10, 20, ..., 90, 100 du brin. Les traces de tension sont déplacées verticalement avec un décalage de 125 mV. Traces en (a) - (d) prises à partir de l'extrémité proche d'une stimulation de 10-sec, à quel point le transitoire dû aux conditions initiales s'est largement atténué. Notez les réponses de tension de petite amplitude dans (c)-(e) qui décrémentent en amplitude avec la distance vers le bas le brin. La barre d'étalonnage en (e) fait également référence à (a)-(d).

Enfin, pour $24 \text{ msec} \geq t_s \geq 11 \text{ msec}$, un rythme 1 : 0 est rencontré dans lequel tous les

stimuli sont bloqués, ne produisant que localement, décrémentant spatialement, réponses sous-seuil dans la partie proximale du brin. Toutes les simulations ci-dessus ont été lancées à partir des mêmes conditions initiales dans tous segments du câble, correspondant à la stimulation de la membrane à serrage $t_s = 500 \text{ msec}$ (voir Méthodes). Lorsque les conditions initiales sont remplacées par celles correspondant à un repos infini (c'est-à-dire que toutes les variables d'activation et d'inactivation leurs valeurs asymptotiques), la transition $\{2 : 2 \rightarrow 2 : 1\}$ se produit entre $t_s = 296$ et 297 msec au lieu d'entre $t_s = 293$ et 294 msec . La fig(3.2) montre un exemple à $t_s = 295 \text{ msec}$, dans lequel un rythme $2 : 2$ est vu à partir de notre initiale standard.

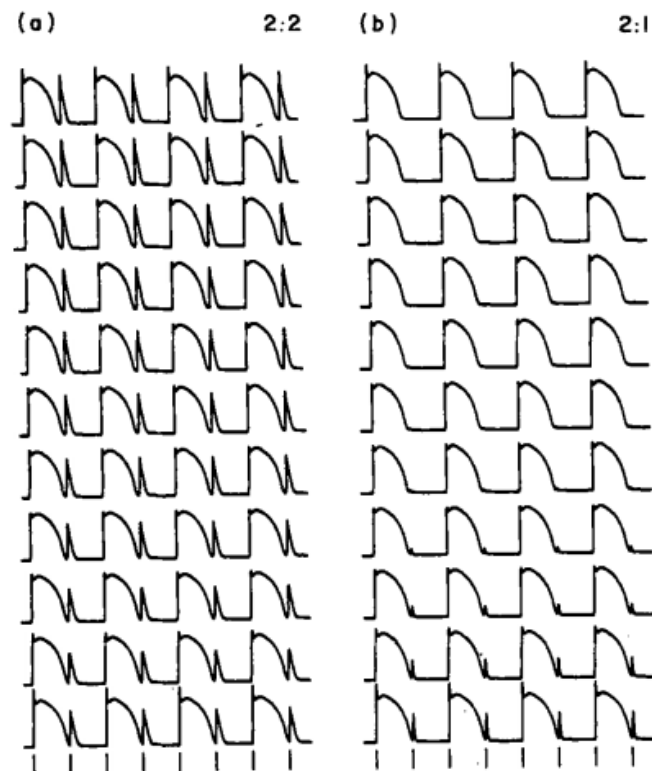


FIGURE 3.2 – Bistabilité de la réponse du câble à une stimulation périodique, $t_s = 295$ msec. (a), rythme 2 : 2 ,obtenu à partir de l'intégration numérique à partir des conditions initiales standard (données dans Méthodes).(b), 2 : 1 rythme, obtenu à partir de l'intégration numérique à partir des conditions initiales de repos asymptotiques. Traces prises à partir de la fin proche d'une simulation de 10 secondes afin de permettre aux transitoires de se dissiper. APD de la première action le potentiel au début de la simulation à partir du quel (b) est prélevé était supérieur de 22 ms à celui de (a). APD dans le segment 90 à l'état d'équilibre : 250 et 43 ms (a), 254 ms(b).

conditions [Fig. (3.2)(a)], alors qu'un rythme 2 : 1 se produit à partir d'un début asymptotique.

conditions [Fig. (3.2) (b)]. Ainsi la bistabilité la coexistence simultanée de deux rythmes périodiques différents (à savoir 2 : 2 et 2 : 1) est présent entre $t_s = 293$ et 297 msec.

3.2 Réduction à une application unidimensionnelle

Il existe plusieurs rapports expérimentaux montrant que la réponse d'une variété de les préparations cardiaques à une stimulation périodique avec un train de stimuli pulsés peuvent être expliquée par leur réponse à une stimulation prématurée avec un seul de ces stimulus (Moe et al., 1977 ; Scott, 1979 ; Guevara et al., 1981 ; Shrier et al., 1987 ; Chialvo

et al., 1990 ; Guevara, 1990). En fait, il est clair que les différentes réponses de la fig (3.1) sont en raison de l'existence de réfractarité dans la membrane. Nous avons donc enquêté les propriétés de récupération du câble en utilisant un protocole de stimulation prématurée, qui est une technique standard utilisée en électrophysiologie cardiaque expérimentale. Le système est rythmé à une longueur de cycle de base suffisamment longue pour produire un rythme 1 : 1 et un rythme prématuré stimulus appliqué de temps en temps pour sonder le processus de récupération ou de restitution du système, comme caractérisé par un paramètre décrivant le système (par ex. vitesse de conduction, durée du potentiel d'action, vitesse de montée, etc ...). La fig(3.3)(a) montre un exemple dans lequel un stimulus prématuré délivré à un intervalle de couplage (t_c) de 400 msec après le dernier potentiel d'action de la chaîne cinématique produit un potentiel d'action avec un potentiel d'action considérablement réduit durée (APD). Condition initiale correspondant à la stimulation à une durée de cycle de base de 500 msec sont utilisées (voir Méthodes). La fig(3.3)(b) donne la courbe de restitution APD) (Boyett et Jewell, 1978 et références), qui trace APD) en fonction de le temps de récupération (t_r), tous deux mesurés à l'extrémité distale du câble.

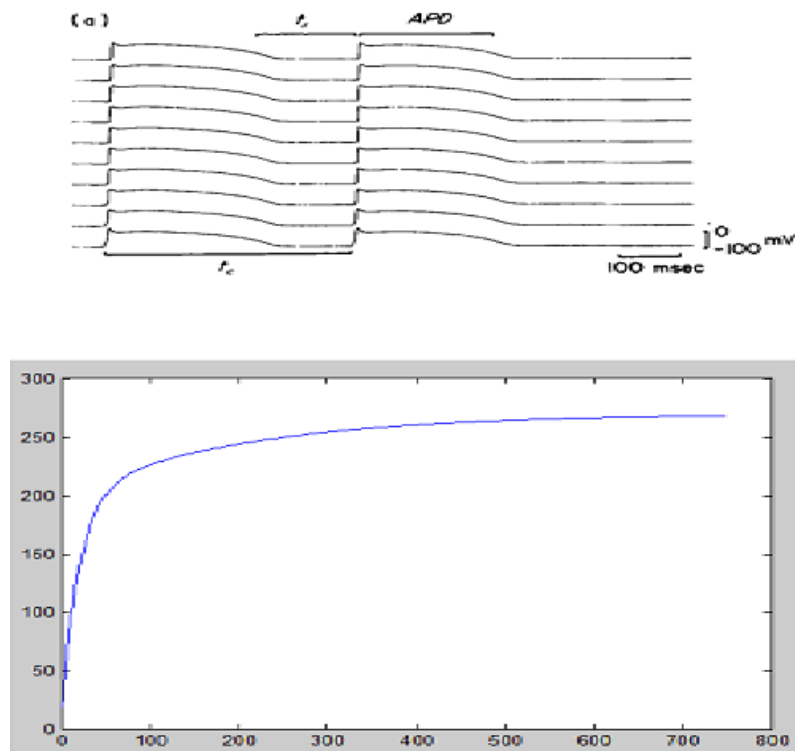


FIGURE 3.3 – (a), Réponse d'un câble unidimensionnel à une stimulation prématurée. Le premier potentiel d'action montré est le dernier de la chaîne cinématique de base. Le second potentiel d'action est produit en injectant un stimulus prématuré dans le segment 1 du brin à $t_c = 400 \text{ msec}$. L'intervalle de couplage (t_c) est défini comme le temps écoulé entre le début de la dernière impulsion de stimulation du groupe motopropulseur de base et le début de la prématurité stimulus. La durée du potentiel d'action (APE)) est définie comme le temps entre -60 mV en course ascendante et -60 mV sur la branche repolarisante du potentiel d'action prématurément éligible dans le segment 90 du câble. Le temps de récupération (t_r) est défini comme le temps à partir de -60 mV sur la branche repolarisante de la dernière action potentiel du train de base dans le segment 90 à -60 mV lors de la montée de l'action déclenchée prématurément potentiel. De bas en haut : segments 1, 10, 20, ..., 80, 90. (b), courbe de restitution de la durée du potentiel d'action. APD est tracé en fonction de t_r pour t_c , changement par pas de 1 msec dans la plage $292 \text{ msec} < t_c < 367 \text{ msec}$, Pas de 2 ms pour $367 \text{ msec} < t_c < 545 \text{ msec}$, et pas de 10 msec pour $545 \text{ msec} < t_c < 1005 \text{ msec}$.

(Segment 90). La courbe de restitution montre qu'il y a une diminution monotone de APD avec t_r décroissante jusqu'à $t_{r_{min}}$ ($53,50 \text{ ms}$), l'intervalle de récupération minimum pour laquelle la conduction est réussie. Cette courbe est très bien ajustée ($r^2 = 0,996$) par la somme de deux exponentielles, ce qui concorde avec la découverte expérimentale dans le

muscle ventriculaire (Elharrar et Surawicz, 1983 ; Robinson et al., 1987). On obtient :

$$APD = g(t_r) = A - B_1 \exp\left[\frac{-t_r}{\tau_1}\right] - B_2 \exp\left[\frac{-t_r}{\tau_2}\right], t_r > t_{r_{min}} \quad (3.2)$$

où $A = 270 \text{ ms}$, $B_1 = 2441 \text{ ms}$, $B_2 = 90,02 \text{ ms}$, $\tau_1 = 19,60 \text{ ms}$ et $\tau_2 = 200,5 \text{ msec}$. La valeur asymptotique de l' APD(A) a été obtenue directement en définissant conditions dans le modèle à leurs valeurs asymptotiques de repos et stimulant une fois pour produire un seul potentiel d'action propagé ; ce n'est pas le résultat du montage procédure. À l'échelle de la fig(3.3)(b), l'ajustement donné par l'éq(3.2) se superpose à la données qui y sont montrées.

En faisant deux hypothèses, nous utilisons maintenant la réponse à une stimulation prématurée [Fig.(3.3)(b)] pour prédire la réponse à une stimulation périodique (figures(3.1) et (3.2)). La première l'hypothèse est que pendant la stimulation périodique à t_s arbitraires, l'APD de tout le potentiel d'action n'est contrôlé que par son temps de récupération immédiatement précédent et que cette dépendance est donnée par la courbe de restitution APD de la fig (3.3)(b). On peut puis écrivez [Fig(3.4)(a)]

$$APD_{i+1} = g(t_{r_{i+1}}) \quad (3.3)$$

où APD_{i+1} est l' APD du $(i + 1)$ er potentiel d'action, $t_{r_{i+1}}$ est son associé temps de récupération, et g est la fonction double exponentielle de l'éq (3.2) décrivant le courbe de restitution de la fig(3.3)(b). D'après la fig(3.4)(a), on peut voir que $t_s \simeq APD_i + t_{r_{i+1}}$, et donc

$$t_{r_{i+1}} = t_s - APD_i \quad (3.4)$$

En remplaçant l'éq (3.4) par l'éq (3.3), on a

$$APD_{i+1} \simeq g(t_s - APD_i) \quad (3.5)$$

Nous faisons maintenant notre deuxième hypothèse : si un ou plusieurs stimuli sont bloqués, produisant seulement une réponse sous-seuil spatialement décroissante dans le câble, le relation entre l' APD du potentiel d'action ultérieur et sa récupération le temps n'est pas affecté par la présence de la réponse sous-seuil. On a alors :

$$APD_{i+1} \simeq g(nt_s - APD_i) = f(APD_i) \quad (3.6)$$

si $(n - 1)$ stimuli bloqués se produisent dans l'intervalle de récupération $t_{r_{i+1}}$ (c'est-à-dire que n est le plus petit entier tel que $nt_s - APD_{i+1} \geq t_{r_{min}}$. L'éq (3.6) a d'abord été dérivée par Guevara et al. (1984), mais avec g extrait à partir de la réponse lors de cycles

de stimulation périodiques effectués sur une plage de fréquences de stimulation, et non à partir d'un protocole de stimulation prématurée tel que décrit dessus.

Nolasco et Dahlen (1968) ont utilisé une technique d'itération graphique, extrayant g du transitoire suite à un changement progressif de vitesse. Ainsi, dans ces deux études, la réponse à une stimulation périodique a été utilisée pour rendre compte rétrospectivement de cette très réponse. Mahler et Rogel (1970), qui ont étudié la réponse contractile du cœur, dérivé l'eq(3.6) pour le cas particulier $n = 1$, utilisant une stimulation prématurée protocole.

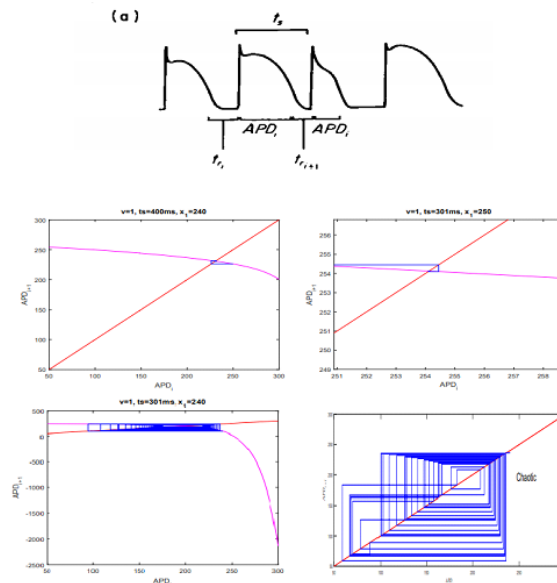


FIGURE 3.4 – (a) Diagramme schématique utilisé pour dériver l'éq (3.5) , comme décrit dans le texte. Les panneaux (b) - (e) montrent tracés de l'application de l'éq (3.6) à quatre valeurs différentes de t_s . Des itérations sont également affichées, à partir d'un condition initiale de $APD_i = 240 \text{ ms}$, ce qui est proche de APD du premier potentiel d'action dans le simulations de la Fig(3.1). Les flèches donnent la direction de l'itération. Les transitoires sont supprimés dans (c) - (e). (b), $t_s = 400 \text{ msec}$. Les itérations convergent asymptotiquement vers l'orbite de la période stable-1, correspondant à un 1 : 1 rythme. (c), $t_s = 301 \text{ msec}$. Les itérations convergent vers l'orbite de la période stable-2 représentée, correspondant à un 2 : 2 rythme. Pour certaines conditions initiales, les itérations convergent vers l'orbite de la période 1 stable sur la droite branche de l'application [$n = 2$ dans (3.6)], correspondant à un rythme 2 : 1 .La bistabilité est donc présente (voir texte).(d), $t_s = 150 \text{ msec}$.Une troisième branche est maintenant apparue sur l'application correspondant à $n = 3$ dans l'eq (3.6).L'orbite de la période 1 sur la branche de droite ($n = 2$) en(c) ci-dessus a doublé de période, conduisant à un Période-2 orbite sur la branche médiane ici, correspondant à un rythme 4 : 2 . (e), $t_s = 146 \text{ msec}$.Apériodique orbite, en visitant les branches les plus à gauche ($n = 1$) et centrale ($n = 2$) de l'application. La branche la plus à droite ($n = 3$) n'a pas encore intersecté la ligne d'identité $APD_{i+1} = APD_i$.

L'éq (3.6) est une équation ou une application à différences finies unidimensionnelle, dans ce t_s , et la fonction g , APD_{i+1} est une fonction (f) d' APD_i seule. De tout départ valeur ou condition initiale APD , on peut calculer APD_2 ; une fois APD_2 trouvé, APD_3 peut alors être calculé à partir de APD_2 etc. De cette façon, on peut itérer l'application pour déterminer la dynamique. La fig (3.4)(b) - (e) montrent des graphiques de APD_{i+1}

vs APD_i (c'est-à-dire la fonction f décrivant la application) et les itérations de la fonction f pour différents t_s . L'intersection de f et la ligne diagonale d'identité ($APD_{i+1} = APD_i$) donne le ou les régimes stationnaires. Les itérations montrés sur la fig (3.4) (b) ($t_s = 400 msec$) démontrent que l'état stable-stationnaire ou période-1 orbite à $APD_i = APD_{i+1} = 231 msec$ est approchée asymptotiquement en alternance manière. Cet état d'équilibre correspond à un rythme 1 : 1 avec une APD de 231 $msec$. Au fourrure et à mesure que t_s diminue, l'application se déplace vers le bas et vers la gauche, de sorte que l'état d'équilibre la valeur de l' APD diminue et le transitoire alterné devient plus marqué, car trouvé dans les simulations de câbles. En outre, la pente de l'application à l'état d'équilibre stable devient plus négatif. Finalement, comme cette pente devient plus négative que -1 , l'orbite de période-1 devient instable et est remplacée par une orbite de période-2 stable, correspondant à un rythme 2 : 2 [Fig.(3.4)c)]. Cette orbite de période -2 résulte d'un bifurcation qui double la période (mai 1976; Thompson et Stewart, 1986) qui se produit à $t_s = 301,8 msec$. La valeur de t_s est maintenant devenue suffisamment petite pour que les stimuli bloqués puissent si APD_i est suffisamment grand, ce qui fait $t_{r_{i+1}} < t_{r_{min}}$. L'application a donc deux branches : la branche de gauche obtenue à partir de l'éq (3.6) avec $n = 1$ et la branche de droite avec $n = 2$, correspondant à un seul stimulus bloqué précédant le $(i + 1)$ premier potentiel d'action. Sur la fig(3.4) (c) ($t_s = 301 msec$), pour une condition initiale $APD_1 > 248 msec$, les itérations convergent vers une orbite de période-1 sur la branche de droite de l'application à $APD_{i+1} = APD_i = 254 msec$, correspondant à un rythme 2 : 1. Pour $APD_1 < 248 msec$, l'orbite de période -2 illustrée, correspondant à un rythme 2 : 2, est approché de manière asymptotique. La bistabilité est donc présente sur l' application : les itérations convergent à une orbite ou à l'autre en fonction de la condition initiale (c'est-à-dire APD_t) choisie. L'ensemble des conditions initiales ("bassin d'attraction") conduisant à chacune des deux orbites sur la fig (3.4)(c) est un intervalle unique [$g(t_{r_{min}}) \leq APD_1 < 248 msec$ pour l'orbite de la période -2 ; $270 ms > APD_1 > 248 ms$ pour l'orbite de la période -1]. En revanche, lorsque t_s est réduit, le le bassin d'attraction de l'orbite de la période 2 est divisé en deux intervalles ; si APD_t est suffisamment grande, l'orbite de la période 2 est approchée asymptotiquement. Lorsque t_s est diminué à partir de la valeur utilisée pour produire l'orbite de la période -1 sur la branche $n = 1$ de la fig(3.4)(b), la branche $n = 2$ coupe la ligne d'identité $APD_{i+1} = APD_i$ avant la période -1 l'orbite sur la période de branche $n = 1$ double. Ainsi, une bistabilité 1 : 1 \leftrightarrow 2 : 1 est d'abord vue qui se transforme en bistabilité 2 : 2 \leftrightarrow 2 : 1 lorsque t_s diminue davantage [Fig.(3.4)c)]. Au fur et à mesure que t_s diminue davantage, les changements suivants se produisent : l'orbite de la période-2 de Fig.(3.4)(c)

croît en amplitude (correspondant à un degré accru d'alternance en *APD*), jusqu'à ce qu'à $t_s = 297,94 \text{ msec}$, il entre en collision avec une orbite instable de période -2 et disparaît brusquement par une bifurcation inversée du nœud de selle (Thompson Et Stewart, 1986). Cependant, l'orbite de la période -1 sur la branche $n = 2$ (correspondant au rythme $2 : 1$) reste, et toutes les conditions initiales mènent à cette orbite stable. Comme t_s est encore réduit, la branche de droite de la fig(3.4)(c) se raidit, et une fois de plus il y a une bifurcation doublant la période à $t_s = 150,8 \text{ msec}$, dans laquelle l'orbite de la période-1 sur la branche $n = 2$ est remplacée par une orbite de période-2 sur cette même branche [Fig.(3.4) d)] : le rythme $2 : 1$ est donc remplacé par un rythme $4 : 2$. À ce stade, la branche $n = 3$ est déjà apparu, et peut être vu à l'extrême droite de la fig(3.4)(d). L'orbite de la période -2 sur la branche $n = 2$ de la fig(3.4) (d) disparaît à $t_s = 148,9 \text{ ms}$ dans une voie discontinue, contrairement à celle sur la branche $n = 1$ [Fig.(3.4)c)], qui a disparu via une bifurcation selle-nœud. Autrement dit, à mesure que t_s diminue, l'orbite de la période -2 sur le $n = 2$ branches [Fig.(3.4) (d)] grandit simplement jusqu'à ce que, à $t_s = 148,9 \text{ msec}$, il devienne trop grand être supporté par cette branche et "tombe" du bord supérieur gauche de la branche. A ce t_s , la branche $n = 3$ ne coupe pas encore la ligne d'identité, ce qui donnent un rythme $3 : 1$. Il n'y a donc pas de bistabilité entre les rythmes $4 : 2$ et $3 : 1$.

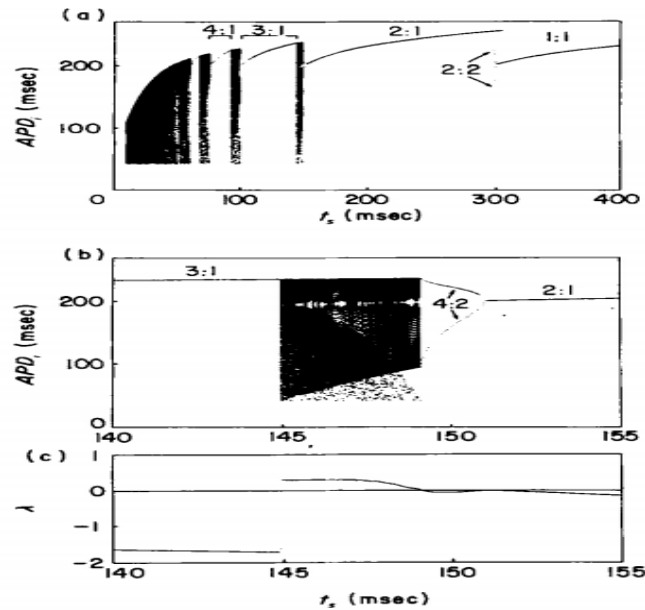


FIGURE 3.5 – (a), Diagramme de bifurcation (APD_1 vs t_s) Pour $t_s = 10-400$ msec. A chaque t_s , eq (3.6) a été itéré 20000 fois et les 19800 premières itérations sont ignorées pour supprimer les transitoires dus aux conditions initiales. L'incrément en t_s était de 1 msec. Pour démontrer la bistabilité, deux conditions initiales ont été utilisées à chaque t_s ($APD_1 = 240$ et 270 réinitialisés). (b), vue agrandie du diagramme de bifurcation de (a) dans la plage $t_s = 140-155$ msec. Le doublement de période de l'orbite de période-1 sur la branche, $n = 2$ (correspondant au rythme 2 : 1 de la Fig.(3.1)(c)] à une orbite de période 2 [correspondant au rythme 4 : 2 de [Fig.(3.1)(d)] est clairement montré, comme l'est le transition du rythme 4 : 2 à la dynamique aperiodique [Fig.(3.1)(e) et (3.4)(e)]. L'incrément de t_s était de 0,05 msec. (c), nombre de Liapunov (λ) calculé sur la même plage de t_s que celle affichée en (b). λ a été calculé de l'éq(7) avec $N = 20,500$. Les 500 premiers itérations ont été écartés pour minimiser la contribution λ ; t_s de transitoires chaotiques observés près de la limite 3 : 1 (Grebogi et al., 1984). Calculs illustrés sur [Fig (3.4) et (3.5)] ont été cardés sur un mini-ordinateur HP1000 en double précision (environ 15 chiffres décimaux).

En fait, aux valeurs de t_s se situant dans l'écart entre les valeurs pour lesquelles le 4 : 2 et le 3 : 1 on voit les rythmes, on obtient des orbites chaotiques : les trajectoires spiralent vers l'extérieur sur le $n = 2$ branche en alternance et sont injectés sur la branche $n = 1$, pour être réinjecté sur la branche $n = 2$ après une ou plusieurs itérations sur la branche $n = 1$ [Fig(3.4)e)]. Ce comportement rappelle l'intermittence de type *III* comme décrit par Pomeau et Manneville, 1980. Enfin, à $t_s = 144,9$ ms, une orbite de période-1 stable apparaît sur la branche la plus à droite ($n = 3$) de la fig (3.5) e) (c'est-à-dire rythme 3 :

1), avec le disparition brutale concomitante de la dynamique apériodique. Cependant, longtemps chaotique des transitoires ressemblant à l'orbite non périodique illustrée à la Fig.(3.4)(e) ont présents avant on aborde la branche $n = 3$, à condition que la condition initiale APD_1 soit choisie de manière appropriée. La durée de vie moyenne de ces «transitoires chaotiques» diminue à un se déplace plus profondément dans la zone 3 : 1 (Grebogi et al., 1984). Une nouvelle diminution de t_s conduit à l'apparition successive de plusieurs branches de le bord droit de la plage de l' application, produisant des orbites stables de période-1 (c.-à-d. $n : 1$ rythme, $n \leq 6$). Ces orbites doublent la période, produisant $2n : 2$ rythmes, puis aller sur des orbites apériodiques. Pour $t_s < 50,33 \text{ msec}$, les orbites $n : 1$ ou $2n : 2$ ($n \geq 7$) ne sont pas vu lorsque t , est diminué par pas de $0,1 \text{ msec}$: seules les orbites apériodiques sont évidentes. Contrairement au cas de la fig(3.4)(e), certaines de ces orbites apériodiques visitent plus de deux branches de l'application. La fig (3.5)(a) montre un diagramme de bifourruration (APD_i vs t_s) qui résume les changements dans la dynamique en régime permanent de l'application. Notez la bistabilité $1 : 1 \leftrightarrow 2 : 1$ pour $307,3 \text{ msec} > t_s > 301,8 \text{ msec}$ et la bistabilité $2 : 2 \leftrightarrow 2 : 1$ pendant $301,8 \text{ msec} \geq t_s > 297,9 \text{ msec}$. La fig(3.5)(b) est une vue agrandie de la région chaotique entre le 2 : 1 et 3 : 1 zones. Les structures vues dans ces zones chaotiques du diagramme de bifourruration (les gradations de densité) sont le résultat de la forme de l'application et de la présence d'une discontinuité inhérente. Nous avons affirmé ci-dessus que les comportements apériodiques représentés sur la fig (3.4)(e) et (3.5)(a) et(b) sont des manifestations d'une dynamique chaotique. Nous le faisons sur la base de calculs de l'exposant de Lyapunov (λ)

$$\lambda = \lim_{N \rightarrow (\infty)} \sum_{i=1}^N \ln |(df/dAPD_i)|_{APD_i} \quad (3.7)$$

qui mesure la divergence exponentielle moyenne des trajectoires commençant par très fermer les conditions initiales. Un exposant de Lyapunov positif indique l'existence de la dépendance sensible aux conditions initiales, qui est souvent considérée comme une définition de dynamique chaotique (Grebogi et al., 1983). La fig(3.5)(c) donne A sur la même plage de t_s comme sur la fig(3.5)(b), démontrant que (λ) est négatif dans les plages sur lesquelles des orbites existent, mais elles sont positives dans la zone irrégulière. Dans les autres zones irrégulières de la fig(3.5) (a), (λ) est également positif (non représenté). Nous avons ainsi démontré que l'irrégularité les zones sont des manifestations de dynamiques chaotiques sur l'application.

3.3 Comparaison entre les simulations de câbles et les itérations de l'application

Les résultats ci-dessus indiquent que la description unidimensionnelle dérivée de la stimulation prématurée capture la dynamique de l'équation différentielle partielle très bien, fournissant non seulement un accord qualitatif (c'est-à-dire prédire la bistabilité, la période doublement des bifurcations, chaos, etc.), mais bon accord quantitatif avec la simulations sur une large gamme de t_s . La figure 6 fournit une comparaison quantitative, donnant la plage de t_s sur laquelle un rythme particulier est vu à la fois dans les simulations et les itérations, démontrant que la technique itérative prédit l'existence de différents rythmes à quelques msec de l'endroit où ils se trouvent réellement dans les simulations. Le seul écart majeur se produit à de très petits t_s , où un rythme 1 : 0 est visible dans les simulations, mais pas dans les itérations. Par continuité, un rythme 1 : 0 doit être vu pour t_s juste supérieurs à 10 msec (à l'amplitude d'impulsion de courant utilisée ici), depuis l'injection d'un courant de polarisation constant (ie : $t_s = 10$ msec) du même l'amplitude provoque simplement une dépolarisation de la membrane. La gamme de t_s plus de dont le rythme 1 : 0 est vu diminue à mesure que l'amplitude d'impulsion utilisée dans les simulations est augmenté.

Il est bien clair que l'eq(3.6), étant unidimensionnelle, ne peut donner qu'une approximation à la dynamique de l'équation aux dérivées partielles à part entière décrivant la cable [eq (3.1)], qui est une équation aux différences finies de 800 dimensions dans le approximation normalisée utilisée dans la routine d'intégration numérique. On peut déterminer dans quelle mesure le système peut être représenté par une description unidimensionnelle en traçant une application de premier retour en dynamique irrégulière (Glass et al., 1984). La fig (3.7) montre un exemple, dans lequel les symboles carrés sont des points de données APD suivant extraits d'un simulation numérique correspondant à une stimulation périodique de 60 secondes à $t_s = 143$ msec [Fig.(3.1)(e)] : APD_{i+1} , ($1 \leq i \leq 230$) dans le segment 90 est tracé en fonction de l' APD immédiatement précédente (APD_i). Les points de données se trouvent à moins de deux bandes minces, suggérant ainsi que la dynamique peut en effet être approchée par un description unidimensionnelle. Cependant, il existe un léger chevauchement entre les bandes, indiquant à nouveau la nature de plus haute dimension de la dynamique.

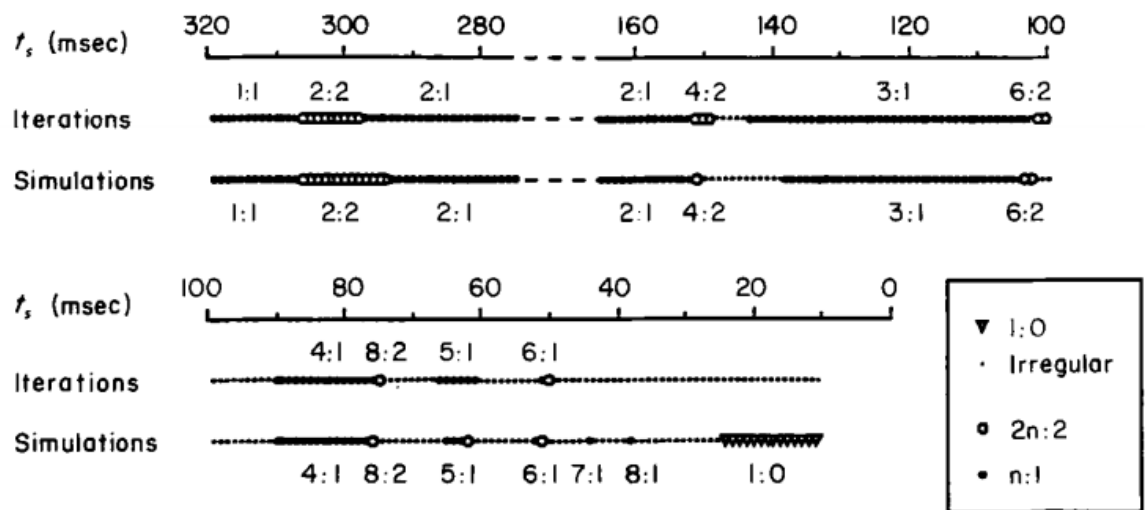


FIGURE 3.6 – Comparaison entre les résultats des simulations de câbles et des itérations cartographiques. Depuis 10 sac d'activité dans le câble simulé, le nombre d'itérations effectuées à un t_s donné était le plus petit entier juste plus grand que $10000/N_t$, où N est le rapport moyen entre les battements conduits et les stimuli dans un exécution de la simulation. Pour $t_s < 38 msec$, $N = 8$. $APD_1 = 240 msec$ qui est proche de l' APD de la première action potentiel dans les simulations, t_s changé par pas de $1 msec$. (∇), 1 : 0; (\odot), irrégulier; (\bullet), $2n : 2$; (\bullet) 1 : n .

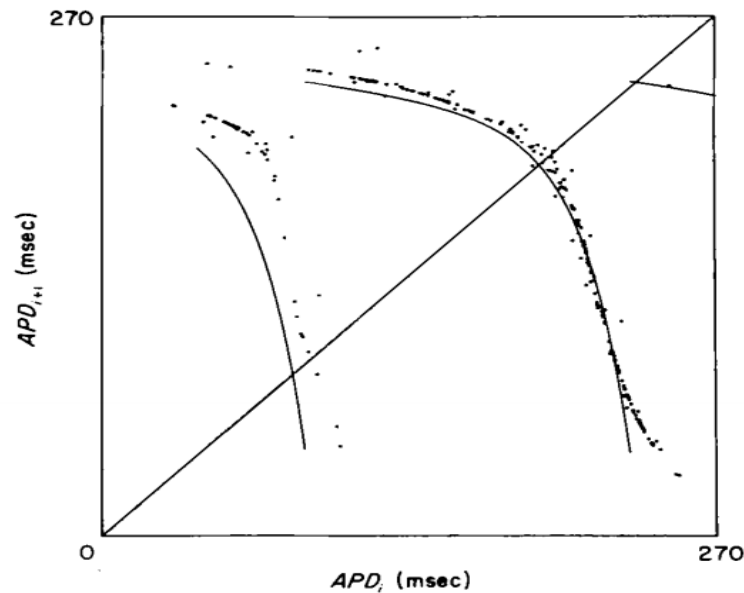


FIGURE 3.7 – L'application de retour. Les symboles donnent l'application de retour (APD_{i+1} vs APD_i) obtenue à partir de cal simulation de l'équation du câble à $t_s = 43 \text{ msec}$ [voir Fig.(3.1)(e)] pendant 60 sec . Superposé est le application à trois branches [voir Fig.(3.4)(e)], eq (3.6), dérivée de la réponse à une stimulation prématurée, à la même t_s .

La fig montre également l'application à trois branches dérivée de l'éq (3.6) pour $t_s = 143 \text{ ms}$, ce qui prédit l'existence d'un rythme 3 : 1 . Notez que les points obtenus des simulations de câble se trouvent assez près de l'application de l'eq (3.6), en particulier le long la branche du milieu ($n = 2$) .Il y a quatre zones principales où les points de données s'écartent à partir de l'application de la Fig (3.7).

i) Les points de données situés le long de la branche $n = 1$ de l'application se trouvent sensiblement au-dessus de cette branche. Puisque les points se trouvent au-dessus de la branche, cela signifie que APD_{i+1} , pour un APD_i donné est considérablement plus grand que ce que l'on pourrait prévoir à partir de l'application. le la raison de cet écart, comme nous l'expliquerons maintenant, est essentiellement que l' APD_i est très petit ($< 100 \text{ ms}$). La courbe de restitution à partir de laquelle l'application représentée sur la Fig. (3.7) a été dérivée a été établie à une durée de cycle de base de 500 msec (Fig.(3.3)), lorsque l' APD du potentiel d'action associé au groupe motopropulseur de base était assez long. Lorsque la courbe de restitution est déterminée à une durée de cycle de base plus courte, de sorte que l' APD du potentiel d'action associé à la chaîne cinématique de base est plus petit, on constate que l' APD d'un battement prématuré déclenché à un tr donné est

plus longue (voir aussi Boyett et Jewell, 1978 ; Elharrar et Surawicz, 1983). Lorsque la durée du cycle de base est de 1 : 1 zone (au-dessus de 306 msec), cet effet est faible, car les APD_s associés au le train d'entraînement dans la zone 1 : 1 sont tous assez grands. Cependant, lorsque la courbe de restitution est dérivé à une longueur de cycle de base dans la zone 2 : 2 et le stimulus prématuré suit le potentiel d'action de courte durée, des effets substantiels peuvent être observés. C'est le raison pour laquelle les points de données se trouvent au-dessus de la branche $n = 1$ sur la figure 7 : APD_{i+1} est sous-estimé accouplé par l'application, car APD_i est court. Ainsi, APD_{i+1} ne dépend pas seulement de t_{r_1} , (et donc, lors de stimulations périodiques, sur APD_i implicitement), mais sur APD_i explicitement (voir aussi Kaplan, 1989).

ii) Les points de données se trouvent également systématiquement au-dessus de l'extrémité gauche de la branche $n = 2$. L'écart par rapport à l'application est inférieur à celui de la branche $n = 1$ et diminue à mesure que l' APD augmente, étant proche de zéro à $APD_i \simeq 210-230$ msec, ce qui est très proche à l' APD du potentiel d'action à la durée de cycle de base à laquelle la restitution courbe a été déterminée. Ainsi, la raison de cet écart est exactement celle détaillée ci-dessus pour la branche $n = 1$: APD_i est plus court que l' APD des potentiels d'action en la chaîne cinématique de base utilisée pour déterminer la courbe de restitution (et donc l'application).

iii) Alors que la plupart des points de données se trouvent dans deux bandes minces, il y a quelques exceptions. Par exemple, deux paires de points se trouvent à une distance considérable au-dessus de $n = 1$ et $n = 2$ bandes. En examinant les précurseurs de ces points, on constate que les deux APD_i et APD_{i-1} étaient assez courts. Ces points se trouvent au-dessus des fines bandes pour un raison similaire à celle expliquée ci-dessus pour les fines bandes situées au-dessus de l'application. le la dépendance à l'histoire antérieure s'étend au-delà du potentiel d'action immédiatement précédent : APD_{i+1} semble non seulement dépendre fortement d' APD_i , mais aussi d' APD_{i-1} . Cette la dépendance est particulièrement évidente lorsque APD_i et APD_{i-1} sont tous deux courts.

iv) Les points de données associés à l'extrême droite du $n = 2$ branche se trouvent de plus en plus au-dessus et à droite de cette branche à mesure que l' APD_i augmente. (Il y a un indice de comportement similaire sur la branche $n = 1$). Cela est dû au fait que APD_{i+1} est très court pour ces points, indiquant que $t_{r_{i+1}}$ est également extrêmement petit. Lorsque $t_{r_{i+1}}$ est très proche du temps de récupération minimum, $t_{r_{min}}$ on commence à voir un ralentissement de la vitesse de conduction du $(i + 1)$ premier potentiel d'action.

Le temps de récupération dans le 90 segment, approximé par $t_{r_{i+1}} \simeq t_s - APD_i$ [éq (3.4) et Fig.(a)], est puis sous-estimé, car le temps de récupération supplémentaire est fourni par le conduction de temps. APD_{i+1} est donc plus long que ce qui serait prédit sur l'application : points de données se trouvent donc au-dessus de l'application. Le temps de récupération supplémentaire fourni par le ralentissement de conduction lorsque le temps de récupération est extrêmement court devrait également permettre une action potentiels à conduire qui autrement bloqueraient. Notez que la bande mince de données les points situés près de l'extrémité inférieure de la branche $n = 2$ s'étendent également davantage vers la droite sur la fig que ne le fait la branche $n = 2$ elle-même. Puisque la vitesse de conduction ralentit sensiblement seulement sur une très courte plage de temps de récupération proche de $t_{r_{min}}$ l'écart par rapport au l'application n'est vue que sur une plage relativement courte d' APD_i .

3.4 Discussion

3.4.1 Comparaison avec l'expérimental résultats

A notre connaissance, aucune expérimentation systématique en laboratoire correspondant à les simulations numériques de câbles présentées ci-dessus ont été réalisées sur ventriculaire muscle. Cependant, il existe des preuves expérimentales de nombreux phénomènes observés.

1. La transition $1 : 1 \rightarrow 2 : 2$, qui est le résultat d'une bifurcation doublant la période, a été observée dans de nombreuses études sur des préparations musculaires ventriculaires de divers types, y compris les muscles papillaires (Hoffman et Suckling, 1954 ; Boyett et Jewell, 1978), agrégats au repos et battant spontanément de cellules ventriculaires embryonnaires de poussin (Guevara, 1984, Guevara et al., 1984, 1990) et des cellules ventriculaires de lapin isolées (Guevara et al., 1989). Dans les deux derniers ensembles d'études, la transition $2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ a également été vu. L'alternance transisent est souvent observée dans les études sur le muscle ventriculaire rythmé à des rythmes élevés (voir Guevara, 1984 pour les références), et a été décrit dans travaux de modélisation sur la fibre de Purkinje (de Beer, 1977). L'alternance transitoire est essentiellement en raison du fait que l'orbite de la période 1 de la fig(3.4) (b) se trouve sur une branche avec une pente : ainsi, l'approche du point fixe doit être alternée. Une situation similaire se trouve dans les agrégats battants spontanés, où l'on obtient un non-inversible application circulaire ayant une région

de pente négative (Guevara et Shrier, 1990).

Dans la majorité des études expérimentales mentionnées ci-dessus, l'accent était mis sur l'alternance de la durée du potentiel d'action pendant le rythme 2 : 2. Cependant, là est également une alternance de battement à battement simultanée de la vitesse de conduction, pour laquelle il existe des preuves expérimentales dans le muscle ventriculaire (voir Guevara, 1984 pour référence ces). Puisqu'on peut obtenir une alternance battement à battement dans le temps de conduction dans un câble unidimensionnel [Fig.(3.1)(b)], il n'est peut-être pas nécessaire de postuler existence d'une dissociation longitudinale du système de conduction (doubles voies) pour obtenir cet effet dans tous les cas où il est observé dans le travail expérimental.

2. La transition 2 : 1 \rightarrow 4 : 2, qui est le résultat d'un autre doublage de période bifurcation, a été observée dans des agrégats battant spontanément (Guevara, 1984 ; Guevara et al., 1990), dans des cellules ventriculaires simples de cobaye à une concentration de potassium (Hescheler et Speicher, 1989) et dans le ventricule du lapin cellules à basse température (Guevara et al., 1989). Dans le dernier cas mentionné, le la transition 3 : 1 \rightarrow 6 : 2 a également été décrite.
3. La présence du chaos suivant les rythmes 1 : 1, 2 : 2, 2 : 1 et 4 : 2 a été documenté dans des cellules ventriculaires isolées de cobaye à un taux de potassium externe élevé concentration (Hescheler et Speicher, 1989) et dans des cellules ventriculaires isolées de lapin à basse température (Guevara et Jeandupeux, non publié). De plus, un très récent rapport sur les brins de fibre Purkinje rapporte la transition 4 : 2 \rightarrow *chaos* [Chialvo et al., 1990 : Fig(3.1)(b)]. Ce rythme chaotique consiste cependant en des mélanges de 4 : 2 et 3 : 1 cycles et ne contient aucun cycle 1 : 1. Nous n'avons pas vu de telles traces dans nos simulations, en changeant t_s par pas de 1 *msec*. La transition 3 : 1 \rightarrow 6 : 2 \rightarrow *chaos* a ont été signalés dans le potentiel d'action propagée de l'axone géant du calmar (Matsumoto et al., 1987 a, b).
4. Le rythme 1 : 0 observé à des taux de stimulation très élevés est une conséquence de réfractarité post-repolarisation et a également été observée dans des brins raccourcis de Fibre Purkinje (Chialvo et Jalife, 1987).
5. La bistabilité 2 : 2 \rightarrow 2 : 1 (et l'hystérésis conséquente) présente dans la simulation

(Fig.(3.2)) et l' application [Fig.(3.4)(c)] peut être observé dans les cellules ventriculaires isolées (Guevara et al., 1989). Un autre type de bistabilité $2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ a été décrit il y a longtemps par Mines (1913), qui a étudié une bague coupée dans les oreillettes d'une tortue. Cependant, le phénomène dans ce cas dépend de la distribution, caractère inhomogène de la préparation. La bistabilité $1 : 1 \rightarrow 2 : 1$ prédite par l'application, mais non vue dans les simulations, a également été observée dans le rapport pionnier de Mines (1913), qui a étudié le ventricule atropinisé de la grenouille; plusieurs années plus tard il a été redécrit dans des agrégats de cellules ventriculaires battant spontanément (Guevara, 1984; Guevara et al., 1990) et les cellules ventriculaires isolées au repos (Guevara et al.,1989). Mines, qui utilisaient des techniques d'enregistrement extracellulaire, n'ont pas décrit un $2 : 2$ rythme dans ses expériences. À cet égard, il convient de noter qu'il est possible de obtenir une transition directe d'un rythme $1 : 1$ à un rythme $2 : 1$ si la pente de la main gauche branche de l'application de la fig (3.4)(c) ne devient pas assez raide pour générer une période doublée orbite (Guevara et al., 1989; Kaplan, 1989). Itérations utilisant eq (3.6), mais avec le fonction g de l'éq (3.3) extraite de cycles de stimulation périodiques, et non d'un protocole de stimulation prématurée, a prédit rétrospectivement l'existence des deux $1 : 1 \rightarrow 2 : 1$ et $2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ bistabilités dans des agrégats au repos (Guevara et ai.,1984); cependant, aucune recherche expérimentale n'a été effectuée pour ces phénomènes en cette préparation.

La bistabilité entre deux rythmes $2 : 2$ différents décrits par Nolasco et Dahlen(1968) - voir aussi Mahler et Rogel (1970) - n'apparaît pas sur l'application considérée ici.Cependant, comme décrit ci-dessus, l'orbite de période stable-2 de la fig (3.4)(c) générant le rythme $2 : 2$ est détruit par collision avec une orbite instable de période-2 lorsque t , est diminué [Figure. 8 a)]. Cette orbite instable de la période 2 survient de façon discontinue sur diminution de t_s . Cependant, si l'APD minimale possible de la fig(3.4)(c) est diminuée, de sorte que la branche gauche de l'application de la fig (3.4) (c) soit étendue vers le bas, ce L'orbite de la période instable-2 survient via une bifurcation en selle-nœud dans laquelle une période stable-2 une orbite jumelle est également née [Fig.(3.8)b)]. Ainsi, une modification des paramètres décrivant la la courbe de restitution serait tout ce qui serait nécessaire pour obtenir la coexistence de deux rythmes $2 : 2$. Alors qu'un battement prématuré ou une pause de stimulation peut en convertir un Rythme $2 : 2$ dans un autre rythme $2 : 2$ dans le ventricule ischémique (Hashimoto et al.,1984 et références), la mesure dans laquelle cette bistabilité particulière pourrait être due à des interactions spatiales

n'est pas clair à l'heure actuelle. Cette existence de deux des orbites périodiques stables sur la même branche de l'application sont possibles puisque son Schwarzian le dérivé peut être positif. Dans de telles applications, il est également possible d'avoir la coexistence d'un rythme 1 : 1 et 2 : 2 ou d'un rythme 1 : 1 et chaos (Mayer-Kress et Haken,1982). Bien que nous ne connaissions aucune preuve expérimentale de ces deux bistabilités dans systèmes à espace restreint, il existe des preuves de la coexistence de rythmes 1 : 1 et 2 :

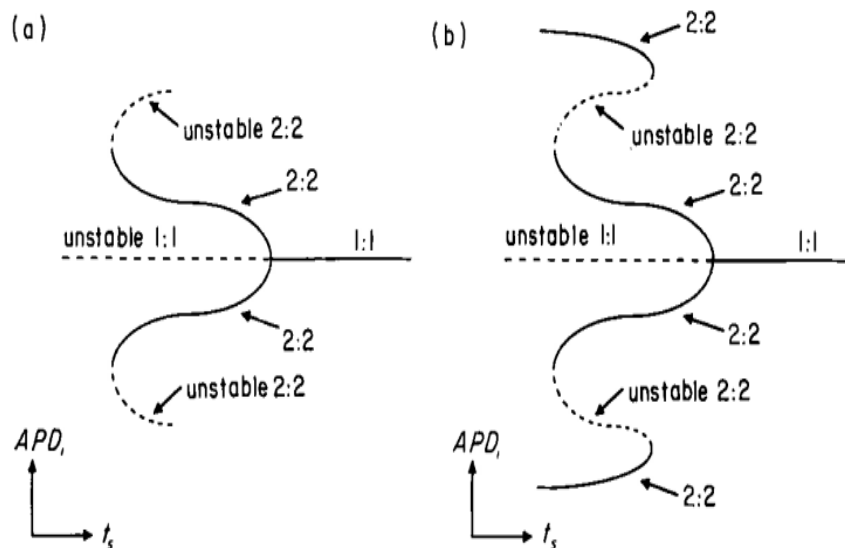


FIGURE 3.8 – Diagrammes schématiques de bifurcation. (a), diagramme de bifurcation illustrant comment l'orbite de la période 2 de La fig(3.4)(c) (correspondant à un rythme 2 : 2) est détruite. (b), diagramme de bifurcation alternatif montrant comment il est possible d'obtenir la coexistence de deux orbites de période stable-2 (correspondant à deux orbites 2 : 2 différentes rythmes). Les lignes pleines indiquent les orbites stables, les lignes pointillées des orbites instables. Des bifurcations au nœud de selle se produisent aux points de retournement en (a) et (b). Voir le texte pour une plus ample description.

2 dans les systèmes distribués (Mahler et Rogel, 1979) et il est bien connu que la rythme sinusal et fibrillation ventriculaire peuvent coexister, l'un étant converti en l'autre avec un choc fibrillant ou défibrillant.

Dans les simulations de câbles, nous n'avons pas trouvé la bistabilité 2 : 1 \rightarrow 1 : 1 prédite à existent à partir des itérations de l'application. Cela pourrait être dû au fait que la bistabilité ne existent dans l'équation du câble, ou parce que nous n'avons étudié que deux ensembles de conditions, et la bistabilité devrait exister sur une plage de L qui n'est qu'un quelques msec de large. Un point pratique dans le travail de simulation est qu'il est très difficile, et coûteux, pour effectuer une recherche systématique de bistabilité, car

cela implique, à chaque t_s , faire de nombreuses simulations à partir d'un grand nombre de conditions initiales. On ne peut donc pas exclure la possibilité qu'il existe des bistabilités dans le câble équations autres que celles que nous avons décrites ci-dessus. À cet égard, la considération de l'application peut être très utile pour prédire l'existence de la bistabilité et réduire la gamme des conditions initiales à rechercher. En fait, c'était la recherche des bistabilités $2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ et $2 : 2 \rightarrow 1 : 1$ sur l'application qui a déclenché notre recherche pour eux dans les simulations. Cependant, comme dans le cas des simulations, la recherche de la bistabilité sur les applications prend également du temps, et nous ne pouvons pas garantir que les bistabilités autres que celles que nous avons décrites ne sont pas prises en charge par l'application, par exemple sur la fig(3.7), il y a bistabilité entre l'orbite de période 1 correspondant à un rythme $3 : 1$ et un rythme chaotique. L'existence d'un chaos transitoire crée également limitations de calcul : une orbite qui apparaît chaotique dans un calcul en temps fini pourrait en fait être un chaos transitoire (Grebogi et al., 1984). Dans bon nombre des résultats expérimentaux énumérés ci-dessus, une efficacité isopotentielle préparation est utilisée - cellules ventriculaires uniques isolées ou agrégats de petits embryons cellules oniques. Ainsi, une étude expérimentale systématique sur la propagation ventriculaire un potentiel d'action est nécessaire pour déterminer dans quelle mesure les rythmes prédits exister dans les simulations de câbles se produisent en fait.

3.4.2 Réduction à une description unidimensionnelle

Alors que le doublement des règles et le comportement chaotique ont déjà été démontrés dans les simulations numériques d'équations aux dérivées partielles (ex : Moore et al., 1983), c'est le premier exemple que nous connaissons dans lequel une réduction directe à un la description dimensionnelle a réussi à capturer la dynamique, car prédes réductions importantes ont impliqué l'étape intermédiaire de la réduction à un système de équations différentielles ordinaires (par exemple, Moore et al., 1983 ; Kahlert et Rössler, 1984). Cependant, puisque dans certains cas, le comportement asymptotique du différentiel partiel les équations peuvent être réduites à la considération d'un ensemble d'équations différentielles ordinaires, leur «forme inertielle» (Foias et al., 1988 ; Temam, 1988), et comme il est bien connu que les équations différentielles ordinaires ont souvent une dynamique bien approximée par une description unidimensionnelle, il n'est peut-être pas surprenant qu'un la description fonctionne si bien dans ce cas. Cependant, dans une étude sur un retard équation différentielle, qui comme l'équation du câble est de dimension infinie, c'était trouvé qu'une application unidimensionnelle dérivée de la limite de perturbation

singulière n'ont pas la même structure de bifurcation que l'équation différentielle de retard elle-même (Mallet-Paret et Nussbaum, 1986).

La description unidimensionnelle fonctionne ici principalement parce que l'existence d'un stimulus bloqué n'affecte pas de manière significative l'activité dans la partie distale du câble, car la réponse sous-seuil décroît électroniquement rapidement avec la distance [Fig(3.1)(c), (d) et (e)]. Ce n'est pas le cas si l'on considère les non-propagés Potentiel d'action Beeler-Reuter.

Bien que la description unidimensionnelle fonctionne très bien pour rendre compte de la divers rythmes observés Fig.(3.6), Fig(3.7) montre qu'il y a encore place à l'amélioration, car il y a des écarts systématiques des points de données (obtenus pendant stimulation périodique) à partir de l'application (obtenue à partir d'une stimulation prématurée). Notre l'analyse des écarts suggère deux manières principales par lesquelles La description appliquée ci-dessus peut être améliorée et étendue dans les travaux futurs. D'abord, La fig (3.7) montre que APD_{i+1} ne dépend pas seulement de $t_{r_{i+1}}$. (et donc indirectement sur APD_i - Fig.(3.4), mais aussi directement sur APD_i . Ainsi APD_{i+1} devra être fait un fonction des deux $t_{r_{i+1}}$. et APD_i . Cette extension de la théorie pourrait être réalisée en déterminant la courbe de restitution à plusieurs longueurs de cycle de base différentes comme cela fait dans le cadre de travaux expérimentaux (Boyett et Jewell, 1978; Elharrar et Surawicz, 1983), et interpoler. Deuxièmement, il faudra inclure l'effet du temps de conduction sur le temps de récupération dans les segments distaux du câble, puisque la Fig(3.7) montre que c'est un effet appréciable à des temps de récupération très courts. Cela pourrait être accompli par déterminer une courbe de restitution pour la vitesse de conduction, et l'incorporer dans l'équation aux différences finies d'une manière similaire à celle récemment utilisée dans le analyse d'expériences sur la fibre de Purkinje (Chialvo et al., 1990). Incorporation de les deux effets ci-dessus devraient produire un bien meilleur accord entre les simulations et itérations, mais au prix de perdre la nature unidimensionnelle de la théorie.

3.4.3 Route vers le chaos

Le chemin vers la dynamique chaotique dans l'application lorsque t_s est diminué n'est pas le décrit celui impliquant une cascade infinie de bifurcations doublant la période (May, 1976) : seules deux de ces bifurcations se produisent (Fig.(3.4) et (3.5)). Ceci auparavant non décrit l'itinéraire se produit en raison de la présence d'une discontinuité dans l'application, qui est à son tour une conséquence directe du fait qu'il y a une vraie

discontinuité dans la réponse à une stimulation prématurée [Fig.(3.2)b)] découlant de la nature tout ou rien de la propagation dans un câble (Miller et Rinzel, 1981). Le seul point d'équilibre présent dans l'espace des phases du système de Beeler-Reuter d'équations différentielles ordinaires n'est pas un point de selle. Ainsi, dans le modèle de potentiel d'action à espace restreint ou non propagé, on n'obtiendrait pas une telle application discontinue, puisque la réponse de la membrane n'est alors pas tout ou rien, en raison de l'absence de pointes de selle (Clay et al., 1984). Dans ce cas, on ne s'attendrait pas à une transition directe d'un rythme 4 : 2 à le chaos, plutôt, une orbite de période 4 correspondant à un rythme 8 : 4 pourrait alors être devrait résulter d'un doublement de période de l'orbite de la période 2 correspondant à un rythme eicher, 1989), 4 : 2. En effet, il existe des preuves expérimentales récentes de la transition 4 : 2 \rightarrow 8 : 4 dans les cellules ventriculaires périodiquement stimulées (Hescheler et Speicher, 1989) et les rythmes de la période 8 sont vus dans une excitation réfractarité simple à deux variables modèle de tissu excitable à clampage spatial périodiquement forcé (Feingold et al., 1988). Nous n'avons pas été en mesure de trouver des preuves d'une telle période d'ordre supérieur doublé orbites dans les simulations de la Fig(3.1). Pour vérifier l'existence de ces orbites, il faudrait impliquer de changer t_s en très petites fractions de milli seconde, depuis l'orbite de la période 4 se trouve à $t_s = 151 \text{ msec}$, et non à $t_s = 150$ ou 152 msec . Dans ce cas, on doivent également probablement améliorer la précision du schéma d'intégration numérique. Dans une étude antérieure portant sur la stimulation de courant sinusoïdal de l'espace clampé Membrane de Beeler-Reuter, seuls les rythmes des périodes 1, 2 et 4 ont été décrits; une période-8 le rythme n'a pas été observé avant le début de la dynamique chaotique (Jensen et al., 1984). une constatation similaire se produit dans la réponse à une entrée pulsatile (Vinet et al., 1990). ne s'attendrait pas à ce que de tels rythmes doublés de période d'ordre supérieur existent dans le câble simulations à condition que la propagation dans un câble de longueur finie soit bien tout ou rien pendant la stimulation périodique, car dans ce cas il y aurait encore une vraie discontinuité présent dans la réponse (comme le suggère la application de retour de la fig(3.7)). Cependant, nous n'ont pas connaissance d'un tel résultat théorique. Enfin, il faut également garder à l'esprit que la nature complète de la séquence de bifurcation n'est souvent pas révélée dans un l'analyse de la bifurcation des paramètres, et qu'une cascade incomplète de doublage de période peut se produire dans des applications unidimensionnelles avec un dérivé schwarzien non net (Mayer-Kress et Haken, 1982) et dans les applications de dimension supérieure à un (Arneodo et al., 1983). Tout ce qui précède suppose que le tissu ventriculaire est représenté avec précision par modèles de type Hodgkin-Huxley, qui sont déterministes et continus. Cependant, il existe

des effets stochastiques présents dans le tissu cardiaque, car l'activité est générée par une population de canaux dans la membrane, qui sont actuellement pensé pour s'ouvrir et se fermer de façon aléatoire. De plus, il existe des preuve expérimentale d'un vrai seuil tout ou rien pour l'excitation d'un potentiel d'action suscitée dans un ventriculaire bien polarisé et effectivement clampé agrégats (Guevara et al., 1986 : fig.4), en l'absence de pointes de selle dans un Modèle de type Hodgkin-Huxley de l'agrégat (Clay et al., 1984). Ainsi, une étude sur la propagation dans un modèle intrinsèquement stochastique est indiquée.

La séquence des transitions $1 : 1 \rightarrow 2 : 2 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 4 : 2 \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 6 : 2 \text{ chaos} \rightarrow \dots$ décrit ci-dessus dans le potentiel d'action ventriculaire propagé pourrait ne pas être universelle, car il apparaît que, dans une approximation linéaire par morceaux de la classe des applications étudiées ici, la première transition vers le chaos peut se produire après le $3 : 1$ le rythme est vu (Kaplan, 1989). De plus, il est également possible d'obtenir les transitions $1 : 1 \rightarrow \text{Wenckebach} \rightarrow 3 : 2 \rightarrow \text{reverse Wenckebach} \rightarrow 2 : 1 \rightarrow \dots$ et $1 : 1 \rightarrow 2 : 1$ dans un modèle du potentiel d'action propagé dans la fibre de Purkinje (Guevara, 1988). Pendant que, comme mentionné ci-dessus, les applications à deux branches étudiées ici ont une pente négative partout et peut produire la transition $1 : 1 \rightarrow 2 : 1$ (avec bistabilité), la transition impliquant des rythmes de Wenckebach implique une application à 2 branches dans laquelle les deux les branches ont partout une pente positive (Shrier et al., 1987, Guevara, 1990).

Enfin, pour un câble homogène de longueur semi-infinie, seuls les rythmes $1 : M$ sont possible en l'absence de conduction supra normale (Miller et Rinzel, 1981). Beaucoup des rythmes non- $1 : M$ vus dans le cœur dépendent donc du fait que le ventricule le mur n'a que quelques constantes d'espace d'épaisseur.

3.4.4 Connexions avec intermittence de type III

Le comportement irrégulier dans les simulations [Fig.(3.1)(e)] et des applications [Fig.(3.4)(e)] fortement ressemble à l'intermittence de type *III* (Pommeau et Manneville, 1980 ; Mayer-Kress et Haken, 1982 ; Dubois et al., 1983), en ce qu'il existe une longue phase laminaire avec un augmentation progressive du niveau d'alternance suivi d'une irrégularité relativement courte "éclater" puis réinjecter dans une nouvelle phase laminaire. Le seul exemple biologique dont on sait dans quelle intermittence de type *III* a été décrite est dans le cas du potentiel d'action propagé dans l'axone géant du calmar, où l'on peut voir le transition $3 : 1 \rightarrow \text{type III chaos}$ intermittent lorsque l'amplitude du stimulus est augmentée à fixe t_S (Matsumoto et al., 1987 b : fig (3.6)). Dans d'autres expériences sur l'axone du calmar,

la route vers le chaos est similaire à celle que nous avons décrite ci-dessus, en ce que l'on voit $3 : 1 \rightarrow 6 : 2 \rightarrow \text{chaos}$ (Matsumoto et al., 1987b : fig (3.3)). Dans le diagramme de bifurcation de la Fig(3.9) (a), qui représente les résultats d'intermittence de type III de Matsumoto et al. (1987b), un rythme $6 : 2$ instable coexiste avec le rythme $3 : 1$ stable (il y a preuve de cette coexistence, Matsumoto et al., 1987b : fig.(3.6)c)]. Comme le stimulus l'amplitude de l'impulsion est augmentée au delà du point de bifurcation, on obtient une transition d'un rythme $3 : 1$ au chaos intermittent de type *III*. La définition du type *III* l'intermittence dépend de l'existence d'une bifurcation sous-critique doublant la période ,telle que celle représentée sur la fig(3.9)(a), dans laquelle le début du chaos se produit simultanément avec la bifurcation qui double la période (Pomeau et Manneville, 1980). Depuis un tel la bifurcation sous-critique ne se produit pas dans nos simulations ou nos applications, mais plutôt bifurcation supercritique [Fig.(3.9)(b)], l'intermittence de type *III* n'est pas le mécanisme produisant le chaos ci-dessus. Cependant, nos résultats [Fig.(3.9)(b)] sont en quelque sorte proches de intermittence de type *III* [Fig.(3.9)(a)], en ce qu'une modification des paramètres décrivant la courbe de restitution changerait notre diagramme de bifurcation par rapport à celui illustré à la Fig.(3.9)(b) à celui illustré à la Fig.(3.9)(c), où il y a une apparence discontinue d'un Orbite instable de période-2 lorsque h est réduit, comme sur la fig (3.8) (a). En fait, la fig(3.5)(b) montre que le diagramme de bifurcation $2 : 1 \rightarrow 4 : 2 \rightarrow \text{chaos}$ est proche de cette forme, c'est-à-dire le tournant associée à la bifurcation du nœud de selle sur la fig(3.9)(c) est presque atteinte avant l'apparition du chaos. Si la plage de t_S sur laquelle le rythme $6 : 2$ stable vu sur la fig (3.9)(c) être progressivement réduit, le cas limite de la fig(3.9)(a), c'est-à-dire de type *III* intermittence, serait approché.

3.4.5 Connexions avec les applications cercles

Auparavant, lorsque nous comparions les résultats de nos simulations avec les résultats de travail expérimental, nous avons fait référence à des expériences dans lesquelles un la préparation active a été étudiée. Par exemple, les transitions $1 : 1 \rightarrow 2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ et $2 : 1 \rightarrow 4 : 2$ sont observés dans des agrégats de battements spontanés entraînés périodiquement cellules ventriculaires (Guevara, 1984 ; Guevara et Shrier, 1990 ; Guevara et al., 1990). Dans d'une manière similaire à celle décrite ci-dessus, la réponse à une stimulation prématurée.

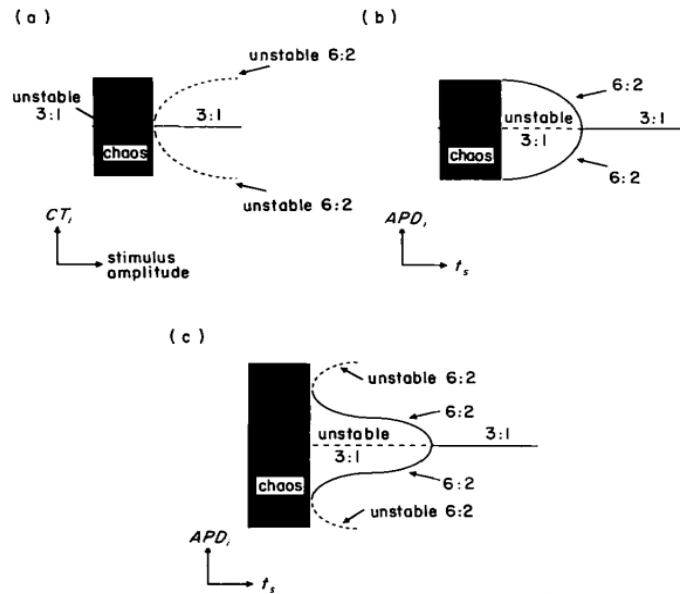


FIGURE 3.9 – Diagrammes schématiques de bifurcation. (a), diagramme de bifurcation illustrant l'intermittence de type 111 de Matsumoto et al. (1987 b) dans l'axone géant du calmar. CT_i est le temps de conduction du i ème potentiel d'action pour se propager le long de l'axone. (b), diagramme de bifurcation illustrant la transition du rythme 3 : 1 au chaos sur les fig(3.5)(a) et(3.6), un diagramme de bifurcation obtenu à partir de celui de (b) en modifiant la courbe de restitution APD .Les lignes pleines indiquent les orbites stables, les lignes pointillées des orbites instables. La bifurcation du nœud de selle se produit lors du virage point en (c). Voir le texte pour une plus ample description.

("réinitialisation de phase") peut être étudiée, et une application dérivée et itérée. Depuis la préparation oscille spontanément, cette application est une application circulaire continue, plutôt qu'une application d'intervalles à branches multiples comme dans cette étude. Dans une telle application circulaire, qui est de degré topologique zéro à une amplitude d'impulsion de courant suffisamment élevée pour obtenir le séquence de transitions $1 : 1 \rightarrow 2 : 2 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 4 : 2$, les $1 : 1 \rightarrow 2 : 2$ et $2 : 1 \rightarrow 4 : 2$ les transitions sont à nouveau le résultat de deux bifurcations consécutives doublant la période (Guevara, 1984; Guevara et Shrier, 1990). La transition $2 : 2 \rightarrow 2 : 1$ est due à un déplacement en douceur de la position d'une orbite de période 2 (Guevara et Shrier, 1990 : fig(3.6)), tandis que la transition de la fig(3.4)(c) est due au déplacement d'une orbite de période 2 sur le $n = 1$ branche à une orbite de période-1 sur la branche $n = 2$. Des comportements similaires se produisent dans un modèle de cycle limite très simple lorsque la réinitialisation de phase de type zéro se produit (Guevara et Glass, 1982). Il n'est pas surprenant que des résultats comme ceux que nous avons décrits ci-dessus soient trouvé dans une préparation

spontanément active, car, aux taux de stimulation élevés nécessaire pour obtenir les phénomènes, le potentiel membranaire passe peu ou pas de temps en phase de dépolarisation diastolique spontanée. La bifurcation selle-nœud produisant deux orbites de période 2 [Fig.(3.8)(b)] a également été décrit dans deux-extrema applications de degré 0 (Caste et Peyraud, 1982 ; B 61 air 'et Glass, 1985). Ainsi, pendant qu'il était là sont des similitudes dans la structure de bifurcation des applications de cercle de degré 0 et à deux branches des applications d'intervalle, une étude comparative approfondie reste à faire.

3.4.6 La courbe de restitution APD

La courbe de restitution APD de la fig(3.3) (b) est très bien ajustée par une somme de deux exponentielles. Alors qu'une étude de modélisation précoce sur la fibre Purkinje (de Beer, 1977) et un étude expérimentale sur le muscle ventriculaire (Boyett et Jewell, 1978) a révélé que La courbe de restitution APD pourrait être ajustée par une seule fonction exponentielle, plus tard expérimentale études sur le muscle ventriculaire (Elharrar et Surawicz, 1983 ; Guevara et al, 1984 ; Robinson et al., 1987) et Purkinje fiber (Elharrar et Surawicz, 1983) ont utilisé un ajustement double exponentiel, trouvant deux constantes de temps dans les plages 43-66 *msec* et 653-3000 *msec* pour le muscle ventriculaire à courtes longueurs de cycle de base (≤ 500 *msec*) . Dans Par contre, dans notre étude de modélisation, nous trouvons des constantes de temps de 20 et 201*msec*. l'absence dans notre travail de la constante de temps plus longue trouvée dans le travail expérimental (653-3000 *msec*) indique que cela est probablement dû à un ou plusieurs facteurs non présents dans le modèle Beeler-Reuter. En effet, il a été attribué à la pompe $Na^+ - K^+$ et à l'accumulation d'ions, dont aucun n'entre en jeu dans le modèle de Beeler-Reuter. Il n'est donc pas surprenant que nous ne trouvons pas la constante de temps la plus longue. Nos résultats suggèrent que le processus exponentiel unique décrit par la constante de temps plus courte (43-66 *msec*) dans le travail expérimental pourrait en fait être mieux représenté par un somme de deux exponentielles.

Les mécanismes ioniques sous-jacents à la restitution de la durée du potentiel d'action demeurent indéterminé. Divers auteurs ont suggéré des rôles pour I_{Na} , I_{x1} , I_s , le transitoire courant sortant, la pompe $Na^+ - K^+$ et l'accumulation d'ions intracellulaire et extracellulaire relation et épuisement. Il est déjà clair que I_s et I_{x1} sont tous deux impliqués dans le contrôle le processus de récupération dans le modèle de Beeler-Reuter (Beeler et Reuter, 1977 ; Drouhard Et Roberge, 1982). En particulier, la constante de temps longue

pour la désactivation de I_{x1} provoque des quantités significatives de I_{xt} s'écoulent pendant un potentiel d'action déclenché à un très court t_r , produisant ainsi un raccourcissement dramatique de l' APD (Drouhard et Roberge, 1982 : fig(3.8)). Cependant, la constante de temps pour la restitution de la durée de l'action plateau potentiel à t_r court s'accorde très bien avec celui pour la réactivation de I_s (Gettes Et Reuter, 1974). La valeur expérimentale de 30 $msec$ est du même ordre de grandeur comme notre constante de temps plus rapide. Ainsi, d'autres travaux, à la fois expérimentaux et de modélisation, doit être menée pour élucider la genèse de la courbe de restitution APD .

Il est important de déterminer les facteurs régissant la forme de la restitution APD courbe, car sa forme exacte est importante pour contrôler la structure de bifurcation de Fig. 5 (a). Trois exemples ont été mentionnés ci-dessus dans lesquels un changement de cette forme modifie la structure de la bifurcation, produisant :

- (i) une transition directe $1 : 1 \rightarrow 2 : 1$ plutôt que la transition $1 : 1 \rightarrow 2 : 2 \rightarrow 2 : 1$;
- (ii) Bistabilité entre deux rythmes $2 : 2$; et
- (iii) Une transition directe $4 : 2 \rightarrow 3 : 1$ plutôt que la transition $4 : 2 \rightarrow \text{chaos} \rightarrow 3 : 1$. Enfin, si la connexion entre les alternans (et la période d'ordre supérieur doublait rythmes?) et les arythmies sont causales, il pourrait être possible dans le futur de réduire l'incidence des arythmies en modifiant pharmacologiquement le partie gauche de la courbe de restitution de la fig(3.3)(b), qui contrôle la bifurcation séquence.

Bibliographie

- [1] **Guckenheimer, J. Holmes, P.** Nonlinear Oscillators, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields. Applied Mathematical Sciences. Springer verlag édition, 1983.
- [2] **Hale, J.K., Kocak, H.** Dynamics and Bifurcations. Applied Mathematics, Publisher SpringerVerlag New York, 1991.
- [3] **Dang-Vu, H.,** Delcarte, C. Bifurcations et Chaos. Paris, Ellipses, 2000.
- [4] **Kuznetsov, Y.** Elements of Applied Bifurcation Theory. Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag New York, 2004.
- [5] **Yoshizawa, T.** Theory and the Existence of Periodic Solutions and Almost Periodic Solutions. Applied Mathematical Sciences Series, Publisher Springer-Verlag New York, 1975.
- [6] **Lakshmanan, M., Rajaseekar, S.** Nonlinear Dynamics Integrability, Chaos and Patterns. Advanced Texts in Physics, Publisher Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003
- [7] **Wiggins, S.** Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos, Texts in Applied Mathematics, Springer-Verlag New York, 2003.
- [8] **Devaney, R.L.** An introduction to chaotic dynamical systems. In Addison-wisley, Redwood City, CA 37.
- [9] **Mira, C., Gardini, L., Bugola, A., Cathala, J-C.** Chaotic dynamics in two-dimensional noninvertible maps. World Scienific, 1996.
- [10] **Alligood, K.T., Sauer, T.D. et Yorke, J.A.** Chaos : an Introduction to Dynamical Systems, Springer-Verlag édition, 1996.
- [11] **Rosenstein, M., Collins, J., Deluca, C.** (1993), "A practical method for calculating largest Lyapunov exponents for small data sets," Physica, Vol. 65, pp. 117-134.
- [12] **Wolf, A., Swift, J., Swinney, H., Vastano, J.** (1985), "Determining Lyapunov exponents from a time series," Physica, Vol. 16, pp. 285-317.

-
- [13] **Parker, T.S., Chua, L.O.** Practical Numerical Algorithms For Chaotic Systems. Edition Springer-Verlay, 1989.
- [14] **Chorin A.J.** (1981), "Estimates of intermittency, Spectra and blow-up in developed turbulence," *Comm. Pure Appl. Math.*, Vol. 4, pp. 853.
- [15] **Li, T-Y., York, J.A.** (1975), "Period three implies chaos," *Amer. Math. Mon.*, Vol. 82, pp. 985-992.
- [16] **Guckenheimer, J., Holmes, P.** Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields, Springer-Verlag, New York, 1986.
- [17] **Sparow. C.** (1981), "Chaos in three dimensional single loop feedback systems with a piecewise linear feedback function," *J. Math. Anal. Appl.*, Vol. 83.
- [18] **Grebogi, C., OTT, E., Pelikan, S., Yorke, J.A.** (1984), "Strange attractors that are not
- [19] **Mindlin, G.B., Hou, X-J., Solari, H.G., Gilmore, R., Tufilaro, N.B.** (1990), "Classification of strange attractors by integers", *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 64, pp. 2350.
- [20] **Farmer, J.D., Sidorowich, J.J.** (1987) "Predicting chaotic time series," *Phys. Rev. Lett.* Vol. 59, pp. 845,
- [21] **Kaplan, D., Glass, L.** Finite-difference equations. Understanding nonlinear dynamics. NewYork :
- [22] **Hilborn, R.** Chaos and Nonlinear Dynamics an Introduction for Scientists and Engineers, Oxford Student Edition, 1994.
- [23] **Pomeau, Y., Manneville, P.** (1980), "Intermittent Transition to Turbulence in Dissipative Dynamical Systems," *Commun. Math. Phys.*, Vol. 74(2), pp. 189–197.
- [24] **Eckmann,, J.P.** (1981), "Roads to turbulence in dissipative dynamical systems," *Rev. Mod. Phys.* Vol. 53, pp. 643-5.
- [25] **Ruelle, D., Takens, F.** (1971), "On the nature of turbulence," *Commun. Math. Phys.*, Vol. 20, pp. 167-192
- [26] **M. Kesmia , S. Boughaba , S.Jacquir**, "Predictive Chaos Control for the 1D-map of Action Potential Duration", *Chaotic Modeling and Simulation Journal*, 3, pp.387-398 (2016).
- [27] **M. Kesmia , S. Boughaba , S. Jacquir**, Control of irregular cardiac rhythm", *Chaotic Modeling and Simulation Journal*, 1 : pp. 91-99 (2018).
- [28] **M. Kesmia , S. Boughaba , S. Jacquir**, 10th CHAOS Conference Proceedings, 30 May - 2 June 2017, Barcelona Spain.

-
- [29] **E. Schöll and H.G. Schuster**, "Handbook of Chaos Control", 2nd Ed, WILEY-VCH Verlag GmbH et Co. KGaA, Weinheim (2008).
- [30] TK. Madsen and DJ.Christini, "Nonlinear Dynamics in cardiology". *Annu Rev Biomed Eng*; 14 : 179-203 (2012).
- [31] **M. Kesmia**, "Phénomènes Chaotiques dans des Systèmes Dissipatifs", Thèse de Magistère. Université Mentouri de Constantine (2007).
- [32] **DJ. Gauthier, S. Bahar and G. M. Hall**, "Handbook of biological physics". Volume 4, edited by F. Moss and S. Gielen, chapter 7, 229-255, Elsevier science B. V (2001).
- [33] **DM.Bers**, "Excitation Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force", Kluwer. Boston (2001).
- [34] **RC. Hilborn**, "Chaos and Non- linéair Dynamics and Bifurcation. An introduction for Scientists and Engineers", New York Oxford University Press (1994).
- [35] **JB. Nolasco and RW. Dahlen**, "A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials". *Journal of applied physiology*; 25 :191-196 (1968).
- [36] **MR. Guevara, G. Ward, A. Shrier, L. Glass**, In : *IEEE Computers in Cardiology*, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, California, p.167 (1984).
- [37] **A. Karma**, "Electrical alternans and spiral breakup in cardiac tissue". *Chaos*, 4; 461472 (1994).
- [38] **RF. Gilmour, NF. Otani, and MA.Watanabe**, "Memory and complex dynamics in cardiac purkinje f fibers". 272 :H1826-H1832 (1997).
- [39] **A. Leenhardt, C. Sebag, F. Extramiane, V. Algarrondo**, "Lessentiel en Rythmologie", Medecine Science Publication, Paris (2012).
- [40] **M. Chinushi, D. Kozhevnikov, EB. Caref, M. Restivo, N. El-Sherif**, "Mechanism of discordant T wave alternans in the in vivo heart". *J Cardiovasc Electrophysiol*; 14 :632-8 (2003).
- [41] **MJ. Janse**, "Is there chaos in cardiology". *Br Heart J* 67 :3-4 (1992).
- [42] **AA. Andronov, AA .Vitt, SE Khaikin**, "Theory of Oscillators", Mineola NY : Dover (1966).
- [43] **Z. Qu, A. Garnkel, PS. Chen, JN. Weiss**, "Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue", *Circulation* 102, p. 1664 (2000).
- [44] **B. Khaddoumi**, "Analyse et modélisation délectrocardiogrammes dans le cas de pathologies ventriculaires", Thèse de doctorat (2005).

- [45] **A. Beuter, L. Glass, MC. Mackey, MS. Titcombe**, Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine". Springer Science et Business (2003).
- [46] **TJ. Lewis, MR Guevara**, "Chaotic dynamics in an ionic model of the propagated cardiac action potential", J. Theor. Biol. 146(3) : 407-32 (1990).
- [47] **J. Rodríguez, R. Narváez, S. Prieto, C. Correa, P. Bernal, G. Aguirre, Y. Soracipa, J. Mora**, "The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias", Journal of Medicine and medical Sciences Vol. 4(7)pp. 291-300 (2013)