

Université de Montréal

Importance relative du remodelage de la dynamique calcique dans la sensibilité à la fibrillation auriculaire via le mécanisme des alternances : comparaison entre modèle ionique et modèle itéré

*Par*

Igniole Berdalia Ngoumba

Département de pharmacologie et physiologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences appliquées (M. Sc. A.)  
en génie biomédical

Août 2023

© Igniole Berdalia Ngoumba, 2023

Université de Montréal

*Ce mémoire intitulé*

**Importance relative du remodelage de la dynamique calcique dans la sensibilité à la  
fibrillation auriculaire via le mécanisme des alternances: comparaison entre modèle ionique  
et modèle itéré**

*Présenté par*

**Igniole Berdalia Ngoumba**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Jacques Bélair, Ph.D**  
Président-rapporteur

**Philippe Comtois, Ph.D**  
Directeur de recherche

**Pierre A. Mathieu, Ph. D.**  
Membre du jury

## Résumé

La fibrillation auriculaire (FA) figure parmi les arythmies les plus courantes chez les patients âgés et dont l'incidence augmente avec l'âge. La compréhension des mécanismes liant les caractéristiques tissulaires et le risque de la FA demeure centrale pour l'optimisation du traitement. Les alternances de la durée du potentiel d'action (APD) dans le tissu cardiaque ont été depuis peu documentées comme l'un des phénomènes qui facilitent la FA. Généralement, la FA est associée à de courtes périodes de stimulation électrique. Récemment, la FA a été observée aux longues périodes de stimulation chez les patients atteints de la FA chronique (FAc). Les mécanismes sous-jacents aux alternances d'APD aux longues périodes de stimulation ne sont pas totalement déterminés. En partant d'un modèle mathématique avec le remodelage électrophysiologique associé à la FAc d'un myocyte auriculaire humain, notre objectif était de premièrement identifier ces mécanismes ainsi, nous avons réalisé une analyse de la sensibilité des alternances aux changements des paramètres du modèle. Dix-huit (18) paramètres associés au remodelage de la FA ont été mis à l'échelle entre 30% et 200% de leur valeur de base. Ensuite, nous avons stimulé le tissu à partir de l'électrode de stimulation pendant des périodes de stimulation (CL) comprise entre 700 ms et 350 ms. Les alternances de la durée du potentiel d'action et du calcium intracellulaire ( $Ca_i$ ) ont été quantifiées par la suite au point d'enregistrement. On a validé que les alternances d'APD et de  $Ca_i$  étaient significatives seulement pour le changement du paramètre  $k_{Ca}$  qui représente la constante d'inactivation des récepteurs ryanodines (RyR). Sachant que ce sont les alternances discordantes qui constituent un substrat pour la FA, nous avons en second lieu, validé la formation des alternances spatialement discordantes aux longues périodes de stimulation lorsque les alternances étaient occasionnées par la diminution de  $k_{Ca}$ . Lorsque les alternances discordantes étaient entraînées par l'hétérogénéité de l'inactivation des RyR, le motif des alternances dépendait des conditions initiales de cette hétérogénéité. Nous avons par la suite déterminé les facteurs dynamiques qui modulaient l'apparition des alternances d'APD et de  $Ca_i$  aux périodes de stimulation pour lesquelles les alternances se sont manifestées. On a trouvé que pour notre modèle de FAc avec la diminution de  $k_{Ca}$ , les alternances étaient pilotées par le cycle calcique alors que pour le modèle

FAC de base, les alternances résultaient des interactions entre le cycle membranaire et calcique. Ces expériences nous ont permis de développer un modèle itéré qui prenait en compte les variables des cycles membranaires, calciques ainsi que le couplage entre ces cycles. L'analyse des données a révélé que le modèle itéré devait être constitué des variables dépendantes suivantes : calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique (SR), calcium cytoplasmique et la durée du potentiel d'action. Notre modèle itéré a pu reproduire les caractéristiques de la dynamique du système représenté par le tissu auriculaire humain avec le remodelage du FAC stimulé périodiquement.

**Mots-clés** : Fibrillation auriculaire, dynamique calcique, remodelage fonctionnel, dynamique non linéaire, modélisation mathématique.

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in elderly patients, and its incidence increases with age. Understanding the mechanisms linking tissue characteristics and the risk of AF remains central to optimising treatment. Action potential duration (APD) alternans in cardiac tissue have recently been documented as one of the phenomena that facilitate AF. Typically, AF is associated with short periods of electrical stimulation. Recently, AF has been observed at long pacing periods in patients with chronic AF (AFc). The mechanisms underlying APD alternans at long pacing periods are not fully determined. Using a mathematical model with the electrophysiological remodeling associated with AFc in a human atrial myocyte, our aim was first to identify these mechanisms and then to analyse the sensitivity of the alternans to changes in the model parameters. Eighteen (18) parameters associated with AF remodelling were scaled between 30% and 200% of their baseline value. The tissue was then paced from the stimulation electrode at pacing periods (CL) between 700 ms and 350 ms. Action potential duration and intracellular calcium ( $Ca_i$ ) alternans were subsequently quantified at the recording point. APD and  $Ca_i$  alternans were found to be significant only for the change in the  $k_{iCa}$  parameter, which represents the ryanodine receptor (RyR) inactivation constant. Knowing that it is the discordant alternans that constitute a substrate for AF, we secondly validated the formation of spatially discordant alternans at long pacing periods when the alternans were caused by the decrease in  $k_{iCa}$ . When the discordant alternans were driven by heterogeneity in RyR inactivation, the pattern of alternans depended on the initial conditions of this heterogeneity. We then determined the dynamic factors that modulated the appearance of APD and  $Ca_i$  alternans at the pacing periods for which the alternans occurred. We found that for our AFc model with the decrease in  $k_{iCa}$ , the alternans were driven by the calcium cycle, whereas for the basic AFc model, the alternans resulted from interactions between the membrane and calcium cycles. These experiments enabled us to develop an iterated model that considered the variables of the membrane and calcium cycles, as well as the coupling between these cycles. Analysis of the data revealed that the iterated model should consist of the following dependent variables: calcium load in the sarcoplasmic reticulum (SR), cytoplasmic calcium and the duration of the action potential. Our

iterated model was able to reproduce the characteristics of the dynamics of the system represented by human atrial tissue with the electrophysiological remodeling associated with AFc paced periodically.

**Keywords:** Atrial fibrillation, calcium dynamics, functional remodeling, non-linear dynamics, mathematical modelling.

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières .....	7
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations .....	13
Remerciements .....	14
Introduction .....	15
Chapitre 1 — Mise en contexte .....	19
1.1. Couplage excitation-contraction .....	19
1.2. Fibrillation auriculaire .....	20
1.2.1. Importance clinique et épidémiologie .....	20
1.2.2. Mécanismes d’initiation et de maintien de la fibrillation auriculaire.....	21
1.2.2.1. Initiation de la fibrillation auriculaire : activité déclenchée.....	22
1.2.2.2. Substrat de la fibrillation auriculaire.....	23
1.3. Contexte scientifique de la recherche sur les alternances .....	25
1.4. Objectifs.....	27
Chapitre 2 — Méthodologie.....	29
2.1. Simulation de la dynamique cellulaire et tissulaire.....	29
2.1.1. Intégration du modèle ionique .....	29
2.1.2. Simulation de la dynamique tissulaire : modèle spatial .....	30
2.2. Mécanismes sous-jacents aux alternances .....	31

2.2.1.	Protocoles de stimulation dynamique .....	31
2.2.2.	Mesure de la durée du potentiel d'action .....	32
2.2.3.	Évaluation des alternances .....	32
2.2.4.	Analyse de la sensibilité des alternances aux paramètres .....	33
2.2.5.	Formation des alternances spatialement discordantes dans le tissu .....	33
2.2.6.	Protocole de fixation des variables .....	35
2.3.	Modèles itérés .....	38
2.3.1.	Construction du modèle itéré avec couplage bidirectionnel .....	38
2.3.2.	Collecte des données : protocole S1S2 .....	41
2.3.3.	Validation du modèle itéré .....	42
2.3.3.1.	Lorsque le flux total est nul .....	42
2.3.3.2.	Sous fixation du PA (AP clamp) .....	43
2.3.4.	Analyse de stabilité des points fixes .....	44
2.3.5.	Calcul des paramètres du modèle itéré .....	45
Chapitre 3 — Résultats .....		46
3.1.	Alternances dans les tissus et cellules.....	46
3.2.	Instabilités dues aux cycles membranaires et calciques.....	50
3.3.	Types d'alternances .....	55
3.3.1.	Instabilités dues à la vitesse de conduction .....	57
3.3.2.	Alternances spatialement discordantes en absence de la vitesse de conduction..	58
3.4.	Cartes itérées .....	60
3.4.1.	Modèle itéré avec couplage bidirectionnel.....	60
3.4.2.	Dynamique due à la restitution APD .....	62
3.4.3.	Dynamique sous régime de fixation du PA .....	64

Chapitre 4 — Discussion .....	67
4.1. Mécanismes d'altération des Récepteurs ryanodines pendant la FA.....	67
4.2. Calcium stocké dans le SR versus caractère réfractaire du RyR pendant les alternances gouvernées par $Ca_i$ .....	68
4.3. Mécanismes sous-jacents aux alternances discordantes .....	69
4.4. Cartes itérées.....	72
Conclusion .....	75
Références bibliographiques .....	77

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> – Les paramètres du modèle ionique modifiés pour l’analyse de sensibilité des alternances.....	34
<b>Tableau 2.</b> – Les variables du modèle ionique fixées à leurs formes respectives des battements pairs et impairs pour l’étude des mécanismes sous-jacents aux alternances.....	36
<b>Tableau 3.</b> – Caractéristiques de la dynamique des modèles ioniques des tissus et cellules auriculaires humaines contrôle et contenant le remodelage de fibrillation auriculaire chronique. .....	49

## Liste des figures

Figure 1.– Schéma d'un myocyte auriculaire humain avec les composants du modèle ionique.	20
Figure 2.– Électrocardiogramme de surface.....	21
Figure 3.– Différents mécanismes contribuant à la FA. ....	23
Figure 4.– Représentation géométrique du modèle de tissu des oreillettes humain utilisé avec emplacement des électrodes de stimulation et d'enregistrement lorsque les signaux étaient enregistrés en un point fixe du tissu . La zone stimulée est en rouge. ....	31
Figure 5.– Définition des paramètres du modèle itéré.....	38
Figure 6.– Sensibilité des alternances aux changements des paramètres du modèle du tissu auriculaire humain gauche contenant le remodelage de la FAc.....	47
Figure 7.– Dynamiques des modèles ioniques montrant l'APD en régime stationnaire en fonction du CL. CL diminuait entre 1350 ms et 130 ms. ....	50
Figure 8.– Exemple de résultats obtenus lors de la fixation de $V_m$ ainsi que des concentrations de calcium libre dans les différents compartiments à leur forme de battement long pour les modèles cellulaires. ....	52
Figure 9.– Résultats obtenus lors de la fixation des variables du modèle ionique d'intérêt à leur forme de battement court et long pour le modèle cellulaire $FAc_{0.5}$ à $CL= 400$ ms. Les variations des alternances d'APD et de $Ca_i$ ont été présentées sous forme de diagrammes à barres allant de -100% à +100%. ....	53
Figure 10.– Résultats obtenus lors de la fixation des variables du modèle ionique d'intérêt à leur forme de battement court et long pour le modèle cellulaire FAc à $CL= 240$ ms. Les variations des alternances d'APD et de $Ca_i$ ont été présentées sous forme de diagrammes à barres allant de -100% à +100%. Les barres aux contours noirs signifient que les alternances ont augmenté de plus de 100%.....	54
Figure 11.– Alternances spatiales dans le câble homogène de 30 mm contenant le remodelage FAc et $FAc_{0.5}$ .....	56
Figure 12.– Moyenne des alternances de la durée du potentiel d'action normalisée (AMN) le long du câble de 30 mm.....	57

Figure 13.– Relation entre la diminution de la période de stimulation CL et la position des nœuds dans le câble contenant le remodelage de la FAc..... 58

Figure 14.– Formation des alternances discordantes dans le modèle de câble de 30 mm contenant le remodelage de la  $FAC_{0.5}$ . ..... 59

Figure 15.– Variables du modèle itéré avec couplage provenant des données numériques du tissu auriculaire humain contenant le remodelage  $FAC_{0.5}$ ..... 61

Figure 16.– Diagramme de bifurcation en fonction de la période de stimulation du modèle itéré avec couplage bidirectionnel montrant la dynamique du tissu auriculaire contenant le remodelage FAc (à droite) et  $FAC_{0.5}$  (à gauche)..... 62

Figure 17.– Dynamique due à la restitution APD pour le modèle de tissu auriculaire  $FAC_{0.5}$ . ..... 63

Figure 18.– Dynamique due à la restitution APD pour le modèle de tissu auriculaire FAc. .... 64

Figure 19.– Effet de la perturbation du calcium sarcoplasmique après atteinte du régime stationnaire sous condition de fixation du potentiel d'action. .... 65

Figure 20.– Carte itérée sous régime de fixation du PA montrant comment la pente de libération et le facteur de recapture du calcium par le SR régulent ensemble les instabilités du cycle calcique. .... 66

## Liste des sigles et abréviations

APD : Durée du potentiel d'action

FAc : Fibrillation auriculaire chronique

Ca<sub>i</sub> : Transitoire calcique

Ca<sub>j</sub> : le calcium stocké dans le compartiment jonctionnel

Ca<sub>sl</sub> : le calcium stocké dans le compartiment sub-sarcolemmique

Ca<sub>SR</sub> le calcium stocké dans le SR

CL : Période de stimulation

CV : Vitesse de conduction

DAD : Post-dépolarisations retardées

DI : Intervalle diastolique

EAD : post-dépolarisations précoces

FA : Fibrillation auriculaire

k<sub>iCa</sub> : Constante de vitesse d'inactivation des récepteurs ryanodines

PA : Potentiel d'action

RyR : Récepteurs de la ryanodine

SR : Réticulum sarcoplasmique

V<sub>m</sub> : Potentiel membranaire

ΔAMN : Moyenne des alternances de la durée du potentiel d'action normalisée

ΔCa<sub>i</sub>MN : Moyenne des alternances calciques normalisée

## Remerciements

Ce projet de maîtrise n'aurait pas pu être effectué sans la participation de plusieurs personnes. Premièrement en tant que chrétienne je remercie mon Dieu qui m'a donné la force de mener ce projet à terme. Je tiens à remercier ma famille en particulier ma mère, Mme Makouala Brigitte qui m'a éduquée toute seule et m'a soutenu tout au long de mon parcours académique dans mon pays natal ainsi qu'à l'étranger, je la remercie surtout pour son amour inconditionnel. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers mon grand frère Mr Gillois Ngakana, mes grandes sœurs, mes amis et connaissances, qui m'ont encouragé tout au long de ce projet.

Je souhaite remercier spécialement mon superviseur, Dr Philippe Comtois pour ses précieux conseils, sa patience, son soutien psychologique et surtout pour m'avoir fait confiance alors que je ne maîtrisais pas grand-chose à la recherche scientifique. Sa guidance a été essentielle pour orienter mon travail.

Je remercie également Mr Alain Vinet pour m'avoir orienté dans mes démarches administratives ainsi que de m'avoir aidée à m'intégrer facilement au sein de l'Université de Montréal en tant qu'étudiante étrangère.

## Introduction

Le cœur constitue un organe vital dont la fonction principale consiste à pomper le sang. Une activité électrique est requise pour remplir cette tâche mécanique. Cette activité électrique est décrite par le potentiel d'action (PA) résultant du mouvement des ions à travers la membrane cellulaire. Cette membrane se compose des canaux ioniques caractérisés par leur sélectivité aux ions intracellulaires et extracellulaires (Hummer, 2014). Notre cœur possède la capacité de battre même à l'extérieur du corps à cause de sa propriété d'automatisme. Cette automatisme lui est conférée par les cellules automatiques (pacemakers) qui sont susceptibles de produire elles-mêmes le PA de manière spontanée. Ce type de cellule se retrouve principalement au niveau du nœud sinusal, mais aussi le long de la chaîne spécialisée du réseau de conduction (Wei et al., 2019). La fréquence à laquelle les PA sont générés dans le nœud sinusal est contrôlée par des signaux externes comme ceux du système nerveux autonome (parasymphatique et sympathique). Les cellules automatiques du nœud sinusal se dépolarisent à un rythme de 60 à 100 battements par minute (Wei et al., 2019). Les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules constituent des cellules excitables et généralement non automatiques. Ils participent beaucoup plus dans la transmission du PA de proche en proche grâce à leurs connexions électriques appelés jonctions gaps (Sundnes, 2006). Cependant, un dysfonctionnement dans la conduction cardiaque comme une mauvaise propagation du PA peut aboutir à un trouble du rythme ou une arythmie cardiaque. La fibrillation auriculaire est une arythmie qui survient dans les oreillettes. Lors de la FA, l'activité électrique dans les oreillettes se fait d'une manière désorganisée. Cette activité désorganisée peut entraîner un pompage non efficace du sang par les oreillettes, ce qui accroît le risque de coagulation et d'accidents cérébraux vasculaires (GREENSPON, 2018). La FA est très fréquente chez les personnes âgées. Les scientifiques parlent aujourd'hui, d'une épidémie croissante de la FA. Elle participe fortement à l'augmentation du taux de morbidité et de mortalité (Moss, 2003). Toutefois, les mécanismes exacts qui déclenchent, maintiennent et même soutiennent la FA sont encore controversés. Il est connu que la présence des alternances dans le tissu ventriculaire est associée au risque de développer une fibrillation. Ces dernières années, les recherches ont démontré que l'alternance d'APD pouvait

être rattachée au risque de développer la FA (Franz et al., 2012). L'alternance battement par battement est une variation en durée ou en forme d'une onde d'un battement à un autre. Elle se caractérise généralement par la succession des battements suivant l'ordre long-court-long-court ou court-long-court-long. Habituellement, la fibrillation auriculaire est liée à de courtes périodes de stimulation électrique. Récemment il a été constaté que la fibrillation auriculaire se manifeste à de longues périodes de stimulation chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire chronique (Narayan et al., 2011). Par conséquent, le projet de maîtrise présenté dans ce présent mémoire visera à premièrement étudier les mécanismes sous-jacents aux alternances d'APD et de  $Ca_i$  aux longues périodes de stimulation vu que ces deux types d'alternances sont couplées de manière bidirectionnelle. Les mécanismes qui seront identifiés dans ce projet pourraient constituer une cible importante pour le développement de nouvelles thérapies contre la FA.

Les différentes options thérapeutiques proposées de nos jours pour traiter la FA sont limitées pour diverses raisons. Par exemple, une anesthésie générale du patient est essentielle lors de la défibrillation externe. Les défibrillateurs automatiques implantables quant à eux peuvent délivrer des chocs à des moments inopportuns. La douleur causée par ces chocs inappropriés peut être intolérable chez les patients. Les drogues antiarythmiques en ce qui les concerne, provoquent des effets indésirables chez les patients et leurs prescriptions nécessite des connaissances approfondies. Les stratégies allant de la cardioversion électrique, aux interventions chirurgicales ainsi que les traitements pharmacologiques pris ensemble semblent acceptables pour la gestion de la FA. Cependant, leur efficacité est limitée vu le taux élevé de récurrence de la FA chez les patients déjà traités (Jones et al., 2013). Si les alternances d'APD s'avèrent être les précurseurs de la FA, un dispositif capable de détecter et gérer les alternances de la durée du potentiel d'action avec de faibles stimuli électriques moins douloureux que les chocs délivrés par les défibrillateurs automatiques implantables serait optimal pour le traitement (Schöll & Schuster, 2008). Les techniques de suppression et de contrôle des instabilités sont activement développées actuellement (Garzón et al., 2011; Nguyen & Shiferaw, 2020a; Xu et al., 2011). Malgré le manque de preuves de leur efficacité dans le milieu clinique, elles restent néanmoins prometteuses. Certaines de ces approches telles que la technique de suppression des alternances par boucle de contrôle nécessite la compréhension de la dynamique du système. La dynamique des systèmes

cardiaques peut être représentée mathématiquement à l'aide des modèles itérés basés sur les équations non linéaires. Ces modèles peuvent aider à comprendre et expliquer certains phénomènes complexes observés en clinique tels que les alternances qui apparaissent lorsque les cellules cardiaques sont soumises à divers stimuli. Les premiers modèles itérés reproduisaient la dynamique seulement en se basant sur les propriétés de restitution (Landaw & Qu, 2018; Nolasco & Dahlen, 1968). Actuellement, les modèles itérés sont constitués non seulement des variables du cycle membranaire, mais aussi celle du cycle calcique ainsi que du couplage bidirectionnel entre ces cycles (Nguyen & Shiferaw, 2020a; Qu et al., 2007). Les modèles itérés avec couplage bidirectionnel reproduisent la dynamique, mais présentent des limites, comme le fait que la plupart des fonctions utilisées proviennent des données expérimentales. Par conséquent, bien que certains phénomènes biologiques soient bien compris, le manque de données expérimentales pourrait introduire des erreurs ou des incertitudes dans la paramétrisation susceptible d'affecter la précision du modèle. De plus, certains paramètres du modèle sont difficilement mesurables expérimentalement. D'autre part pour reproduire la dynamique d'un système de haut niveau comme le tissu cardiaque, une étude sur les facteurs qui influencent l'apparition des instabilités dans le système se révèle indispensable pour assurer le choix judicieux des paramètres du modèle itéré. Par conséquent, le projet de maîtrise présenté dans ce présent mémoire visera aussi à développer un modèle itéré qui peut reproduire la dynamique du tissu auriculaire humain avec le remodelage de la FA chronique, stimulé périodiquement tout en améliorant les failles des modèles itérés existants dans la littérature.

Le premier chapitre de ce mémoire présente les connaissances de base sur la fibrillation auriculaire nécessaires pour la compréhension de ce travail, notamment sur les mécanismes d'initiation et de maintien de la fibrillation auriculaire (section 1.2.2) en mettant l'accent sur les alternances (section 1.3). Le deuxième chapitre est consacré sur la méthodologie utilisée pour atteindre les objectifs fixés. Toutes les expériences ont été faites *in silico*. Le modèle ionique auriculaire humain avec remodelage de la fibrillation auriculaire qui a été utilisé pour ce travail était celui de Chang et al. (2014). Les travaux ont été réalisés avec le modèle de cardiomyocyte auriculaire isolé ainsi que dans une représentation de tissu dépendamment des objectifs à

atteindre. Le troisième chapitre présente les résultats obtenus. Le quatrième chapitre présente une discussion des résultats en se basant sur la littérature et les observations des résultats.

# Chapitre 1 — Mise en contexte

## 1.1. Couplage excitation-contraction

L'arrivée du PA venant du stimulateur cardiaque naturel ou d'une stimulation externe de durée et d'intensité suffisantes permet l'ouverture des canaux calciques de type L. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  pénètrent dans le cardiomyocyte auriculaire, les récepteurs RyR situés près de ces canaux et des tubules T (Figure 1), détectent l'augmentation du calcium dans le cytosol. Lorsque cette concentration atteint un certain seuil, le calcium se lie aux sites de liaison du calcium sur les récepteurs RyR, provoquant leur ouverture. Cela entraîne la libération du calcium stocké dans les réservoirs intracellulaires, en particulier le SR. Ce mécanisme est connu sous le nom de libération calcique induite par le calcium. Cette libération occasionne une augmentation de la concentration du calcium dans le cytosol, ce qui provoque l'activation des composants contractiles de la cellule et sa contraction (Qu & Weiss, 2023). On note que tous les récepteurs RyR ne sont pas activés dans la libération du calcium simultanément. Il se produit un effet collectif où l'ouverture d'un petit nombre de canaux RyR joue un rôle dans l'activation des récepteurs voisins, ce qui entraîne une augmentation rapide et coordonnée de la libération du calcium. La probabilité d'activation des récepteurs voisins dépend de plusieurs facteurs tels que la distance entre les récepteurs, la sensibilité des récepteurs et autres. L'élimination du calcium cytosolique dans les conditions normales se fait par l'activation de la pompe SERCA qui injecte le calcium à l'intérieur du SR et l'activité de l'échangeur sodium-calcium (voir la Figure 1) (Koivumäki et al., 2011).

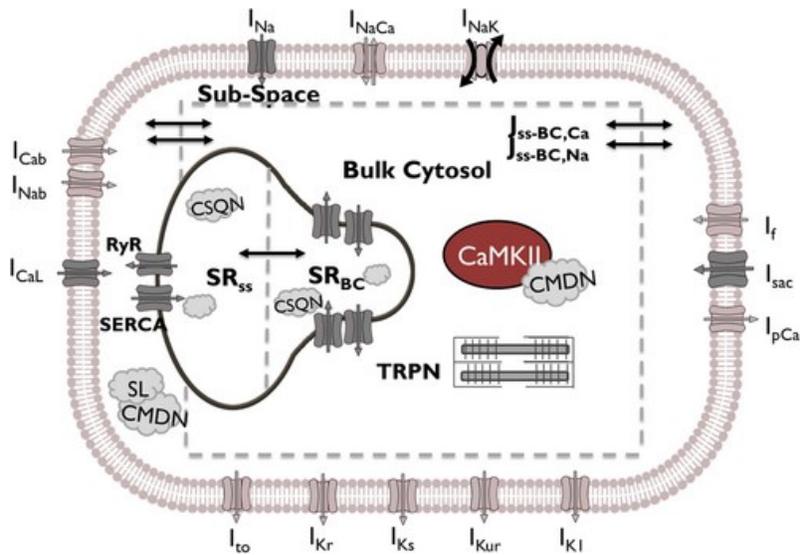


Figure 1.– Schéma d'un myocyte auriculaire humain avec les composants du modèle ionique. Le modèle comporte les éléments suivants : i) Un compartiment sous-sarcolemme, cytosolique et le réticulum sarcoplasmique (SR) ; ii) Les canaux ioniques et les différents courants qui passent à travers ces canaux notamment, les courants sodiques, potassiques et calciques ainsi que les différents échangeurs qui contribuent à la formation du PA ; iii) Les récepteurs RyR qui participent au phénomène de la libération calcique (Mazhar et al., 2023).

## 1.2. Fibrillation auriculaire

### 1.2.1. Importance clinique et épidémiologie

Lors de la FA, l'activité électrique dans les oreillettes se fait d'une manière désorganisée, cela se reflète souvent sur l'électrocardiogramme de surface (utilisé pour diagnostiquer la FA) par l'absence de l'onde P qui est remplacée par une onde vibratoire (Figure 2) (Moss, 2003).

En 2016, un journal canadien annonce qu'une personne sur 100 était atteinte de la FA soit 350 000 personnes, dont 80 000, au Québec (Alain Vadeboncoeur 2016, 16 juin). La FA en elle-même représente un risque de 20% pour développer les accidents cérébraux vasculaires (Canadian Task Force, s. d.). L'insuffisance cardiaque se manifeste chez près d'un tiers des patients souffrant de FA. Pour ceux dont le rythme cardiaque est initialement normal, la présence d'une insuffisance cardiaque multiplie par cinq le risque de développer une FA. En raison du

vieillesse de la population et de l'augmentation des facteurs à risque tels que l'hypertension artérielle et le diabète, il est prévu que le nombre de cas de la FA continue d'augmenter au Canada.

Face à ces résultats épidémiologiques, on peut dire que la FA est un fardeau majeur pour la santé publique et touche aussi des enjeux économiques. Notamment aux États-Unis jusqu'en 2015, le coût annuel alloué au traitement des accidents cérébraux vasculaires était estimé entre 36,5 et 65 milliards de dollars. Selon les experts, ce coût pourrait dépasser 240 milliards de dollars d'ici 2030 (GREENSPON, 2018). La FA est donc un problème de santé majeur, nécessitant des ressources adéquates pour le dépistage, la prévention, et la prise en charge.

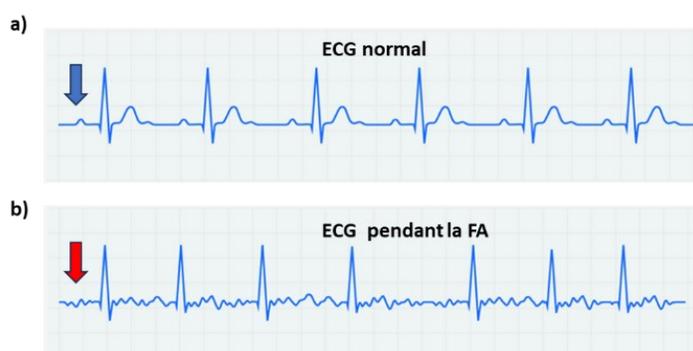


Figure 2.– Électrocardiogramme de surface. a) Pendant le rythme normal, l'onde P qui représente l'activité des oreillettes sur l'électrocardiogramme de surface est indiquée par la flèche bleue b) Pendant la fibrillation auriculaire, l'onde P a été remplacée par une onde vibratoire indiquée par la flèche rouge (Anubodh Sunny Varshney, MD, 2023).

### 1.2.2. Mécanismes d'initiation et de maintien de la fibrillation auriculaire

La FA est souvent maintenue par une activité réentrante. La FA résulte des interactions entre les déclencheurs, souvent responsables de son initiation, et les substrats qui eux sont responsables de sa pérennisation. Les mécanismes sous-jacents à l'initiation et au maintien de la FA ne sont toujours pas clairs, les recherches sont actives dans ce domaine car une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait aider à optimiser les traitements actuels.

### 1.2.2.1. Initiation de la fibrillation auriculaire : activité déclenchée

L'activité déclenchée fait référence à la présence d'un ou plusieurs impulsions supplémentaires qui font que le rythme naturel imposé par les cellules cardiaques automatiques n'est plus respecté. Ces activités sont appelées post-dépolarisations et sont de deux types, notamment les post-dépolarisations précoces (EAD) et les post-dépolarisations retardées (DAD). Les post-dépolarisations ont une activité dite déclencheur car ils participent à l'initiation de la FA. En clinique, les veines pulmonaires sont souvent considérées chez l'homme comme source d'activité déclenchée. Outre cette veine, il existe bien d'autres foyers dans le cœur (Cheniti et al., 2018). D'autre part, cette activité peut se manifester artificiellement par une stimulation rapide.

En réponse à une stimulation externe, les ions calciques pénètrent dans la cellule. Cependant, une défaillance dans la manipulation du calcium intracellulaire peut se produire dans la cellule et occasionner une entrée anormale d'ions positifs comme les ions sodiques. L'arrivée des ions positifs provoque un courant dépolarisant qui à son tour peut conduire à une activation précoce de la cellule pendant la phase diastolique suivie de la formation d'un ou plusieurs PA prématurés supplémentaires (Figure 3A), appelés post-dépolarisations retardées (Nattel & Dobrev, 2016).

Les post-dépolarisations précoces (Figure 3A) quant à eux se produisent pendant la phase de repolarisation. En effet si l'APD est assez longue, les canaux calciques de type L peuvent se remettre de leur inactivation avant la fin de la repolarisation, dépolarisant ainsi la membrane. Si cette dépolarisation est conséquente, il peut y avoir formation d'un PA prématuré pendant la phase de repolarisation (Martin et al., 2012).

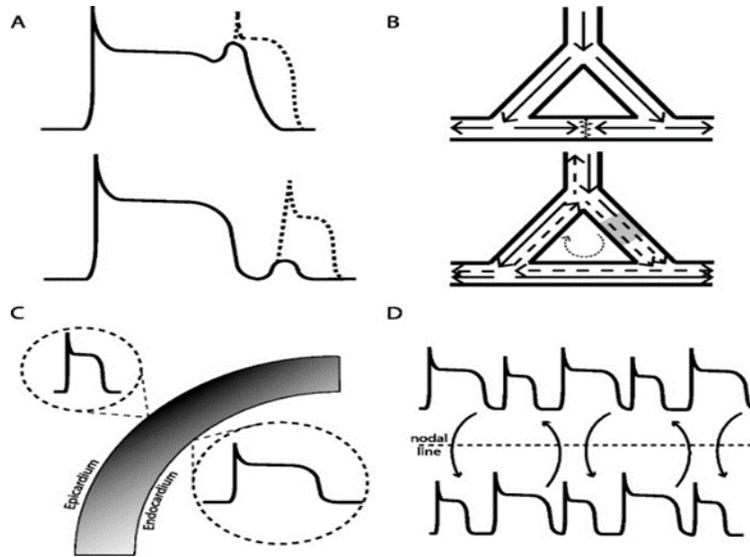


Figure 3.– Différents mécanismes contribuant à la FA. (A) Activité déclenchée, EAD (en haut), DAD (en bas). (B) Circuit réentrant, schéma normal d'excitation (en haut). Schéma avec vitesse de conduction lente (en bas). (C) Hétérogénéités spatiales sous forme de gradients transmuraux, (D) Hétérogénéités temporelles sous la forme d'alternances discordantes de durée de potentiel d'action (Martin et al., 2012).

#### 1.2.2.2. Substrat de la fibrillation auriculaire

**Remodelage électrique de la FA :** Dans une étude clinique sur les cardiomyocytes auriculaires des chèvres dans laquelle la FA a été initiée par un battement prématuré, il a été démontré que la FA a tendance à se promouvoir d'elle-même. En d'autres termes, la FA engendre d'autres FA. De ce fait, un substrat sain aura tendance à manifester une FA qui s'annule d'elle-même ou qui se pérennise moins longtemps alors qu'un tissu malade qui présente un remodelage électrophysiologique des canaux ioniques manifesterait une certaine vulnérabilité et aura tendance à soutenir la FA (Wijffels et al., 1995). Lorsque la FA est déclenchée par un rythme rapide comme celle induite par une activité prématurée, la concentration des ions calciques augmente dans la cellule, ce qui accroît l'éjection du calcium par l'échangeur sodium-calcium ainsi qu'une diminution du courant calcium entrant qui maintient le plateau du PA. Par conséquent, l'APD et la durée de la période réfractaire se raccourcissent.

**Hétérogénéité électrophysiologique:** L'hétérogénéité électrophysiologique est généralement due au fait qu'il existe des variations structurelles entre les cardiomyocytes de différentes zones du cœur, par exemple entre l'endocarde et l'épicarde (Figure 3C). Cette hétérogénéité peut être exprimée par des différences dans la cinématique, dans la densité et la position des canaux ioniques ce qui peut conduire à des gradients d'APD, du calcium intracellulaire, et autres. La modification des propriétés des jonctions gaps peut permettre l'atténuation des différences électrophysiologiques entre cardiomyocytes voisins mais, lorsque les cardiomyocytes sont découplés, les hétérogénéités préexistantes peuvent être amplifiées, entraînant les alternances (Tse et al., 2016) .

**Les alternances :** La bifurcation fait référence au point de changement du comportement dynamique du système cardiaque d'un état à un autre à mesure que l'on varie un paramètre. Par exemple, lorsque on varie la période de stimulation, dépassant un certain seuil critique, le système cardiaque peut commencer à montrer des alternances autrement dit, la dynamique peut passer d'un rythme normal à un état où les variables du système oscillent ou alternent d'un battement à un autre. L'alternance est une instabilité qui peut se produire au niveau d'une seule cellule, et peut se manifester également au niveau du tissu. Expliquer comment des alternances au niveau d'une seule cellule peuvent entraîner les alternances tissulaires n'est pas toujours évident. Dans le tissu cardiaque, les alternances sont dites spatialement concordantes quand toutes les régions du tissu alternent en phase, c'est-à-dire qu'un long battement reste long et un court reste court tout au long du tissu. Cependant, elles sont dites discordantes lorsque les régions adjacentes séparées par des lignes nodales (tissu 2D et 3D) ou des nœuds (tissu 1D) alternent l'une avec un APD court et l'autre avec un APD long ou vice versa (Figure 3D). Les alternances spatialement discordantes précèdent souvent les arythmies réentrantes comme la FA et facilitent leur maintien (Huang et al., 2020; Watanabe et al., 2001). Les alternances peuvent être induites dans les cardiomyocytes par le cycle membranaire en raison de la récupération des canaux ioniques pendant la phase diastolique ou par le cycle calcique à cause des instabilités dans la gestion du calcium intracellulaire (Qu & Weiss, 2023).

**Mécanisme des réentrées :** La FA est souvent maintenue et facilitée par une activité réentrante (Figure 3B). Une propagation normale du PA peut être suivie par un battement prématuré induit

par une activité déclenchée comme expliqué dans la section 1.2.2.1. La présence d'une région de tissu malade (un obstacle anatomique tel qu'un trou ou un substrat comme les alternances discordantes) peut occasionner un blocage dans la transmission de l'onde car les régions du tissu en amont sont encore en période réfractaire<sup>1</sup> (Tse et al., 2016). Cependant, si la vitesse de propagation de l'onde est assez lente de telle sorte que les zones en amont ont pu retrouver leur excitabilité, la FA s'installe sous la forme d'une réentrée qui est une sorte de régime permanent où l'onde va continuer à se propager autour de la zone de blocage d'onde à l'image d'un chien qui suit sa queue avec une longueur d'onde adaptée au circuit, permettant la perpétuation de la FA. Les facteurs capables de diminuer la taille du circuit des réentrées dans les oreillettes vont permettre la pérennisation de la FA réentrante.

### **1.3. Contexte scientifique de la recherche sur les alternances**

***Instabilités dues au cycle membranaire*** : L'un des facteurs dynamiques qui participent à la formation des alternances est la pente accrue de la courbe de restitution. Cette courbe montre comment évolue l'APD en fonction du précédent intervalle diastolique (DI). La façon dont le potentiel d'action récupère pendant l'intervalle diastolique dépend de l'ensemble des courants ioniques présents et de la manière dont ils interagissent. Dans leur article historique de 1968 sur l'alternance cardiaque, Nolasco and Dahlen (1968) utilisent pour la première fois l'approche de la carte itérée pour expliquer le phénomène des alternances. Cette approche consiste à formuler un ensemble d'équations dans lesquels, les valeurs des variables clés inconnues pendant le battement actuel, peuvent être déterminées en connaissant leurs valeurs et celles des variables indépendantes pendant le battement précédent. Nolasco and Dahlen (1968) révèlent que quand la valeur absolue de la pente de la courbe de restitution devient supérieure à 1 alors le point fixe est remplacé par un cycle stable dans lequel un battement court est suivi d'un battement long ou vice versa et si la période de stimulation diminue lentement on peut tomber dans des régimes complexes. Il arrive que le critère de stabilité lié à la courbe de restitution seule ne soit pas prédicteur des alternances, d'autres mécanismes tels que celle liée à l'histoire de la séquence de

---

<sup>1</sup> Période pendant laquelle les cardiomyocytes sont incapables de s'activer à nouveau à la suite de l'application d'une nouvelle stimulation électrique, même si celle-ci est intense.

stimulation ou à la morphologie du PA peuvent influencer les alternances dues aux instabilités du cycle membranaire (Landaw & Qu, 2018).

***Instabilités dues au cycle calcique*** : Bien que les instabilités liées aux alternances soient souvent utilisées pour décrire des variations dans la durée du potentiel d'action, le concept des alternances peut s'étendre à d'autres variations cycliques dans la physiologie cardiaque aussi. En effet, les études antérieures ont démontré qu'il était possible que les alternances calciques persistent bien que les alternances d'APD aient été supprimées dans le système cardiaque (Diaz et al., 2002; Hüser et al., 2000). Dans ce cas, les alternances sont beaucoup plus attribuées aux altérations de la dynamique calcique qu'au critère de stabilité lié à la pente de restitution. Ainsi, il devient donc important de repérer les facteurs qui contribuent à la formation des alternances calciques. Plusieurs chercheurs se sont penchés sur cette question. L'un des facteurs identifiés par Díaz et al. (2004), est la forte dépendance de la libération fractionnelle du calcium par le SR au calcium stocké dans le SR. Dans une autre étude, la recapture du calcium par la pompe SERCA a été détectée comme un nouveau facteur de régulation de l'alternance calcique (Shiferaw et al., 2003; Wang et al., 2021). Actuellement, une théorie sur les mécanismes de formation des alternances calciques a été proposée. Elle stipule que les alternances calciques sont attribuées au caractère réfractaire des récepteurs RyR et aux fluctuations du calcium stocké dans le SR (Qu et al., 2016). D'autres modèles de cartes itérés incorporant les variables du cycle calcique ont été proposés (Chang et al., 2014; Shiferaw et al., 2005; Weiss et al., 2006; Xie et al., 2008).

***Interaction entre le cycle membranaire et calcique*** : Le cycle du calcium est couplé de manière bidirectionnelle au cycle membranaire principalement via les courants qui impliquent le calcium tel que le courant calcique entrant par les canaux calciques de type L et le courant de l'échangeur calcium-sodium. En effet, lorsque plus de calcium est libéré par le SR, le courant calcique entrant via les canaux calciques de type L diminue tout en raccourcissant l'APD. Ainsi, si l'APD alterne en raison d'une forte pente de restitution, l'amplitude de  $Ca_i$  alternera également en réponse à ce courant. C'est le couplage de  $V_m$  sur  $Ca_i$  (ou couplage  $V_m \rightarrow Ca_i$ ). En revanche, l'augmentation du calcium intracellulaire active le courant de l'échangeur calcium-sodium qui échange trois ions sodium entrant contre un ion calcium sortant. Cette entrée de charge positive prolonge l'APD c'est le couplage  $Ca_i \rightarrow V_m$  (Shiferaw et al., 2005). De nos jours, les modèles itérés incluent le

couplage bidirectionnel entre les deux cycles et même les paramètres de contrôle des alternances (Nguyen & Shiferaw, 2020a; Qu et al., 2007).

Il existe bien d'autres facteurs qui régulent les alternances dans les cardiomyocytes mais, pour la suite, ceux mentionnés ici seront suffisants. Ce qui explique qu'il n'est pas possible de donner un chiffre précis du nombre de modèles itérés présents dans la littérature scientifique car de nouveaux modèles sont constamment développés et publiés. Cependant, pour les simulations cardiaques, les modèles itérés peuvent être repartis en trois catégories clés comme nous les avons présentés, notamment les modèles purement membranaire, calcique et des modèles incluant les interactions ou le couplage entre le cycle membranaire et calcique

Les modèles ioniques sont capables de reproduire la dynamique du système cardiaque dans les conditions normales et pathologiques observées expérimentalement. De ce fait, la dynamique générée par le modèle ionique de Chang et al. (2014) a été utilisée dans ce travail comme dynamique de base à titre comparatif avec la dynamique générée par les modèles itérés qui seront développés par la suite. Cependant, les modèles ioniques sont constitués de plus de 60 équations différentielles. La résolution de ces équations différentielles nécessitent de grande puissance de calcul alors que les modèles itérés sont simples et sont constitués de moins d'équations pour reproduire la dynamique des variables, ce qui les rend plus rapides et moins coûteux à exécuter, en particulier pour de longues simulations ou des études sur de grandes échelles spatiales.

## **1.4. Objectifs**

La section «Introduction» précédente met en évidence les limites des interventions thérapeutiques contre la fibrillation auriculaire ainsi que les limites des modèles itérés existants actuellement, qui ont été traduits en objectifs pour ce projet de maîtrise notamment :

- Identifier les mécanismes sous-jacents aux alternances APD et  $Ca_i$  aux longues périodes de stimulation électrique. Cet objectif peut être divisé en trois sous-objectifs :
  - a) Réaliser une analyse de sensibilité des alternances aux changements des paramètres du modèle ionique. L'identification des paramètres les plus significatives nous permettra de

- modifier notre modèle ionique afin de reproduire les caractéristiques des alternances observées en clinique chez les patients atteints de la fibrillation auriculaire chronique.
- b) Valider la formation des alternances spatialement discordantes afin de s'assurer que les alternances formées dans les modèles ioniques modifiés pourraient constituer un substrat pour la FA.
  - c) Identifier les facteurs dynamiques qui modulent l'apparition des alternances. Cet objectif a pour but de déterminer le cycle qui pilote les alternances ainsi que mettre en évidence les variables influençant ces alternances, pour une sélection avisée des variables du modèle itéré.
- Développer un modèle itéré avec couplage bidirectionnel constitué des variables mesurables par une méthode de lissage simple des données numériques collectées directement du tissu, afin de surmonter les limites liées à la nécessité des données expérimentales, et à la difficulté de la mesure des variables des modèles itérés existants. S'assurer que ce modèle itéré pourrait être utilisé pour des cellules constituées de plus de deux compartiments de stockage de calcium, et qu'il prend en compte les facteurs dynamiques identifiés.

## Chapitre 2 — Méthodologie

Le présent chapitre expose les méthodes utilisées dans le cadre de ce mémoire. Ce chapitre a pour objectif, de fournir une description claire et précise de la manière dont les données ont été collectées, sur les différentes étapes, ainsi que les outils utilisés pour l'atteinte de nos objectifs.

### 2.1. Simulation de la dynamique cellulaire et tissulaire

#### 2.1.1. Intégration du modèle ionique

Le modèle ionique auriculaire humain qui a été utilisé pour ce travail est celui de Chang et al. (2014), soit le modèle CBT. Ce modèle est une modification du modèle auriculaire humain de Grandi et al. (2011). Des facteurs d'échelles ont été introduits dans le modèle pour y permettre la modification des distincts paramètres. Le modèle CBT est basé sur la compréhension d'un certain nombre de processus physiologique distincts à petite échelle. Notamment, dans ce modèle la dynamique des courants membranaires est représentée sous forme d'équation différentielle ordinaire, afin de fournir une description de l'ensemble de l'activité électrique dans la cellule auriculaire humaine.

Lorsqu'on applique une stimulation externe de durée et d'intensité suffisante, le modèle CBT est capable de reproduire le potentiel d'action observé expérimentalement lorsque les cellules auriculaire humaines sont excitées. Toutes les expériences dans ce travail ont été faites in silico autrement dit par simulation sur ordinateur. La stimulation du modèle ionique CBT a été réalisée en appliquant de façon périodique un stimulus électrique (une impulsion de courant) pour dépolariser le potentielle membranaire au-delà du seuil d'activation du cardiomyocyte auriculaire. La réponse électrique du système cardiaque à la stimulation mène à la génération du potentiel d'action qui dans un tissu, peut se propager d'une cellule à l'autre conduisant ainsi à une contraction coordonnée du muscle cardiaque.

Pour l'obtention des données sur les cellules, les cellules ont été stimulées avec un courant de  $40 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  pendant 1 ms suivant les différents protocoles qui seront détaillés dans la suite. La résolution des équations différentielles avec un pas de temps de  $20 \mu\text{s}$  ainsi que toutes les

expériences in silico dans la suite de ce travail ont été réalisées avec le simulateur cardiaque openCARP.<sup>2</sup> OpenCARP est un logiciel open-source, conçu pour la modélisation et la simulation du fonctionnement électrique du cœur à différentes échelles. Il utilise une approche basée sur des éléments finis pour représenter le tissu cardiaque et prend en compte les propriétés électrophysiologiques, géométriques du tissu cardiaque et bien d'autres, afin de pouvoir représenter les phénomènes électriques qui s'y produisent. L'ordinateur utilisé était de marque Asus avec une mémoire de 62.5 GiB et un système d'exploitation Ubuntu 21.04.

### **2.1.2. Simulation de la dynamique tissulaire : modèle spatial**

Dans l'approche préconisée pour cette étude, nous assumons qu'en chaque point du tissu cardiaque coexiste les domaines intracellulaire et extracellulaire. Ainsi, le potentiel membranaire local est défini comme la différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire en chaque point du tissu. Pour cette étude, le modèle du tissu utilisé est un modèle continue monodomaine représenté par une équation aux dérivées partielles paraboliques dont le terme source est donné par le courant membranaire total. Le courant membrane total est calculé en solutionnant le modèle ionique des cardiomyocyte auriculaire en chaque point. La Figure 4 présente les dimensions du tissu modélisé utilisé pour ce travail.

Dans ce mémoire, différents types de tissus auriculaires humains ont été soumis aux expériences entre autres, le tissu contrôle qui n'incorporait pas le remodelage de la FAc et les tissus contenant différents remodelages de la FAc. Tous les tissus étaient homogènes, les conductivités de ces tissus ont été ajustées de telle sorte que pour le modèle contrôle la vitesse maximale soit de 0.62 m/s et de 0.59 m/s pour les tissus avec le remodelage de la FAc. Les valeurs de conductivités concordaient avec celles utilisées par Chang et al. (2014). Certains tissus étaient hétérogènes, les détails sur cette hétérogénéité sont donnés dans la section 2.2.5. Tous les tissus avaient les dimensions de 30 mm × 0.3 mm, la zone stimulée était de dimension 0.5 mm × 0.3 mm. Les tissus

---

<sup>2</sup> <https://opencarp.org/>

étaient stimulés avec un courant de  $50 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  pendant 4 ms suivant l'électrode de stimulation(Figure 4).

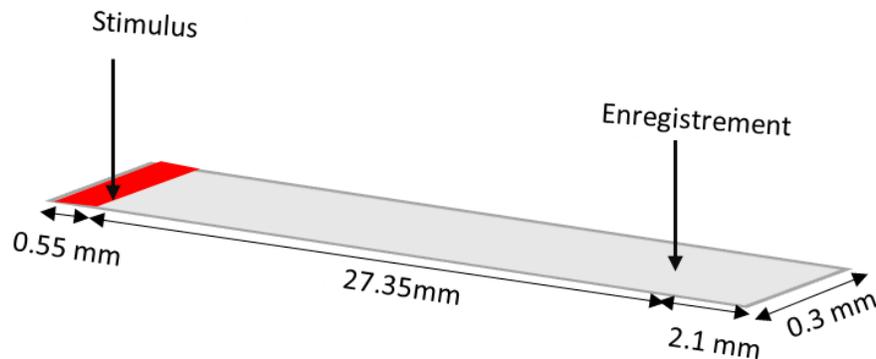


Figure 4.– Représentation géométrique du modèle de tissu des oreillettes humain utilisé avec emplacement des électrodes de stimulation et d'enregistrement lorsque les signaux étaient enregistrés en un point fixe du tissu . La zone stimulée est en rouge.

## 2.2. Mécanismes sous-jacents aux alternances

### 2.2.1. Protocoles de stimulation dynamique

Nous avons utilisé le protocole de stimulation de Narayan et al. (2011), afin de provoquer des alternances pour la cellule et le tissu . De ce fait, pour évaluer les alternances dans le tissu, nous avons d'abord stimulé la cellule à une période de stimulation de 750 ms jusqu'à atteindre un état d'équilibre (30 battements au total). L'état à l'équilibre a été utilisé pour initialiser le tissu à tous les nœuds spatiaux dans un premier temps. Ensuite, nous avons stimulé ce tissu en utilisant une électrode qui délivrait des impulsions à différentes périodes de stimulation . Pour les CL plus longs que 500 ms, le tissu a été stimulé durant 30 battements . Lorsque les CL se situaient entre 500 ms et 300 ms, le nombre de stimulations était porté à 74 battements. On s'est assuré que l'équilibre était atteint pour le nombre de battement choisi. On considérait que l'équilibre était atteint lorsque les caractéristiques du potentiel d'action devenaient constantes d'un cycle à un autre (APD, amplitude du calcium cytoplasmique). Les CL utilisés variaient de 1350 ms à 130 ms, avec une réduction progressive de 50 ms pour celles au-delà de 500 ms, et de 10 ms pour celles en dessous. À chaque diminution du CL, nous reprenions l'état du tissu tel qu'il était à la fin du CL

précédent. Cette méthode garantissait de suivre le même point fixe dans l'éventualité où plus d'un point fixe existerait dans le modèle.

### **2.2.2. Mesure de la durée du potentiel d'action**

Les potentiels membranaires en fonction du temps ont été sauvegardés à chaque 1 ms pour être analysés. L'onde enregistrée par l'électrode d'enregistrement (Figure 4) était considérée comme un PA seulement si son amplitude maximale à la dépolarisation dépassait -20 mV et que le potentiel membranaire minimum de repolarisation était en dessous de -60 mV. L'APD était calculée comme la différence de temps entre le temps d'activation (moment où le voltage membranaire dépasse -20 mV) et le temps de repolarisation à -60 mV.

### **2.2.3. Évaluation des alternances**

Après application du protocole de stimulation dynamique, les moyennes des APD et des amplitudes du  $Ca_i$  ont été calculées pour les 10 derniers battements pour chaque CL. Ensuite, les alternances d'APD (alternances de  $Ca_i$ ) étaient estimées par la différence entre les APD (amplitude du  $Ca_i$ ) des paires de battements successifs. La moyenne des alternances d'APD (alternances  $Ca_i$ ) noté  $\Delta AM(x)$  a été calculée par la suite suivant la formulation donnée par l'éq. 1 (Hegyí et al., 2019). Les alternances se révélaient significatives si la moyenne des alternances d'APD et de  $Ca_i$  étaient supérieures ou égales à 5% de la moyenne des APD (ou des amplitudes du  $Ca_i$ ) (Narayan et al., 2011). Nous avons évalué la moyenne des alternances d'APD normalisée que l'on a noté  $\Delta AMN$  (ou la moyenne des alternances  $Ca_i$  normalisée noté  $\Delta Ca_i MN$ ) comme étant la moyenne des alternances divisée par la moyenne des APD (ou amplitude du  $Ca_i$ ). Le CL le plus long pour lequel  $\Delta AMN$  et  $\Delta Ca_i MN$  étaient supérieurs ou égaux à 0.05 était considéré comme le CL du début des alternances notées  $CL_{alt}$ . L'amplitude de  $Ca_i$  pendant un battement donné, se définissait par la différence entre le maximum du calcium cytoplasmique et le minimum du calcium cytoplasmique pendant la phase diastolique. Cependant, étant donné que les battements se succèdent pendant les alternances suivant l'ordre long-court-long-court ou court-long-court-long, on a calculé plus précisément la valeur absolue de  $\Delta AM(x)$  pour évaluer la moyenne des alternances. Un changement de signe de  $\Delta AM(x)$  (de + à - ou de - à +) désigne un changement de phase et donc l'existence d'alternance discordante.

$$\Delta AM(x) = \frac{\sum(APD_{n+1}(x) - APD_n(x))}{N - 1} \quad (\text{éq. 1})$$

Où N, représente le nombre de battements.

#### 2.2.4. Analyse de la sensibilité des alternances aux paramètres

Dans le but de déterminer les paramètres les plus impliqués dans l'apparition des alternances aux longues périodes de stimulation dans notre modèle ionique contenant la FAc, une analyse de la sensibilité des alternances aux paramètres du modèle a été réalisée pour les CL allant de 700 ms à 350 ms comme dans (Chang et al., 2014). Le choix de cet intervalle se base sur le fait qu'en clinique les alternances ont été observées à des CL supérieurs à 300 ms chez les patients avec la FAc. Le fait de commencer par des CL longs minimise les effets de mémoire et permet de suivre la dynamique du repos à la perte de stabilité des points fixes. Dix-huit (18) paramètres du modèle ionique ont été sélectionnés suivant leur degré d'implication dans la FAc. Plusieurs des paramètres choisis sont liés aux courants calciques de type L ainsi qu'aux courants potassiques et sont présentés dans le **Tableau 1**. Ces paramètres ont été mis à l'échelle individuellement entre 30% et 200% de leur valeur de base dans les modèles de tissu et de cellules auriculaires humaines contenant le remodelage de la FAc. Ensuite des stimulations ont été appliquées entre 700 ms et 350 ms suivant le protocole dynamique détaillé dans la section 2.2.1,  $\Delta AMN$  et  $\Delta Ca_i MN$  ont été calculées afin de déterminer le CL d'apparition des alternances significatives. Au total, 2880 simulations ont été effectuées avec une durée moyenne de 10 min par simulation.

#### 2.2.5. Formation des alternances spatialement discordantes dans le tissu

L'identification des paramètres les plus significatives dans la section 2.2.4 nous a permis de modifier nos modèles ioniques afin de reproduire les caractéristiques des alternances observées en clinique lors de la fibrillation auriculaire chronique. Pour nos modèles ioniques de tissu qui présentaient un motif d'alternance concordante, nous avons provoqué la formation des alternances discordantes, car en clinique ce sont notamment ces alternances qui constituent un substrat pour la FA. Pour ce faire, nous avons utilisé le même protocole que Huang et al. (2020). En effet, la première approche consistait à créer des hétérogénéités dans le tissu. Ainsi, le câble présenté sur la Figure 4 a été divisé en 4 régions égales. Chaque région était constituée de

différentes valeurs du paramètre pour lesquels les alternances se révélèrent significatives. Par la suite, le protocole de stimulation dynamique détaillé dans la section 2.2.1 a été appliqué au CL le plus long pour lequel les alternances concordantes étaient apparues. La deuxième approche consistait à appliquer le protocole de stimulation dynamique section 2.2.1, mais seulement le deuxième battement devait être un battement prématuré.

**Tableau 1.–** Les paramètres du modèle ionique modifiés pour l'analyse de sensibilité des alternances

Paramètres	Description
$g_{Na}$	Conductance maximale du courant rapide $Na^+$
$g_{NaL}$	Conductance maximale du courant $Na^+$ tardif
$g_{CaL}$	Conductance maximale du courant $Ca^{2+}$ L-type
$g_{to}$	Conductance maximale du courant sortant $K^+$ transitoire
$g_{k1}$	Conductance maximale du courant entrant $K^+$ rectifiant
$g_{kr}$	Conductance maximale du courant $K^+$ rectifiant retardé à activation rapide
$g_{ks}$	Conductance maximale du courant $K^+$ rectifiant retardé à activation lente
$g_{kur}$	Conductance maximale du courant $K^+$ rectifiant ultra-rapide retardé
$\tau_f$	Constante d'inactivation du courant $Ca^{2+}$ L-type dépendante du voltage
$\tau_{fCa}$	Constante d'inactivation maximale du courant $Ca^{2+}$ L-type dépendante du calcium
$ko_m$	Constante de vitesse de transition pour les RyR
$ki_m$	Constante de vitesse de transition pour les RyR
$ko_{Ca}$	Constante de vitesse d'activation de base pour les RyR sans dépendance lumineuse du SR $Ca^{2+}$
$ki_{Ca}$	Constante d'inactivation des RyR sans dépendance lumineuse du SR $Ca^{2+}$
$ec_{50SR}$	La concentration de la dépendance lumineuse au $Ca^{2+}$ du RyR
$V_{maxSRCaP}$	Vitesse maximale de la pompe SERCA
$K_{mf}$	La constante de dissociation du calcium pour la liaison de $Ca^{2+}$ avec la pompe SERCA
$Ibar_{NCX}$	Courant maximal de l'échangeur $Na^+/Ca^{2+}$

### 2.2.6. Protocole de fixation des variables

Bayer et al. (2010), Chang et al. (2014) ont utilisé le protocole de fixation des variables (clamp protocol) du modèle ionique pour comprendre les mécanismes sous-jacents à l'apparition des alternances du PA. Nous avons utilisé le même protocole afin de comprendre les facteurs dynamiques qui contribuent et occasionnent l'apparition des alternances aux longues CL. Pour ce faire, nous avons enregistré les deux derniers battements obtenus après application du protocole dynamique (section 2.2.1) sur les modèles ioniques de cellule auriculaire humaine aux  $CL_{alt}$ . Ensuite, nous avons procédé à l'approximation des tracés des battements pairs et impairs des variables d'intérêt une par une. Ces approximations ont été utilisées pour fixer les variables à leur forme d'onde paire et impaire. Chacune des variables d'intérêt a été fixée pendant 48 battements. À la fin de ces expériences, la moyenne des alternances d'APD et de  $Ca_i$  étaient calculées comme expliqué dans la section 2.2.3. Les variables pour lesquelles les expériences de fixation d'onde à la forme paire et impaire ont permis de réduire les alternances de  $Ca_i$  et d'APD de plus de 99% par rapport aux alternances de base<sup>3</sup> ont été considérées comme les plus essentielles dans le mécanisme de formation d'alternances (Bayer et al., 2010).

---

<sup>3</sup> Alternance obtenue lorsque aucune variable du modèle n'a été fixée

**Tableau 2.–** Les variables du modèle ionique fixées à leurs formes respectives des battements pairs et impairs pour l'étude des mécanismes sous-jacents aux alternances

Variables	Description
$Ca_i$	Calcium stocké dans le cytosol
$Ca_j$	Calcium stocké dans dans la jonction sarcoplasmique
$Ca_{sl}$	Calcium stocké le sarcolemme
$Ca_{sr}$	Calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique
$I_{Ca}$	Courant calcique total
$I_{Ca_k}$	Courant calcique dépendant du potassium
$I_{CaNa}$	Courant sodium total dépendant du calcium
$I_{CaNa_{junc}}$	Courant sodium dépendant du calcium dans la jonction sarcoplasmique
$I_{CaNa_{sl}}$	Courant sodium dépendant du calcium à travers le sarcolemme
$I_{Ca_{junc}}$	Courant calcique à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{Ca_{sl}}$	Courant calcique à travers le sarcolemme
$I_{ClCa}$	Courant chlorure dépendant du calcium
$I_{Clbk}$	Courant chlorure de fond
$I_{Na}$	Courant sodium total
$I_{NaL}$	Courant sodium tardif
$I_{NaL_{junc}}$	Courant sodium tardif à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{NaL_{sl}}$	Courant sodium tardif à travers le sarcolemme
$I_{Na_{junc}}$	Courant sodium à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{Na_{sl}}$	Courant sodium à travers le sarcolemme
$I_{Cabk}$	Courant calcium de fond total
$I_{Cabk_{junc}}$	Courant calcium de fond à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{Cabk_{sl}}$	Courant calcium de fond à travers le sarcolemme
$I_{ki}$	Courant potassique interne
$I_{kp}$	Courant potassique de plateau
$I_{kr}$	Courant potassique rectifiant rapide
$I_{ks}$	Courant potassique rectifiant lent
$I_{kur}$	Courant potassique ultra-rapide
$I_{k1}$	Le courant potassique rectifiant entrant
$I_{nabk}$	Courant sodium de fond

$I_{nabkjunc}$	Courant sodium de fond à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{nabksl}$	Courant sodium de fond à travers le sarcolemme
$I_{nak}$	Courant de l'échangeur sodium-potassium
$I_{nakjunc}$	Courant de l'échangeur sodium-potassium à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{naks_l}$	Courant de l'échangeur sodium-potassium à travers le sarcolemme
$I_{ncx}$	Courant de l'échangeur sodium-calcium
$I_{ncxjunc}$	Courant de l'échangeur sodium-calcium à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{ncxsl}$	Courant de l'échangeur sodium-calcium à travers le sarcolemme
$I_{pca}$	Courant de la pompe à calcium du sarcolemme
$I_{pcajunc}$	Courant de la pompe à calcium du sarcolemme à travers la jonction sarcoplasmique
$I_{pca_sl}$	Courant de la pompe à calcium du sarcolemme à travers le sarcolemme
$I_{to}$	Courant potassique transitoire sortant
$J_{CaB_{cytosol}}$	Flux de calcium entre le cytosol et les solution tampons cytosoliques
$J_{SR_{Ca_{rel}}}$	Flux de calcium entre le réticulum sarcoplasmique et la jonction sarcoplasmique
$J_{SR_{leak}}$	Fuite de calcium du réticulum sarcoplasmique
$J_{Ca_{juncsl}}$	Flux de calcium entre la jonction sarcoplasmique et le sarcolemme
$J_{Ca_{slmyo}}$	Flux de calcium entre le sarcolemme et le myofilament
$J_{serCa}$	Flux de calcium par la pompe SERCA
$d, f$	Porte d'activation, porte d'inactivation des canaux calcique de type L
$f_{CaB_j}$	Fraction de calcium liée aux solutions tampons de la jonction sarcoplasmique
$f_{CaB_{sl}}$	Fraction de calcium liée aux solutions tampons à travers le sarcolemme
$m, h, j$	Porte d'activation, de récupération rapide, de récupération lente des canaux sodiques
$\tau_{kur}$	Porte de récupération des canaux potassiques ultrarapides
$RyR_o, RyR_i, RyR_r$	Taux d'ouverture et d'inactivation des récepteurs ryanodines
$s_{kur}$	Porte d'activation des canaux potassiques ultrarapides
$Na_i$	Concentration en sodium intracellulaire
$Na_j$	Concentration en sodium à travers la jonction sarcoplasmique
$Na_{sl}$	Concentration en sodium à travers le sarcolemme
$V_m$	Potentiel membranaire
$x_{kr}$	Porte d'activation des canaux potassiques rectifiant rapides
$x_{ks}$	Porte d'activation des canaux potassiques rectifiant lents
$y_{tof}, x_{tof}$	Porte de récupération et d'activation des canaux potassiques transitoires sortants

## 2.3. Modèles itérés

### 2.3.1. Construction du modèle itéré avec couplage bidirectionnel

Notre modèle itéré est constitué des paramètres liés au cycle membranaire, à la libération, et à la recapture du calcium par le SR, ainsi qu'au couplage bidirectionnel du cycle calcique et membranaire. Les différentes variables d'intérêt du cycle calcique et membranaire qui étaient prises en compte pour la construction du modèle itéré sont présentées à la Figure 5. Ce modèle est une continuation basée sur le modèle de Qu et al. (2007).

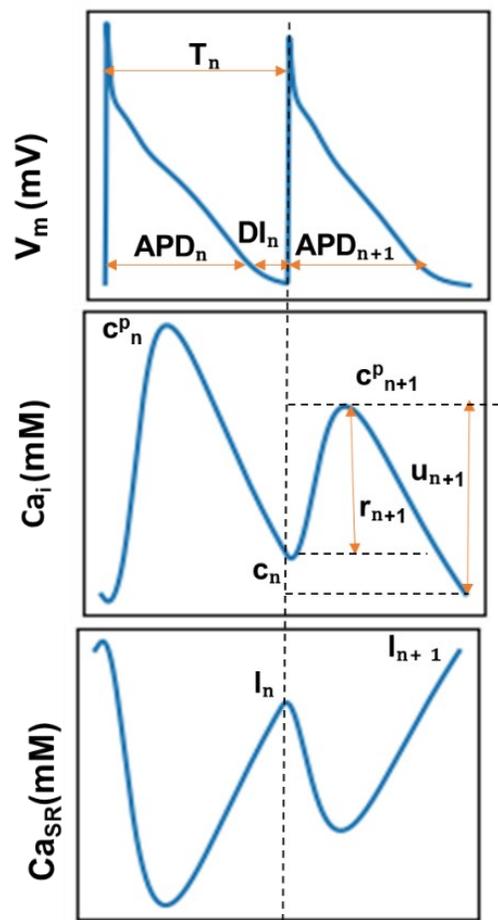


Figure 5.– Définition des paramètres du modèle itéré, notamment (T) la période de stimulation, (APD) la durée du potentiel d'action, (DI) la durée de l'intervalle diastolique précédente, (c) le calcium diastolique dans le cytoplasme, ( $c^p$ ) le pic du calcium cytoplasmique, (I) le calcium stocké dans le SR, (r) l'amplitude du calcium cytoplasmique, (u) l'amplitude du calcium cytoplasmique lié à la recapture du calcium.

Pour ce modèle, le calcium libre restant dans le SR à la fin du battement actuel ( $I_{n+1}$ ), était donné par le calcium restant dans le SR à la fin du battement précédent ( $I_n$ ), moins le calcium libéré pendant le battement actuel ( $R_{n+1}$ ), plus le calcium recapturé par le SR ( $U_{n+1}$ ) pendant le battement actuel.

$$I_{n+1} = I_n - R_{n+1} + U_{n+1} \quad (\text{éq. 2})$$

Le calcium libéré par le SR sert à augmenter le calcium contenu dans le cytoplasme. Ainsi, le pic du calcium libre dans le cytoplasme du battement actuel ( $c_{n+1}^p$ ), était défini par :

$$c_{n+1}^p = c_n + r_{n+1} \quad (\text{éq. 3})$$

Où  $r_{n+1}$  représente l'amplitude du calcium cytoplasmique libre pendant le battement actuel.  $r_{n+1}$  et  $R_{n+1}$  font référence au processus de la libération du calcium par le SR. Cependant, vu la présence des tampons dans les différents compartiments de gestions de calcium (compartiments jonctionnel, cytoplasmique et le SR), le calcium libéré par le SR ( $R_{n+1}$ ) est différent du calcium qui arrive dans cytoplasme ( $r_{n+1}$ ).  $c_n$  est le calcium cytoplasmique libre restant dans le cytoplasme à la fin du battement précédent.

De même, le calcium recapturé par le SR réduit le calcium contenu dans le cytoplasme ainsi, le calcium cytoplasmique libre restant dans le cytoplasme à la fin du battement actuel ( $c_{n+1}$ ), était donné par :

$$c_{n+1} = c_{n+1}^p - u_{n+1} \quad (\text{éq. 4})$$

Où  $u_{n+1}$  représente l'amplitude du calcium libre dans le cytoplasme pendant le battement actuel occasionné par la chute du calcium dans le cytoplasme à la suite de la recapture du calcium par le SR.  $u_{n+1}$  et  $U_{n+1}$  font référence au processus de la recapture du calcium par le SR. Cependant, vu la présence des tampons dans les différents compartiments de gestions de calcium, le calcium recapturé par le SR ( $U_{n+1}$ ), est différent du calcium qui provoque la chute du calcium cytoplasmique ( $u_{n+1}$ ).

Le couplage  $V_m$  sur  $Ca_i$  ainsi que les effets liés à l'accumulation du calcium comme observés par Landaw and Qu (2018) dans la cellule était introduit dans notre modèle itéré de manière implicite, vue que l'effet du flux totale de calcium qui entre et qui sort de la cellule a été pris en compte respectivement dans les fonctions ( $r_n$ ) et ( $u_n$ ).

L'arrivée du PA dans la cellule permet la libération du calcium, qui lui dépend non seulement du calcium restant dans le SR à la fin du battement précédent ( $I_n$ ) comme démontré expérimentalement par Bassani et al. (1995), mais aussi du courant calcique de type L, qui à son tour est influencé par le temps de récupération de l'inactivation, et donc de la durée de l'intervalle diastolique précédente ( $DI_n$ ). par conséquent,  $R_{n+1}$  était défini comme étant une fonction de  $DI_n$  et de  $I_n$  soit :

$$R_{n+1} = R(I_n, DI_n)$$

Étant donné que la libération du calcium par le SR se fait de manière stochastique, les lots des récepteurs RyR responsables de la libération du calcium par le SR peuvent tout comme ne pas se déclencher avec l'arrivée du PA, alors nous avons défini  $R_{n+1}$  comme la multiplication de deux fonctions indépendantes.

$$R_{n+1} = G(I_n)Q(DI_n) \quad (\text{éq. 5})$$

$Q(DI_n)$  et  $G(I_n)$  étaient définies comme dans l'approche de Qu et al. (2007) dans laquelle

$$G(I_n) = ml_n [1 - (1 - a_g) / (1 + e^{\frac{I_n - I_c}{\beta_g}})] \quad (\text{éq. 6})$$

$$Q(DI_n) = 1 - \sigma e^{-\frac{DI_n}{\tau_Q}} \quad (\text{éq. 7})$$

Vu que  $r_{n+1}$  est une conséquence de la libération du calcium par le SR (libération effective), nos données numériques nous ont permis de définir  $r_{n+1}$  comme étant une multiplication de deux fonctions indépendantes  $Q_1(DI_n)$  et  $r(I_n)$  similaires à  $Q(DI_n)$  et  $G(I_n)$ .

La recapture du calcium par le SR dépendait de la durée du pompage du calcium par le SR, car plus cette durée est longue, plus le SR aura assez de temps pour recapturer le calcium. Par conséquent nous avons introduit la dépendance de la recapture du calcium par le SR à l'intervalle diastolique du battement actuel ( $DI_{n+1}$ ). De plus, selon nos données numériques, cette recapture dépendait aussi du pic du calcium libre dans le cytoplasme, donc

$$U_{n+1} = H(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) \quad (\text{éq. 8})$$

$H$  a été calculé à la suite des approximations de nos données numériques et nous l'avons défini sous les résultats correspondants.

Vu que  $u_{n+1}$  est une conséquence de la recapture du calcium par le SR (recapture effective), nos données numériques nous ont permis de définir  $u_{n+1}$  comme une fonction  $H_1$  similaire à  $H$ .

Le modèle itéré 1D définit la durée du potentiel d'action du battement actuel  $APD_{n+1}$  comme étant une fonction de  $DI_n$ , soit :

$$APD_{n+1} = f(DI_n) \quad (\text{éq. 9})$$

Le cycle membranaire est fortement couplé au cycle calcique comme expliqué dans la section 1.3. Pour prendre en compte ces dépendances physiologiques, nous avons défini la durée du potentiel d'action du battement actuel comme suit.

$$APD_{n+1} = f(DI_n, R_{n+1}) \quad (\text{éq. 10})$$

Et,  $DI_n$  était donné par:

$$DI_{n+1} = T_n - APD_n \quad (\text{éq. 11})$$

$T_n$  étant la durée de stimulation du battement précédent.

### 2.3.2. Collecte des données : protocole S1S2

Le protocole S1S2 a été utilisé pour collecter les données nécessaires afin de déterminer les différentes fonctions de notre modèle itéré. En effet, les tissus auriculaires humains ont été stimulés à un  $CL = S1$  jusqu'à l'atteinte du régime stationnaire. Après cela, un stimulus  $S2 = S1$  a été appliqué. Les variables suivantes  $R_n$ ,  $U_n$ ,  $c^p_n$ ,  $I_n$ ,  $C_n$ ,  $DI_n$ ,  $DI_{n+1}$ ,  $APD_{n+1}$ ,  $T_n$ ,  $T_{n+1}$ ,  $u_n$  et  $r_n$  ont été immédiatement calculées. L'intervalle S1S2 était ensuite raccourci petit à petit jusqu'à la perte de la capture. Les S2 allaient de 1350 ms à 400 ms avec un décrétement de -50, de 400 ms à 200 ms avec un décrétement de -5 ms et, un décrétement de -1 ms entre la dernière activation et la perte de la capture. Un ensemble d'approximation réalisé sur les données numériques sur Matlab, nous a permis de trouver les fonctions  $R$ ,  $r$ ,  $U$ ,  $u$  et  $APD$ .

### 2.3.3. Validation du modèle itéré

La validation du modèle itéré proposé ici, consiste à réaliser une étude de stabilité tout en simplifiant notre modèle comme il a été fait précédemment par (Chang et al., 2014; Landaw & Qu, 2018; Nguyen & Shiferaw, 2020b; Qu et al., 2007).

2.3.3.1. Lorsque le flux total est nul

$$\begin{aligned} \text{APD}_{n+1} &= f(\text{DI}_n, R_{n+1}) \\ I_{n+1} &= I_n - G(I_n)Q(\text{DI}_n) + H(c_{n+1}^p, \text{DI}_{n+1}) \\ c_{n+1} &= c_n + r(I_n)Q_1(\text{DI}_n) - H_1(c_{n+1}^p, \text{DI}_{n+1}) \end{aligned} \quad (\text{éq. 12})$$

Les équations du système d'équations éq. 12 constituent les équations principales de notre modèle itéré. Une simplification du modèle itéré nous a permis de faciliter notre analyse de stabilité. En effet, cette simplification venait du fait que le flux du calcium entrant ou sortant pendant un battement donné pouvait être considéré comme très petit par rapport au calcium libéré ou recapturé par le SR. D'autre part, les cardiomyocytes auriculaires possèdent un mémoire à court terme qui dépend de l'historique de stimulation. Ce mémoire peut leur être conféré par l'accumulation des ions calciques. Par conséquent, le calcium cytoplasmique libre restant dans le cytoplasme à la fin du battement actuel tend vers une valeur d'équilibre  $c_{eq}$  lorsque la cellule est stimulée pendant plusieurs battements (Landaw & Qu, 2018). Dans ces conditions, le système se réduit en un système de trois équations :

$$\begin{aligned} \text{APD}_{n+1} &= f(\text{DI}_n, R_{n+1}) \\ I_{n+1} &= I_n - G(I_n)Q(\text{DI}_n) + H(c_{n+1}^p, \text{DI}_{n+1}) \\ c_n &= c_{eq} \end{aligned} \quad (\text{éq. 13})$$

Un point est considéré comme fixe lorsque  $R_{n+1} = U_{n+1}$  et que le flux total à travers la membrane est nul.

Selon nos données numériques,  $c_{eq}$  dépendait de l'intervalle diastolique précédente et était donné par :

$$c_{eq} = a_{eq} \left( 1 + b_{eq} e^{-\frac{\text{DI}_n}{\tau_{eq}}} \right) \quad (\text{éq. 14})$$

Le jacobien est donné par :

$$J = \begin{pmatrix} E_{11} & E_{12} \\ E_{21} & E_{22} \end{pmatrix} \quad (\text{éq. 15})$$

Avec les valeurs propres:

$$\lambda_{1,2} = \frac{E_{11} + E_{22} \pm \sqrt{4E_{21}E_{12} + (E_{11} - E_{22})^2}}{2} \quad (\text{éq. 16})$$

où

$$\begin{aligned} E_{11} &= \frac{\partial f(DI_n, R_{n+1})}{\partial APD_n}; \quad E_{12} = \frac{\partial f(DI_n, R_{n+1})}{d \partial} Q \frac{\partial G(I_n)}{\partial I_n}; \quad E_{21} = G(I_n) \frac{\partial Q}{\partial APD_n}; \quad E_{22} \\ &= 1 - Q \frac{\partial G(I_n)}{\partial I_n} + \frac{\partial H(c_{n+1}^p, DI_{n+1})}{\partial c_{n+1}^p} Q_1 \frac{\partial r(I_n)}{\partial I_n} \end{aligned}$$

Le critère de stabilité voudrait que  $|\lambda_{1,2}| < 1$  et la bifurcation se fait lorsque  $|\lambda_{1,2}| = 1$

Le terme  $E_{22}$  constitue la contribution du cycle calcique dans l'apparition des alternances dans le système.  $E_{21}$  et  $E_{12}$  constituent les termes de couplage entre les cycles membranaire et calcique.  $E_{11}$  constitue la contribution de la restitution APD.

### 2.3.3.2. Sous fixation du PA (AP clamp)

Afin de comprendre comment la libération et la recapture du calcium par le SR occasionnent les instabilités dans le cycle calcique, nous avons fixé les PA à une forme d'onde triangulaire afin de minimiser les changements associés aux variations d'APD (Xie et al., 2008) suivant la formulation donnée par :

$$V_m = \begin{cases} V_{\max} + \frac{(V_0 - V_{\max})t}{APD} & nCL \leq t < nCL + APD \\ V_0 & nCL + APD \leq t < (n+1)CL \end{cases} \quad (\text{éq. 17})$$

où  $V_0 = -75$  mV,  $APD = 200$  ms et  $V_{\max} = 10$  mV.

Sous ces conditions, l'éq. 2 et l'éq. 4 deviennent les équations fondamentales du modèle. De ce fait le jacobien est donné par:

$$J = \begin{pmatrix} 1 - m + uf & u \\ f(1 - I) & (1 - I) \end{pmatrix} \quad (\text{éq. 18})$$

Et les valeurs propres :

$$\lambda_{1,2} = \frac{2 - m + uf - I \pm \sqrt{4uf(1 - I) + (-m + uf + I)^2}}{2} \quad (\text{éq. 19})$$

où

$$m = Q \frac{\partial G(I_n)}{\partial I_n}; f = Q_1 \frac{\partial r(I_n)}{\partial I_n}; u = \frac{\partial H(c_{n+1}^p, DI_{n+1})}{\partial c_{n+1}^p}; I = \frac{\partial H_1(c_{n+1}^p, DI_{n+1})}{\partial c_{n+1}^p}$$

Dans les conditions physiologiques  $m$ ,  $u$ , et  $f$  sont toujours positifs, et ne peuvent pas être supérieurs à 1.

#### 2.3.4. Analyse de stabilité des points fixes

L'analyse de carte itérée proposée ici est basée sur l'étude de stabilité faite par (Chang et al., 2014). Cette analyse permet de comprendre comment la pente de libération du calcium par le SR noté  $m$ , la pente relative de libération du calcium noté  $f$ , le facteur de recapture du calcium par le SR noté  $u$  ainsi que le facteur de recapture relatif du calcium par le SR noté  $I$  régulent ensemble l'apparition des alternances dans le cycle calcique sous condition de fixation du PA dans nos cellules auriculaires humaines. Pour valider cette analyse, nous avons utilisé la méthode de fixation du PA décrit dans la section 2.3.3.2. Nos modèles ioniques de cellule auriculaire humaine ont été mis sous régime de fixation du PA à un CL donné jusqu'à atteinte du régime stationnaire. L'état des deux derniers battements a été enregistré pour ce CL. Ensuite, nous avons initialisé la cellule premièrement avec l'état du battement pair préenregistré. Nous avons par la suite perturbé le calcium stocké dans le SR en l'augmentant de +1 % de sa valeur initiale. Ensuite, nous avons stimulé la cellule au même CL. Par la suite, nous avons calculé les paramètres du modèle itéré pour les 10 battements suivants (comme étant les coefficients de régression linéaire du meilleur ajustement des données) ainsi que les valeurs propres données par l'éq. 19. Pour finir, nous avons initialisé la cellule avec l'état du battement impair et avons calculé les mêmes variables pour les 10 battements suivants, ainsi de suite jusqu'à obtenir 40 battements au total. Pour cette analyse, les CL étaient compris entre 750 ms et 200 ms.

### 2.3.5. Calcul des paramètres du modèle itéré

Les concentrations de calcium libre dans les différents compartiments ainsi que les flux de calcium à travers ces compartiments sont explicites dans le modèle ionique du cardiomyocyte auriculaire humain utilisé. Alors le calcium libéré ( $R_n$ ), et capturé par le SR ( $U_n$ ) pendant le n-ième battement a été calculé suivant la formulation de Shiferaw et al. (2003) et était donné par :

$$\begin{aligned} R_n &= \int_{t_n}^{t_{n+1}} \beta_{sr} J_{SR\text{Carel}}(t) dt \\ U_n &= \int_{t_n}^{t_{n+1}} \beta_{sr} J_{serca}(t) dt \end{aligned} \quad (\text{éq. 20})$$

où  $J_{SR\text{Carel}}$ ,  $J_{serca}$ ,  $\beta_{sr}$  sont définis dans le modèle ionique.  $t_n$  est le temps du début du battement n,  $t_{n+1}$  est le temps de la fin du même battement.  $m$ ,  $u$ ,  $f$ ,  $l$  ont été calculés comme les pentes de régression linéaire des données.

## Chapitre 3 — Résultats

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats de nos expériences et analyses, y compris les figures et les graphiques pertinents. Les résultats ont été obtenus à partir de l'analyse des données collectées sur les modèles ioniques des différents types de cellules et tissus auriculaires humains contrôlés, et contenant le remodelage de la FAc.

### 3.1. Alternances dans les tissus et cellules

La Figure 6 présente les moyennes des alternances de l'APD et calciques normalisées obtenues en stimulant le modèle du tissu auriculaire gauche humain contenant le remodelage de la FAc.  $\Delta AMN$  et  $\Delta Ca_i MN$  ont été calculés comme expliqué dans la section 2.2.3. Ces alternances étaient considérées comme significatives lorsque  $\Delta AMN$  ou  $\Delta Ca_i MN$  étaient supérieures ou égales à 0.05. Dans la Figure 6, les paramètres ont été ajustés individuellement entre 30% et 200% de leurs valeurs dans le modèle de base du tissu auriculaire humain contenant le remodelage de la FAc. Ce modèle de base a été nommé modèle FAc dans la suite de ce projet. Les périodes de stimulation étaient comprises entre 700 ms et 350 ms avec un décrement de -50 ms. La Figure 6, montrent que, les alternances d'APD et de  $Ca_i$  significatives sont apparues aux longues CL comme observé expérimentalement (Narayan et al., 2011) seulement lorsque le paramètre  $k_{Ca}$  a été diminué. Les résultats obtenus sur l'analyse de sensibilité des alternances aux changements des paramètres dans le modèle du tissu auriculaire droit ainsi que dans les modèles des cellules auriculaires gauche et droite étaient similaires à celles présentées sur la Figure 6. La diminution du reste des paramètres n'a pas eu assez d'impact dans l'apparition des alternances à ces CL. Les résultats de la Figure 6, nous ont permis de valider que les changements de  $k_{Ca}$  peuvent reproduire les alternances observées chez les patients atteints de la FA comme dans Chang et al. (2014).

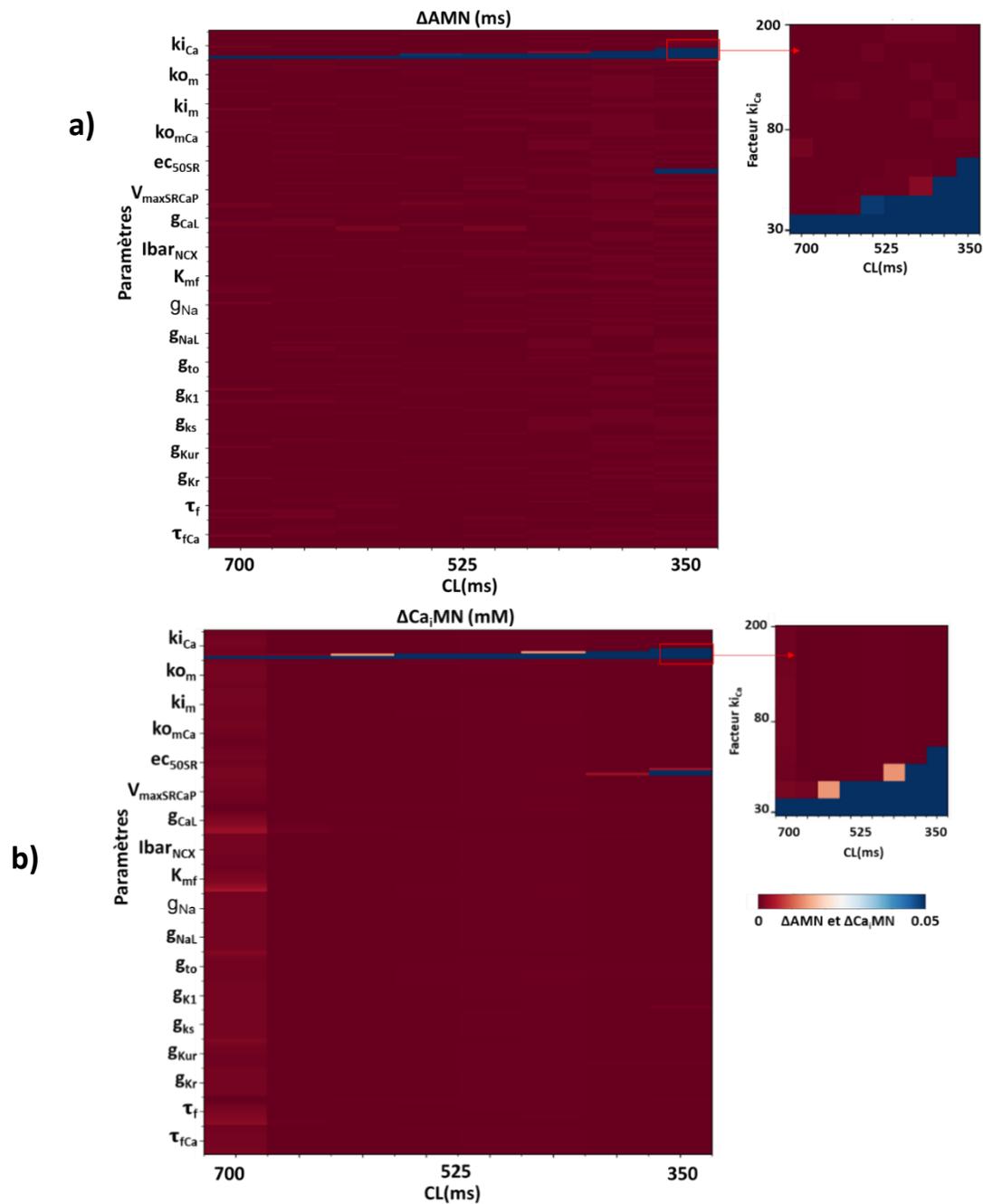


Figure 6.– Sensibilité des alternances aux changements des paramètres du modèle du tissu auriculaire humain gauche contenant le remodelage de la FAC. L'échelle de couleur représente le rapport des alternances normalisé variant du rouge (0: aucune alternance) à bleu (0.05: présence d'alternance significatives). a) Moyenne des alternances de la durée du potentiel d'action normalisé (AMN) avec un zoom sur l'ajustement de  $k_{iCa}$  entre 30% et 200% de sa valeur de base dans le modèle FAC. b) Moyenne des alternances  $Ca_i$  ( $Ca_{iMN}$ ) normalisée avec un zoom sur l'ajustement de  $k_{iCa}$ .

Lorsque  $k_{iCa}$  a diminué de 50% de sa valeur de base, les caractéristiques des alternances obtenues dans le tissu étaient en accord avec celles observées sur les données cliniques des patients avec la FA chronique. Dans les données cliniques, les alternances étaient apparues à un CL moyen de  $411 \pm 94$  ms, avec une amplitude des alternances APD de  $24 \pm 13$  ms et une moyenne des APD de  $223 \pm 51$  ms (Narayan et al., 2011). En revanche, lorsque nous avons réduit  $k_{iCa}$  de 50%, les alternances ont débuté à un CL de 400 ms, avec une amplitude moyenne de 27 ms et une moyenne des APD de 211 ms dans le tissu de l'oreillette droite. Les résultats dans le tissu de l'oreillette gauche correspondaient à une amplitude de 27.62 ms et une moyenne des APD de 191 ms. Nous avons nommé notre modèle contenant le remodelage de la FAc avec une réduction de  $k_{iCa}$  de 50%, le modèle  $FAc_{0.5}$ .

Au regard de ce qui précède, le modèle  $FAc_{0.5}$  a été utilisé dans ce mémoire pour étudier les mécanismes sous-jacents à l'apparition des alternances aux longues périodes de stimulation et le modèle FAc aux périodes courtes.

Les différences de dynamiques entre les modèles tissulaires et cellulaires contrôles, FAc et  $FAc_{0.5}$  sont présentées pour les CL compris entre 1350 ms et 130 ms dans le **Tableau 3**. Les différentes dynamiques ont été obtenues en suivant la méthode décrite dans la section 2.1. La diminution de  $k_{iCa}$  a permis l'apparition des alternances aux longues périodes de stimulation soit à 426 ms pour le modèle  $FAc_{0.5}$  vs 240 ms pour le modèle de base FAc (Figure 7). Dans la séquence de bifurcation du modèle contrôle, lorsque CL diminuait, le régime 2:2<sup>4</sup> n'est pas apparue. Le régime 1:1 était directement suivi d'une oscillation complexe qui est apparue à un CL de 248 ms contre 262 ms, respectivement dans la cellule et le tissu de l'oreillette gauche.

---

<sup>4</sup> n:m ; n est le nombre de stimulations et m le nombre de PA déclenché par n stimulation

**Tableau 3.**– Caractéristiques de la dynamique des modèles ioniques des tissus et cellules auriculaires humaines contrôle et contenant le remodelage de fibrillation auriculaire chronique.

Caractéristiques de la dynamique mesurée au point d'enregistrement pour les 10 derniers battements tel que décrit dans la section 32	Cellule contrôle	Tissu contrôle	Cellule FAc	Tissu FAc	Cellule FAc <sub>0.5</sub>	Tissu FAc <sub>0.5</sub>
Alternances						
CL d'apparition des alternances, noté CL <sub>alt</sub> (ms)	-	-	244	240	426	427
Moyenne des APD au CL <sub>alt</sub> (ms)	-	-	156.56	161.56	183.56	188.56
Moyenne des alternances APD au CL <sub>alt</sub> (ms)	-	-	1.00	1.34	4.62	8.34
Moyenne de l'amplitude de Ca <sub>i</sub> au CL <sub>alt</sub> (μM)	-	-	0.07	0.07	0.09	0.10
Moyenne des alternances Ca <sub>i</sub> au CL <sub>alt</sub> (μM)	-	-	0.00215	0.00367	0.00940	0.02334
Oscillations complexes						
CL de début des oscillations complexes noté CL <sub>cplx</sub> (ms)	248	262	211	213	230	220
Moyenne des APD au CL <sub>cplx</sub> (ms)	196.00	186.11	149.89	149.24	157.56	149.28
Moyenne des alternances APD au CL <sub>cplx</sub> (ms)	23.00	3.875	47.50	31.97	83.25	37.60
Moyenne de l'amplitude de Ca <sub>i</sub> au CL <sub>cplx</sub> (μM)	0.31	0.29	0.08	0.09	0.10	0.13
Moyenne des alternances Ca <sub>i</sub> au CL <sub>cplx</sub> (μM)	0.33512	0.05	0.11584	0.09030	0.18312	0.17550

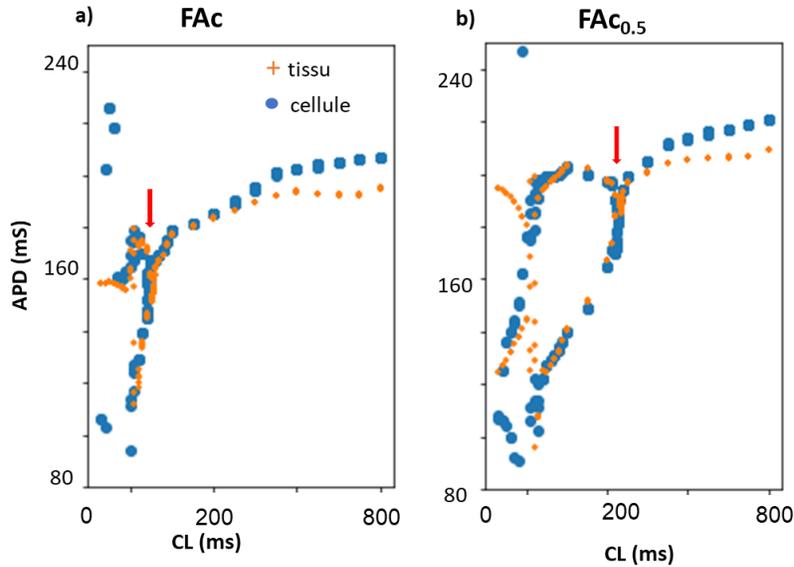


Figure 7.– Dynamiques des modèles ioniques montrant l'APD en régime stationnaire en fonction du CL. CL diminuait entre 1350 ms et 130 ms. a) Simulation numérique avec le modèle FAc. b) Simulation numérique avec le modèle FAc<sub>0.5</sub>. Simulation dans les tissus (+), dans les cellules (o). Les flèches rouges indiquent la position de la perte du rythme 1:1.

### 3.2. Instabilités dues aux cycles membranaires et calciques

Les alternances d'APD et de  $Ca_i$  dans nos modèles cellulaires et tissulaires étaient remarquablement similaires aux CL de début des alternances (Figure 7). Par conséquent, nous avons choisi d'utiliser des simulations cellulaires pour identifier les facteurs dynamiques sous-jacents aux alternances dans nos modèles. Pour ce faire, nous avons fixé nos variables d'intérêt une par une, suivant la procédure décrite en détail sur la page 35. Les variables du modèle ionique d'intérêt ont été jugées cruciales pour l'apparition des alternances si elles provoquaient une diminution de plus de 99% des alternances d'APD et de  $Ca_i$  pour leur fixation à la fois à la forme des battements courts et longs.

Pour le modèle FAc<sub>0.5</sub>, la Figure 8A et la Figure 9 montrent que les alternances de  $Ca_i$  ne sont pas causées par le cycle membranaire, mais plutôt par l'instabilité du calcium du réticulum sarcoplasmique. Lorsque  $Ca_i$  était maintenu fixé au CL de début des alternances (CL= 400 ms) les alternances APD ont augmenté de +59.06% pour le battement court et +80.09% pour le

battement long. Le voltage membranaire compte à lui a réduit les alternances  $Ca_i$  de -93.59% pour le battement court et -0.62% pour le battement long. Cependant, lorsque le calcium stocké dans le SR ( $Ca_{SR}$ ) était maintenu fixé, selon les formes des battements court et long, les alternances d'APD et de  $Ca_i$  ont été éliminées de plus de 99% par rapport à leur valeur de base dans le modèle. Ce résultat suggère que l'instabilité du calcium du SR est à l'origine des alternances dans nos modèles  $FAC_{0.5}$ . En outre, d'autres variables liées à la relâche du calcium par le SR, telles que le taux d'inactivation des récepteurs RyR ( $RyR_i$ ), le flux de libération de calcium par le SR ( $J_{SR\text{rel}}$ ), le taux d'ouverture des canaux RyR ( $RyR_o$ ) étaient également importantes dans l'apparition des alternances au CL de genèse des alternances vu que leur fixation a permis une élimination complète des alternances dans le système (Figure 9) . En ce qui concerne les autres composants du modèle ionique, certaines variables telles que le calcium du compartiment sub-sarcolemme ( $Ca_{sl}$ ), bien qu'ils réduisaient les alternances, mais ne les éliminaient pas complètement (-99% de la valeur de base). Dans ces deux cas, les variables étaient fixées à leur forme de battement court ou long. Certaines variables lorsque fixées, dont les résultats se trouvent à la Figure 9 et la Figure 10, ont plutôt mené à une augmentation des alternances à plus de 100% (barre aux contours noirs). Ces résultats nous ont permis de valider que, pour le modèle  $FAC_{0.5}$ , ce sont les instabilités liées à la relâche et à la recapture du calcium par le SR qui gouvernaient majoritairement les alternances (Chang et al., 2014).

Pour le modèle  $FAC$ , la Figure 8B et la Figure 10 montrent que lorsque le voltage membranaire ( $V_m$ ) ainsi que le calcium jonctionnel ( $Ca_j$ ) ont été fixés au CL de début des alternances (CL= 240 ms), les alternances ont été éliminées complètement. D'autre part certaines variables qui participent à la formation du PA telles que la variable d'activation dépendante du voltage membranaire du courant calcique de type L, ainsi que certaines variables liées au SR, telles que le taux d'inactivation des récepteurs RyR, le taux d'ouverture des canaux RyR, ont permis d'éliminer complètement les alternances. Au regard de ce qui précède, les alternances observées dans le modèle  $FAC$  étaient donc probablement gouvernées par une interaction complexe entre le système membranaire et calcique. Vu que dans les modèles  $FAC$  et  $FAC_{0.5}$ , un long APD correspondait à une large amplitude de  $Ca_i$  lors de la relâche du SR, alors le couplage  $V_m \rightarrow Ca_i$  était positif.

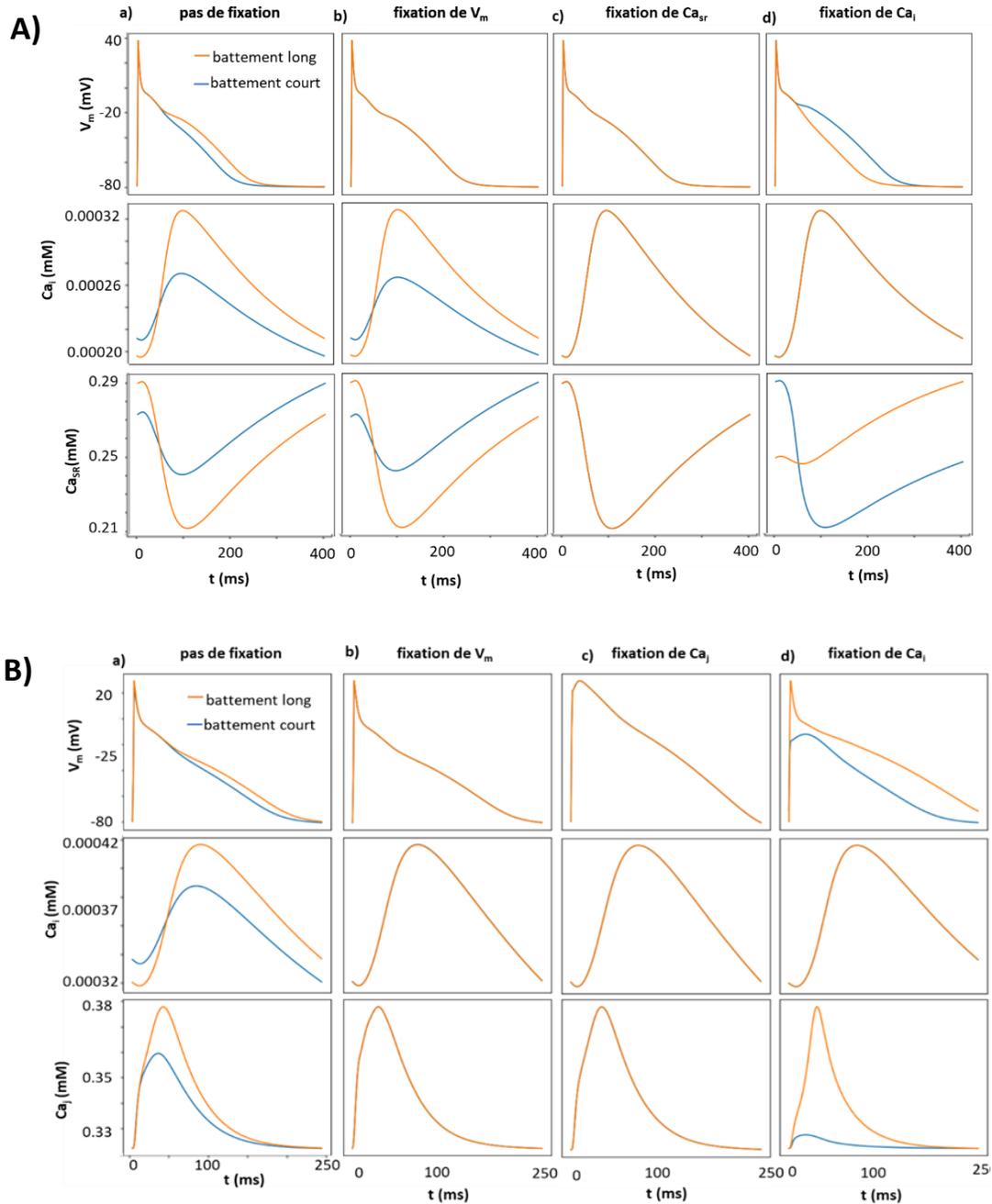


Figure 8.— Exemple de résultats obtenus lors de la fixation de  $V_m$  ainsi que des concentrations de calcium libre dans les différents compartiments à leur forme de battement long pour les modèles cellulaires. A) Modèle  $FAC_{0.5}$  à  $CL = 400$  ms. B) Modèle  $FAC$  à  $CL = 240$  ms. Dans tous les cas, la première ligne montre les traces du voltage membranaire  $V_m$ , la deuxième les traces du calcium cytoplasmique  $Ca_i$  et la troisième les traces du calcium jonctionnel  $Ca_j$ . a) Pas de fixation de variables, les alternances sont les alternances de base. b) Fixation de  $V_m$ . c) Fixation de  $Ca_j$ . d) Fixation de  $Ca_i$ .

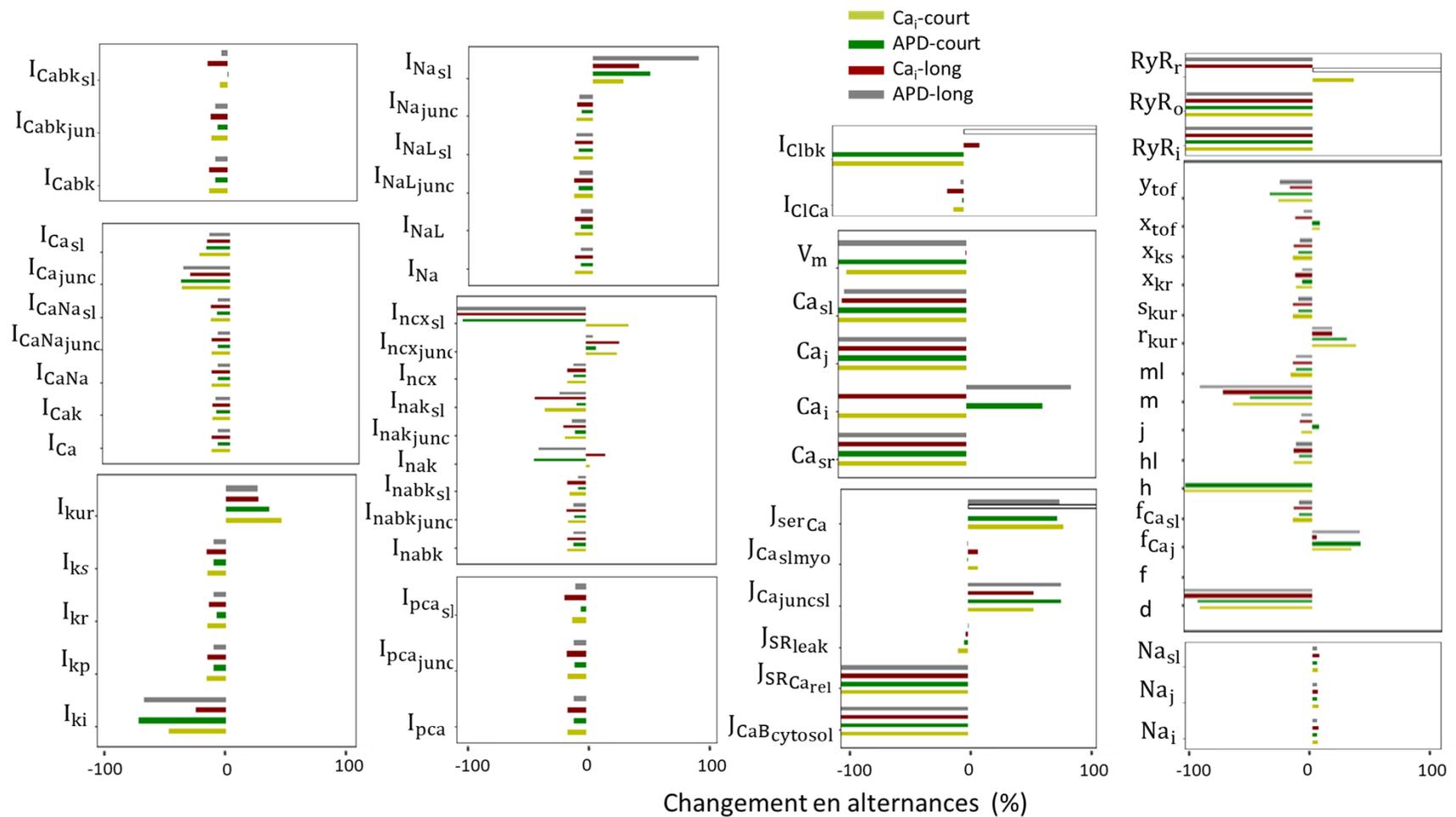


Figure 9.– Résultats obtenus lors de la fixation des variables du modèle ionique d'intérêt à leur forme de battement court et long pour le modèle cellulaire  $FAC_{0.5}$  à  $CL = 400$  ms. Les variations des alternances d'APD et de  $Ca_i$  ont été présentées sous forme de diagrammes à barres allant de -100% à +100%.

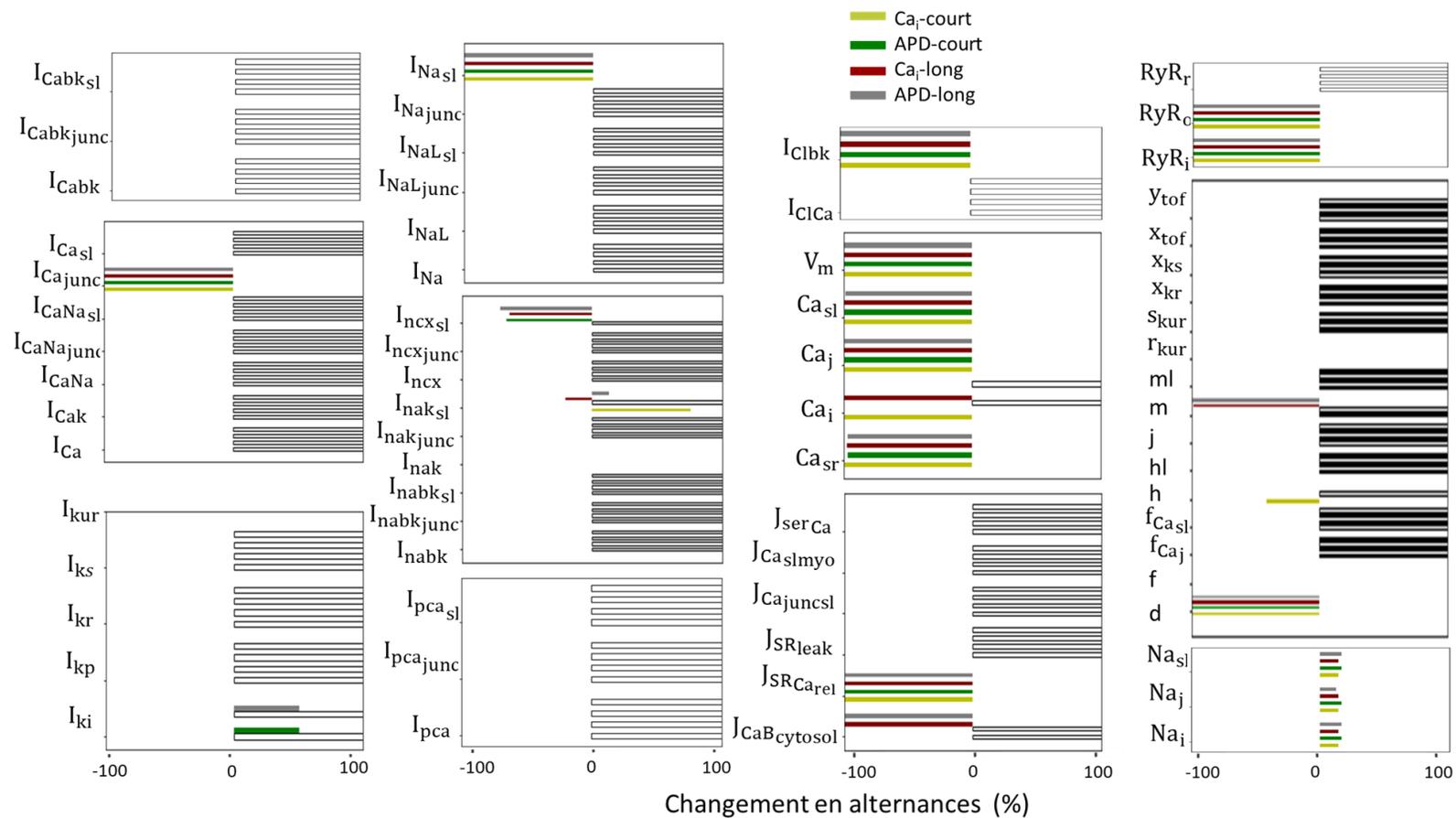


Figure 10.– Résultats obtenus lors de la fixation des variables du modèle ionique d'intérêt à leur forme de battement court et long pour le modèle cellulaire FAc à CL= 240 ms. Les variations des alternances d'APD et de  $Ca_i$  ont été présentées sous forme de diagrammes à barres allant de -100% à + 100%. Les barres aux contours noirs signifient que les alternances ont augmenté de plus de 100%.

### 3.3. Types d'alternances

Nous avons voulu comprendre si les alternances dans le tissu pour les modèles FAc et FAc<sub>0.5</sub> étaient concordantes ou discordantes. Puisque la longueur de notre tissu était plus grande que les autres dimensions (30 mm × 0.3 mm), de plus notre stimulation a été appliquée sur toute la largeur, le tissu a été désigné par le câble pour étudier la propagation du signal le long du tissu dans la suite de ce travail. La Figure 12a montre que les alternances dans le tissu FAc<sub>0.5</sub> étaient spatialement concordantes lorsque stimulé à des CL inférieures au CL où la réponse 1:1 (CL=400 ms, 350 ms, 240 ms) disparaissait. Dans le modèle tissulaire FAc, les alternances ont duré 30 ms et elles étaient spatialement discordantes avec des amplitudes des alternances de plus en plus croissantes (la Figure 11 et la Figure 12b). Dans les deux cas, les pics de Ca<sub>i</sub> larges correspondaient aux longs APD tout au long du tissu ce qui suggérait un couplage positif Ca<sub>i</sub> → V<sub>m</sub>.

Dans Figure 12a, la moyenne des alternances d'APD normalisée pour les 10 derniers battements était restée presque constante pour les périodes de stimulations pour lesquelles les alternances sont apparues le long du tissu indiquant que, dans le tissu FAc<sub>0.5</sub>, un battement long est resté long et un battement court est resté court. Cependant, sur la Figure 12b, la variation et le passage par zéro de la valeur de la moyenne des alternances d'APD normalisée pour les 10 derniers battements aux périodes de stimulation pour lesquelles les alternances sont apparues dans le modèle FAc indique l'existence des alternances spatialement discordantes pour ces périodes.

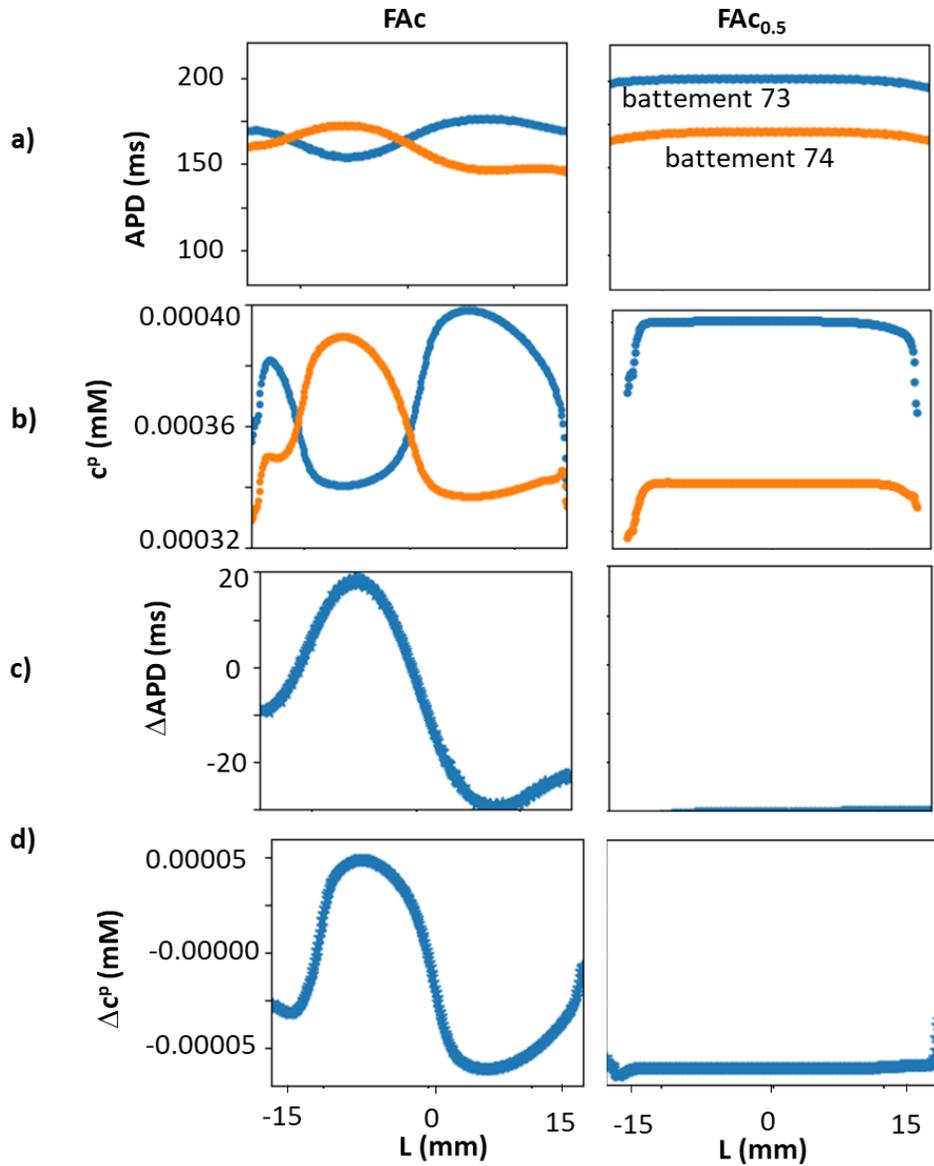


Figure 11.– Alternances spatiales dans le câble homogène de 30 mm contenant le remodelage FAC et  $FAC_{0.5}$ . Le modèle FAC (à gauche), a été stimulé à  $CL= 240$  ms et le modèle  $FAC_{0.5}$  (à droite) à 400 ms pendant 74 battements. Les panels montrent l'évolution des différentes variables le long du câble pour les deux derniers battements. a) APD. b) Pic de calcium  $c^P$ . c) Alternances d'APD d) Alternances du calcium pic  $\Delta c^P$ .

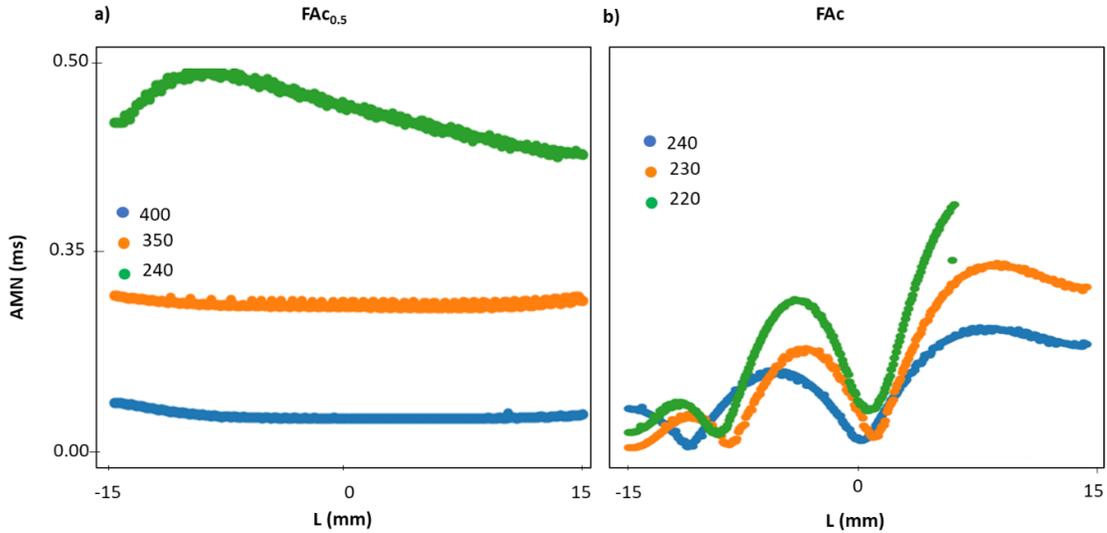


Figure 12.– Moyenne des alternances de la durée du potentiel d'action normalisée (AMN) le long du câble de 30 mm. a) Le tissu contenant le remodelage  $FAC_{0.5}$  a été stimulé à CL= 400 ms (bleue), 350 ms (orange) et 240 ms (vert). b) Le tissu avec le remodelage FAC a été stimulé à CL= 240 ms (bleue), 230 ms (orange) et 220 ms (vert). Dans le panneau b, la courbe verte s'arrête avec la fin du tissu parce que y'a eu un bloc de conduction à CL= 220 ms.

### 3.3.1. Instabilités dues à la vitesse de conduction

Selon Watanabe et al (Watanabe et al., 2001), les alternances discordantes peuvent se former par des moyens purement dynamiques dans un câble stimulé périodiquement à une extrémité, lorsque les intervalles diastoliques obtenus se trouvent dans l'intervalle où la courbe de restitution de la vitesse de conduction (CV) est abrupte. Dans ce cas, les nœuds se déplacent vers le site de stimulation en réponse à une diminution du CL. Ainsi nous avons examiné le lien entre la position des nœuds et le CL dans le cas du modèle FAC dans le tissu puisque les alternances étaient spatialement discordantes dans ce modèle. À la Figure 13, on constate que lorsque CL diminuait, les nœuds étaient quasi-stationnaires pour les CL où les alternances sont apparues. Puisque les nœuds ne migraient pas vers le site de stimulation, il semble que le mécanisme de formation des alternances discordantes par la restitution de CV peut être exclu pour le modèle FAC. Cependant, une analyse plus approfondie sur l'impact de CV en fonction de DI devra être réalisée pour valider ce résultat.

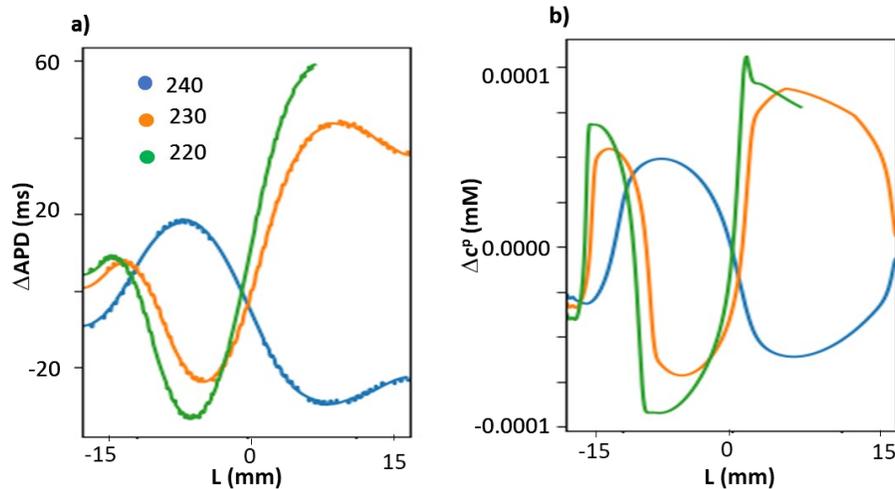


Figure 13.– Relation entre la diminution de la période de stimulation CL et la position des nœuds dans le câble contenant le remodelage de la FAC. CL= 240 ms (bleue), 230 ms (orange) et 220 ms (vert). Ces CL ont été choisis car ce sont les CL ouu les alternances sont apparues dans ce modèle a) Alternances APD, b) Alternances du pic de calcium.

### 3.3.2. Alternances spatialement discordantes en absence de la vitesse de conduction

Pour valider que la distribution de l'APD à travers le modèle de tissu contenant le remodelage  $FAC_{0.5}$  pouvait avoir comme solution les alternances spatialement discordantes, nous avons induit les alternances discordantes grâce aux mécanismes connus tels que l'hétérogénéité tissulaire dans le cycle calcique ainsi qu'en présence de la stimulation rapide dans le tissu homogène avec un prématuré suivant la méthode décrite dans la section 2.2.5. La Figure 14 montre l'évolution de l'amplitude des alternances d'APD entre deux battements successifs après 74 battements le long du tissu. Les zones de transitions de la couleur bleue à rouge ou vice versa indiquent l'existence des alternances spatialement discordantes. Dans les conditions de l'hétérogénéité de  $k_{Ca}$  dans le tissu, un ou plusieurs nœuds (zone de couleur blanche sur Figure 14) se sont formés à n'importe quel endroit du câble dépendamment des conditions initiales d'hétérogénéité. Les nœuds dérivait pour les premiers battements, mais finissaient par se stabiliser. La structure des hétérogénéités est donnée dans la légende de la Figure 14. Les endroits

où les hétérogénéités étaient introduites sont représentés sur la Figure 14 par des lignes noires. Dans le cas du battement prématuré (Figure 14c), les alternances initialement concordantes sont devenues discordantes, un seul nœud s'est formé et il était stable.

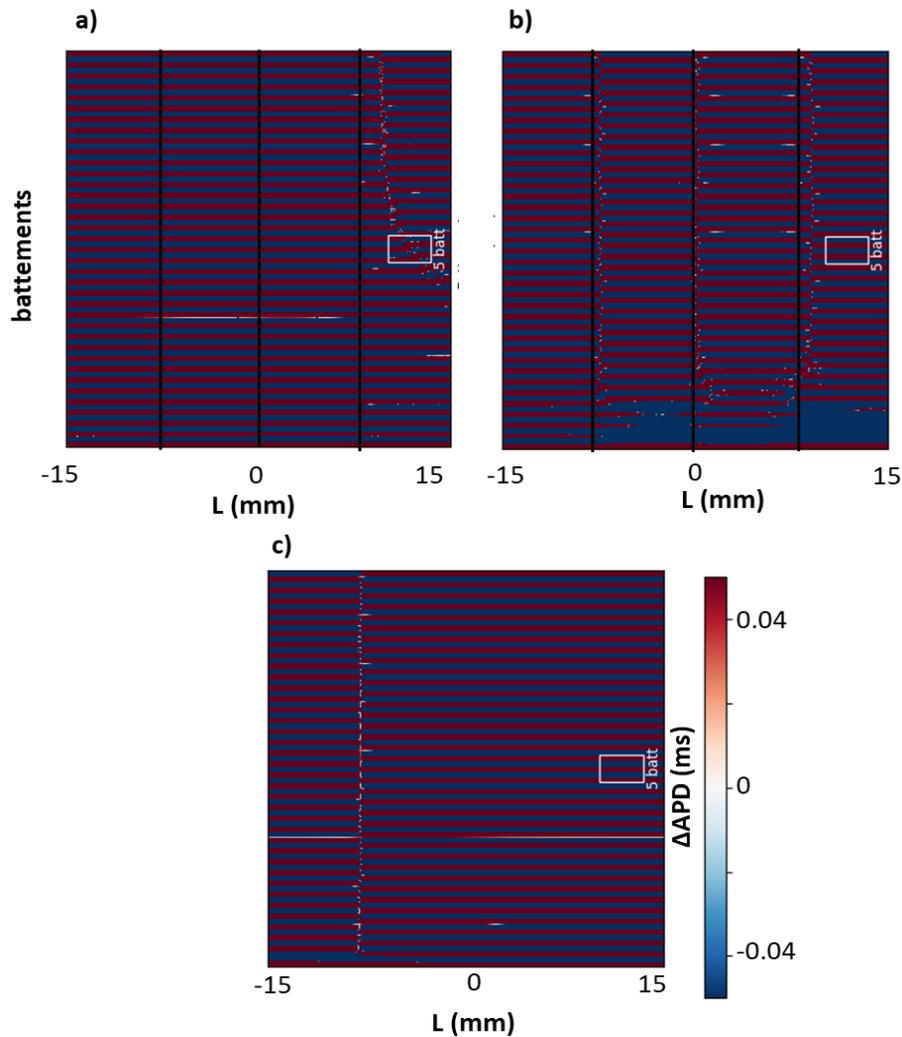


Figure 14.– Formation des alternances discordantes dans le modèle de câble de 30 mm contenant le remodelage de la  $FAc_{0.5}$ . Le câble a été stimulé à un  $CL=350$  ms pendant 74 battements pour les tissus hétérogènes. Les lignes noires désignent les endroits où sont introduites les hétérogénéités (lignes verticales noires). a) Le câble contenait une hétérogénéité de  $k_{Ca}$ , soit une succession de 0.5, 0.6, 0.5, 0.6 dans les valeurs initiales du facteur  $k_{Ca}$  avant la stimulation. b) Le câble contenait une hétérogénéité de  $k_{Ca}$ , soit une succession de 0.5, 0.3, 0.5, 0.3 dans les valeurs initiales du facteur  $k_{Ca}$  avant la stimulation. c) Le câble homogène a été stimulé à 400 ms pendant le premier battement, ensuite un prématuré est arrivé à un  $CL= 380$  ms pendant le deuxième battement et pour les 72 derniers battements le  $CL= 400$  ms.

### 3.4. Cartes itérées

#### 3.4.1. Modèle itéré avec couplage bidirectionnel

La Figure 15 présente les différentes variables dépendantes du modèle itéré avec couplage bidirectionnel provenant des données numériques du tissu auriculaire humain contenant le remodelage  $FAc_{0.5}$ . Ces variables ont été calculées selon la méthode décrite dans la section 2.3.2. Les fonctions utilisées pour approximer ces variables sur Matlab ont été calculées pour chaque modèle. Les onze (11) fonctions utilisées pour approximer les variables présentées sur la Figure 15 sont données par:

$$G(l_n) = l_n [1 - (1 - 0.14) / (1 + e^{\frac{l_n - 0.293}{0.0172}})];$$

$$Q(DI_n) = 1 - 0.7024 e^{-\frac{DI_n}{174.6}};$$

$$r(l_n) = 0.02479 l_n [1 - (1 - 0.0101) / (1 + e^{\frac{l_n - 0.2925}{0.01719}})];$$

$$Q_1(DI_n) = 1 + 0.5886 e^{-\frac{DI_n}{2.652}};$$

$$H(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) = S(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) + fU_{\min}(c_{n+1}^p);$$

$$fU_{\min}(c_{n+1}^p) = 0.2276 \left(1 - e^{-\frac{c_{n+1}^p}{0.009353}}\right) + 0.002981 \left(1 - e^{-\frac{c_{n+1}^p}{111.2}}\right) - 0.05317;$$

$$S(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) = 0.5225 \left[1 - \frac{1}{1 + e^{\frac{c_{n+1}^p - 0.002935}{0.00191}}}\right] \left[0.09743 \left(1 - e^{-\frac{DI_{n+1}}{242.9}}\right) + 0.5 \left(1 - e^{-\frac{DI_{n+1}}{3091}}\right)\right];$$

$$H_1(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) = S_1(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) + fu_{\min}(c_{n+1}^p);$$

$$fu_{\min}(c_{n+1}^p) = 0.002108 \left(e^{\frac{c_{n+1}^p}{0.008273}}\right) + 0.002003 \left(e^{\frac{c_{n+1}^p}{95.9}}\right) - 0.005257;$$

$$S_1(c_{n+1}^p, DI_{n+1}) = 0.004725 \left[1 - \frac{1}{1 + e^{\frac{c_{n+1}^p - 0.0052}{0.001886}}}\right] \left[0.8 \left(1 - e^{-\frac{DI_{n+1}}{289.6}}\right) + 0.5 \left(1 - e^{-\frac{DI_{n+1}}{90000}}\right)\right];$$

$$f(DI_n, R_{n+1}) = (224.8R_{n+1} + 192.4) \left(1 - e^{-\frac{DI_n}{398.5}}\right) \left(0.09344 + e^{-\frac{R_{n+1}}{1.49}}\right) + (32200R_{n+1}^2 + 151) \left(e^{-\frac{DI_n}{398.5}}\right) \left(e^{-\frac{R_{n+1}}{0.09653}} + 1.664 \times 10^{-8}\right)$$

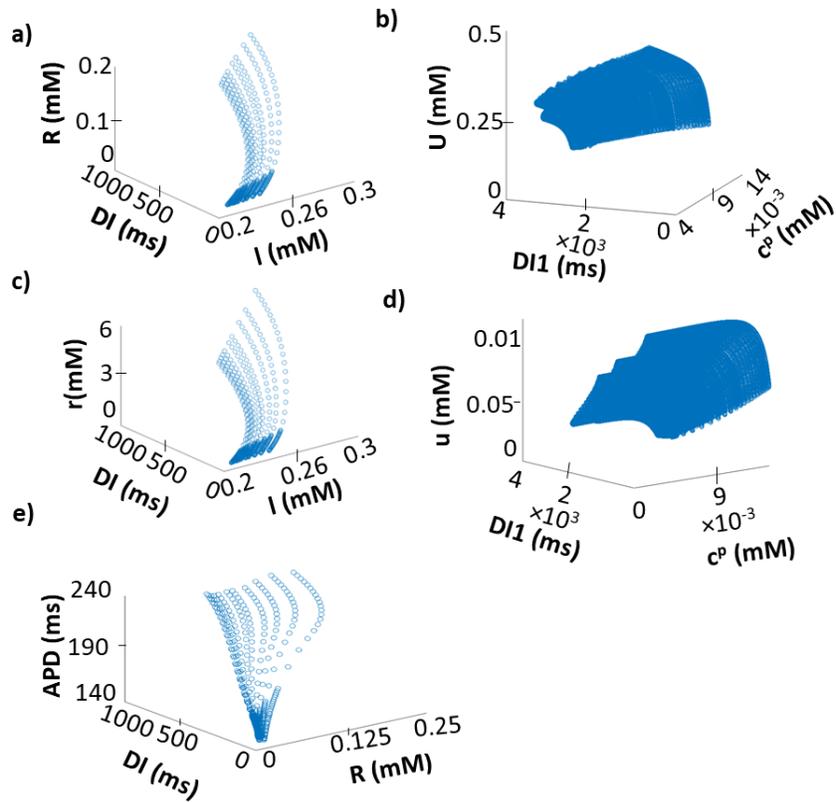


Figure 15.– Variables du modèle itéré avec couplage provenant des données numériques du tissu auriculaire humain contenant le remodelage  $FA_{C_{0.5}}$ . a) Calcium total libéré par le SR ( $R$ ) en fonction du calcium contenu dans le SR ( $I$ ) et de l'intervalle diastolique précédente ( $DI$ ). b) Calcium total recapturé par le SR ( $U$ ) en fonction du pic du calcium libre contenu dans le cytoplasme ( $c^p$ ) et de l'intervalle diastolique actuel ( $DI1$ ). c) Amplitude du calcium contenu dans le cytoplasme ( $r$ ) lié à la libération en fonction de  $I$  et  $DI$ . d) Amplitude du calcium contenu dans le cytoplasme lié à la chute du calcium ( $u$ ) en fonction de  $c^p$  et  $DI1$ . e) L'APD en fonction de  $R$  et  $DI$ .

Les diagrammes de bifurcation des modèles itérés avec couplage bidirectionnel montrant la dynamique des tissus auriculaires contenant le remodelage  $FA_{C_{0.5}}$  et  $FA_C$  obtenus en itérant l'éq. 12 ( Figure 16) a pu reproduire le rythme 1:1, ainsi que les alternances dans le modèle  $FA_{C_{0.5}}$ . Les rythmes 1:1 et 2:1 ont été reproduits dans le modèle  $FA_C$ . Cependant, dans tous les cas, les rythmes complexes n'ont pas été reproduits lorsque la période de stimulation diminuait.

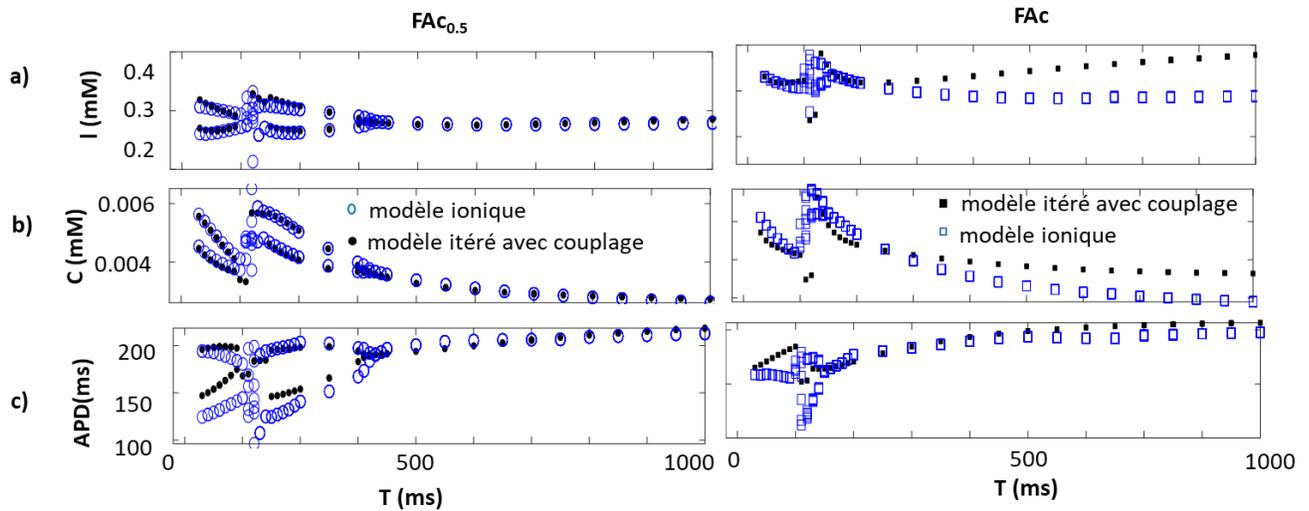


Figure 16.– Diagramme de bifurcation en fonction de la période de stimulation du modèle itéré avec couplage bidirectionnel montrant la dynamique du tissu auriculaire contenant le remodelage FAC (à droite) et  $FAC_{0.5}$  (à gauche). a) Calcium contenu dans le SR en fonction de la période de stimulation  $T$ . Modèle itéré (cercles ou carrés remplis), modèle du PA (cercles ou carrés ouverts). b) Calcium diastolique contenu dans le cytoplasme en fonction de la période de stimulation  $T$ . c) APD en fonction de la période de stimulation  $T$ . Les diagrammes sont obtenus en itérant l'éq. 12.

### 3.4.2. Dynamique due à la restitution APD

La fixation des variables du modèle  $FAC_{0.5}$  nous a permis de dire que les alternances dans les cellules auriculaires humaines contenant le remodelage de  $FAC_{0.5}$  étaient majoritairement dues au cycle calcique et dans les cellules contenant le remodelage de FAC, les alternances étaient probablement dues à une interaction complexe entre les deux cycles. Pour valider si les sous-systèmes membranaire et calcique ne présentaient pas les alternances individuellement, nous avons présenté notamment sur la Figure 17 et la Figure 18 les dynamiques liées uniquement à la restitution de l'APD respectivement pour les modèles  $FAC_{0.5}$  et FAC. Pour les deux cas, la valeur absolue des pentes de la courbe de restitution étaient inférieures à 1 (Figure 17b et la Figure 18b), donc la restitution de l'APD ne peut pas induire les instabilités. En effet, les diagrammes de bifurcations obtenus en itérant l'éq. 9 (Figure 17c et la Figure 18c) ont pu reproduire

uniquement les rythmes 1:1 en diminuant la période de stimulation. Les alternances ainsi que les rythmes complexes n'ont pas été reproduits lorsque la période de stimulation diminuait.

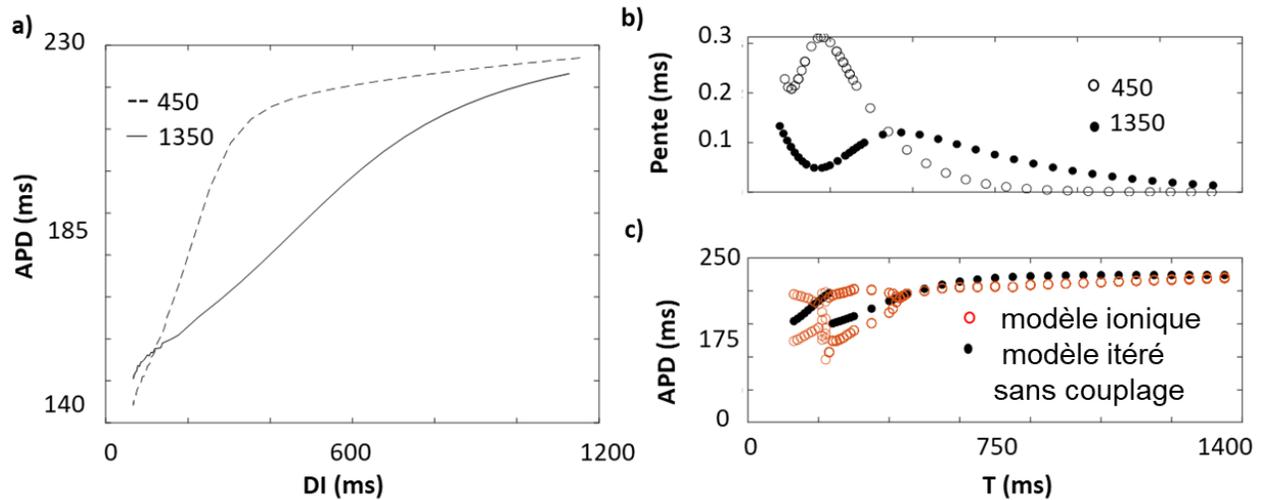


Figure 17.– Dynamique due à la restitution APD pour le modèle de tissu auriculaire FA<sub>0.5</sub>. Ces courbes sont obtenues en appliquant le protocole de stimulation S1S2.  $s_1 = 450$  (ligne en pointillés), et  $s_1 = 1350$  (ligne continue). a) Les courbes de restitution montrant la dépendance de l'APD au DI précédent. b) Les pentes de la courbe de restitution pour  $s_1 = 450$  (cercles ouverts),  $s_1 = 1350$  (cercles remplis). c) Diagramme de bifurcation qui montre l'APD en fonction de la période de stimulation T. Diagramme obtenu en itérant l'éq. 9, pour la courbe de restitution avec la pente la plus raide soit  $s_1 = 450$  (cercles remplis), diagramme du modèle FA<sub>0.5</sub> (cercles ouverts).

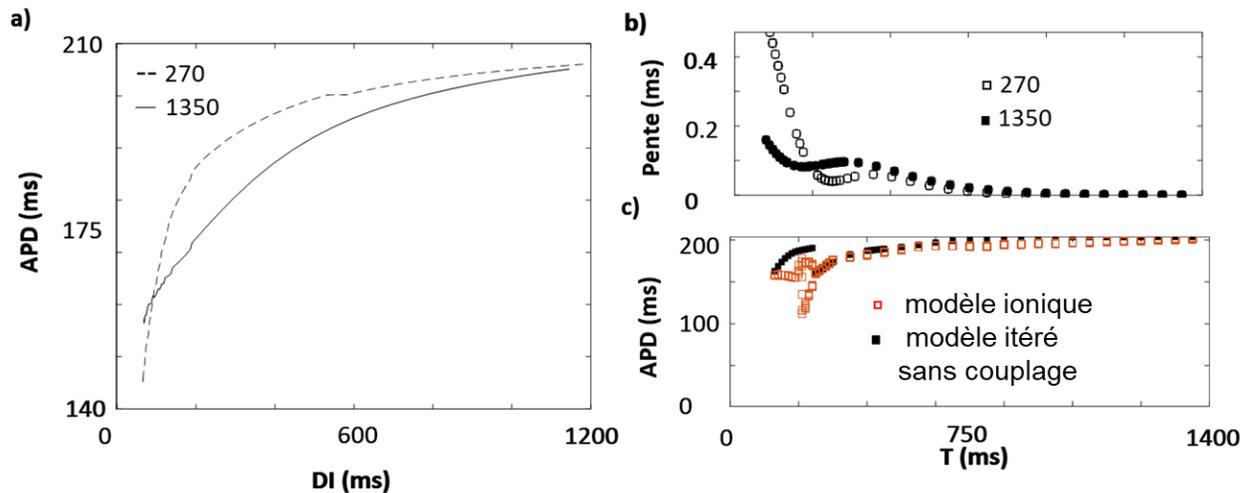


Figure 18.– Dynamique due à la restitution APD pour le modèle de tissu auriculaire FAC. Ces courbes sont obtenues en appliquant le protocole de stimulation S1S2. S1=270 (ligne en pointillés), et S1= 1350 (ligne continue). a) Les courbes de restitution montrant la dépendance de l'APD au DI précédent. b) Les pentes de la courbe de restitution pour S1=270 (carrés ouverts), S1=1350 (carrés remplis). c) Diagramme de bifurcation qui montre l'APD en fonction de la période de stimulation T. Diagramme obtenu en itérant l'éq. 9, pour la courbe de restitution avec la pente la plus raide soit S1=279 (carrés noirs remplis), diagramme du modèle FAC (carrés rouges ouverts).

### 3.4.3. Dynamique sous régime de fixation du PA

Pour étudier uniquement la dynamique liée au cycle calcique, nous avons fixé le PA à une forme d'onde triangulaire et avons perturbé la concentration du calcium contenu dans le SR de +1% comme expliqué dans la section 2.3.4. Sur la Figure 19, bien que la concentration du calcium contenu dans le modèle cellulaire FAC était supérieure à celle du modèle cellulaire FAC<sub>0.5</sub>, la pente de libération du calcium par le SR dans le modèle FAC<sub>0.5</sub> était supérieure à celle du modèle FAC soit 2.96 vs 1.64. Cela est probablement occasionné par le taux élevé d'ouverture des RyR observé sur la Figure 19b dans le modèle FAC<sub>0.5</sub>.

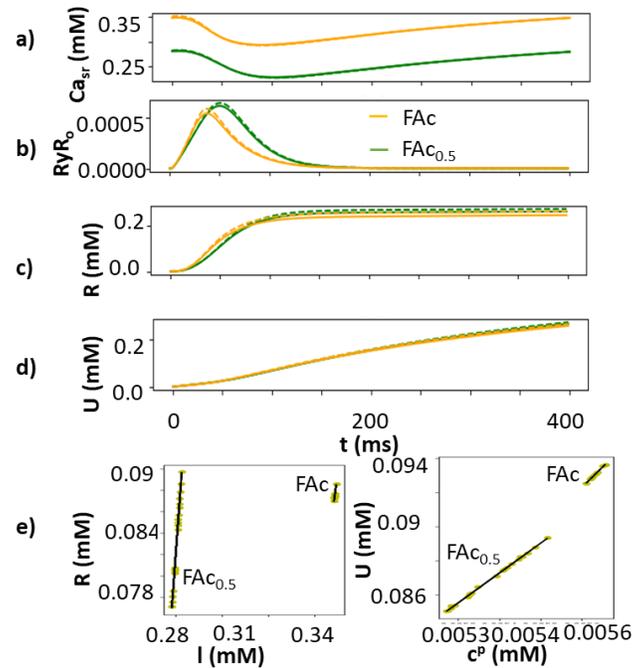


Figure 19.– Effet de la perturbation du calcium sarcoplasmique après atteinte du régime stationnaire sous condition de fixation du potentiel d’action. Pour tous les panneaux, la stimulation a été appliquée à un CL= 400 ms. Une perturbation (lignes en pointillés) de +1% sur la valeur de base (lignes continues) de la concentration du calcium contenu dans le réticulum sarcoplasmique a été appliquée. a) Trace du calcium sarcoplasmique pour les modèles cellulaires  $FAC_{0.5}$  (vert) et  $FAC$  (orange). b) Trace du taux d’ouverture des RyR. c) Trace du calcium total libéré par le SR. d) Trace du calcium total recapturé par le SR. e) Calcium total libéré par le SR ( $R$ ) en fonction du calcium libre contenu dans le SR ( $I$ ) (à gauche). Calcium total recapturé par le SR ( $U$ ) en fonction du pic du calcium libre contenu dans le cytoplasme ( $c^p$ ) (à droite).

La Figure 20 montre l’analyse de stabilité effectuée dans le modèle itéré purement calcique. Elle explique comment la libération et la recapture du calcium par le SR régulent ensemble les instabilités dans le cycle calcique. Les détails sur comment ont été calculés ces paramètres sont décrits dans la section 2.3.4. On observe que les alternances de  $Ca_i$  dans le modèle cellulaire  $FAC_{0.5}$  étaient régulées par la libération et la recapture de calcium par le réticulum sarcoplasmique. En effet, sur la Figure 20, dans le modèle  $FAC_{0.5}$ , la perte de stabilité a été occasionnée par une augmentation de la pente de libération et une diminution de la pente de recapture du calcium par le SR (les points fixes instables sont en rouge sur la Figure 20) lorsque CL diminuait. Cette

analyse indique que dans le modèle itéré  $FAC_{0.5}$  purement calcique, les alternances sont apparues autour de  $CL = 390$  ms. Cependant, dans le modèle  $FAC$ , la valeur absolue d'aucune des valeurs propres de l'éq. 19 n'était supérieur ou égal à 1 par conséquent, les points fixes sont restés stables, indiquant que les alternances ne venaient pas du cycle calcique dans ce cas.

Cette approche de linéarisation se fait autour d'un point fixe et permettait une analyse de stabilité précise seulement près de ce point fixe. Néanmoins, cela nous a permis de comprendre pourquoi notre modèle itéré avec couplage n'a pas pu reproduire la perte de stabilité du régime 1:1 liée à l'apparition des alternances dans le cas du modèle  $FAC$ . Puisque selon nos critères de stabilité, dans le modèle  $FAC$ , les points fixes n'ont pas perdu leur stabilité suite aux perturbations lorsque la dynamique ne dépendait que de la restitution APD ou que du cycle calcique.

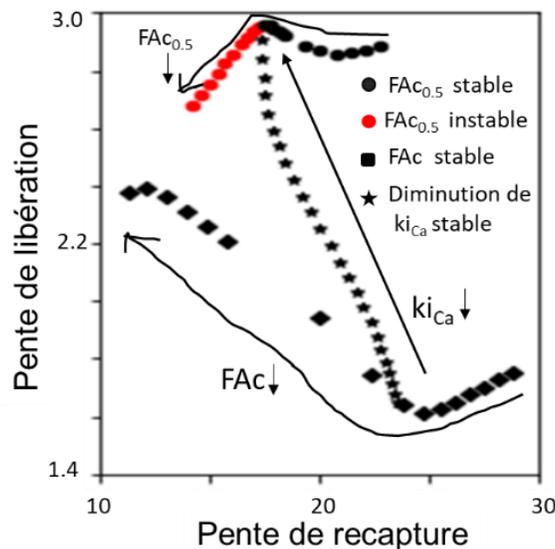


Figure 20.– Carte itérée sous régime de fixation du PA montrant comment la pente de libération et le facteur de recapture du calcium par le SR régulent ensemble les instabilités du cycle calcique. La pente de libération du calcium par le SR en fonction de la pente de recapture du calcium par le SR dans les modèles cellulaires  $FAC_{0.5}$  et  $FAC$ . Les  $CL$  de stimulation allaient de 300 à 750 ms pour le modèle  $FAC_{0.5}$  et de 200 à 750 ms pour le modèles  $FAC$ . Les flèches devant  $FAC_{0.5}$  et  $FAC$  indiquent la direction de diminution du  $CL$  dans chacun des cas. Le modèle  $FAC$  a été modifié en diminuant  $k_{iCa}$  entre 100% et 50% de sa valeur de base à  $CL = 390$  ms, la flèche devant  $k_{iCa}$  indique la direction de sa diminution. La couleur rouge signifie le point était instable.

## Chapitre 4 — Discussion

Dans ce chapitre, nous examinons les résultats obtenus dans ce travail au vu de la littérature existante. De plus, nous discutons les implications de nos résultats pour la compréhension des mécanismes cellulaires et tissulaires des alternances qui conduisent à la FA ainsi que des limites et spécificités de notre modèle itéré avec couplage bidirectionnel. Enfin, nous formulons des conclusions et des recommandations pour des travaux futurs.

### 4.1. Mécanismes d'altération des Récepteurs ryanodines pendant la FA

La réduction de  $k_{iCa}$  de sa valeur initiale nous a permis de reproduire les alternances d'APD et de  $Ca_i$  aux longues périodes de stimulation (Figure 6). En effet, la constante de vitesse d'inactivation des RyR,  $k_{iCa}$  mesure la vitesse à laquelle les récepteurs ryanodines s'inactivent indépendamment du calcium stocké dans le SR. L'inactivation des RyR se produit en réponse à la fixation du calcium intracellulaire aux sites de liaison des récepteurs RyR. Cette inactivation contribue à la fin de l'événement de libération du calcium par le SR et donc, à la régulation de la pente de libération. Sur les dix-huit (18) paramètres testés, dans notre analyse de sensibilité des alternances aux paramètres, nous avons trouvé que seule la diminution du paramètre  $k_{iCa}$  de 50% a permis de reproduire les caractéristiques des alternances observées expérimentalement chez des patients atteints de la FA chronique (Figure 6). Chang et al. (2014) ont été les premiers à identifier la réduction de  $k_{iCa}$  comme un mécanisme potentiel sous-jacent les alternances aux longues périodes de stimulations chez les patients atteints de la FA chronique.

La diminution de  $k_{iCa}$  a permis une augmentation du taux d'ouverture des RyR comme le montre la Figure 19. En effet, le récepteur RyR est principalement dans un état fermé au début d'un cycle de libération de calcium. L'état du RyR dépend du calcium contenu dans le SR qui influence notamment la liaison du calcium aux sites d'activation et d'inactivation du RyR dans le cytoplasme. Une diminution de la constante de vitesse de liaison au site d'inactivation du RyR ( $k_{iCa}$ ) a tendance à augmenter le taux d'ouverture du RyR. L'augmentation de ce taux lors de la FA a été confirmée par plusieurs études (Beavers et al., 2013; Voigt et al., 2014). Ces études

suggèrent que cette augmentation résulte majoritairement de la phosphorylation du RyR à la fois par le PKA et la CaMKII. En outre, il a aussi été démontré que la dissociation de la protéine FKBP-12.6<sup>5</sup> ainsi que des mutations qui entraînent la disparition de l'ARNm-106b-25 favoriseraient cette augmentation (Chiang et al., 2014; Li et al., 2012). À ces mécanismes d'altération des RyR peuvent donc s'ajouter la diminution de  $k_{Ca}$  comme le suggèrent nos résultats (Figure 6).

## **4.2. Calcium stocké dans le SR versus caractère réfractaire du RyR pendant les alternances gouvernées par $Ca_i$**

Les alternances sont apparues dans nos modèles  $FAC_{0.5}$  lorsque la pente de libération du calcium par le SR augmentait et que le facteur de recapture du calcium par le SR diminuait (Figure 20). La FAC a été documentée comme étant associée à un remodelage des récepteurs RyR qui favorise la libération de calcium par le SR. Aussi, pour que la libération de calcium se produise, un mécanisme est nécessaire pour maintenir le calcium contenu dans le réticulum sarcoplasmique au-dessus d'un certain seuil. Chez les cellules normales, cette tâche est remplie par la pompe SERCA. Pendant la FAC, bien que la libération de calcium par le SR se produit, le calcium contenu dans le SR ne change pratiquement pas (Voigt et al., 2012). Cependant, le mécanisme responsable du maintien du contenu de calcium du SR pendant la FAC est encore controversé. De plus, les niveaux de protéines et d'ARNm du SERCA pendant la FAC sont généralement similaires à la normale ou peuvent diminuer (Neef et al., 2010). Pour les modèles de cellules auriculaires humaines avec le remodelage  $FAC_{0.5}$ , les résultats suggèrent qu'une diminution de la pente de recapture du calcium par le SR est aussi nécessaire qu'une augmentation de la pente de libération pour que les alternances soient observées (Figure 20). D'autre part, les variations des concentrations de calcium libéré et recapturé par le SR occasionnent les fluctuations du calcium stocké dans le SR pendant les différents cycles cardiaques.

La fixation de la plupart des variables liées à la libération du calcium a permis l'élimination des alternances aux périodes de stimulation de genèse des alternances dans les modèles FAC et  $FAC_{0.5}$ . Autrement dit, pour pouvoir reproduire les alternances  $Ca_i$  observées précédant la FA dans nos

---

<sup>5</sup> Protéine FKBP-12.6 : stabilise les RyR dans leur état non phosphorylé

modèles, les variables liées à la libération du calcium doivent alterner (Figure 9 et Figure 10). Pour le modèle  $FAC_{0.5}$ , il a été mentionné que la diminution de l'inactivation des RyR ( $k_{iCa}$ ) était nécessaire pour observer les alternances. Cependant, les courtes périodes de stimulation favorisent la formation des alternances  $Ca_i$  par le mécanisme dépendant de la récupération des RyR. Par ailleurs, le mécanisme dépendant du calcium stocké dans le SR peut se produire à n'importe quelle période de stimulation, à condition que certaines exigences soient satisfaites.

Actuellement, une théorie unifiée a été proposée, intégrant le mécanisme dépendant du calcium stocké dans le SR et le mécanisme dépendant de la récupération des RyR dans un seul cadre. Cette théorie stipule que ces mécanismes peuvent agir de façon synergique pour induire les alternances de  $Ca_i$  (Qu et al., 2016). Nos résultats suggèrent que dans les modèles avec le remodelage représentant la fibrillation auriculaire chronique, ces deux mécanismes ont eu lieu. Par ailleurs, une activité de la pompe SERCA pendant la FA est essentielle pour ces deux mécanismes. Il a été démontré que la réduction de l'activité de la pompe SERCA favorise les alternances de  $Ca_i$  (Xie et al., 2008). Aussi, on a constaté que quand le flux de la pompe SERCA était fixé dans nos deux modèles avec le remodelage de la FAC et  $FAC_{0.5}$  (Figure 9 et Figure 10), les alternances d'APD et de  $Ca_i$  ont augmenté. Ce résultat suggère que l'augmentation de l'activité de la pompe SERCA et de l'expression de ses protéines pourraient constituer une cible thérapeutique pour combattre des arythmies comme la FA.

Les alternances dans le modèle FAC n'étaient présentes que lorsque les variables du cycle calcique interagissaient avec le cycle membranaire (Figure 10, Figure 8B). Une possibilité est que d'autres variables dans la cellule pourraient influencer la stabilité des cycles calcique et membranaire de telle sorte à induire des alternances. De plus, des interactions complexes entre les deux cycles et d'autres voies de signalisation intracellulaire pourraient créer des boucles de rétroaction qui maintiennent les alternances dans le cas du modèle FAC (Qu & Weiss, 2023).

### **4.3. Mécanismes sous-jacents aux alternances discordantes**

Lorsque les tissus ont été stimulés aux périodes de stimulation de genèse des alternances, les alternances dans le modèle de tissu auriculaire humain contenant le remodelage FAC étaient spatialement discordantes et celles observées dans le tissu contenant le remodelage  $FAC_{0.5}$

étaient spatialement concordantes (Figure 11). Plusieurs travaux ont été menés sur les mécanismes de formation des alternances discordantes dans les myocytes cardiaques (Sato et al., 2013; Watanabe et al., 2001). L'un des mécanismes identifiés est celui attribué à la restitution de la vitesse de conduction qui varie avec DI, à cela s'associait le critère d'alternance lié à la pente de la courbe de restitution d'APD. D'autres études ont démontré que même lorsque les alternances étaient majoritairement gouvernées par le cycle calcique, il est possible que les alternances spatialement discordantes se forment (Skardal et al., 2012). Cependant, dans ces deux mécanismes de formation des alternances discordantes, la position des nœuds ou des lignes nodales par rapport au site de stimulation et leur mobilité en réponse à une diminution de la période de stimulation permettaient de déterminer les mécanismes de formation de ces alternances. En effet, des simulations menées sur les tissus ventriculaires de lapin (Hayashi et al., 2007) ont mis en évidence plusieurs scénarios sur le comportement des nœuds et des lignes nodales suite à la diminution de la période de stimulation entre autres : (1) le déplacement des lignes nodales ou des nœuds vers le site de stimulation dans un tissu homogène, lorsque le mécanisme de formation des alternances est attribué à la restitution de la vitesse de conduction ; (2) le comportement quasi-stationnaire des lignes nodales ou des nœuds de leur site de formation lorsque le mécanisme de formation des alternances est attribué aux hétérogénéités tissulaires dans le cycle calcique. Dans notre modèle de tissu homogène humain avec le remodelage FAc, les nœuds sont restés presque immobiles lorsque la période de stimulation diminuait (Figure 13). Par conséquent, le mécanisme sous-jacent aux alternances spatialement discordantes dans ce modèle n'était probablement pas lié à la restitution de la vitesse de conduction. Cependant, une analyse sur comment évolue la courbe de restitution CV en fonction de DI devra être réalisée pour valider ce résultat. De plus, la pente de restitution de l'APD était inférieure à 1 ( Figure 18). D'autre part, à la suite des expériences de fixation des variables dans le modèle FAc, on a pu observer que les alternances de certaines variables liées à la libération du calcium ainsi que les alternances du voltage membranaire étaient nécessaires pour la formation des alternances APD. Ce qui suggère qu'un mécanisme qui engage les interactions entre les variables du cycle membranaire et calcique pourrait être nécessaire à l'apparition des alternances spatialement discordante dans le modèle FAc.

Les alternances observées dans le modèle du tissu auriculaire humain avec le remodelage de la  $FA_{C_{0.5}}$  étaient spatialement concordantes (Figure 11). Par conséquent, le mécanisme de formation des alternances ne semble pas être attribuable à la restitution de la vitesse de conduction mais, plutôt aux instabilités du cycle calcique. D'autre part bien que les alternances dans nos modèles  $FA_{C_{0.5}}$  soient apparues aux longues périodes de stimulation, pendant les arythmies réentrantes comme la FA, les blocs de conduction peuvent devenir encore plus probable. Le bloc de conduction se produit en présence d'un substrat telles que les alternances discordantes. Il devient donc nécessaire de valider que certains mécanismes connus comme l'hétérogénéité tissulaire, et l'arrivée d'un battement prématuré dans un tissu homogène pourraient être sous-jacents à la formation des alternances spatialement discordantes. Nos résultats suggèrent que les conditions d'hétérogénéité de  $k_{Ca}$  et la stimulation par un battement prématuré sont capables de créer la formation des alternances discordantes dans notre modèle tissulaire  $FA_{C_{0.5}}$  (Figure 14). Dans les conditions de l'hétérogénéité de  $k_{Ca}$  dans le tissu, un ou plusieurs nœuds se sont formés à n'importe quel endroit du câble dépendamment des conditions initiales d'hétérogénéité. Les nœuds se sont formés aux frontières des hétérogénéités comme observés par Hayashi et al. (2007). La modification des propriétés des jonctions gaps par exemple peuvent supprimer l'hétérogénéité dans le tissu. Dans ce cas, les alternances spatialement discordantes formées par l'hétérogénéité tissulaire peuvent se transformer en alternances spatialement concordantes. Par conséquent, pour valider que les alternances discordantes formées dans nos modèles ne se transforment pas, nous avons étudié la stabilité des nœuds. Dans les conditions de l'hétérogénéité de  $k_{Ca}$  dans le tissu, les nœuds dérivait pour les premiers battements mais finissaient par se stabiliser. Dans le cas du battement prématuré, les alternances initialement concordantes sont devenues discordantes et le nœud formé était stable. Les alternances spatialement discordantes peuvent générer une dispersion du caractère réfractaire avec des gradients spatiaux suffisamment abrupts pour provoquer un bloc de conduction dans la direction de propagation et ainsi induire une réentrée. De plus, la FA étant un événement planaire. Il est donc essentiel de valider dans un tissu 2D si les gradients du caractère réfractaire induits par les alternances discordantes via les mécanismes utilisés dans ce travail sont suffisamment abrupts pour occasionner un bloc de conduction entraînant les réentrées.

#### 4.4. Cartes itérées

L'approche de carte itérée, basée sur les équations non linéaires qui représentent les observations physiologiques, élimine la nécessité d'intégrer explicitement dans le temps les équations différentielles qui décrivent la dynamique des variables du modèle ionique. Dans les cellules cardiaques, la concentration intracellulaire totale change lors du PA à cause du mouvement des ions calciques à travers le sarcolemme. Dans les modèles de cartes itérées avec couplage bidirectionnel existants dans la littérature (Nguyen & Shiferaw, 2020a; Qu et al., 2007), le calcium total est défini par la somme du calcium libre contenue dans le SR et dans le cytoplasme. Le changement de calcium total dans ces modèles est décrit par la somme de deux effets, notamment l'accumulation des ions calciques dans le cytoplasme et le couplage  $V_m \rightarrow Ca_i$ . Cependant, lorsque le modèle de la cellule cardiaque n'est pas constitué uniquement de deux compartiments de stockage et de manipulation du calcium (SR et cytoplasme) comme ce fut le cas de nos modèles auriculaires humains (quatre compartiments au total, Figure 1), le calcul du calcium intracellulaire total nécessite l'ajout de plus de variables dans le modèle itéré, ce qui complexifie le modèle. De plus, la présence des tampons de calcium dans les compartiments intermédiaires entre le cytoplasme et le SR a un effet sur le calcium total libéré et recapturé par le SR ainsi que sur l'accumulation des ions calciques. Cet effet peut être pris en compte dans le modèle en ajoutant de nouvelles variables au modèle itéré, ce qui complexifie encore plus le modèle. Par conséquent, dans le modèle itéré avec couplage bidirectionnel proposé dans ce travail, ces limites ont été surmontées de façon implicite grâce à l'ajout de deux variables clés, notamment la libération et la recapture effective du calcium par le SR (page 40). Une autre limite de ces modèles est qu'ils se basent sur les données expérimentales. Le manque de données expérimentales conduit souvent à la formulation des hypothèses pour calculer les variables dépendantes du modèle itéré. Cela peut entraîner un risque d'introduire les erreurs ou les incertitudes dans la paramétrisation, ce qui peut affecter la précision du modèle. De plus, certaines variables du modèle peuvent être difficilement mesurables expérimentalement. Cependant, dans notre modèle de carte itéré, les données proviennent des simulations numériques sur nos modèles de tissu cardiaque. Le calcul des variables dépendantes utilisées pour modéliser les dépendances physiologiques telles que l'APD en fonction de la libération du

calcium et de DI ont été approximées par lissage d'une fonction continue. Cette méthode simple permet de trouver les différentes fonctions du modèle itéré même en absence des résultats expérimentaux. De plus, les variables du modèle itéré ont été mesurées à partir des données collectées du tissu sous régime de protocole dynamique et du protocole S1S2 qu'on peut mettre facilement en place expérimentalement.

Dans le cas du modèle  $FAc_{0.5}$  dans lequel les alternances étaient majoritairement gouvernées par le cycle calcique, la séquence de bifurcation en fonction de la période de stimulation obtenue en itérant le modèle avec couplage bidirectionnel ( Figure 16) reproduisait les alternances, et le rythme 1:1. D'autres rythmes complexes observés n'ont pas été reproduits. Dans le modèle  $FAc$  dans lequel les alternances se trouvent que sur un intervalle de 30 ms de la période ( Figure 16), les rythmes 2:1 ont été reproduits, mais pas d'autres rythmes complexes. Notre carte itérée est une simplification de la dynamique calcique et membranaire et elle se base sur l'approximation des données. En réalité, le tissu cardiaque est un système de haute dimension dont la dynamique peut être influencée par plusieurs autres facteurs externes et paramètres. En effet, les dynamiques membranaires et calciques peuvent être significativement impactées par le mémoire à court terme provoqué par l'accumulation d'ions comme les ions calciques et la récupération des canaux ioniques. Les différences dans les courbes de restitution d'APD à la suite de l'application du protocole S1S2 dans nos modèles indiquent un effet de mémoire (Figure 17 et la Figure 18). De plus, des expériences et simulations informatiques (Landaw & Qu, 2018) ont montré que, la morphologie des potentiels d'action change suivant la densité de courant potassique transitoire sortant dans différentes zones du cœur. De ce fait, ce courant peut engendrer des dynamiques telles que des alternances et des rythmes complexes. Ces effets de mémoire à court terme et morphologiques n'ont pas été pris en compte dans ce travail, mais pourront être ajoutés pour améliorer le modèle itéré avec couplage bidirectionnel. D'autre part, le couplage bidirectionnel est complexe et n'est pas entièrement compris. De ce fait, le modèle itéré avec couplage développé ici peut ne pas capturer certains aspects du couplage bidirectionnel. Cependant, le modèle itéré avec couplage bidirectionnel présenté ici peut reproduire certaines caractéristiques dynamiques du système en prenant en compte les interactions complexes dans le système. Il peut être utilisé sur des systèmes constitués de quatre

compartiments de stockage du calcium ou plus comme ce fut le cas ici, pour éclairer les résultats expérimentaux. D'autre part, les dispositifs qui utilisent les techniques de suppression des alternances constituent une voie prometteuse de thérapie pour traiter la fibrillation auriculaire, malgré les défis qui restent à résoudre en clinique. Ainsi, notre modèle itéré pourrait être amélioré et servir de modèle de base pour reproduire la dynamique lorsque la méthode de suppression des instabilités par boucle de contrôle sera utilisée.

## Conclusion

L'un des objectifs principaux de ce travail était de trouver les mécanismes sous-jacents les alternances et leurs changements dans la FA. Ainsi, nous avons effectué une analyse de sensibilité des paramètres du modèle aux longues périodes de stimulation pour identifier les paramètres qui influencent l'apparition des alternances d'APD et de  $Ca_i$  pendant la FAc. Nous avons confirmé que sur les 18 paramètres associés au remodelage de la FA testés, seule la réduction du paramètre  $k_{iCa}$  qui représente la constante de vitesse d'inactivation des récepteurs ryanodines a eu un effet significatif sur l'apparition des alternances. Notamment, une diminution de  $k_{iCa}$  de 50 % de sa valeur de base a permis de reproduire les alternances observées en clinique chez les patients atteints de la FAc. Si les alternances représentent une cause directe du maintien de la FA aux longues périodes de stimulation, l'identification du mécanisme de formation des alternances par la réduction de  $k_{iCa}$  a donc un intérêt clinique très important. La cinématique de la RyR peut être considérée comme une cible thérapeutique pour la suppression des alternances.

L'objectif final de ce travail étant de construire le modèle itéré qui reproduit la dynamique membranaire et calcique et de comparer les résultats obtenus à la dynamique du modèle ionique, nous avons réalisé une série d'expériences de fixation d'onde des variables d'intérêts afin d'identifier l'origine des instabilités pour une meilleure représentation de notre modèle itéré final. On a trouvé que dans notre modèle FAc<sub>0.5</sub> les alternances étaient pilotées par le cycle calcique alors que dans le modèle FAc de base, les alternances étaient dues à un mécanisme probablement lié à l'interaction entre le cycle membranaire et calcique. De plus on a trouvé que les alternances calciques dans nos modèles étaient non seulement occasionnées par les propriétés de restitution du RyR, mais aussi par une forte libération du calcium suivi d'une recapture réduite du calcium par le SR.

Le modèle itéré final, développé dans ce travail, prenait en compte ces observations, vu qu'il contenait les variables du cycle membranaire et calcique ainsi que les interactions entre ces cycles. Le modèle itéré avec couplage bidirectionnel capturait avec précision les bifurcations des modèles ioniques, mais les dynamiques d'excitation complexes n'étaient pas complètement reproduites. Les résultats obtenus avec notre modèle itéré bien que de basse dimension ont

permis de constater son intérêt pour reproduire certaines caractéristiques du modèle ionique contenant plus de 40 équations différentielles. Une prochaine étape serait donc d'intégrer le nouveau modèle de carte itéré (APD et calcium) dans une représentation spatiale telle que présentée dans l'étude de Comtois et al. (2005). Le processus de formation d'alternances discordantes ainsi que la sensibilité au bloc de conduction pourraient être évalués.

## Références bibliographiques

1. Alain Vadeboncoeur. (2016, 16 juin). La fibrillation auriculaire : une arythmie aux conséquences graves. Lactual. <https://lactualite.com/sante-et-science/la-fibrillation-auriculaire-une-arythmie-aux-consequences-graves/>
2. Anubodh Sunny Varshney, MD. (2023, 30 juin). Atrial fibrillation buoyhealth. <https://www.buoyhealth.com/learn/atrial-fibrillation>
3. Bassani, J., Yuan, W., & Bers, D. M. (1995). Fractional SR Ca release is regulated by trigger Ca and SR Ca content in cardiac myocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 268(5), C1313-C1319.
4. Bayer, J. D., Narayan, S. M., Lalani, G. G., & Trayanova, N. A. (2010). Rate-dependent action potential alternans in human heart failure implicates abnormal intracellular calcium handling. *Heart rhythm*, 7(8), 1093-1101.
5. Beavers, D. L., Wang, W., Ather, S., Voigt, N., Garbino, A., Dixit, S. S., Landstrom, A. P., Li, N., Wang, Q., & Olivotto, I. (2013). Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(21), 2010-2019.
6. Chang, K. C., Bayer, J. D., & Trayanova, N. A. (2014). Disrupted calcium release as a mechanism for atrial alternans associated with human atrial fibrillation. *PLoS Computational Biology*, 10(12), e1004011.
7. Cheniti, G., Vlachos, K., Pambrun, T., Hooks, D., Frontera, A., Takigawa, M., Bourier, F., Kitamura, T., Lam, A., & Martin, C. (2018). Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation. *Frontiers in physiology*, 9, 1458.
8. Chiang, D. Y., Kongchan, N., Beavers, D. L., Alsina, K. M., Voigt, N., Neilson, J. R., Jakob, H., Martin, J. F., Dobrev, D., & Wehrens, X. H. (2014). Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(6), 1214-1222.

9. Comtois, P., Vinet, A., & Nattel, S. (2005). Wave block formation in homogeneous excitable media following premature excitations: dependence on restitution relations. *Physical review E*, *72*(3), 031919.
10. Diaz, M., Eisner, D., & O'Neill, S. (2002). Depressed ryanodine receptor activity increases variability and duration of the systolic Ca<sup>2+</sup> transient in rat ventricular myocytes. *Circulation research*, *91*(7), 585-593.
11. Díaz, M. E., O'Neill, S. C., & Eisner, D. A. (2004). Sarcoplasmic reticulum calcium content fluctuation is the key to cardiac alternans. *Circulation research*, *94*(5), 650-656.
12. Franz, M. R., Jamal, S. M., & Narayan, S. M. (2012). The role of action potential alternans in the initiation of atrial fibrillation in humans: a review and future directions. *Europace*, *14*(suppl\_5), v58-v64.
13. Garzón, A., Grigoriev, R. O., & Fenton, F. H. (2011). Model-based control of cardiac alternans in Purkinje fibers. *Physical review E*, *84*(4), 041927.
14. Grandi, E., Pandit, S. V., Voigt, N., Workman, A. J., Dobrev, D., Jalife, J., & Bers, D. M. (2011). Human atrial action potential and Ca<sup>2+</sup> model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circulation research*, *109*(9), 1055-1066.
15. GREENSPON, A. J. (2018). An Economic Analysis of Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*, *1*.
16. Hayashi, H., Shiferaw, Y., Sato, D., Nihei, M., Lin, S.-F., Chen, P.-S., Garfinkel, A., Weiss, J. N., & Qu, Z. (2007). Dynamic origin of spatially discordant alternans in cardiac tissue. *Biophysical journal*, *92*(2), 448-460.
17. Hegyi, B., Morotti, S., Liu, C., Ginsburg, K. S., Bossuyt, J., Belardinelli, L., Izu, L. T., Chen-Izu, Y., Bányász, T., & Grandi, E. (2019). Enhanced depolarization drive in failing rabbit ventricular myocytes: calcium-dependent and  $\beta$ -adrenergic effects on late sodium, L-type calcium, and sodium-calcium exchange currents. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *12*(3), e007061.
18. Huang, C., Song, Z., Landaw, J., & Qu, Z. (2020). Spatially discordant repolarization alternans in the absence of conduction velocity restitution. *Biophysical journal*, *118*(10), 2574-2587.

19. Hummer, G. (2014). Potassium ions line up. *Science*, 346(6207), 303-303.
20. Hüser, J., Wang, Y. G., Sheehan, K. A., Cifuentes, F., Lipsius, S. L., & Blatter, L. A. (2000). Functional coupling between glycolysis and excitation—contraction coupling underlies alternans in cat heart cells. *The Journal of physiology*, 524(3), 795-806.
21. Jones, D. G., Haldar, S. K., Hussain, W., Sharma, R., Francis, D. P., Rahman-Haley, S. L., McDonagh, T. A., Underwood, S. R., Markides, V., & Wong, T. (2013). A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(18), 1894-1903.
22. Koivumäki, J. T., Korhonen, T., & Tavi, P. (2011). Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: a computational study. *PLoS Computational Biology*, 7(1), e1001067.
23. Landaw, J., & Qu, Z. (2018). Memory-induced nonlinear dynamics of excitation in cardiac diseases. *Physical review E*, 97(4), 042414.
24. Li, N., Wang, T., Wang, W., Cutler, M. J., Wang, Q., Voigt, N., Rosenbaum, D. S., Dobrev, D., & Wehrens, X. H. (2012). Inhibition of CaMKII phosphorylation of RyR2 prevents induction of atrial fibrillation in FKBP12. 6 knockout mice. *Circulation research*, 110(3), 465-470.
25. Martin, C. A., Matthews, G. D., & Huang, C. L. (2012). Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart*, 98(7), 536-543.
26. Mazhar, F., Bartolucci, C., Regazzoni, F., Paci, M., Dedè, L., Quarteroni, A., Corsi, C., & Severi, S. (2023). A detailed mathematical model of the human atrial cardiomyocyte: integration of electrophysiology and cardiomechanics. *The Journal of physiology*.
27. Moss, A. J. (2003). History of atrial fibrillation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: the Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 8(1), 90.

28. Narayan, S. M., Franz, M. R., Clopton, P., Pruvot, E. J., & Krummen, D. E. (2011). Repolarization alternans reveals vulnerability to human atrial fibrillation. *Circulation*, *123*(25), 2922-2930.
29. Nattel, S., & Dobrev, D. (2016). Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, *13*(10), 575-590.
30. Neef, S., Dybkova, N., Sossalla, S., Ort, K. R., Fluschnik, N., Neumann, K., Seipelt, R., Schöndube, F. A., Hasenfuss, G., & Maier, L. S. (2010). CaMKII-dependent diastolic SR Ca<sup>2+</sup> leak and elevated diastolic Ca<sup>2+</sup> levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circulation research*, *106*(6), 1134-1144.
31. Nguyen, M., & Shiferaw, Y. (2020a). Feedback control of calcium driven alternans in cardiac myocytes. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, *30*(5), 053106.
32. Nguyen, M., & Shiferaw, Y. (2020b). Feedback control of calcium driven alternans in cardiac myocytes. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, *30*(5).
33. Nolasco, J., & Dahlen, R. W. (1968). A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *Journal of applied physiology*, *25*(2), 191-196.
34. Qu, Z., Liu, M. B., & Nivala, M. (2016). A unified theory of calcium alternans in ventricular myocytes. *Scientific reports*, *6*(1), 35625.
35. Qu, Z., Shiferaw, Y., & Weiss, J. N. (2007). Nonlinear dynamics of cardiac excitation-contraction coupling: an iterated map study. *Physical review E*, *75*(1), 011927.
36. Qu, Z., & Weiss, J. N. (2023). Cardiac alternans: From bedside to bench and back. *Circulation research*, *132*(1), 127-149.
37. Sato, D., Bers, D. M., & Shiferaw, Y. (2013). Formation of spatially discordant alternans due to fluctuations and diffusion of calcium. *PLoS one*, *8*(12), e85365.
38. Schöll, E., & Schuster, H. G. (2008). Handbook of Chaos Control.
39. Shiferaw, Y., Sato, D., & Karma, A. (2005). Coupled dynamics of voltage and calcium in paced cardiac cells. *Physical review E*, *71*(2), 021903.
40. Shiferaw, Y., Watanabe, M., Garfinkel, A., Weiss, J., & Karma, A. (2003). Model of intracellular calcium cycling in ventricular myocytes. *Biophysical journal*, *85*(6), 3666-3686.

41. Skardal, P. S., Karma, A., & Restrepo, J. G. (2012). Unidirectional pinning and hysteresis of spatially discordant alternans in cardiac tissue. *Physical Review Letters*, *108*(10), 108103.
42. Sundnes, J. (2006). *Computing the electrical activity in the heart*. Springer. <https://doi.org/10.1007/3-540-33437-8>
43. Tse, G., Wong, S. T., Tse, V., Lee, Y. T., Lin, H. Y., & Yeo, J. M. (2016). Cardiac dynamics: alternans and arrhythmogenesis. *Journal of Arrhythmia*, *32*(5), 411-417.
44. Voigt, N., Heijman, J., Wang, Q., Chiang, D. Y., Li, N., Karck, M., Wehrens, X. H., Nattel, S., & Dobrev, D. (2014). Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, *129*(2), 145-156.
45. Voigt, N., Li, N., Wang, Q., Wang, W., Trafford, A. W., Abu-Taha, I., Sun, Q., Wieland, T., Ravens, U., & Nattel, S. (2012). Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, *125*(17), 2059-2070.
46. Wang, L., Myles, R. C., Lee, I.-J., Bers, D. M., & Ripplinger, C. M. (2021). Role of reduced sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase function on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> alternans in the intact rabbit heart. *Frontiers in physiology*, *12*, 656516.
47. Watanabe, M. A., Fenton, F. H., Evans, S. J., Hastings, H. M., & Karma, A. (2001). Mechanisms for discordant alternans. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *12*(2), 196-206.
48. Wei, X., Yohannan, S., & Richards, J. R. (2019). Physiology, cardiac repolarization dispersion and reserve.
49. Weiss, J. N., Karma, A., Shiferaw, Y., Chen, P.-S., Garfinkel, A., & Qu, Z. (2006). From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. *Circulation research*, *98*(10), 1244-1253.
50. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, *92*(7), 1954-1968.
51. Xie, L.-H., Sato, D., Garfinkel, A., Qu, Z., & Weiss, J. N. (2008). Intracellular Ca alternans: coordinated regulation by sarcoplasmic reticulum release, uptake, and leak. *Biophysical journal*, *95*(6), 3100-3110.

52. Xu, B., Jacquir, S., Laurent, G., Bilbault, J.-M., & Binczak, S. (2011). A hybrid stimulation strategy for suppression of spiral waves in cardiac tissue. *Chaos, Solitons & Fractals*, 44(8), 633-639.