



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par

Jean-Marc SELLAL

**Apport de l'électro-imagerie en électrophysiologie cardiaque pour
la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire graves**

Le 22 Novembre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :

Madame Laurence JESEL-MOREL
Monsieur Antoine DA COSTA

Professeur
Professeur

Université de Strasbourg
Université de Saint-Etienne

Examineurs :

Madame Estelle GANDJBAKHCH
Monsieur Philippe MABO
Monsieur Christian de CHILLOU

Professeur
Professeur
Professeur

Sorbonne Université
Université de Rennes 1
Université de Lorraine

Laboratoire d'Imagerie Adaptative et Diagnostique Interventionnelle

Unité INSERM U1254, Bâtiment Recherche, CHRU de Nancy Brabois

Rue du Morvan 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par

Jean-Marc SELLAL

**Apport de l'électro-imagerie en électrophysiologie cardiaque pour
la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire graves**

Le 22 Novembre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :

Madame Laurence JESEL-MOREL
Monsieur Antoine DA COSTA

Professeur
Professeur

Université de Strasbourg
Université de Saint-Etienne

Examineurs :

Madame Estelle GANDJBAKHCH
Monsieur Philippe MABO
Monsieur Christian de CHILLOU

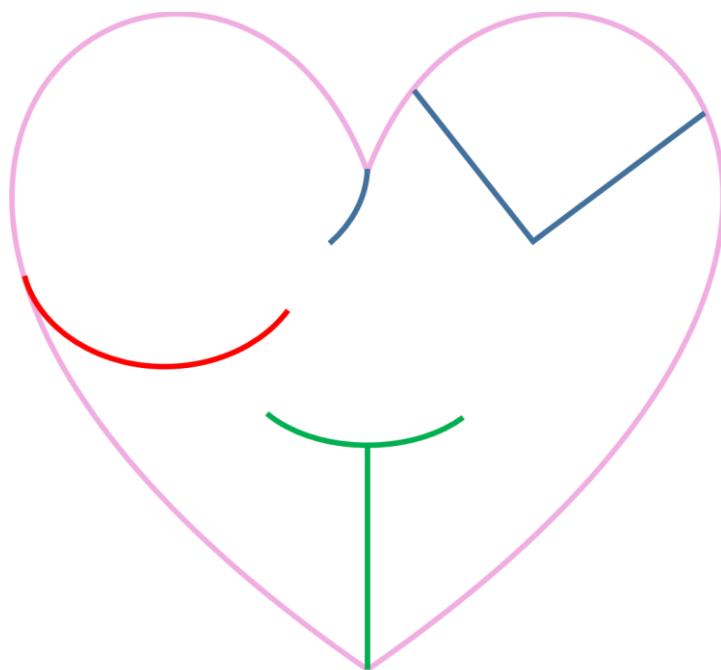
Professeur
Professeur
Professeur

Sorbonne Université
Université de Rennes 1
Université de Lorraine

Laboratoire d'Imagerie Adaptative et Diagnostique Interventionnelle

Unité INSERM U1254, Bâtiment Recherche, CHRU de Nancy Brabois

Rue du Morvan 54500 Vandœuvre-lès-Nancy



Semper in corde meo

RESUME

Les troubles du rythme ventriculaire demeurent un problème majeur de santé publique, en particulier les tachycardies ventriculaires (TV). Celles-ci surviennent la plupart du temps dans les suites d'un infarctus du myocarde. Les ablations par radiofréquence (RF) représentent le traitement le plus efficace pour supprimer ces tachycardies. Néanmoins, les résultats à court et long terme sont encore imparfaits, ouvrant la voie à des améliorations.

Nous détaillons dans ce manuscrit les principes physiopathologiques de survenue de ces TV, les principes de fonctionnement des outils diagnostics utilisés pour leur cartographie, ainsi que les principes de destruction des circuits de ces arythmies. Nous exposons les spécificités de la technique de topostimulation mise au point au CHRU de Nancy et qui permet de réaliser des cartes de TV dans des situations où les cartes d'activation habituelles ne sont pas réalisables. Cette technique pourrait également être envisagée pour l'analyse de l'efficacité des lésions d'ablation réalisées.

Nous exposons également l'état actuel des connaissances pour déterminer le risque d'un patient asymptomatique de présenter des TV dans le futur. La stratification du risque est actuellement basée sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), mais la place grandissante de l'imagerie, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ouvre la voie à court terme à une détermination du risque individuel. Nous exposons notre contribution à l'amélioration de l'outil IRM et aux travaux d'analyse des cicatrices d'infarctus pour prédire le risque de trouble du rythme. Les améliorations dans la prédiction du risque individuel sont une étape essentielle dans le développement d'une médecine personnalisée.

ABSTRACT

Ventricular arrhythmia remains a major public health problem, in particular ventricular tachycardias (VT). These arrhythmias most often occur in patients who previously presented a myocardial infarction. Radiofrequency ablations represent the most effective treatment to suppress these tachycardias. However, the short- and long-term results are still imperfect, paving the way for improvements.

We detail in this manuscript the physiopathological principles of occurrence of these ventricular tachycardias, the operating principles of the diagnostic tools used for their mapping, as well as the principles of destruction of the circuits of these arrhythmias. We present the specificities of the pace-mapping technique developed at the University Hospital of Nancy and which makes it possible to produce VT maps in situations where the usual activation maps are not possible. This technique could also be considered for the analysis of the efficiency of the ablation lesions performed.

We also present the current state of knowledge to determine the risk of an asymptomatic patient of developing VT in the future. Risk stratification is currently based on left ventricular ejection fraction, but the growing importance of imaging, especially MRI, opens the way in the short term to individual risk determination. We present here our contribution to the improvement of the MRI tool and to the work of analyzing infarct scars to predict the risk of arrhythmias. Improvements in the prediction of individual risk are an essential step in the development of personalized medicine.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	7
ABSTRACT.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION GENERALE.....	19
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	23
PREMIÈRE PARTIE : Prise en charge invasive des troubles du rythme ventriculaire	29
I. Identification et ablation du circuit.....	30
1) Illustration d'un circuit complet de tachycardie ventriculaire	30
2) Principe du circuit de TV dans la cardiopathie ischémique.....	34
3) Ablation de la TV	35
4) Place de l'ablation dans la prise en charge des TV.....	50
II. Nouveaux apports de la topostimulation dans la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire graves.....	52
1) Utilisation de la topostimulation pour réaliser un atlas de conduction myocardique : le protocole ATLAS	53
2) Utilisation de la topostimulation pour objectiver un bloc de conduction dans l'isthme critique.....	66
III. Différentes modalités d'imagerie utilisées pour la prise en charge invasive des troubles du rythme ventriculaire.....	70
1) Utilisation à visée diagnostique.....	70
2) Apport pour la procédure d'ablation des troubles du rythme.....	71
IV. Acquisition de l'électrocardiogramme dans l'IRM	77
1) Principes de la synchronisation.....	77
2) Perturbations de la synchronisation	78
3) Contribution à l'amélioration de l'acquisition de l'électrocardiogramme dans l'IRM.....	82
V. L' <i>electro anatomical mapping</i> : l'outil de cartographie des tachycardies ventriculaires, intérêts et limites.....	97
1) Objectifs de l'EAM	97

2) Principes de fonctionnement	98
DEUXIEME PARTIE : Identification des patients à risque de troubles du rythme ventriculaire graves	105
I. Les méthodes actuelles	105
1) La FEVG.....	105
2) Alternatives à la FEVG comme outil de sélection des patients à risque de trouble du rythme	106
II. Les méthodes d'avenir	113
1) Place particulière de l'IRM myocardique dans la prédiction non-invasive du risque de trouble du rythme ventriculaire : données actuelles et proposition d'une nouvelle méthode .	113
TROISIEME PARTIE : Perspectives	125
I. Les méthodes d'imagerie pour déterminer les cibles des ablations.....	125
II. Stratification du risque rythmique indépendamment de la FEVG	129
III. Développement de l'intelligence artificielle pour le développement d'une médecine personnalisée	131
CONCLUSION GÉNÉRALE	133

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématisée d'un circuit de tachycardie ventriculaire sur un terrain de cardiomyopathie ischémique	35
Figure 2 : Illustration de l'ablation visant le circuit de la TV.	47
Figure 3 : Illustration des différentes approches d'ablation du substrat.	49
Figure 4 : Correspondance entre un circuit de TV identifié par une carte d'activation ou par une carte de topostimulation	52
Figure 5 : Illustration de la création d'un maillage de triangulation à partir des points issus de la carte de topostimulation	64
Figure 6 : Illustration de la méthode dans le cas d'une cardiopathie ischémique.	65
Figure 7 : Identification de la mid-isthmus line, séparant la zone d'entrée de la zone de sortie.	67
Figure 8 : La ligne d'ablation a été délivrée à distance de la ligne medio-isthmique.	68
Figure 9 : Reconstruction schématisée de la fibrose d'un ventricule gauche analysé par IRM	71
Figure 10 : Localisation de la rétention tardive par IRM cardiaque.	72
Figure 11 : Illustration de différentes modalités d'imagerie complémentaires.....	74
Figure 12 : Corrélation entre l'histologie et les images de rétention tardive en IRM.....	75
Figure 13 : Effet MHD proportionnel à l'intensité du champ magnétique	80
Figure 14 : Estimation des valeurs seuils du champ magnétique à partir desquels on peut obtenir une stimulation nerveuse périphérique ou cardiaque	82
Figure 15 : Localisation d'un cathéter magnétique dans les trois plans de l'espace par triangulation.	99
Figure 16 : Non-linéarité d'un champ électrique, illustrée en deux dimensions.	100
Figure 17 : Carte d'activation d'une oreillette droite à l'aide du système Carto 3 (Biosense Webster).	102
Figure 18 : Exemple de mesure du gradient spatial ventriculaire.....	111
Figure 19 : Estimation de la cicatrice de l'ischémie.	113
Figure 20 : Illustration de la définition de la zone cicatricielle par IRM myocardique :.....	115
Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de survie sans trouble du rythme en fonction de la surface de la cicatrice intramyocardique.	117
Figure 22 : Exemples d'images de rehaussement tardif.	119
Figure 23 : Schéma représentant le concept d'ECGI.....	122
Figure 24 : Mise en place des différents capteurs avant les acquisitions IRM dans un protocole MATCHA.	122
Figure 25 : Illustration d'une carte d'épaisseur pariétale pour définir un isthme potentiel.	126
Figure 26 : Résultats de l'analyse multiparamétrique utilisant les systèmes d'IA.	131

LISTE DES ABBREVIATIONS

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CPP :	Comité de Protection des Personnes
DAI :	Défibrillateur Automatique Implantable
EAM :	<i>Electro Anatomical Mapping</i>
ECG :	Électrocardiogramme
ECGI :	<i>Electrocardiographic Imaging</i>
EIT :	<i>Electrical Impedance Tomography</i>
FEVG :	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FA :	Fibrillation Atriale
FV :	Fibrillation Ventriculaire
HRT :	<i>Heart Rate Turbulence</i>
HRV :	<i>Heart Rate Variation</i>
IA :	Intelligence Artificielle
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
LAVA :	<i>Local Abnormal Ventricular Activities</i>
LMS :	<i>Least Mean Square</i>
MHD :	MagnetoHydroDynamique
NYHA :	<i>New York Heart Association</i>
PHRC :	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
RF :	Radiofréquence
SAI QRST :	<i>Sum Absolute QRST Integral</i>
SVG :	<i>Spatial Ventricular Gradient</i>
SVM :	<i>Support Vector Machine</i>
SVP :	Stimulation Ventriculaire Programmée
TV :	Tachycardie Ventriculaire
VG :	Ventricule Droit
VG :	Ventricule Gauche

INTRODUCTION GENERALE

À égalité avec les maladies cancéreuses, les pathologies cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans les pays européens. À ce titre, elles font l'objet d'une recherche continue depuis des décennies et bénéficient du soutien des pouvoirs publics pour l'étude, le traitement et la prévention de la mortalité associée à ces pathologies.

Les actions de prévention des maladies cardiovasculaires reposent sur l'éducation nutritionnelle, le développement de l'activité physique, ou encore les campagnes d'information sur les facteurs de risque évitables tels que le tabagisme.

Des progrès considérables ont été effectués sur le pronostic des patients victimes d'un infarctus du myocarde. Les stratégies de reperfusion précoce, reposant sur la thrombolyse puis l'angioplastie percutanée en phase aiguë ont permis de diminuer drastiquement la mortalité initiale par défaillance hémodynamique, et de diminuer la taille des séquelles ischémiques. Le perfectionnement des techniques de réhabilitation cardiovasculaire, les différentes classes thérapeutiques, au premier rang desquelles les bêtabloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont permis de diminuer les conséquences du remodelage à long terme en post-infarctus.

Néanmoins, malgré tous ces progrès pour limiter l'incidence et les séquelles myocardiques liées aux infarctus du myocarde, on estime que 350 000 personnes meurent chaque année subitement pour une cause cardiovasculaire dans l'Union Européenne, dont une part importante par trouble du rythme. On estime en effet que 84 % des morts subites cardiovasculaires sont liées à un trouble du rythme ventriculaire (1, 2). Ces morts subites rythmiques peuvent survenir à la phase initiale ou tardivement. La prévention de la mort subite à la phase aiguë repose sur les politiques de prévention cardiovasculaire, d'éducation aux signes d'alerte et aux gestes d'urgence, et l'organisation des systèmes de santé pour la disponibilité rapide de défibrillateurs externes utilisables par le plus grand nombre. La mise au point puis la diffusion des défibrillateurs implantables a offert une possibilité de traitement

efficace pour les patients ayant un risque important de mort subite rythmique survenant à distance de l'infarctus, en prévention secondaire ou prophylactique.

Le développement de l'électrophysiologie cardiaque a offert de pouvoir comprendre les mécanismes des troubles du rythme induits par les cicatrices d'infarctus, puis de les traiter en appliquant une énergie (fulguration puis RF) afin de supprimer les anomalies myocardiques en cause. Si les principes généraux de ces troubles du rythme sont à présent bien compris, la recherche reste indispensable pour améliorer la performance de la cartographie de ces arythmies chez un patient donné, pour améliorer la performance de leur ablation, ainsi que pour prédire le risque individuel d'un patient de présenter un événement rythmique. La mise à disposition de l'électro-anatomie répond à ce besoin, en fournissant les moyens techniques de poursuivre la recherche pour mieux comprendre, mieux prédire, et mieux traiter les troubles du rythme ventriculaire graves.

Nous aborderons dans une **première partie** les principes de prise en charge invasive des TV, en abordant les techniques de cartographie permettant l'identification des circuits de TV et leur destruction en vue de prévenir leur récurrence. Nous insisterons sur la technique de topostimulation, développée et utilisée dans notre laboratoire, ainsi que sur les apports que cette technique peut apporter pour vérifier l'efficacité de l'intervention. Cette technique a fait l'objet d'un article descriptif (3). Nous évoquerons également l'apport de l'imagerie cardiaque avant, pendant et après les interventions afin d'en améliorer les résultats. Nous exposerons enfin les principes de fonctionnement de l'*Electro Anatomical Mapping (EAM)*, technologie indispensable à la cartographie des TV.

Dans une **seconde partie**, nous aborderons le délicat problème de l'identification des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique à risque de mort subite, avant la survenue d'un trouble du rythme pouvant mettre en jeu leur pronostic vital. Nous évoquerons les principes actuels de la sélection des patients candidats à une implantation prophylactique de défibrillateur, les limites de ces principes et les moyens proposés pour passer d'une stratégie d'identification des populations à risque, à l'établissement d'un risque individuel pour les patients.

La **troisième et dernière partie** sera consacrée aux perspectives de recherche qui doivent permettre de développer des stratégies d'intégration multimodalités, afin de cumuler les informations issues de différentes techniques d'imagerie ou de cartographie dans le but de

comprendre et d'identifier les zones cibles chez les patients présentant des TV. Une technique d'amélioration des IRM myocardiques a pu être proposée par notre équipe (4). La mise au point de ces techniques a également pour objectif d'apporter des solutions de médecine personnalisée en classant les patients en fonction de leur risque individuel.

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Articles à comité de lecture international :

Is cardiac magnetic resonance imaging a game changer in re-ablation of atrial fibrillation?

Hammache N, Guenancia C, Sellal JM, de Chillou C.

Europace. 2021 May - PMID: 33982060

Effectiveness of Deep Sedation for Patients With Intractable Electrical Storm Refractory to Antiarrhythmic Drugs.

Martins RP, Urien JM, Barbarot N, Rieul G, Sellal JM, Borella L, Clementy N, Bisson A, Guenancia C, Sagnard A, Schumacher S, Gandjbakhch E, Duchateau J, Tixier R, Goepp A, Hamon D, Lellouche N, Champ-Rigot L, Milliez P, Marijon E, Varlet E, Garcia R, Degand B, Bouju P, Mabo P, Leclercq C, Behar N, Pavin D, de Chillou C, Sacher F, Galand V.

Circulation. 2020 Oct

Catheter Treatment of Ventricular Tachycardia: A Reference-Less Pace-Mapping Method to Identify Ablation Targets.

Odille F, Battaglia A, Hoyland P, Sellal JM, Voilliot D, de Chillou C, Felblinger J.

IEEE Trans Biomed Eng. 2019 Nov

An efficient algorithm based on electrograms characteristics to identify ventricular tachycardia isthmus entrance in post-infarct patients.

Battaglia A, Odille F, Magnin-Poull I, Sellal JM, Hoyland P, Hooks D, Voilliot D, Felblinger J, de Chillou C.

Europace. 2020 Jan

Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies.

Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, Moubarak G, Savvatis K, Porcher R, Laforêt P, Fayssol A, Marijon E, Stojkovic T, Béhin A, Leonard-Louis S, Sole G, Labombarda F, Richard P, Metay C, Quijano-Roy S, Dabaj I, Klug D, Vantyghem MC, Chevalier P, Ambrosi P, Salort E, Sadoul N, Waintraub X, Chikhaoui K, Mabo P, Combes N, Maury P, Sellal JM, Tedrow UB, Kalman JM, Vohra J, Androulakis AFA, Zeppenfeld K, Thompson T, Barnerias C, Bécane HM, Bieth E, Boccara F, Bonnet D, Bouhour F, Boulé S, Brehin AC, Chapon F, Cintas P, Cuisset JM, Davy JM, De Sandre-Giovannoli A, Demurger F, Desguerre I, Dieterich K, Durigneux J, Echaniz-Laguna A, Eschalier R, Ferreira A, Ferrer X, Francannet C, Fradin M, Gaborit B, Gay A, Hagège A, Isapof A, Jeru I, Morales RJ, Lagrue E, Lamblin N, Lascols O, Laugel V, Lazarus A, Leturcq F, Levy N, Magot A, Manel V, Martins R, Mayer M, Mercier S, Meune C, Michaud M, Minot-Myhié MC, Muchir A, Nadaj-Pakleza A, Péréon Y, Petiot P, Petit F, Praline J, Rollin A, Sabouraud P, Sarret C, Schaeffer S, Taithe F, Tard C, Tiffreau V, Toutain A, Vatiez C, Walther-Louvier U, Eymard B, Charron P, Vigouroux C, Bonne G, Kumar S, Elliott P, Duboc D.

Circulation. 2019 Jun 3

Catheter treatment of ventricular tachycardia: a reference-less pace-mapping method to identify ablation targets.

Odille F, Battaglia A, Hoyland P, Sellal JM, Voilliot D, De Chillou C, Felblinger J.
IEEE Trans Biomed Eng. 2019 Mar

Recommendations for the use of electrophysiological study: Update 2018.

Muresan L, Cismaru G, Martins RP, Bataglia A, Rosu R, Puiu M, Gusetu G, Mada RO, Muresan C, Ispas DR, Le Bouar R, Diene LL, Rugina E, Levy J, Klein C, Sellal JM, Poull IM, Laurent G, de Chillou C.
Hellenic J Cardiol. 2018 Sep 29.

First Simultaneous Endocardial and Epicardial Mapping of a Ventricular Tachycardia in an ARVD/C Patient.

Sellal JM, Magnin-Poull I, Battaglia A, Hooks D, de Chillou C.
JACC Clin Electrophysiol. 2018 Sep

Adaptive step size LMS improves ECG detection during MRI at 1,5 and 3 T.

Guillou A, Sellal JM, Ménétré S, Petitmangin G, Felblinger J, Bonnemains L.
MAGMA. 2017 Jun 19

Pace Mapping to Localize the Critical Isthmus of Ventricular Tachycardia.

de Chillou C, Sellal JM, Magnin-Poull I.
Card Electrophysiol Clin. 2017 Mar

Myocardial wall thinning predicts transmural substrate in patients with scar-related ventricular tachycardia.

Yamashita S, Sacher F, Hooks DA, Berte B, Sellal JM, Frontera A, Al Jefairi N, Komatsu Y, Amraoui S, Denis A, Derval N, Sermesant M, Laurent F, Montaudon M, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H.
Heart Rhythm. 2017 Feb

Sudden QRS morphology change during ventricular pacing in a scar-related isthmus What is the mechanism?

Maury P, Rollin A, Sellal JM, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, De Chillou C.
J Electrocardiol. 2016 Nov – Dec

Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy.

Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM, Maury P, Gandjbakhch E, Waintraub X, Rollin A, Richard P, Charron P, Baldinger SH, Macintyre CJ, Koplan BA, John RM, Michaud GF, Zeppenfeld K, Sacher F, Lakdawala NK, Stevenson WG, Tedrow UB.
Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Aug

Evolution of Clinical and Electrophysiological Data in Children with a Preexcitation Syndrome.

Brembilla-Perrot B, Sellal JM, Olivier A, Villemain T, Moulin-Zinsch A, Beurrier D, Lethor JP, Marçon F, DE Chillou C, Felblinger J, Vincent J.

Pacing Clin Electrophysiol. 2016 Sep

Impact of New Technologies and Approaches for Post-Myocardial Infarction Ventricular Tachycardia Ablation During Long-Term Follow-Up.

Yamashita S, Cochet H, Sacher F, Mahida S, Berte B, Hooks D, Sellal JM, Al Jefairi N, Frontera A, Komatsu Y, Lim HS, Amraoui S, Denis A, Derval N, Sermesant M, Laurent F, Hocini M, Haïssaguerre M, Montaudon M, Jaïs P.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Jul

Articles publiés en dehors des revues à comité de lecture :

Les ablations de tachycardies ventriculaires

Traité de cardiologie et maladies vasculaires

Société Française de Cardiologie 2020

Sellal JM

How to use pace mapping to identify the critical isthmus

Hands-on ablation; the experts' approach, second edition

Kordalis A, Sellal JM, Magnin-Poull I, de Chillou C

Communications orales :

- Rencontres lyonnaises de rythmologie - Lyon - février 2017
 - Ablations de TV et cardiomyopathies
- Printemps de la cardiologie - Nantes - avril 2017
 - Les systèmes de cartographie tridimensionnelle
- Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie -Paris - janvier 2018
 - Actualités 2017 en rythmologie
 - Studio pratique : le bloc de branche gauche asymptomatique
- Congrès du Groupe Athérome coronaire et Cardiologie Interventionnelle (GACI) - Paris - 2018
 - Techniques ablatives et cardiopathie ischémique
- Journée scientifique de l'école doctorale BioSe - Nancy - 2019
 - Obtention du premier prix de l'école doctorale.
- Congrès de l'International Society of Catheter Ablation Therapy (ISCAT) - janvier 2020
 - Les systèmes de cartographie tridimensionnelle

PREMIÈRE PARTIE :

Prise en charge invasive des troubles du rythme ventriculaire

Les troubles du rythme ventriculaire constituent une cause majeure de mortalité dans les pays développés (5). Dans l'Union Européenne, on estime que 350 000 personnes présentent chaque année une mort subite d'origine ventriculaire. Ces arythmies surviennent majoritairement dans un contexte de cardiopathie ischémique, à la phase aiguë de l'infarctus, ou à des stades plus tardifs. Les troubles du rythme doivent être séparés en deux entités distinctes : fibrillations ventriculaires (FV) et tachycardies ventriculaires (TV). Les fibrillations ventriculaires sont caractérisées par un rythme ventriculaire anarchique et inefficace sur le plan hémodynamique. Elles surviennent généralement en l'absence de substrat anatomique sous-jacent et sont rencontrées la plupart du temps lors de la phase aiguë de l'infarctus. La prévention de la mortalité associée à ces FV repose sur les mesures de prévention de la maladie coronaire, la mise à disposition et l'utilisation par le plus large public des défibrillateurs semi-automatiques, et l'optimisation de la prise en charge médicale de la phase aiguë des infarctus.

Les TV sont caractérisées par une activité ventriculaire rapide et régulière, dont la tolérance hémodynamique dépend de la fréquence et de la sévérité de la cardiopathie sous-jacente. Elles surviennent la plupart du temps sur un substrat arythmogène, constitué par une zone anormale au niveau d'un ventricule. La prise en charge des patients présentant des TV repose à la phase aiguë sur la cardioversion. Elle peut être prodiguée par voie externe (défibrillateurs manuels ou semi-automatiques) ou par l'intermédiaire d'un défibrillateur automatique implanté (DAI). Cette cardioversion est indispensable à court terme, mais n'a pas d'efficacité dans la prévention des récives. C'est la raison pour laquelle se sont développées les techniques de cartographie et d'ablation des circuits de TV (6).

I. Identification et ablation du circuit

1) Illustration d'un circuit complet de tachycardie ventriculaire

Nous avons recueilli un exemple de cartographie d'une TV, chez un patient présentant une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (VD). Comme il sera détaillé plus bas, le principe de réalisation de ces cartes est d'utiliser un système de navigation intracardiaque pour reconstruire le VD et de recueillir les informations électriques permettant de comprendre le circuit de l'arythmie étudiée. L'originalité de ce cas est qu'il a été possible d'en réaliser une carte à la fois endocardique et épicaudique, et qu'il existait un synchronisme parfait entre les deux parois du VD. L'article rappelé ci-dessous met en évidence la corrélation existante entre les deux faces de la paroi ventriculaire, et souligne l'avantage que représente un abord purement endocardique en première intention. Cet abord permet souvent de diagnostiquer et traiter la TV sans exposer le patient aux complications potentielles de la voie épicaudique (7).

First Simultaneous Endocardial and Epicardial Mapping of a Ventricular Tachycardia in an ARVD/C Patient



Jean-Marc Sellal, MD,^{a,b} Isabelle Magnin-Poull, MD,^{a,b} Alberto Battaglia, MD,^{a,b} Darren Hooks, MD, PhD,^c Christian de Chillou, MD, PhD^{a,b,d}

A 73-year-old patient with an arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) was referred for ventricular tachycardia (VT) ablation. The procedure was performed with a combined endocardial and percutaneous epicardial approach, using the CARTO3 mapping system. After the clinical VT was induced (cycle length 450 ms), its circuit was successfully mapped on both surfaces, each map showing a typical “figure-of-eight” re-entrant circuit as shown by [Figure 1](#) and [Online Video 1](#). Of utmost importance, the VT propagation wave fronts on both maps were perfectly synchronous.

The second RF application terminated VT after 29 s. After a total of 28 min of RF applications (endocardial only) across the VT isthmus, no VT was inducible anymore. One year later, the patient remains VT free.

ARVD/C is explained by the progressive replacement of cardiomyocytes by fibro-fatty tissue, with epicardial layers being first involved by this process. Therefore, an epicardial approach is often described as useful to access the VT circuits, with the claim that most VTs might be located epicardially in such patients. However, the rate of complications is much higher with an epicardial approach. In our patient, a direct epicardial approach would have

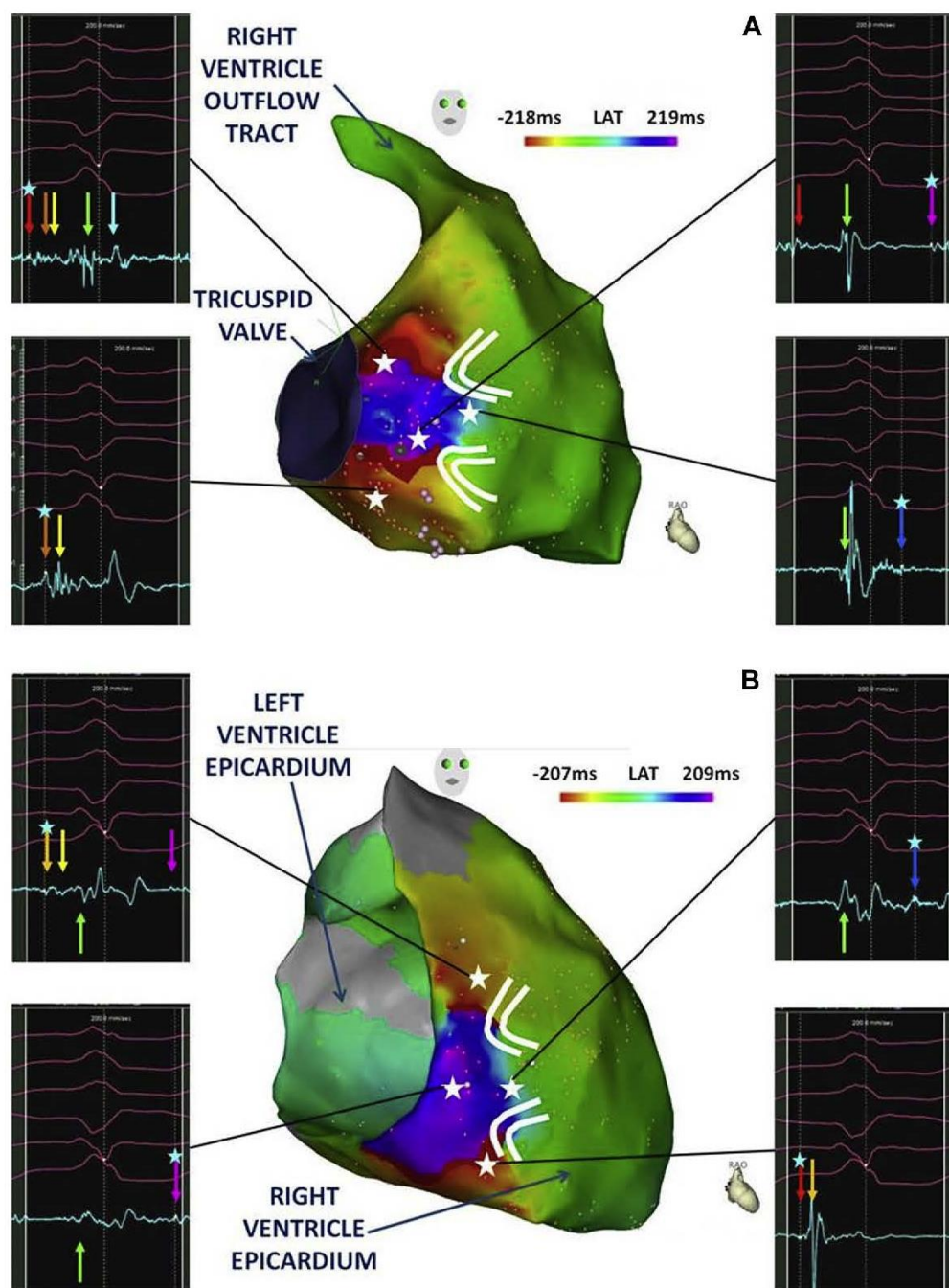
From the ^aDépartement de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU de Nancy), Vandœuvre lès-Nancy, France; ^bINSERM-IADI U1254, Vandœuvre lès-Nancy, France; ^cCardiology Department, Wellington Hospital, Wellington, New Zealand; and the ^dUniversité de Lorraine, Nancy, France. Dr. Sellal has a relationship with Biosense Webster. Dr. de Chillou has received consulting fees from Abbott; and lecture fees from Biosense Webster, Abbott, and Boston Scientific. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

All authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [JACC: Clinical Electrophysiology author instructions page](#).

Manuscript received May 14, 2018; accepted May 17, 2018.

ISSN 2405-500X/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.05.011>

FIGURE 1 Endocardial and Epicardial T Maps

Endocardial (A) and epicardial (B) ventricular tachycardia (VT) maps in right anterior oblique views. **Arrows** (mapping catheter electrograms) are color-coded with the same color code as the activation maps. **Arrows** indicate both near-field and far-field signals. **Blue stars** show the near-field components of each electrogram. See [Online Video 1](#).

managed to map the tachycardia and could have falsely concluded that the circuit was confined epicardially. The simultaneous endocardial and epicardial mapping of this VT illustrates—for the first time to our knowledge—that even in a “remodeled” ventricle, no shift between endocardial and epicardial activation may be observed. As a consequence, endocardial mapping may be considered first in VT occurring in ARVD/C patients, given that an efficient transmural ablation can be performed using this approach.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Jean-Marc Sellal, Département de Cardiologie, Hôpitaux de Brabois, 1, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre lès Nancy, France. E-mail: jm.sellal@chru-nancy.fr.

KEY WORDS arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, epicardial ablation, ventricular tachycardia, ventricular tachycardia mapping

 **APPENDIX** For a supplemental video, please see the online version of this paper.

2) Principe du circuit de TV dans la cardiopathie ischémique

Les TV sont observées dans 80 % des cas chez des patients ayant une séquelle d'infarctus (8). Les FV et les TV survenant sur cœur sain ou sur une autre cardiopathie ne seront plus évoquées dans ce manuscrit.

Les mécanismes en jeu dans la grande majorité des TV survenant sur terrain de cardiopathie ischémique sont bien connus et impliquent une réentrée (9). Du fait des conséquences de l'infarctus, le myocarde sain et homogène fait place à des zones hétérogènes comprenant :

- du myocarde sain, permettant une propagation normale et rapide de l'influx électrique,
- du myocarde détruit, remplacé par du tissu fibrotique et imperméable à la conduction électrique, constituant une zone de bloc de l'influx électrique, et correspondant souvent à une nécrose transmurale, touchant toute l'épaisseur de la paroi,
- des zones intermédiaires, correspondant à un tissu nécrotique au sein duquel on retrouve des fibres myocardiques survivantes entourée par de la fibrose qui a pris la place des fibres myocardiques nécrosées, permettant le passage de l'influx électrique de manière ralentie du fait de la nature des cellules, et de leur désorganisation structurelle.

Dans certaines conditions, un circuit de TV peut s'établir (Figure 1) : protégé par une zone de bloc de conduction, l'influx électrique peut se propager très lentement dans une zone de conduction lente, appelée « isthme » de la tachycardie, gagner la sortie de cet isthme pour atteindre le myocarde sain et regagner très rapidement l'entrée de l'isthme. Une fois initié, ce circuit de tachycardie peut devenir incessant et l'influx se propager au reste des ventricules.

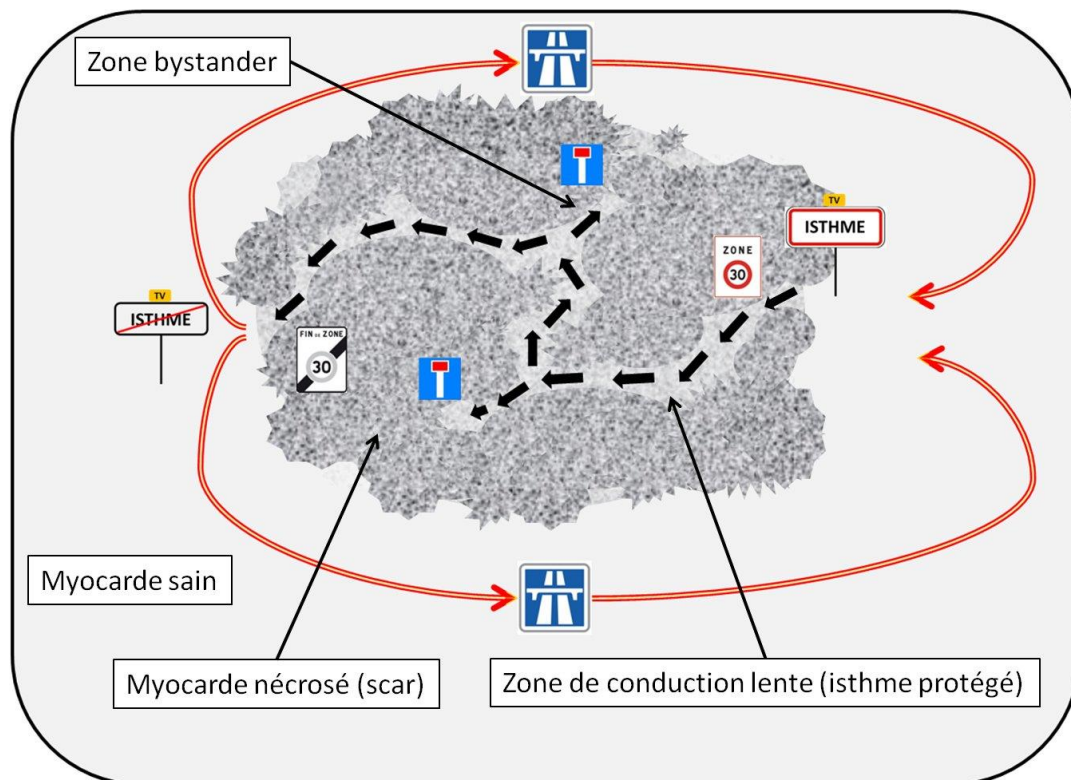


Figure 1 : Représentation schématique d'un circuit de tachycardie ventriculaire sur un terrain de cardiomyopathie ischémique.
Le circuit comprend une zone de conduction rapide lorsqu'il emprunte le myocarde sain et une zone de conduction lente lorsqu'il est confiné dans la zone cicatricielle (scar).
Il existe également des zones passives (bystander) au sein de la zone cicatricielle.

3) Ablation de la TV

Différentes approches ont été proposées pour ablater ces circuits de TV. Les approches de substrat, visent à détruire ou isoler les zones qui apparaissent comme suspectes sans chercher à savoir si elles font effectivement partie du circuit de la TV, tandis que les approches fonctionnelles cherchent en début de procédure à reconstituer le circuit de la TV afin de cibler exclusivement les zones critiques.

a) Les approches fonctionnelles

○ La carte d'activation

Technique historique, décrite par Stevenson en 1993 (6), elle consiste à induire la TV par stimulation ventriculaire programmée (SVP) et la soutenir afin d'en réaliser la carte d'activation, en mesurant les temps d'activation de chaque point de la carte. Cette cartographie, en visualisant le circuit complet et en identifiant les zones de nécrose transmurale, l'entrée, la sortie et la partie protégée de l'isthme permet de couper le circuit en appliquant des tirs de RF dans cet isthme, arrêtant ainsi la TV par les tirs et prévenant les récidives. Si elle reste la référence, cette technique est toutefois rarement réalisable, car la mauvaise tolérance hémodynamique de la TV impose parfois de l'interrompre avant d'avoir pu en cartographier tout le circuit. Par ailleurs, la mobilisation du cathéter à de multiples points génère des extrasystoles qui peuvent modifier ou interrompre la TV.

○ La carte de topostimulation

Technique mise au point au laboratoire d'électrophysiologie du CHRU de Nancy et de description beaucoup plus récente (10), elle vise à reconstituer le circuit sans nécessiter de soutenir la TV durant toute la cartographie. Cette carte est basée sur la comparaison de la morphologie de l'électrocardiogramme (ECG) de surface entre la TV (induite brièvement en début de procédure) et la morphologie obtenue en stimulant à une multitude de points du ventricule. Une correspondance à 100 % entre les morphologies indique que ce point se situe à la sortie de l'isthme ou dans la partie de l'isthme protégé plus proche de la sortie que de l'entrée. Si elle nécessite un temps de cartographie précise important en début de procédure, cette technique permet de viser précisément l'isthme responsable de la TV.

Une explication pratique de la méthode a été publiée par notre équipe en 2017 (3). Cet article décrit les principes de la méthode et comporte une description précise et détaillée permettant sa mise en pratique pour tous les électrophysiologistes. Elle s'accompagne également d'un lien vers une vidéo didactique :

<https://cardiotextpublishing.com/electrophysiology-heart-rhythm-mgmt/hands-on-ablation-the-experts-approach-2nd-edition>

How to Use Pace Mapping to Identify the Critical Isthmus

Athanasios Kordalis, MD; Jean-Marc Sellal, MD;
Isabelle Magnin-Poull, MD; Christian de Chillou, MD, PhD

Introduction

Ventricular tachycardia (VT) is one of the most devastating complications of structural heart disease and especially of ischemic cardiomyopathy, even years after an acute myocardial infarction. Macroreentry is the most prevalent arrhythmogenic mechanism in scar-related VTs, as scar provides the anatomical and electrophysiological conditions required for reentry.¹⁻³ Zones of surviving myocytes surrounded by a certain amount of fibrous tissue can result in slow conduction, while conduction barriers, either consisting of a line of conduction block, a scar area, or an anatomical obstacle, such as the mitral annulus, can create an isthmus. The so-called “protected isthmus” of the reentrant circuit becomes the target of ablation by being the critical element for the maintenance of these VTs.⁴

In well-tolerated mappable VTs, the identification of isthmus may be performed either by using entrainment techniques or by constructing activation maps during VT in 3D electroanatomic systems.⁴⁻⁶ Complete activation maps during VT demonstrate an endocardial macroreentrant circuit, usually with 2 loops rotating around a protected isthmus, in above 90% of mappable postinfarct VTs.⁶ Anatomically these critical isthmuses are about 31 mm long and 16 mm wide on average, while their main electrophysiological finding is the presence of diastolic electrograms. However, in cases of poorly tolerated, unmappable VTs, the above techniques cannot be used to

define the protected isthmus. Substrate-based approaches, relying on scar definition using either bipolar voltage mapping during sinus rhythm or pacing have been proposed.⁷⁻¹¹ In this approach, ablation aims to create linear lesions or to target abnormal electrograms (EGM) showing late potentials or fractionation. We recently demonstrated pace mapping in sinus rhythm to be a very powerful technique to unmask the isthmuses of postinfarct VT circuits.¹²

Technical Aspects of Pace Mapping

The use of pace mapping during sinus rhythm has been well described and established as an efficacious technique to localize the origin of focal VTs in patients with “healthy” hearts, as in those presenting with right ventricular (RV) or left ventricular (LV) outflow tract VTs. Most studies report high success rates with ablation at sites with identical or near identical matches in all 12-surface ECG leads.¹³⁻¹⁶ Historically, the comparison between QRS complexes in 12-lead ECG recorded during VT and ventricular pacing at different sites has been carried out visually and expressed as the ratio of closely matching ECG leads out of the total of 12 (**Figure 55.1**). This method reflects a qualitative analysis without estimation of its reproducibility (both inter- and intraobserver variability) and without evaluation of the clinical significance of this variability on the outcome. Nowadays, with the help of technology, quantitative techniques have been developed and incorporated in

electrophysiology recording systems or even 3D electroanatomical mapping systems. Computerized algorithms, comparing paced and tachycardia QRS morphologies, extract a lead-to-lead and overall percentage of correlation, remarkably improving the precision of pace mapping (**Figure 55.1**). Moreover, these quantitative data can be used from 3D electroanatomical mapping systems to generate “pace mapping maps.” Regarding focal VTs in patients without structural heart disease (like outflow tract VTs), these maps can be considered an analogue of activation maps, taking into consideration that the percentage of correlation of paced QRS as a function of the distance of the pacing site from the site of origin of the VT (e.g., site of earliest ventricular activation or exit), since the activation time of this point during VT is a function of the distance of this point from the site of origin of the VT. Smaller distances give better paced QRS matching and earlier activation times and vice versa for longer distances.¹⁷ However, distance is not the only parameter to affect the paced QRS morphology. Several factors, physiological and technical, have been proposed to alter the spatial resolution of pace mapping maps. Specifically, rapid myocardial conduction velocity, high pacing outputs, bipolar pacing, and large inter-electrode distances have been shown to decrease the precision of pace mapping. Based on the above elements, we suggest checking the pacing threshold at each pacing site and pacing at only twice the threshold output to diminish the likelihood of far-field capture. In our experience, the

pacing mode (i.e., bipolar or unipolar) at a given ventricular site does not significantly affect the QRS morphology, so for convenience we pace in bipolar mode, which is the default mode when pacing channel is routed through a 3D electroanatomic system. Regarding catheter tip size, it is reasonable to consider that smaller tips lead to more focal myocardial capture and therefore to higher spatial resolution of pace maps. Nevertheless, since data comparing the effect of catheter tip size on the quality of obtained pace maps are lacking, we still use the standard ablation catheter (3.5- to 4.0-mm tip electrode) for pace mapping in everyday clinical practice. Finally, another factor to be addressed is the pacing rate. It has been suggested to pace at rates similar to VT cycle length, as the variation of coupling interval may alter the paced QRS morphology.¹⁸ However, our unpublished data, based on numerous pacing sites and on pacing rates varying from 600 to 300 ms, show only a minimal and inconsistent QRS mismatch, which is insufficient to alter the reliability of the pace mapping map.

Characteristics of Pace Mapping Along Postinfarct VT Isthmuses

The classical interpretation, regarding the topographic correlation of pacing site with the isthmus anatomy in postinfarct patients, is based on the concept that pacing at the exit site of the VT isthmus will generate a perfectly

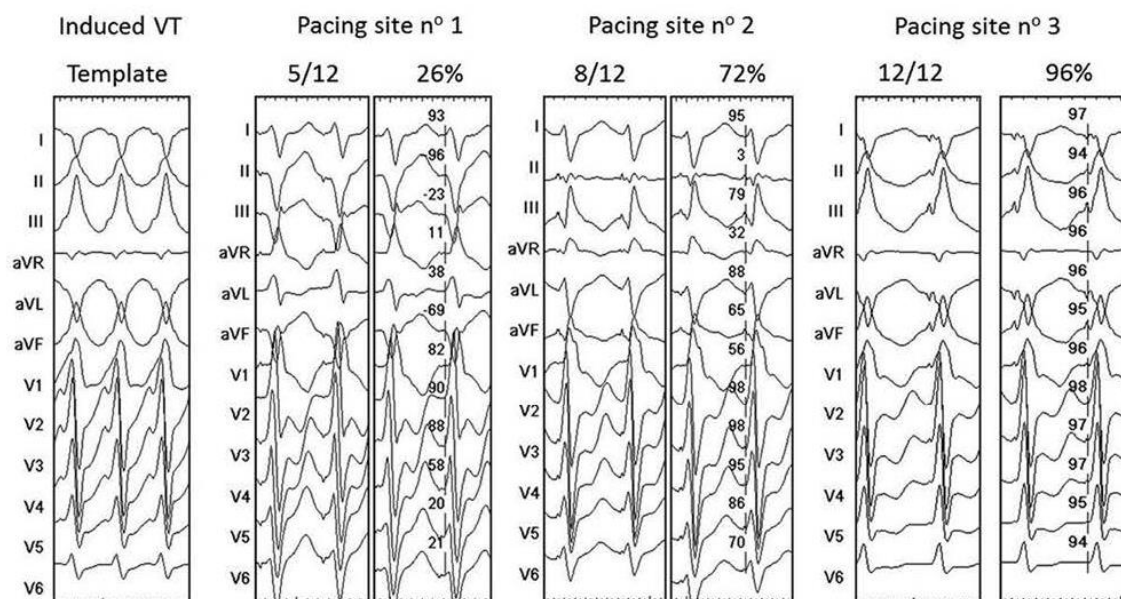


Figure 55.1 Example of the three 12-lead ECGs obtained during pace mapping at three different sites (1 to 3) of the LV of a patient with ischemic cardiomyopathy. For each pace mapping site, both the visual and the automated comparison with the induced VT are shown. Each visual comparison is given as a number of matching leads out of 12. Each computerized comparison, first calculated lead per lead (values on QRS complexes) is then expressed as the global average percentage of correlation with the clinical VT. Computerized comparison allows a higher reproducibility and increases the accuracy as well as the resolution of the pace mapping map. VT, ventricular tachycardia.

matched morphology of paced and VT QRS with a short stimulus-to-QRS (S-QRS) interval. This physiological background promoted the use of pace mapping as a technique to reveal the exit site of scar-related macroreentrant VTs.^{19,20} Theoretically, the stepwise displacement of the pacing site from the isthmus exit to the central isthmus, and then to the isthmus entrance, should lead to a gradual prolongation of S-QRS interval with maintenance of perfect QRS matching. On the contrary, our systematic analysis of patients with endocardial macroreentrant VT circuits revealed an abrupt transition from an area of perfectly matching paced and VT QRS to an area of poor matching. The superimposition of high-density 3D pace maps on 3D activation maps documenting a critical isthmus showed that the closely matching area corresponded to the exit of the isthmus, while the poorly matching area to the entrance of the isthmus. The virtual transition line corresponded to the core of the isthmus.¹²

The pathophysiological explanation for this observation is based on the slow conduction along the central isthmus and on the conduction barriers of its lateral limits. An excitation produced by stimulation within an isthmus can propagate to the ventricle either through its entrance or exit zone. At first, the excitation spreads concentrically around the pacing site and then is blocked laterally by the isthmus conduction barriers. Whether the nonrefractory ventricle will be excited from the entrance or exit site of the isthmus depends on the relative distance of the pacing site from the gates of the isthmus (entrance vs. exit) and the conduction velocity along the isthmus. As a consequence, when pacing at the exit zone of the isthmus, excitation reaches the exit site faster, leading to an activation wavefront of the ventricle that generates a QRS perfectly matching the VT QRS (Figure 55.2). On the contrary, when pacing at the entrance zone of the isthmus, excitation reaches the entrance site faster, leading to an activation

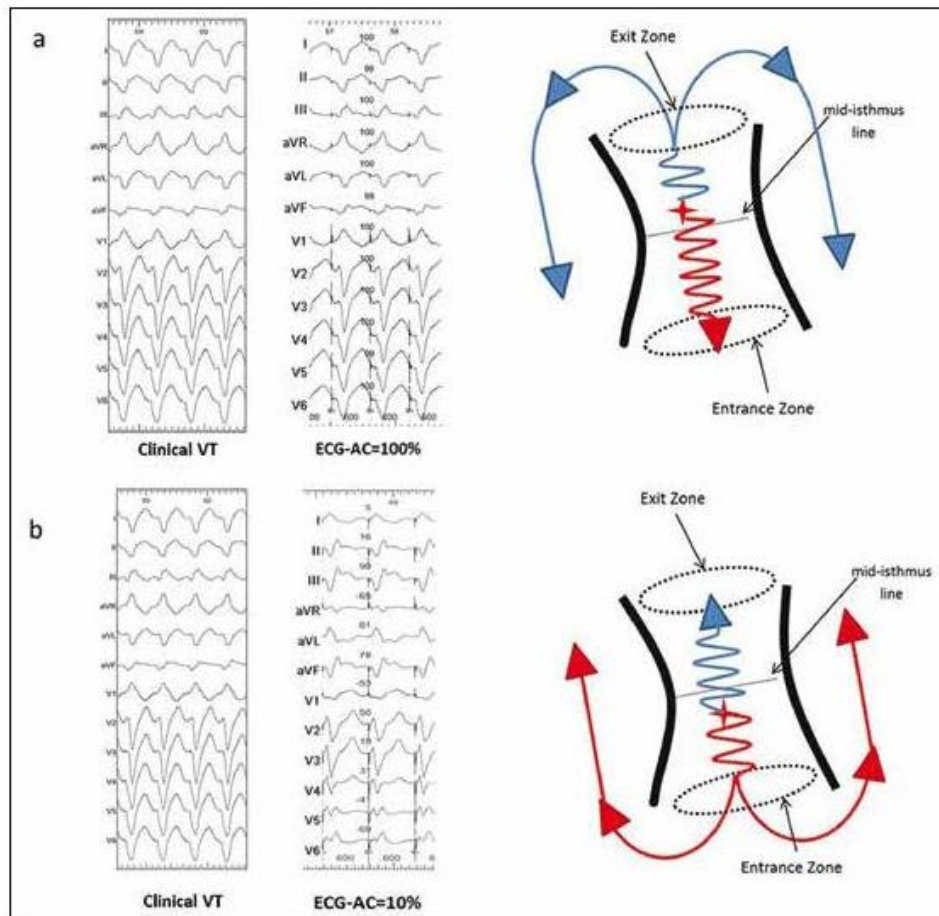


Figure 55.2 Panel A: When pacing at the exit side of the mid-isthmus line, the activation wavefront propagates in the 2 directions, but more rapidly to the exit zone (blue zigzag-shape arrow) and spreads away from there to depolarize the ventricle (blue full arrows). ECG-AC: ECG average correlation. Panel B: When pacing at the entrance side of the mid-isthmus line, the activation wavefront propagates more rapidly to the entrance zone (red zigzag-shape arrow) and spreads away from there to depolarize the ventricle (red full arrows). ECG-AC, ECG average correlation.

wavefront of the ventricles that generates a QRS poorly matching the VT QRS (Figure 55.2). Given that the average length of an isthmus is only 31 mm, slight displacement of the pacing catheter along the isthmus can produce major differences on paced QRS morphology.

At first sight, this finding looks in contrast with the principles of entrainment mapping, where concealed fusion with perfectly matched paced and tachycardia QRS morphology are observed irrespective of the exact site of pacing along the critical isthmus, i.e. entrance or exit zone. The 2 zones are differentiated only by the S-QRS interval, which is short at isthmus exit and gradually prolongs as pacing closer to the isthmus entrance (Figure 55.3). This prolongation of S-QRS is an aftereffect of slow longitudinal conduction along the critical isthmus. S-QRS interval reflects conduction through the isthmus, while onset of QRS is coincident with the beginning of the excitation of the ventricle at the exit site of the isthmus and explains why S-QRS interval does not contribute to QRS morphology. The maintenance of concealed fusion, irrespective of the pacing site within the critical isthmus during entrainment, is due to the refractoriness of the ventricular myocardium adjacent to the entrance of the isthmus, which is not the case during pace mapping in sinus rhythm. The refractoriness is the result of the collision between 2 opposite, with respect to the VT activation sequence, wavefronts; the antidromic (N) paced wavefront and the previous (N-1) orthodromic wavefront (Figure 55.4).

How to Use Pace Mapping for the Delineation of a Postinfarct VT Isthmus

We will describe a stepwise strategy, which we have developed since 2007 in our center, for the identification of postinfarct VT isthmuses using pace mapping and the finding of abrupt change in paced QRS morphology while pacing along the isthmus. Before the procedure, antiarrhythmic drugs should be stopped for at least 4 half-lives, excluding unstable patients with electrical storm. External defibrillator pads are fitted to the patient and automatic therapies of implanted cardioverter defibrillators are deactivated to avoid interference with stimulation and external defibrillation. Systemic anticoagulation is necessary for the prevention of thromboembolism and achieved with heparin (initial bolus of 50 U/kg intravenous followed by 1000 to 2000 U/hour) initiated after reaching the left cavities and continued throughout the procedure.

Step 1: Programmed Ventricular Electrical Stimulation

Creating a template of the QRS morphology from the 12-lead surface ECG of the targeted VT is the cornerstone of this method. Hence, attempts to induce the clinical VT using ventricular programmed electrical stimulation (PES) is the first step. For this reason the insertion of a bipolar catheter at the RV through the

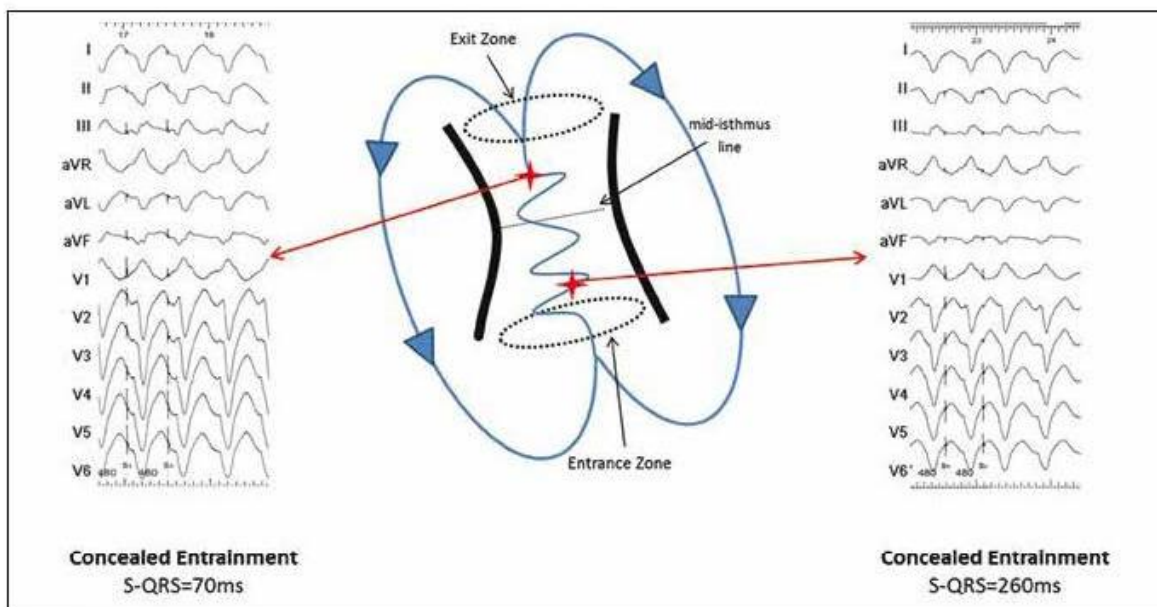


Figure 55.3 Example of VT entrainment when pacing at the exit zone (left panel) or at the entrance zone (right panel) of a VT circuit. In both cases, concealed entrainment is observed with the difference of a longer S-QRS interval (260 ms vs. 70 ms) when pacing at the entrance site as compared to the exit site. S-QRS, stimulus-to-QRS interval; VT, ventricular tachycardia.

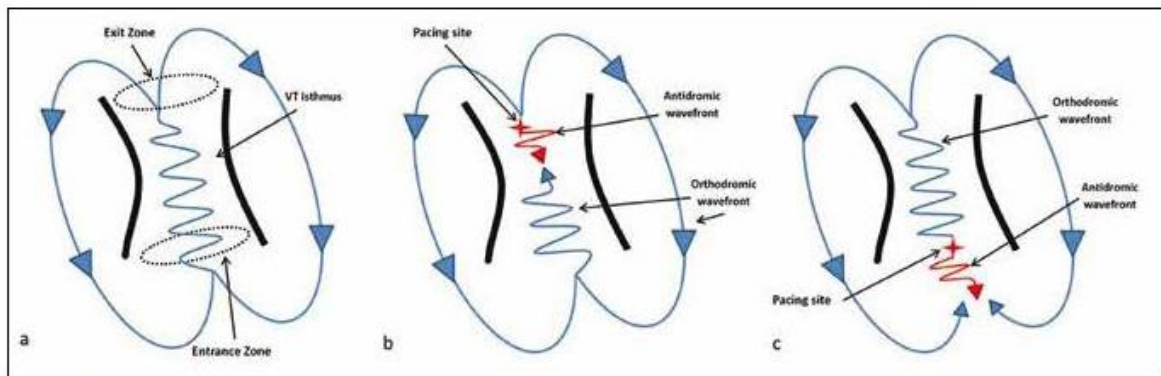


Figure 55.4 Schema explaining why identical QRS morphologies are observed when pacing at the entrance or exit zone of a figure-8 VT circuit during entrainment maneuvers. **Panel A:** Activation sequence during VT represented by the blue arrows. **Panel B:** Activation sequence during VT entrainment when pacing at the exit site of the VT circuit. **Panel C:** Activation sequence during VT entrainment when pacing at the entrance site of the VT circuit. The red arrows represent the antidromic wavefronts (with respect to the VT activation sequence). During VT entrainment, the activation wavefronts outside the VT isthmus are identical regardless where the pacing site is within the isthmus. Since the antidromic wavefront is blocked by the previous orthodromic wavefront, entrainment with concealed fusion is observed on the corresponding 12-lead ECGs obtained in **Panels B** and **C**. VT, ventricular tachycardia.

femoral vein is required. The PES protocol consists of progressively aggressive stimulation with the application of up to 3 extrastimuli, with 10 ms decrement from 350 ms to 200 ms, after a short sequence of ventricular pacing at fixed intervals of 600 ms and 400 ms. The PES starts from the RV apex (RVA), and if VT is not induced, the protocol should be applied also at the RV outflow tract and even at the LV, in the vicinity of the scar. Absence of VT inducibility is observed in less than 5% of the cases if the above PES protocol is applied in postinfarct patients with documented clinical VT. After VT induction, a template QRS from the 12-lead ECG during VT is selected, using the software modules of the recording or the electroanatomic mapping systems, to be used as a reference for pace mapping correlation. Sinus rhythm is then promptly restored with overdrive pacing.

Step 2: Ventricular Electroanatomic Mapping

The second step aims at the anatomical reconstruction of the ventricle of interest and the depiction of the voltage substrate. In postinfarct patients, LV is usually the ventricle of interest. The access to the LV can be obtained either by retrograde (via aorta) or anterograde (transseptal) approach, according to the experience of the operator, the local facilities, and the patient clinical characteristics (mechanical valves, peripheral arterial disease, site of scar, etc.). Using a 3D electroanatomic mapping system and compatible mapping catheters, a geometrical model of the ventricle is constructed, while simultaneously a high-density, point-by-point voltage map is performed in sinus rhythm. We routinely use bipolar voltage maps for the interpretation of the voltage substrate. By convention,

bipolar low and high cut-off values are designated at 0.5 and 1.5 mV respectively, with values < 0.5 mV corresponding to “dense scar” and values > 1.5 mV corresponding to healthy tissue. Of major clinical importance is the finding that the critical isthmus of a postinfarct reentry VT circuit is localized at the low voltage (< 1.5 mV) area.²¹

Step 3: Constructing a Ventricular “Pace Mapping Map”

The aim of the third step is the depiction of correlation between paced and VT QRS morphology on the 3D shell of the reconstructed ventricle. We have described above the principles of pacing settings for a reliable pace map. We routinely use a pacing rate at 600 ms, with 2 ms pulse width and output at twice the diastolic threshold. The duration of pacing is the minimum required to obtain a stable and clean paced QRS morphology on all the 12 leads of the surface ECG and to be registered by the mapping system. The pace map should be dense enough at the areas of interest, identified by the use of other clinical indicators, such as echocardiography, Q-wave topography, VT morphology on the 12-lead ECG, and of course the presence of low (< 1.5 mV) bipolar voltage electrograms. The acquisition of about 30 to 60 pacing sites and their corresponding paced QRS morphology, within and around the infarct area, are usually enough to construct an interpretable pace mapping map. The correlation of the morphology of each paced QRS with the morphology of the template (QRS of induced VT) is carried out automatically either by the dedicated template matching software of the signal acquisition system (Labsystem Pro, Bard Electrophysiology, Lowell, MA) or by specific modules integrated into the latest versions of 3D electroanatomic

mapping systems (PASO module, CARTO, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, or EnSite Precision, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN). Both polarity and amplitude of the QRS signals are interpreted for the computation of correlation. Despite their differences, the algorithms are mainly based on the concept of maximizing the ECG average correlation (ECG-AC) between the incoming and the template QRS. The ECG-AC is expressed as a percentage with values ranging from -100% to 100%. Therefore, 2 QRS complexes with similar polarities and amplitude will have a percentage of correlation towards 100%, indicating a perfect match. On the opposite, poorly matching QRS complexes will have ECG-AC values towards 0% or even negative. The minimum possible value of -100% indicates the worst possible match, as in cases of similar amplitude but a complete reversion of polarity (like a "QS" and an "R" pattern).

The 3D electroanatomic mapping systems have the additional capability of depicting the ECG-AC of each pacing point on the surface of the 3D reconstructed model of the ventricle using a color code. The color code corresponds to a color scale from red (white with St. Jude system) to purple, with red (white with St. Jude system) attributed to the best recorded correlation and purple to the worst. The intermediate values are depicted using the intermediate colors of the spectrum. For laboratories using electroanatomic mapping systems without installed pace correlation modules, a manual construction of a "pace mapping map" is feasible, using the correlation

values obtained from the recording system. To do so, physicians have to use the activation map tool of the 3D electroanatomic system to construct a pseudo activation map, where the local activation time (LAT) is manually replaced by the opposite value of the ECG-AC for the given pacing site (i.e., for a calculated ECG-AC of 72% we will place the LAT caliper at -72 ms). The reason we use ECG-AC with an opposite sign is to maintain the same color code between activation and correlation maps. Doing this, earliest activation times on the map will correspond to best correlation points and this pseudo activation map will in fact be a pace mapping map.

Step 4: Interpretation of Pace Mapping Map and Identification of Critical Isthmus

The interpretation of the pace mapping map starts with the identification of the VT exit zone. As we described above, pacing at the exit zone of the critical isthmus of the VT during sinus rhythm should generate a paced QRS complex perfectly matching with the VT QRS. As a consequence, the area of the pace mapping map reflecting good correlation (ECG-AC > 90%) corresponds to the exit zone of the VT circuit. Spreading pacing sites all over the ventricle is important, to make a denser map until the exit zone is identified. If a good correlation area cannot be identified, despite a dense and homogenous distribution of pacing sites all over the endocardial surface of the ventricle, another origin of the VT may be considered

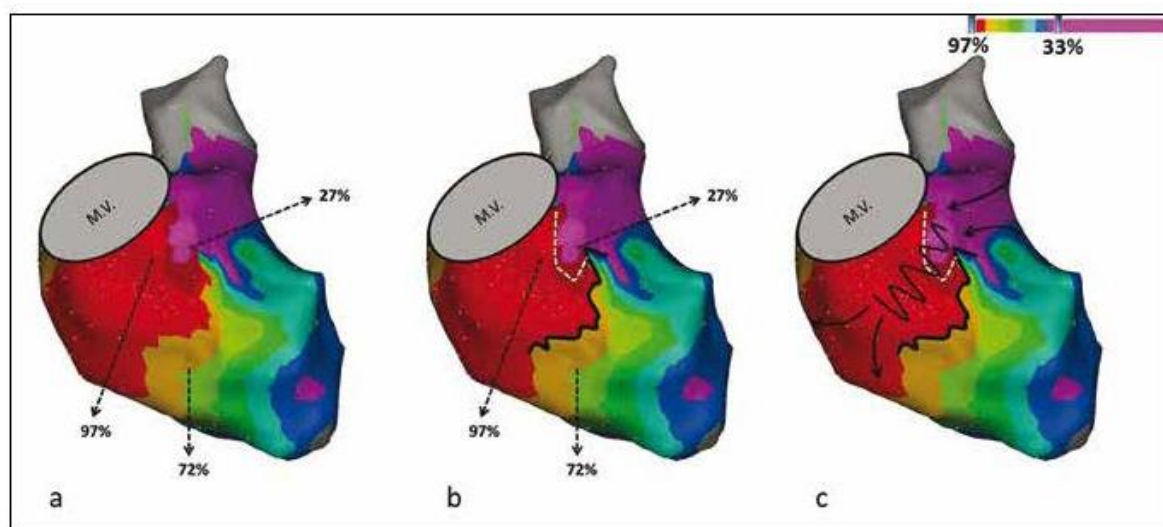


Figure 55.5 Example of VT circuit visualized using a pace mapping map. Right anterior oblique view of a LV using a CARTO 3 (Biosense Webster) electroanatomic mapping system. **Panel A:** Pace mapping map showing a close (97%) correlation zone, corresponding to the exit zone of the isthmus. Near this zone, a poor (27%) correlation zone is observed with an abrupt transition. On another direction, an abrupt transition is observed between the close correlation zone and a zone with an intermediate correlation (72%). **Panel B:** The abrupt transition line between the very close and the poor correlation zones defines the mid-isthmus line (white shaped line) while abrupt transition between very close correlation and intermediate correlation defines lateral boundary of the isthmus (black line). **Panel C:** Illustration of the VT circuit based on the pace mapping map. LV, left ventricle; MV, mitral valve; VT, ventricular tachycardia.

(**Video 55.1**). In such cases, steps 2 and 3 should be applied in the other ventricle or even in the epicardium.

After the VT exit zone has been identified, we focus on the quest of the entrance zone in order to depict the orientation of the critical isthmus. Based on our published observations, dense pace mapping in areas just adjacent (10–15 mm) to the area of good ECG-AC should reveal a zone of abrupt transition to poor ECG-AC between paced and VT QRS morphology.¹² This area of low ECG-AC, which is in close proximity to the area of good ECG-AC, corresponds to the entrance site of the isthmus, while the zone of abrupt transition corresponds to the core of the isthmus. The line that is perpendicular to the orientation of the isthmus and passes from the abrupt transition zone is defined as the mid-isthmus line (**Figure 55.5**).

The finding of an abrupt transition zone between the good and the poor ECG-AC areas is very common in postinfarct patients since it is observed in more than 90% of such cases. In the rare cases of the absence of an abrupt transition zone, a pattern of gradual, homogeneous, and radial decrease of ECG-AC can be observed, referring to focal VTs, such as outflow VTs in patients without structural heart disease. This centrifugal pattern, however, can also be attributed to an epicardial or intramural reentrant circuit with an endocardial breakthrough, giving the illusion of focal generation (**Video 55.2**). Expanding mapping to the other side of the septum or the epicardium is crucial for the understanding of the underlying mechanism.

The lateral boundaries of the isthmus are the next to define. We have identified the mid-isthmus line but not its exact limits. To do so, we pace in the exit part of the isthmus, close to the mid-isthmus line, moving parallel to the line towards one direction. As far as we are in the isthmus, ECG-AC remains at very good values. At some point, ECG-AC becomes much lower, but not as low as in the entrance part of the isthmus (usually between 60% and 80%). The first point encountered that imperfectly matches the VT template is just outside the isthmus and depicts its lateral extreme. Hence, a line perpendicular to the mid-isthmus line travelling between the perfect ECG-AC points and the adjacent points with imperfect matching corresponds to the lateral boundary of the isthmus (**Figure 55.5**). Repeating this method at the opposite direction will reveal the other lateral boundary (**Video 55.3**).

Another feasible method to reveal the boundaries of the isthmus, at least in some cases, is based on the interpretation of the pace mapping map as an analogue of an activation map during VT. To be more illustrative, the decline of the percentage of correlation as the pacing site is displaced from the isthmus exit to the rest of the ventricle produces color-coded “iso-correlation” curves corresponding to the color-coded isochronal curves of the activation map during VT. Indeed, in some cases, a figure-8 pattern is observed in the pace mapping map and then the lateral boundaries of the isthmus can be defined (**Figures 55.5 and 55.6**).

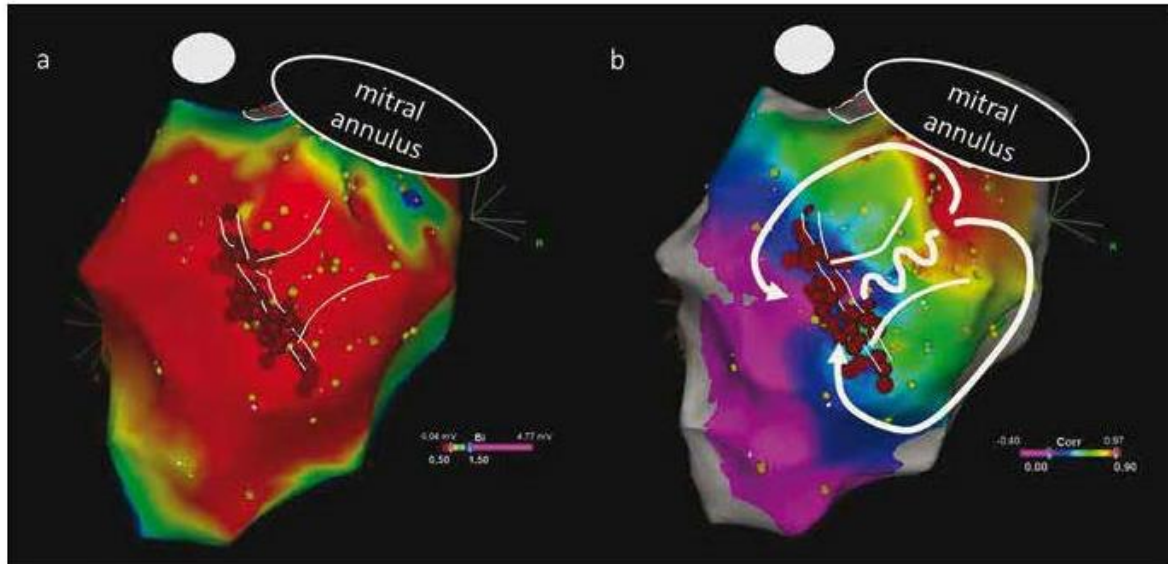


Figure 55.6 Panel A: Bipolar endocardial voltage map of a patient with remote inferior myocardial infarction revealing a large area of dense scar (< 0.5 mV, red area) in the inferior wall of the LV. Panel B: Pace mapping map revealing a figure-8 reentrant VT circuit using the PASO module of CARTO 3 (Biosense Webster) electroanatomic mapping system. The color bar displays the ECG-AC value of the correspondent “iso-correlation” curves. The white arrows illustrate the VT circuit and the zigzag line the conduction through the isthmus. Note that in this case the isthmus has been transected with an ablation line (red dots) in the entrance zone. The VT was not inducible after the completion of the ablation line. ECG-AC, ECG average correlation; VT, ventricular tachycardia.

Finally, a point-by-point radiofrequency ablation is performed, aiming at the transection of the critical isthmus with the creation of an ablation line perpendicular to the long axis of the isthmus. In our clinical practice, we transect the isthmus with an ablation line dividing the exit zone of the isthmus. This strategy gives the advantage of checking the consolidation of the ablation line with a pacing maneuver. Pacing at the area between the mid-isthmus line and the ablation line (proximal side of the ablation line), an area of good ECG-AC before ablation, should now generate a poorly matching paced QRS complex, since the excitation is blocked at the ablation line and the propagation of the wavefront to the ventricles goes through the entrance zone.

Limitations

We have to acknowledge that using pace mapping for the identification of the critical isthmus of a reentrant VT circuit is subject to limitations involving both the intrinsic characteristics of the method and the published evidence. One can assume that in very fast VTs, the critical isthmus could be so short that the spatial resolution of pace mapping is not adequate for its identification. Another possible limitation of the method arises in circuits with predominantly functional barriers that are not present during mapping in sinus rhythm. However, we must note that in the majority of the patients with reentrant VT circuits and remote myocardial infarction, the critical isthmus is located in the scar region and its barriers are fixed. The identification of an epicardial or intramural circuit is an additional intrinsic limitation of the method since the endocardial breakthrough cannot be distinguished from a focal mechanism (Video 55.2). Finally, limitations arise from the lack of published evidence regarding the use of the method in nonischemic populations.

Summary

The localization of the critical isthmus of a reentrant postinfarct VT with pace mapping is based on the identification of an area of perfect matching between paced and VT QRS morphology, corresponding to isthmus exit, and a zone of abrupt transition from good to poor matching, corresponding to the core of the isthmus. Modern 3D electroanatomic mapping systems are accompanied with integrated algorithms for the analysis of correlation, while being capable to display these data with a color code on the reconstructed model of the heart providing pace mapping maps.

Conclusively, pace mapping during sinus rhythm is an alternative technique to guide VT ablation in postinfarct patients. In contrast to substrate mapping, in cases of non-tolerated and unmappable VTs, it offers the

capability of localization of the critical isthmus facilitating targeted ablation.

References

1. El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope RR. Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Conduction characteristics in the infarct zone. *Circulation*. 1977;55:686–702.
2. Klein H, Karp RB, Kouchoukos NT, Zorn GL, James TN, Waldo AL. Intra-operative electrophysiologic mapping of the ventricle during sinus rhythm in patients with a previous myocardial infarction: Identification of the electrophysiologic substrate of ventricular arrhythmias. *Circulation*. 1982;66:847–853.
3. de Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: Electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1998;77:589–606.
4. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:1647–1670.
5. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, et al. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1180–1189.
6. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:726–731.
7. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nons ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:1288–1296.
8. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction. Short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation*. 2001;104:664–669.
9. Kottkamp H, Wetzel U, Schirdewahn P, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: Substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:675–681.
10. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, et al. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias influence of the voltage scar definition. *Circulation*. 2004;110:2568–2574.
11. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: A new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125:2184–2196.
12. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, et al. Localizing the critical isthmus of post-infarct ventricular tachycardia: The value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2014;11:175–181.
13. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: Clinical

- characteristics and response to catheter ablation. *Circulation*. 1993;87:126–134.
14. Calkins H, Kalbfleisch SJ, El-Atassi R, Landberg JJ, Morady F. Relation between efficacy of radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1993;71:827–833.
 15. Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J, et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:133–141.
 16. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, et al. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Narrowing the anatomic location for successful ablation. *Am Heart J*. 1996;131:930–936.
 17. Azegami K, Wilber DJ, Arruda M, Lin AC, Denman RA. Spatial resolution of pace mapping and activation mapping in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:823–829.
 18. Goyal R, Harvey M, Daoud EG, et al. Effect of coupling interval and pacing cycle length on morphology of paced ventricular complexes. Implications for pace mapping. *Circulation*. 1996;94:2843–2849.
 19. Brunkhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, Maisel WH, Friedman, Stevenson WG. Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping. *Circulation*. 2004;110:652–659.
 20. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2007;115:2750–2760.
 21. Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE. Anatomic characterization of endocardial substrate for hemodynamically stable re-entrant ventricular tachycardia: identification of endocardial conducting channels. *Heart Rhythm*. 2006;3:503–512.

Video Descriptions

Video 55.1 Simulated example of a an endocardial pace mapping map in a case of a VT without any endocardial breakthrough in the ventricle where the pace mapping is being performed.

Video 55.2 Simulated example of a endocardial pace mapping map with a centrifugal depolarization pattern (focal VT or endocardial breakthrough of an intra-mural/epicardial VT circuit).

Video 55.3 Simulated example of a endocardial pace mapping map in a case of an endocardial reentrant VT circuit.

En résumé, cet article détaille la méthode pratique de réalisation d'une carte de topostimulation. Elle consiste à réaliser une carte tridimensionnelle du ventricule étudié, et de recueillir les informations de voltage. En parallèle, une stimulation est effectuée sur une centaine de points répartis dans le ventricule, afin de mesurer sur l'ECG 12 dérivation le pourcentage de corrélation entre la morphologie obtenue par stimulation à chacun des points, et la morphologie de la TV obtenue en début de procédure. Les points de stimulation avec une parfaite corrélation correspondent à la sortie de l'isthme de la TV. Il est ensuite possible de définir les zones d'entrée et les zones bordantes en fonction de leur pourcentage de corrélation. La finalité de cette méthode est de reconstruire l'équivalent d'une carte d'activation de la TV, sans nécessité que la TV soit maintenue durant de longues minutes.

Les approches fonctionnelles, qu'elles soient basées sur une carte réalisée lors de la TV, ou en rythme sinusal grâce à la technique de la topostimulation décrite dans cet article, visent à comprendre le circuit de la tachycardie clinique, afin que les tirs de RF soient délivrés dans la partie critique de l'isthme (Figure 2). Elles s'opposent aux approches de substrat, qui visent la partie fibrotique ventriculaire sans chercher à distinguer les zones impliquées dans les TV cliniques des zones passives (ou *bystander*).

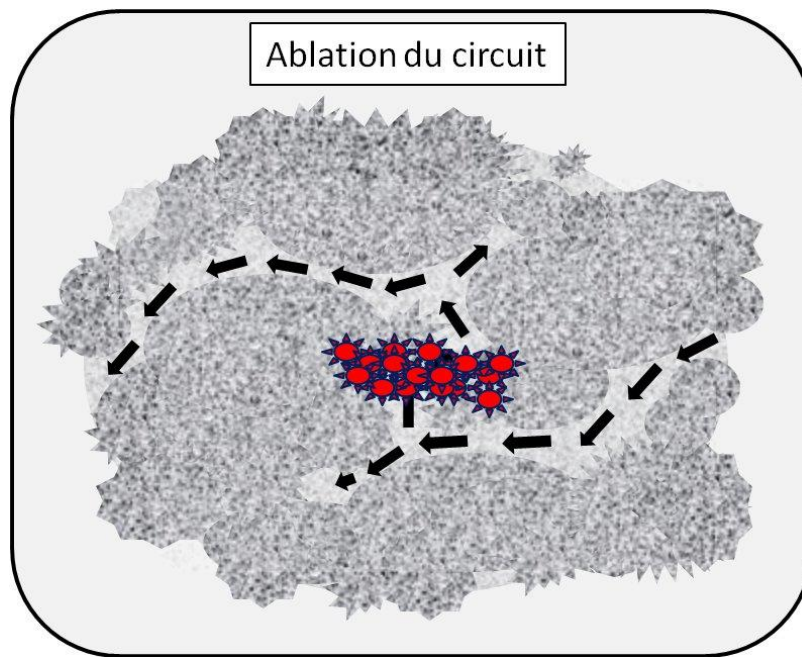


Figure 2 : Illustration de l'ablation visant le circuit de la TV.
 Cette méthode implique qu'une cartographie ait été réalisée,
 mettant en évidence les zones cicatricielles et le circuit emprunté par la TV.
 Cette carte de TV peut être faite durant une TV soutenue, ou par méthode de topostimulation.
 Une fois le circuit identifié, les tirs de RF visent spécifiquement son isthme.

b) L'ablation du substrat

Les approches basées sur le substrat : Le principe de ces approches est de se baser sur une cartographie en rythme sinusal pour identifier la zone de nécrose dense et les zones suspectes de pouvoir contenir l'isthme de la tachycardie. Le temps de cartographie est souvent plus court que dans les approches fonctionnelles, mais le temps d'ablation est plus long, ces techniques visant les zones critiques comme les zones passives (*bystander*) sans distinction. L'utilisation de cathéters munis de microélectrodes permet une meilleure détection des zones anormales. Différentes approches existent dans l'ablation du substrat (Figure 3).

- L'ablation des potentiels tardifs ou des potentiels anormaux :

Les zones pouvant contenir l'isthme sont identifiées en rythme sinusal par la présence de potentiels tardifs, indiquant que ces cellules sont dépolarisées après la majorité du myocarde sain, signant leur appartenance à une zone de conduction lente. Les potentiels seront d'autant plus tardifs que la zone est en profondeur de l'isthme ou à distance de l'entrée en rythme sinusal. Les LAVA (*Local Abnormal Ventricular Activities*) comprennent également des potentiels anormaux qui ne sont pas forcément tardifs (potentiels fragmentés par exemple). L'ablation concernera l'ensemble de ces zones identifiées comme étant potentiellement impliquées dans des circuits de TV. Les ablations seront donc également réalisées dans des zones passives (*bystander*) (11).

- Le « scar dechanneling »

Le principe est de cartographier la zone de nécrose et sa périphérie afin d'identifier les portes d'entrées potentielles de la conduction électrique au sein de la zone cicatricielle. Une fois les entrées de ces chenaux identifiés, les tirs d'ablation y sont sélectivement appliqués afin d'obtenir un bloc d'entrée et de sortie dans la cicatrice (12).

- L'isolation du cœur de l'isthme (*core isolation*)

Le principe est d'identifier la zone de bas voltage, et les zones d'entrée et de sortie potentielles puis de circonscrire la zone par des tirs de RF. Pour vérifier que la zone est bien isolée du reste du ventricule, il convient de stimuler à haute énergie la zone centrale afin de vérifier qu'aucune capture du myocarde ventriculaire n'est possible (13).

- L'homogénéisation de la cicatrice (*scar homogenization*)

Le principe est de réaliser une ablation empirique de la zone siège de la séquelle ischémique. Elle vise les potentiels suspects mais aussi les zones adjacentes, dans le but d'éliminer tous les circuits possibles. Il est là encore proposé de stimuler la zone à haute énergie afin de vérifier l'absence de capture du myocarde ventriculaire après les tirs (14).

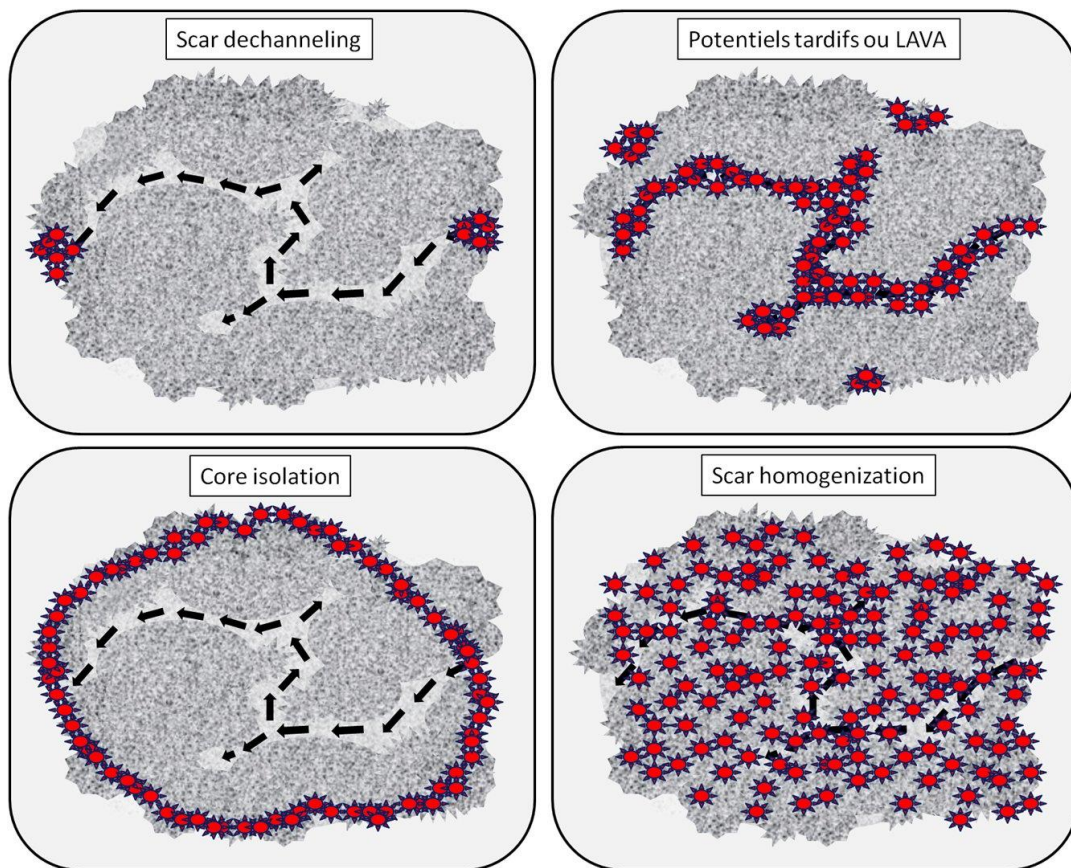


Figure 3 : Illustration des différentes approches d'ablation du substrat.
En fonction de la méthode utilisée,
les tirs de RF seront délivrés dans des zones distinctes de la cicatrice.
Aucune de ces méthodes n'implique une compréhension du circuit emprunté par la TV clinique.

Il existe donc des approches fondamentalement différentes pour les ablations de TV. D'une part, les approches fonctionnelles, qui nécessitent un temps de diagnostic important afin de comprendre précisément les circuits impliqués dans les TV pour les viser spécifiquement, et d'autre part, les approches de substrat, qui consacrent moins de temps à distinguer les zones pathogènes des zones passives, et privilégient le temps d'ablation en délivrant la RF dans toutes les zones potentiellement suspectes. A ce jour, aucune méthode n'a démontré des résultats fondamentalement supérieurs. Toutefois, les difficultés d'obtenir aujourd'hui de meilleurs résultats dans les ablations de TV sont vraisemblablement liées également au fait que les outils d'ablation peuvent présenter certaines limites. En effet, l'énergie délivrée par les cathéters de RF est parfois insuffisante pour créer des lésions effectives et transmuraux dans des zones myocardiques épaisses ou calcifiées. À court terme, aucune avancée majeure n'est attendue à court terme dans ce domaine, même si des pistes utilisant la radiothérapie externe (15-17) ou l'utilisation de sérum semi-salé (18) sont explorées.

4) Place de l'ablation dans la prise en charge des TV

Le seul traitement préventif reconnu de la mort subite cardiaque est l'implantation d'un défibrillateur automatique à même d'interrompre un trouble du rythme ventriculaire grave (TV ou FV), soit à l'occasion d'une stimulation ventriculaire rapide, soit par l'intermédiaire de la délivrance d'un choc électrique interne (19). Les défibrillateurs ne constituent toutefois pas un traitement curatif des TV : ils ne préviennent pas leur survenue ni leur récurrence, mais préviennent les conséquences de ces arythmies en délivrant des stimulations anti-tachycardiques ou des chocs électriques. Néanmoins, la délivrance de chocs est loin d'être anodine pour un patient, constituant un facteur indépendant de morbidité et de mortalité et responsable d'une altération significative de la qualité de vie (20, 21). C'est dans ce contexte que se sont développées les techniques d'ablation par RF des circuits de TV (22, 23).

À la différence des défibrillateurs, qui sont un traitement palliatif, l'ablation est un traitement curatif, permettant de prévenir la survenue des TV. Les ablations sont requises dans les cas d'orages rythmiques (recommandation de grade 1 niveau B) (8, 24). Les résultats des ablations étant meilleurs dans les cardiopathies ischémiques (de 60 à 80 % selon les auteurs) que dans les autres cardiomyopathies, les indications sont plus larges sur ce terrain. On recommande en effet de recourir à l'ablation en cas de chocs répétés (grade 1 niveau B), mais il est à présent également possible d'y recourir dès le premier épisode traité par le DAI (grade IIa, B). Les éléments qui supportent ces indications sont issus d'études ayant démontré que si la mortalité augmente après les chocs reçus par les patients, les ablations de TV ayant permis de supprimer l'inductibilité de la TV clinique font baisser cette surmortalité (25). Par ailleurs, il a été démontré que le taux de succès de l'ablation est meilleur lorsque le délai est court (inférieur à 1 mois) entre l'épisode rythmique et l'ablation (26).

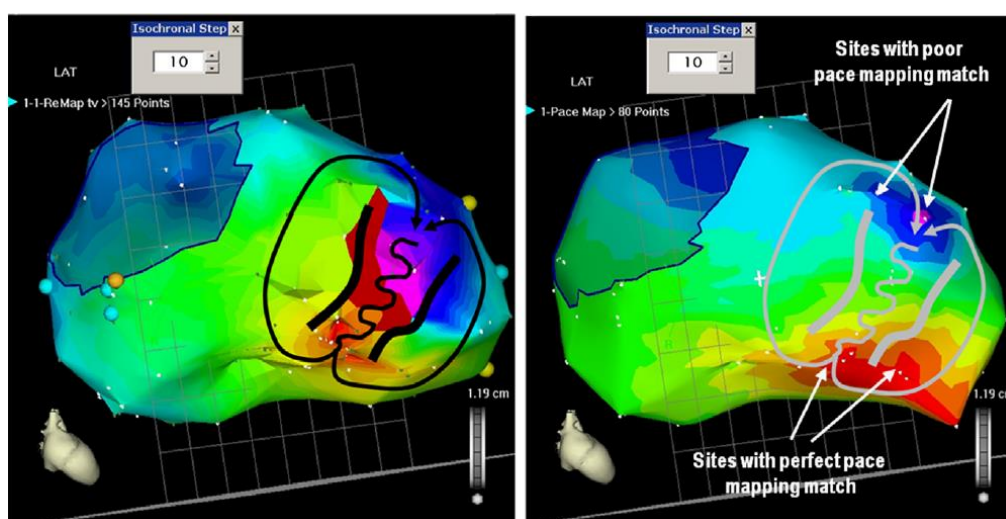
Du fait des progrès des techniques de diagnostic (en particulier de l'électro-imagerie) et d'ablation (cathéters de contact, guidage magnétique des sondes robotisé), les résultats des ablations sont en constante amélioration, et ont clairement démontré leur supériorité par rapport au traitement médicamenteux anti-arythmique (22, 27-29).

Par ailleurs, le défibrillateur et l'ablation ne sont pas des techniques concurrentes mais complémentaires. On estime qu'entre 10 et 28 % des patients implantés d'un DAI présenteront un jour un orage rythmique qui imposera une ablation par cathéter (20). Et sans attendre que le patient présente cet orage rythmique, qui met en jeu son pronostic vital et représente au minimum une expérience douloureuse, une étude semble indiquer que les patients implantés d'un DAI en prévention secondaire (après un épisode de TV) présenteraient une moindre mortalité si cette implantation est couplée à une ablation de la TV (30).

La place de l'ablation ne cesse de progresser dans la prise en charge des TV et il n'est pas exclu qu'à l'avenir les résultats de ces procédures soient suffisamment robustes pour représenter une alternative à l'implantation d'un DAI (31, 32). Pour l'heure, il apparaît surtout important d'adresser rapidement à un centre d'ablation les patients présentant des épisodes traités par leur DAI, ces épisodes pouvant être les prémices d'un véritable orage rythmique. Ces procédures d'ablation sont réalisées de plus en plus fréquemment et apparaissent même logiquement comme un potentiel traitement de première intention chez les patients présentant des TV (33). Les bénéfices attendus de ces prises en charge précoce impliquent une nécessaire organisation des centres d'ablation, en mettant à disposition des créneaux pour répondre rapidement aux besoins de ces patients présentant des troubles du rythme.

II. Nouveaux apports de la topostimulation dans la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire graves

La topostimulation a été intégrée dans les outils permettant la cartographie des TV. Comme nous l'avons rappelé plus haut, les cartes de topostimulation permettent de reconstituer un équivalent de carte d'activation réalisée en TV, sans nécessité de maintenir une TV durant un temps prolongé (Figure 4). Cela permet donc de s'astreindre des problèmes de tolérance hémodynamique de la TV, et d'instabilité de l'arythmie liée à la manipulation des cathéters. Elle permet d'identifier la zone de sortie, la zone d'entrée, et les bords latéraux de l'isthme critique.



**Figure 4 : Correspondance entre un circuit de TV identifié par une carte d'activation (à gauche) ou par une carte de topostimulation (à droite).
Les deux méthodes permettent de définir les parties critiques du circuit (d'après (10)).**

Cette méthode peut à elle seule permettre de cartographier en totalité une TV pour reconstituer l'isthme, mais elle peut également se combiner à une carte d'activation réalisée en TV, les quelques points de topostimulation réalisés permettant alors de préciser la localisation et la longueur de l'isthme. Nous pensons que cette méthode peut également apporter des informations sur les propriétés de conduction du tissu myocardique, et servir de méthode pour évaluer l'efficacité des tirs de RF délivrés dans l'isthme critique.

1) Utilisation de la topostimulation pour réaliser un atlas de conduction myocardique : le protocole ATLAS

Il est acquis que le fait d'avoir présenté un infarctus représente une prédisposition à présenter des troubles du rythme ventriculaire. La séquelle de nécrose constitue le substrat arythmogène, condition nécessaire mais non suffisante pour une TV, qui nécessite également une gâchette et des conditions favorables du système nerveux autonome (34).

Néanmoins tous les patients présentant une séquelle d'infarctus ne présenteront pas nécessairement de TV dans les suites. Il n'existe pas, à ce jour, d'explication sur le caractère inconstant de ces troubles du rythme, et il n'est pas possible de prédire quel patient en présentera de façon certaine. Il apparaît que le risque relatif de présenter un trouble du rythme grave est plus important en cas d'altération de la FEVG (35). Pour des raisons pragmatiques, cela a conduit à proposer l'implantation préventive de DAI aux patients considérés comme étant les plus à risque (c'est-à-dire ceux ayant une FEVG < 35 %), alors même que la majorité de ces patients ne présentera pas de trouble du rythme. Plus grave, ce traitement n'est pas proposé aux patients avec FEVG > 35 % alors qu'une part importante de ces patients présentera un trouble du rythme (36). Nous émettons l'hypothèse qu'une analyse invasive de la conduction électrique dans le ventricule gauche pourrait permettre de distinguer des particularités de celle-ci en fonction des patients, expliquant pourquoi certaines cicatrices sont arythmogènes et d'autres non. C'est la raison pour laquelle nous avons mis en place un protocole de recherche clinique, baptisé ATLAS, et dont je suis l'investigateur principal. Le principe est d'utiliser la méthode de topostimulation pour cartographier l'ensemble du ventricule gauche d'un patient donné et appréhender la conduction électrique. Ce protocole inclut trois groupes. Un groupe est constitué par des patients avec cardiopathie ischémique et présentant des TV, et un autre groupe par des patients avec cardiopathie ischémique mais sans TV, afin de rechercher des caractéristiques propres à chacun des groupes pouvant expliquer la survenue de TV dans le premier groupe. Afin de comprendre l'influence de la cicatrice ischémique sur la conduction électrique, un troisième groupe est constitué de patients sans pathologie ventriculaire afin de servir de groupe témoin.

Voici le résumé de ce protocole actuellement en cours :



CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE DE NANCY

DIRECTION DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

de Catégorie 1

☐ Médicament ☐ Dispositif médical ☐ Dispositif médical de diagnostic in vitro
☒ Hors Produit de Santé ☐ Produit cosmétique ☐ Produit de tatouage ☐ Produit
Biologique non médicament (Produits sanguins labiles, Organes, Tissus d'origine humaine
ou animale, Préparations de Thérapie Cellulaire) ☐ Médicament de Thérapie Innovante
(MTI) ☐ MTI-Préparé Ponctuellement (MTI-PP)

ATLAS – Création d'un atlas de cartes de topostimulation sur ventricules sains et pathologiques

Version n° 2 du 15/07/2019

ID-RCB : 2017-A01857-46

Code Promoteur : RIPH 2017/ATLAS-SELLAL/YB

Avis favorable du CPP Nord-Ouest 2 le 24/11/2017

Autorisation de l'ANSM le 20/06/2018

Promoteur :

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

Et par délégation : M. SIAGHY El Mehdi
Directeur de la Recherche et de l'Innovation
CHRU de Nancy-Brabois, Bâtiment Recherche
54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Investigateur Coordonnateur / Principal:

NOM : Dr SELLAL

Prénom : Jean-Marc

Qualité : Cardiologue

Adresse : Service de Cardiologie - CHRU de Nancy Brabois - 54500 Vandœuvre-lès-
Nancy Mail : jm.sellal@chru-nancy.fr Tél : 03 83 15 32 56 Fax : 03 83 15 49 17

1 RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Acronyme Titre complet	ATLAS– Création d'un Atlas de cartes de topostimulation sur ventricules sains et pathologiques
Promoteur	CHRU de NANCY
Investigateur Principal/Coordinateur	Dr Jean-Marc SELLAL Service de Cardiologie - CHRU de Nancy Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
Version du protocole	Version n°2 du 15/07/2019
Type d'étude	Recherche interventionnelle portant sur « Hors Produit de Santé »
Phase de la recherche	Non applicable
Justification / contexte	Les troubles du rythme ventriculaire constituent une cause majeure de mortalité dans les pays développés. Dans l'Union Européenne, on estime que 350 000 personnes présentent chaque année une mort subite d'origine ventriculaire caractérisée par une accélération pathologique du rythme des ventricules. En l'absence de choc électrique externe dans un très bref délai, ces tachycardies conduisent au décès ou à des dommages cérébraux irréversibles. Le seul traitement préventif reconnu de la mort subite cardiaque est l'implantation d'un défibrillateur automatique à même de délivrer des chocs électriques internes (Moss et al., 1996). Les défibrillateurs ne constituent pas un traitement curatif des tachycardies ventriculaires (TV) : ils ne préviennent pas leur survenue ni leur récurrence, mais préviennent les conséquences de ces arythmies en administrant des électrochocs. Néanmoins, la délivrance de chocs est loin d'être anodine pour un patient, constituant un facteur indépendant de morbidité et de mortalité (Poole et al., 2008). C'est dans ce contexte que se sont développées ces dernières années les techniques d'ablation par radiofréquence des circuits de tachycardies ventriculaires (Stevenson et al., 2008) et (Reddy et al., 2007). Ces procédures complexes comprennent une exploration invasive des ventricules à l'aide de cathéters introduits par voie fémorale sous anesthésie locale. Cette exploration permet de réaliser une carte anatomique et fonctionnelle des ventricules dans le but de repérer les zones anormales. Ces zones anormales correspondent à des plages de fibrose consécutives à l'infarctus. Lorsque les zones

	responsables de ces tachycardies ventriculaires sont identifiées, un courant de radiofréquence est appliqué dans ces zones critiques afin de les détruire. Ces procédures d'ablation sont réalisées de plus en plus fréquemment et apparaissent comme un potentiel traitement de premier choix chez les patients présentant des TV (Sapp et al., 2016). <u>Destruction des zones responsables des TV</u> La principale difficulté de ces procédures est d'identifier les zones responsables des TV qu'il faudra détruire. La technique initialement décrite consiste à déclencher volontairement la TV et à enregistrer la totalité de son circuit en déplaçant point par point le cathéter (Stevenson et al., 2008). En pratique, il est souvent difficile pour les patients de tolérer une telle tachycardie durant tout le temps nécessaire et il est, de ce fait, rarement possible de cartographier la totalité de la TV. D'autres techniques consistent en une destruction exhaustive de toutes les zones paraissant suspectes au niveau du ventricule (Sacher et al., 2015), ce qui induit des lésions importantes des ventricules sans certitude d'avoir effectivement détruit la partie critique. L'équipe du laboratoire d'électrophysiologie du CHRU de Nancy a décrit une technique novatrice de cartographie des TV (de Chillou et al., 2014). Cette technique utilise le principe de la topostimulation. La topostimulation est l'analyse de l'électrocardiogramme de surface (ECG 12 dérivations standard) lors de la stimulation du ventricule par un cathéter placé successivement sur toute la surface endocardique du ventricule gauche. La morphologie des QRS (pics caractéristiques de l'ECG) sur l'ECG de surface (qui a été obtenu lors de la stimulation à chaque position) est comparée à la morphologie des QRS pendant une TV qui a été volontairement déclenchée en début de procédure. Lorsque la morphologie est strictement identique, cela signifie que le cathéter est positionné à l'endroit d'où émerge la TV. En fonction de la transition entre cette zone de corrélation parfaite et les zones adjacentes, il est possible de définir le circuit de la TV et surtout d'indiquer à l'opérateur la zone à cibler pour détruire le circuit de cette TV (Pauriah et al., 2013). Cette technique est utilisée de manière courante au CHRU de Nancy pour les ablations de TV. Elle est en cours de diffusion internationale à travers des communications scientifiques et des manuels spécialisés. <u>Limites de l'implantation des défibrillateurs contre les TV</u> Comme évoqué plus haut, les défibrillateurs automatiques sont implantés chez les patients ayant présenté une TV afin de les
--	--

	protéger d'une récurrence fatale. On parle alors de prévention secondaire. Mais l'implantation de ces appareils est également recommandée chez tous les patients ayant présenté un infarctus avec une altération significative de leur fonction cardiaque contractile (fraction d'éjection du ventricule gauche FEVG < 35%) (Priori et al., 2015). On parle alors de prévention primaire. Cela représente un nombre important de patients implantés, et la majorité d'entre eux n'en tirera pas de bénéfice. En effet, il apparaît que seuls 35 à 38% des patients implantés présentent une TV dans les 5 années qui suivent leur implantation (Saxon et al., 2010), (van der Heijden et al., 2015). Indépendamment du coût important des appareils implantés (au moins 8 000€) sans utilité a posteriori, il est à noter que ces défibrillateurs ont un impact négatif en terme de qualité de vie et qu'ils exposent au risque de choc inapproprié, de rupture de sondes ou d'infection de matériel (Dunbar et al., 2012). Pendant longtemps et jusqu'à la fin des années 1990, la place de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) chez les patients en attente d'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire a été prépondérante. Ces SVP consistaient à placer des cathéters dans le ventricule droit pour tenter de déclencher une TV. On considérait en effet qu'un patient chez qui une SVP déclenchait une TV après un infarctus présentait un risque plus important de mort subite, justifiant un traitement médicamenteux antiarythmique. La faible valeur prédictive de cet examen, associé aux résultats décevants des antiarythmiques (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, 1989) a progressivement fait reculer cette méthode, qui n'est dorénavant plus recommandée en routine. Ne disposant donc pour l'heure d'aucune méthode de classification du risque de présenter une TV chez ces patients, il n'y a pas d'autres choix que de tous les implanter. Néanmoins certains auteurs évoquent le retour de l'intérêt de la SVP, associée à d'autres indices, pour améliorer la prédiction du risque après infarctus (Marijon et al., 2009). C'est une approche un peu similaire qui est proposée dans ce protocole. A terme, le fait de disposer d'un outil prédictif de survenue de TV permettrait de n'implanter un défibrillateur que chez les patients qui pourraient en tirer un bénéfice. Notons, par ailleurs, que la sélection de patients uniquement basée sur la fonction contractile cardiaque est doublement imparfaite, puisque une faible proportion de patients avec une FEVG >35% présentera tout de même des TV parfois fatales. <u>Hypothèse de travail</u> Notre hypothèse est que les ventricules des patients présentant
--	---

	des TV présentent des caractéristiques différentes des ventricules des patients ne présentant pas de TV. Ces différences pourraient résulter de particularités sur le plan de la conduction électrique et être objectivées par une étude des ventricules en topostimulation.
Objectif Principal	Acquérir des cartes de topostimulation sur trois populations distinctes afin de mieux comprendre l'influence de la cardiopathie sur la conduction électrique. Ces trois populations sont : - Des patients avec cardiopathie ischémique ayant présenté des TV, (en vue de leur ablation) => groupe TV - Des patients devant subir une ablation à gauche (fibrillation atriale (FA), tachycardie atriale ou voie accessoire) => groupe contrôle - Des patients avec cardiopathie ischémique relevant d'une implantation de défibrillateur automatique du fait de leur altération de contractilité cardiaque mais n'ayant jamais présenté de TV => groupe pré-implantation
Objectifs Secondaires	1. Caractériser une carte de corrélation « type » par groupe de patients : groupe TV, groupe contrôle et groupe pré-implantation. 2. Comparer les cartes et scores de corrélation entre les trois groupes de patients. 3. Définir des seuils de corrélation et les valider. 4. Prédire la survenue des TV chez les patients du groupe pré-implantation. 5. Constituer une collection biologique d'échantillons sanguins afin de déterminer des marqueurs de la fibrose myocardique.
Critère d'évaluation principal	Collecte de la totalité des jeux de données d'électrophysiologie complets pour chacun des groupes. Un jeu de données est composé des données électro-anatomiques générées par le système Carto et des données ECG recueillies lors de la topostimulation. Il sera considéré comme complet si 100 points de mesure ont été acquis (topostimulation et ECG), couvrant les 17 segments du ventricule gauche.
Critères d'évaluation secondaires	1. Pour chaque patient de chaque groupe, calcul des scores de corrélation entre les signaux ECG de chaque point de topostimulation et ses voisins (similarité entre les ECG par rapport à la distance) (cf. § 11.1.3). 2. Comparaison entre les 3 groupes des moyennes et écart-types caractérisant la corrélation de chaque groupe et mise en évidence de différences statistiques entre le groupe contrôle et les deux autres groupes. 3. Détermination des points de corrélation normaux via le

	groupe contrôle (cf. §11.1.3). Application du seuil ainsi défini sur les deux autres groupes. Vérification de la sensibilité de ce seuil sur le groupe TV par une comparaison avec les zones ablatées cliniquement. 4. Survenue des TV telles qu'enregistrées par le défibrillateur pendant 1 an à partir de l'implantation du défibrillateur (référence). Comparaison entre la prédiction de survenue des TV estimée à partir des seuils de corrélation et la référence. 5. Obtention d'échantillons sanguins analysables pour l'étude de marqueurs de la fibrose myocardique.
Méthodologie / Schéma de la recherche	Etude exploratoire prospective transversale monocentrique, non randomisée, ouverte portant sur un total de 117 patients. Les patients seront inclus au sein de 3 groupes distincts : un groupe TV, un groupe contrôle et un groupe pré-implémentation.
Produit objet de la recherche	Non applicable
Produits associés à la recherche	Dispositifs : - Aiguilles et Desilets (intoducteurs) - Labssystem pro™ et électrodes : Baie d'acquisition ECG - Radioscope AlluraClarity - Carto et patches : Système de repérage magnétique des cathéters - Stereotaxis et cathéters : Système de guidage magnétique des cathéters - MicroPace : Stimulateur cardiaque Médicaments : - Chlorydrate de lidocaïne : Anesthésique local - Visipaque 320mg : Iode – produit de contraste - Héparine sodique 25000UI : Anticoagulant
Produit utilisé comme référence	Non applicable
Nombre de personnes se prêtant à la recherche nécessaires (patients, témoins le cas échéant)	D'après l'expérience de l'équipe de cardiologie du CHRU de Nancy, nous estimons à 30% le nombre de données incomplètes ou inexploitable pour cause de difficultés techniques ou présence d'extrasystoles ventriculaires abondantes durant l'exploration, en particulier dans le groupe contrôle. Afin de tenir compte de ces données et en extrapolant à l'ensemble des groupes, nous incluons donc 117 patients au total dans le but d'obtenir 90 jeux de données complètes dont 30 pour chaque groupe.
Critères d'Inclusion des personnes se prêtant à	• Avoir plus de 18 ans, • Etre affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire

la recherche	d'un tel régime, • Avoir donné son consentement écrit après avoir reçu une information orale et écrite, claire et intelligible, • Avoir bénéficié d'un examen clinique adapté préalable, • Avoir bénéficié d'une échocardiographie, • Présenter l'une des pathologies suivantes : ○ Cardiopathie ischémique nécessitant une ablation de tachycardie ventriculaire ○ Cardiopathie ischémique nécessitant l'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire ○ Tachycardie supraventriculaire gauche (Voie accessoire, fibrillation atriale ou tachycardie atriale) nécessitant une ablation. • <u>Pour le groupe pré-implantation :</u> ○ Patients programmés pour implantation de DAI prophylactique sous anesthésie générale dans le cadre d'une cardiopathie ischémique avec FEVG < 35%.
Critères de Non-Inclusion des personnes se prêtant à la recherche	• Personne présentant une allergie connue à l'un des composant d'un des produits utilisé (notamment : produit de contraste iodé), • Personne présentant une contre-indication à l'un des produits utilisés, • Femme en âge de procréer ne disposant pas de moyen de contraception efficace, • Personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L1122-2 du code de la santé publique : - Femme enceinte, parturiente ou mère qui allaite - Personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative, - Personne faisant l'objet de soins psychiatriques - Personne admise dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche - Personne mineure (non émancipé) - Personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) - Personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et qui ne fait pas l'objet d'une mesure de protection juridique • Présence d'une valve prothétique mécanique • Personne présentant une fraction d'éjection < 20 % • <u>Pour le groupe pré-implantation :</u> ○ Patients qui rentreraient en hospitalisation la veille de leur implantation de défibrillateur (et non pas l'avant-veille)

	○ Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ○ Patients ayant présenté des tachycardies ventriculaires ○ Patients pour lesquels une anesthésie générale a été jugée trop dangereuse lors de la consultation pré-anesthésique ○ Contre-indications à l'anesthésie générale • <u>Pour le groupe contrôle :</u> ○ Pathologie ventriculaire ○ Antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique
Modalités de recrutement des personnes se prêtant à la recherche (patients, témoins le cas échéant)	Pour tous les groupes, les patients seront recrutés au sein du service de Cardiologie du CHRU de Nancy lors d'une visite habituelle de consultation ou en hospitalisation de jour.
Des personnes spécialement protégées, sont-elles concernées par votre recherche ☒ Non ☐ Oui, précisez dans le cadre ci-contre	☐ Femmes enceintes, parturientes ou mères qui allaitent ☐ Personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ☐ Personnes faisant l'objet de soins psychiatriques ☐ Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche ☐ Personnes mineures (non émancipées) ☐ Personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ☐ Personnes hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique
Justification de l'inclusion de personnes spécialement protégées	Non applicable
Périodes d'exclusion et interdiction de participation	Aucune période d'exclusion ou d'interdiction de participation
Indemnités	Aucune indemnité n'est prévue
Durées	La durée de la période d'inclusion est de 3 ans. La durée maximale de participation (interventionnelle) de la personne se prêtant à la recherche est de 4 jours. Une collecte de données (non-interventionnelle) sera ensuite réalisée à 12 mois après l'implantation du défibrillateur pour le groupe pré-implantation. Durée totale de la recherche (temps d'analyse des données compris) : 54 mois
Procédures d'investigation et différences par rapport à la prise en charge	<u>Tous les groupes =></u> J0 : Inclusion J0 ou J+1 : Prélèvement sanguin de 24 ml (ajouté au prélèvement de routine) effectué à l'arrivée du patient à l'hôpital. <u>Groupe TV =></u> Pas d'autre prise en charge particulière pour la

habituelle	recherche. <u>Groupe contrôle</u> => J0 ou J+1 : Exploration électrophysiologique du ventricule gauche (déplacement du cathéter de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche via la valve mitrale + topostimulation et cartographie 3D du ventricule gauche) <u>Groupe pré-implantation</u> => J0 ou J+1 : Exploration électrophysiologique du ventricule gauche (mise en place des cathéters par voie fémorale sous anesthésie locale + ponction trans-septale pour insertion des cathéters dans les cavités gauche + topo-stimulation et cartographie 3D + retrait des cathéters)
Actes nécessitant de la logistique	Les prélèvements sanguins destinés aux dosages de routine (créatinine, BNP, CRP) seront acheminés au Laboratoire de Biochimie du CHRU de Nancy. <u>Les</u> prélèvements sanguins destinés à la collection biologique sont acheminés au CRB Lorrain où ils seront stockés.
Evaluation des bénéfices et des risques liés à la recherche	Le fait d'améliorer la compréhension des mécanismes des TV et des moyens de procéder à leur ablation représente un bénéfice important pour tous les patients présentant une cardiopathie. En effet toutes les cardiopathies peuvent se compliquer de troubles du rythme grave, comme les TV. Des procédures d'ablation standardisées et efficaces doivent permettre de diminuer l'incidence des TV, et donc de diminuer la mortalité induite et les chocs électriques internes pour les patients implantés d'un défibrillateur. Les patients inclus ne tireront pas de bénéfice direct de cette étude. Toutefois, les patients inclus dans l'étude avant leur implantation de défibrillateur en prévention primaire qui, dans les mois ou années suivantes, présenteraient des TV (taux de 35% à 38% à 5 ans – selon (Saxon et al., 2010) et (van der Heijden et al., 2015)) auront déjà bénéficié d'une cartographie de leur cœur. Ceci pourrait faciliter leur ablation ultérieure. Les risques sont ceux encourus par tous les patients bénéficiant d'une procédure électrophysiologique dans les cavités gauches tels que des risques d'hémorragie locale ou des risques de tamponnade. Ces procédures sont réalisées quotidiennement, avec un taux de complication faible. Le prélèvement sanguin complémentaire n'ajoute, quant à lui, qu'un risque minime étant donné qu'il s'ajoute à un prélèvement de routine clinique.
Analyse statistique	L'analyse statistique comprendra une analyse descriptive de l'ensemble des patients de l'étude. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart-type, les quartiles ainsi que les valeurs max et min, et les variables qualitatives par les pourcentages respectifs des modalités.

	<u>Objectifs secondaires :</u> Les modèles de régression linéaire entre le pourcentage de similarité et la distance entre les points de topostimulation seront calculés (cf. § 11.1.3). Les moyennes et écart-types des coefficients estimés (ordonnée à l'origine et coefficient directeur de la droite) pour chaque groupe seront déterminés. La comparaison inter-groupe se fera par le test de Snedecor pour les variances et par le test de Student pour les ordonnées à l'origine et les coefficients directeurs. Enfin les intervalles de confiance à 95% et 99% sur les coefficients estimés seront calculés sur les données du groupe contrôle. Ces seuils seront ensuite appliqués aux données du groupe TV et pré-stimulation.
Retombées attendues	Les TV représentent une source importante de décès et d'hospitalisations, justifiant l'amélioration des techniques d'ablation pour proposer un traitement efficace à ces patients. La réalisation d'un atlas de topostimulation sur les ventricules sains (groupe contrôle) permettra pour la première fois de disposer d'un modèle réel de carte de topostimulation « normale ». Parallèlement à ces cartes sur ventricules normaux, la réalisation de cartes sur ventricules ayant présenté un infarctus permettra d'analyser les modifications induites sur la diffusion électrique par cet infarctus, alors même que ces patients ne présentent pas de TV (groupe pré-implantation). Enfin, les cartes réalisées chez les patients ayant présenté un infarctus et des TV permettra de chercher une différence avec les patients ayant présenté un infarctus sans TV, à la recherche de caractéristiques propres qui pourraient à terme faire émerger un facteur prédictif de survenue des TV. Les retombées de ces travaux sont de disposer de cartes réalisées dans des groupes distincts afin de comprendre les caractéristiques propres des cartes de topostimulation dans ces différentes situations. De cette meilleure compréhension nous espérons faire émerger à terme des techniques plus performantes pour la prise en charge de ces patients.
Financement	Surcoût lié à la recherche pris en compte via le RHU Fight-HF

Ce protocole prospectif a reçu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 24/11/2017 et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 20/06/2018. À ce jour, 19 patients ont été inclus. Ce protocole a été réfléchi et déposé en collaboration avec les équipes du CIC-IT, qui apportent également leurs compétences humaines et techniques pour l'inclusion des patients et le traitement des

données. Les Docteurs Julien Oster et Freddy Odille, chercheurs au laboratoire IADI, sont impliqués dans la conception du protocole et le traitement des données qui en sont issues.

À titre d'illustration de l'utilité de cette base de données, des travaux ont d'ores et déjà été réalisés sur les données acquises afin de tester une nouvelle méthode, basée sur la recherche de gradients de corrélation. En effet, il est possible de comparer entre eux les morphologies des QRS issus de la stimulation de différents points du ventricule. Si la conduction électrique est rapide entre deux points séparés d'une certaine distance, l'aspect ECG sera assez proche, tandis qu'une conduction lente entre ces points induira des morphologies ECG très différentes. Le myocarde n'est pas une surface plane homogène. Il s'agit d'une structure complexe constituée de myocytes organisées en fibres et en couches, présentant des trabéculations, des récessus, des piliers, des tendons, traversée de voies de conduction. De ce fait, il est probable que le myocarde présente des zones de conductions hétérogènes à l'état de base, sans que celles-ci ne soient la conséquence d'un infarctus. La connaissance de la conduction normale est donc un prérequis indispensable pour interpréter les zones de conduction lente observées sur les cœurs infarctés.

Afin d'étudier la conduction dans l'ensemble du ventricule, il est donc nécessaire de disposer des morphologies des QRS issus de la stimulation à une multitude de points du ventricule, sur chacun des 17 segments. Nous avons estimé qu'une centaine de points répartis dans le ventricule gauche (VG) permettaient une analyse précise de la conduction électrique dans ce ventricule.

Pour visualiser les gradients de corrélation, les points sont projetés sur un maillage (Figure 5), et une triangulation est effectuée (37).

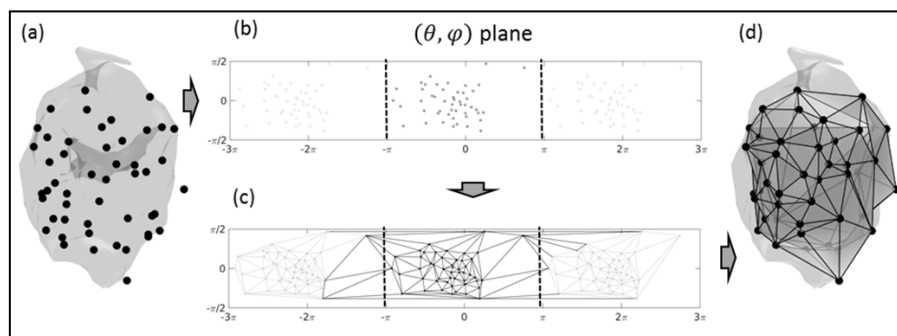


Figure 5 : Illustration de la création d'un maillage de triangulation à partir des points issus de la carte de topostimulation (37).

Un calcul est alors effectué pour exprimer le pourcentage de changement de corrélation en fonction de la distance. Plus les corrélations sont faibles entre deux points, moins la conduction est rapide entre ces deux points. Il a été décidé d'exprimer en vert les gradients de corrélation faible (c'est-à-dire les conductions rapides) et en rouge les gradients les plus importants (c'est-à-dire les conductions lentes) (Figure 6). Il apparaît que la zone de conduction lente, mise en évidence par cette méthode de comparaison des points de topostimulation entre eux, se superpose à l'isthme de la TV clinique (37).

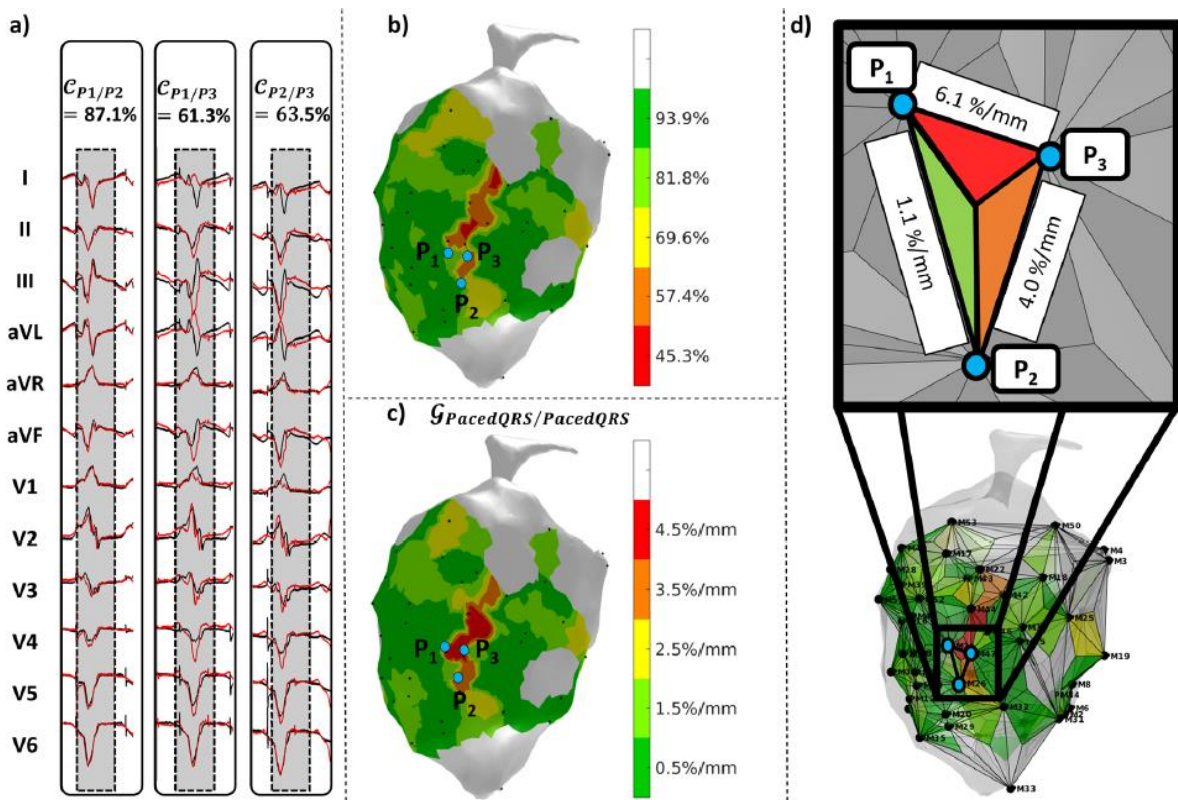


Figure 6 : Illustration de la méthode dans le cas d'une cardiopathie ischémique.

a) : Les ECG issus de la stimulation à trois points contigus (P1, P2 et P3) sont comparés entre eux.

b) : carte de différence de corrélation exprimée en valeur absolue, et c) : en fonction de la distance.

d) : exemple d'une triangulation avec des gradients qui diffèrent en fonction de l'orientation, signant une conduction lente entre P1 et P3, tandis que la conduction est rapide entre P1 et P2.

Ce protocole ATLAS permet donc d'acquérir des données très précieuses sur la conduction intraventriculaire et l'influence de la séquelle d'infarctus sur celle-ci. Ces données ont pour but à long terme de permettre de tester des méthodes de prédiction du risque rythmique d'une part, et de localisation des isthmes critiques potentiels d'autre part. Nous espérons fortement que ce concept puisse avoir un impact très fort à l'avenir : cette analyse complexe

de la conduction de chaque VG pourrait permettre d'identifier le niveau de risque de chaque patient, et de lui proposer le traitement le plus adapté pour la prévention de la mort subite. Cela constituerait une avancée majeure vers une prise en charge personnalisée du risque de mort subite, remplaçant le concept actuel qui vise à proposer un DAI à tous les patients avec FEVG < 35 % sans distinction du risque individuel. Cela permettrait également d'identifier les patients avec FEVG > 35 % qui seraient à risque de mort subite.

Les inclusions, suspendues durant toute la période de crise sanitaire liée au virus Sars-cov 2 (depuis mars 2020), ont pu reprendre en mars 2021.

2) Utilisation de la topostimulation pour objectiver un bloc de conduction dans l'isthme critique

Jusqu'ici, les procédures d'ablation reposent sur un principe : la TV est induite par une SVP en début de procédure. La RF est délivrée, dans une zone cible qui dépend de la méthode choisie, et enfin une nouvelle SVP est réalisée afin de tenter de réinduire la TV. Si la TV n'est plus inductible, il en est déduit que les tirs ont été efficaces et que la procédure est un succès. La SVP, qui joue donc un rôle central dans la conclusion de la fin de la procédure, n'est malheureusement pas une méthode robuste pour juger des résultats au long terme. En effet, sa reproductibilité n'est que de 55 %, y compris dans les cardiopathies ischémiques (38, 39). De fait, l'induction d'une TV dépend de nombreux paramètres évolutifs en cours de procédure, tels que le tonus sympathique, la position des cathéters ou des drogues anesthésiques utilisées (40).

En se basant sur les principes de la topostimulation, nous proposons ici une méthode originale, l'*interline pacing*, qui pour la première fois permet d'objectiver que les tirs de RF ont eu pour effet de bloquer la conduction électrique à travers l'isthme de la TV. Ce phénomène a été observé par le Professeur Christian de Chillou durant certaines procédures d'ablation de TV, et fait actuellement l'objet d'un projet de recherche complémentaire (Figure 7 et Figure 8) en vue d'une publication.

Dans une première partie, cet article exposera les principes de la méthode. La première étape est de déterminer l'isthme de la TV en réalisant une carte d'activation en TV ou par topostimulation.

Une fois l'isthme identifié, des points de topostimulation sont effectués dans celui-ci afin de distinguer la zone d'entrée (correspondant aux points de topostimulation avec mauvaise corrélation) et la zone de sortie (correspondant aux points avec très bonne corrélation). Ces zones sont séparées par la ligne medio isthmique (mid-isthmus line).

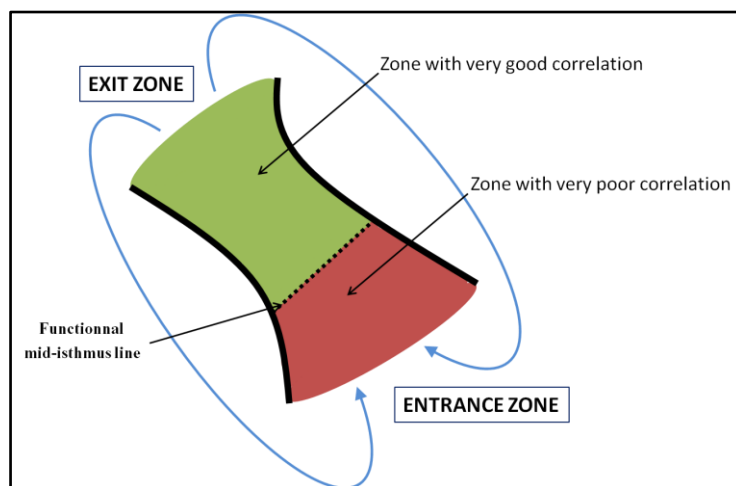


Figure 7 : Identification de la mid-isthmus line, séparant la zone d'entrée de la zone de sortie.

La seconde étape consiste à réaliser une ligne d'ablation au sein de l'isthme, en prenant soin de ne pas la superposer à la ligne medio isthmique. Une distance de 10 mm est suffisante, permettant de créer une zone interlinéaire, l'*interline zone*.

Une fois les tirs délivrés durant un temps et une énergie jugés suffisants par l'opérateur sur la ligne d'ablation, la méthode consiste à stimuler un point situé dans la zone interlinéaire, où un point de topostimulation avait été réalisé avant les tirs. Si la ligne est imperméable au courant électrique, elle doit induire un changement majeur du résultat de cette corrélation. Si aucun changement n'est observé, la ligne est nécessairement perméable, et des tirs complémentaires sont impératifs (Figure 8).

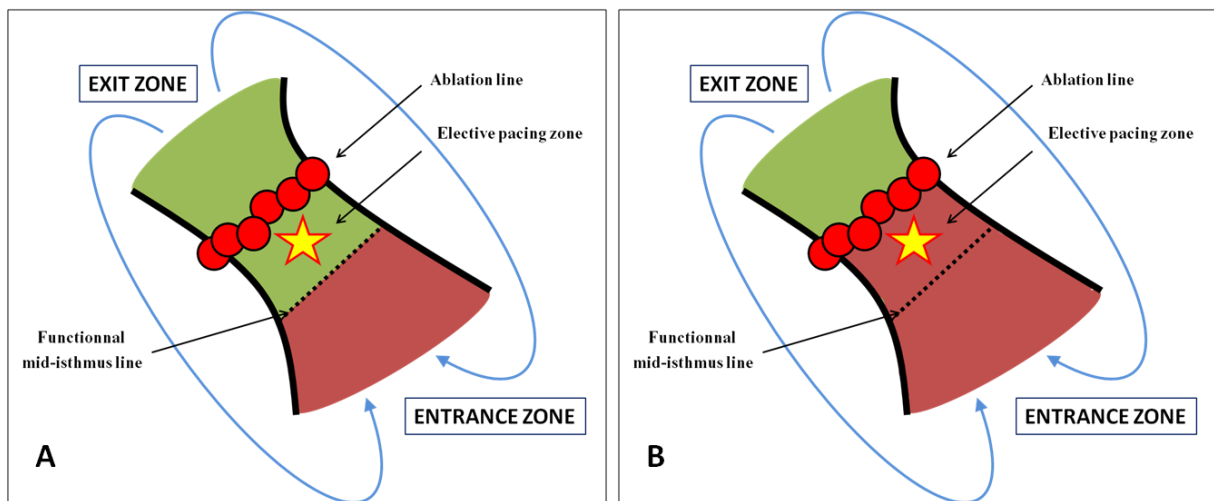


Figure 8 : La ligne d'ablation a été délivrée à distance de la ligne medio-isthmique. Si la stimulation dans la zone inter linéaire retrouve le même résultat qu'avant les tirs (A), la ligne est incomplète. Si un changement majeur est observé, la ligne est possiblement bloquée (B).

La principale limite théorique de cette méthode est la possibilité que le changement de corrélation après les tirs ne parvienne pas à discriminer un réel bloc de conduction à travers la ligne d'ablation d'un simple allongement des temps de conduction. La valeur prédictive négative semble cependant de première importance : en cas d'absence de changement de la corrélation après les tirs, il est très probable que la ligne soit toujours perméable.

Nous avons rétrospectivement analysé les patients ayant bénéficié de cette méthode en fin de procédure dans notre centre. Pour 17 patients, la procédure a été jugée accomplie sur l'obtention de ce critère. De manière très intéressante, tous ces patients ont bénéficié d'une SVP en début et fin de procédure. 100 % étaient positives au début, et 100 % négatives à la fin.

Les données rétrospectives sont très encourageantes, et nous avons souhaité les consolider par une expérimentation animale afin de tester le concept dans des conditions de laboratoire. Une étude animale vient d'être validée par le conseil scientifique de l'Ecole de Chirurgie de Nancy-Lorraine. Sur un cœur de cochon vivant, deux lignes de cryoablation parallèles et longues (4-5 cm) seront réalisées pour créer un isthme de conduction protégé. Des électrodes seront placées à intervalle régulier dans cet isthme, afin d'effectuer des points de topostimulation. Une ligne d'ablation sera enfin réalisée dans l'isthme et nous observerons si les changements de corrélation attendus sont effectivement présents. Un financement pour trois animaux a été prévu afin de multiplier les expériences en fonction des segments et des

orientations des fibres. Nous réaliserons ces expériences conjointement avec le Professeur Pablo Maureira et le Docteur Giuseppe Lauria de l'équipe de chirurgie cardiaque du CHRU de Nancy.

Nous espérons que l'étape animale validera le concept. Il s'agirait du premier critère d'évaluation directe du bloc de l'isthme de la TV par RF et pourrait constituer un critère complémentaire de fin de procédure. Nous pensons que cette méthode simple, rationnelle et facilement réalisable peut être amenée à se diffuser largement.

III. Différentes modalités d'imagerie utilisées pour la prise en charge invasive des troubles du rythme ventriculaire

Les systèmes d'EAM permettent d'obtenir des cartes d'une grande précision, mais comme nous l'avons vu, elles ne permettent d'explorer que les parties du cœur avec lesquelles un cathéter a été mis en contact.

Les différentes modalités d'imagerie restent donc indispensables, afin d'apporter de manière non-invasive des informations diagnostiques utiles. On note en particulier la mesure de la FEVG, mesurée par échographie ou par IRM, qui sert de pierre angulaire à la détermination du risque rythmique d'un patient, ou encore le rôle de l'IRM avec injection de gadolinium pour visualiser des zones de fibrose dans les ventricules.

1) Utilisation à visée diagnostique

L'échocardiographie est un outil précieux pour apporter de manière non-invasive des informations sur le myocarde ventriculaire gauche, en visualisant la taille de la cavité, l'épaisseur pariétale, la cinétique et l'épaisseur segmentaire et en cherchant un éventuel thrombus. Néanmoins, cette technique visualise difficilement les séquelles de faible étendue, et ne permet pas de caractériser la localisation transmurale ou intramurale de la cicatrice. Les techniques d'imagerie en coupe sont donc d'un réel apport.

L'IRM myocardique permet de mesurer les volumes myocardiques, la FEVG, et grâce à l'analyse des zones de rétention tardive du gadolinium, il est possible de cartographier précisément les zones de fibrose cicatricielle (Figure 9). Sa résolution spatiale permet de visualiser le caractère sous-endocardique, intramural, sous-épicaire ou transmural de la fibrose. Cette répartition de la fibrose joue un rôle important sur le plan du diagnostic, afin de distinguer les étiologies ischémiques des non-ischémiques.

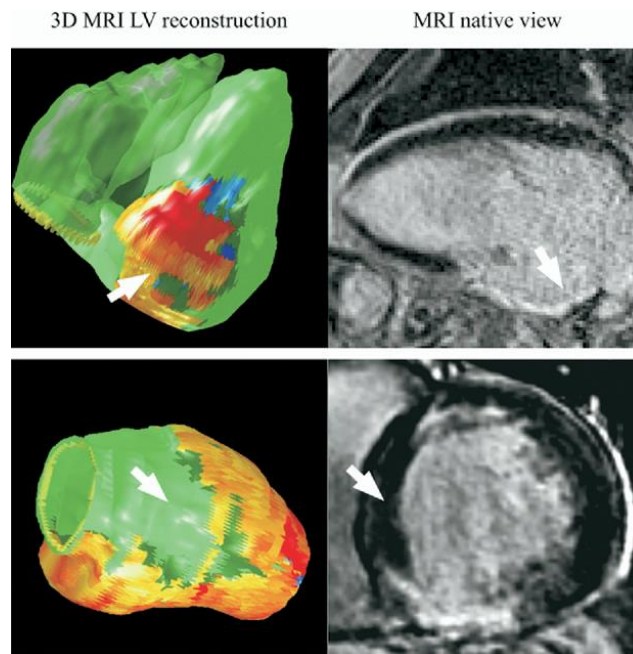


Figure 9 : Reconstruction schématique de la fibrose d'un ventricule gauche analysé par IRM (en vue inférieure et oblique antérieure droite). En vert pâle, le myocarde sain, en rouge la fibrose transmurale, en jaune la fibrose sous-endocardique. A droite, les images natives d'IRM. D'après (41)

Bien que la résolution spatiale du scanner soit supérieure à celle de l'IRM, sa capacité de caractérisation tissulaire était historiquement inférieure à celle de l'IRM. Néanmoins, des avancées techniques permettent d'améliorer les performances diagnostiques du scanner (42). Le coroscaner peut par ailleurs être très utile pour éliminer une coronaropathie, en particulier chez les patients jeunes avec de faibles calcifications vasculaires.

2) Apport pour la procédure d'ablation des troubles du rythme

a) Intérêt en pré-intervention

La réalisation d'une imagerie avant une procédure d'ablation permet de localiser la zone cicatricielle et donc de connaître à l'avance la zone cible, permettant éventuellement de choisir la voie d'abord et le matériel semblant le plus adapté (Figure 10). En cas de localisation de la cicatrice en sous-endocardique, un abord endocardique s'imposera, tandis qu'en cas de localisation sous-épicaudique, une voie d'abord épicaudique sera à discuter (43). Cet abord épicaudique utilise la voie sous-xiphoïdienne, et expose à des risques assez fréquents (10 %)

de complications par ponction de structures vasculaires ou digestives. Si une telle voie est choisie, l'analyse des rapports anatomiques à l'aide du scanner permettra de visualiser les différentes structures afin de tenter de minimiser les risques liés à cette ponction.

Le scanner avec injection de produit de contraste est un outil performant pour la détection de thrombus intracavitaires. Si la présence d'un thrombus frais et mobile contre-indique une procédure d'ablation, un thrombus dense et calcifié tapissant la zone de nécrose est souvent retrouvé dans les infarctus anciens. Sa présence n'est pas incompatible avec une procédure d'ablation, mais cela induit une difficulté à produire des lésions tissulaires suffisantes par RF en raison de la barrière que constitue ce thrombus. La connaissance de ce thrombus peut donc conduire l'opérateur à choisir de plus fortes énergies pour le courant de RF, voire d'opter pour un abord épicardique (44).

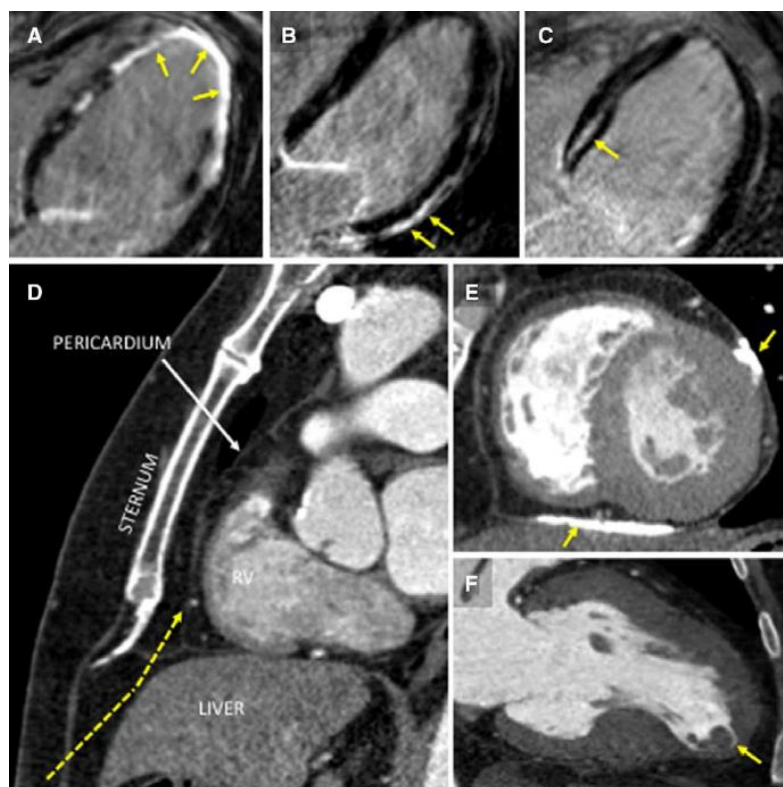


Figure 10 : Localisation de la rétention tardive par IRM cardiaque.
Elle évoque une origine ischémique lorsqu'elle est sous-endocardique (A), inflammatoire lorsqu'elle est sous-épicaire (B) ou dilatée lorsqu'elle est intramurale (C).
La visualisation d'un thrombus mobile à l'aide du scanner (F) pourra faire choisir une voie épicaire, le scanner servant pour évaluer la meilleure voie d'accès (D) et évaluer la présence de calcifications épicaire (E) (42).

b) Utilisation des données d'imagerie lors des procédures d'ablation

Les procédures d'ablation de troubles du rythme reposent sur la cartographie des ventricules à l'aide des systèmes de cartographie *EAM* tridimensionnelle. Comme nous l'avons évoqué, ces systèmes reposent sur la mobilisation d'un cathéter manuellement ou avec l'aide d'un système de guidage magnétique des cathéters du type Stereotaxis (Stereotaxis, USA) dans le ventricule afin d'en reproduire le volume en trois dimensions puis d'y projeter les informations électriques recueillies lors du passage du cathéter. Le fait de disposer en amont d'une imagerie du ventricule (scanner ou IRM) présente différents avantages. D'une part, la connaissance du volume permet à l'opérateur de visualiser au fur et à mesure des parties non encore cartographiées. De plus, les informations tissulaires acquises par imagerie permettent de valider les informations électriques recueillies durant la procédure. En particulier, la visualisation d'une zone de bas voltage sur une carte 3D qui ne correspondrait pas à une zone de cicatrice sur l'IRM ou le scanner préopératoire devra faire suspecter un défaut de contact entre le cathéter et la paroi ventriculaire, mimant une zone de bas voltage. Il sera donc nécessaire de repasser soigneusement le cathéter dans cette zone afin de vérifier la réalité de ce bas voltage.

De plus, certaines zones cicatricielles peuvent ne pas être visualisées lors de la réalisation d'une carte tridimensionnelle endocavitaire, en particulier lorsque la cicatrice est intramurale ou épicardique. Dans ces situations, l'intégration de l'imagerie permet de localiser la zone cicatricielle et de densifier la cartographie en regard, et potentiellement de guider les tirs d'ablation pour détruire le substrat arythmogène.

Enfin, l'imagerie pré-interventionnelle permet de localiser les structures adjacentes susceptibles d'être endommagées par des tirs de RF délivrés à proximité, telles que les artères coronaires, l'œsophage ou les nerfs phréniques (Figure 11).

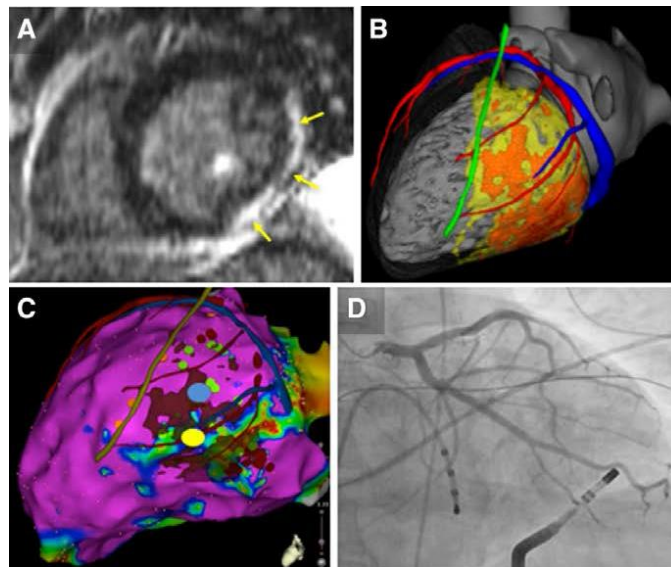


Figure 11 : Illustration de différentes modalités d'imagerie complémentaires.
Rétention tardive à l'IRM mettant en évidence une fibrose sous-épicaudique, correspondant à une séquelle de myocardite (A).

La fusion des données IRM et scanner permet de visualiser la correspondance entre l'endocarde (gris), les artères coronaires (rouges), le sinus coronaire (bleu) et le nerf phrénique (vert) localisés en scanner, et la fibrose dense (orange) et la zone transitionnelle (jaune) visualisées en IRM (B).

La seule cartographie tridimensionnelle identifie une partie seulement du tissu cicatriciel (C).

La connaissance de leur localisation doit permettre d'éviter de délivrer des tirs à proximité de certaines structures, comme les coronaires (D). D'après (42)

c) Rôle de l'imagerie dans l'évaluation des lésions de RF

Après avoir défini les zones à traiter, il serait important de pouvoir évaluer le traitement. Avec l'imagerie, il est possible d'estimer la réalité des lésions induites par les tirs de RF en visualisant les zones de rétention tardive en IRM myocardique (Figure 12).

Les études histologiques chez l'animal confirment la très bonne corrélation entre la fibrose radio-induite et la rétention tardive (45).

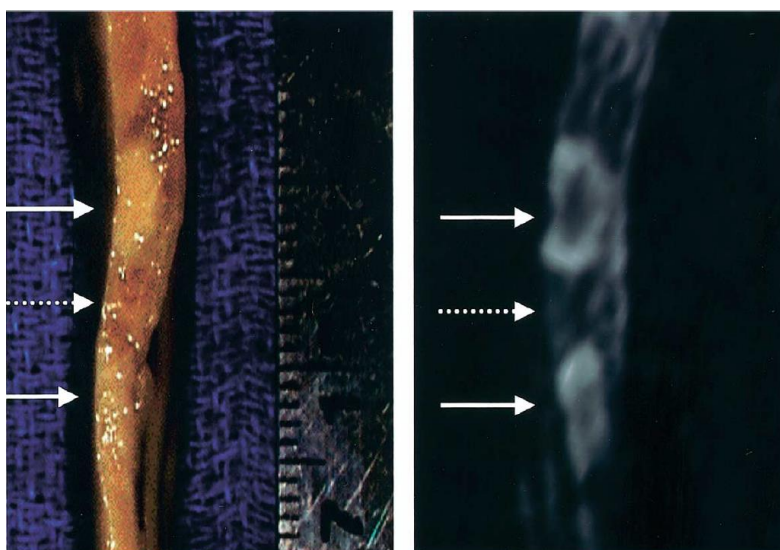


Figure 12 : Corrélation entre l'histologie (à gauche) et les images de rétention tardive en IRM (à droite). On visualise le caractère discontinu de la ligne d'ablation, avec un gap de tissu sain (flèche pointillée) entre les deux tirs efficaces (flèches pleines) (45).

Plus récemment, des études réalisées en pratique clinique confirment la possibilité de visualiser les lésions de RF à l'aide des séquences de rétention tardive (46). Le caractère transmural ou non des lésions peut être affirmé, et constitue un facteur pronostic de succès des procédures d'ablation de TV (47).

Dans certains centres, l'électrophysiologie cardiaque est réalisée sous IRM. Malgré les difficultés rencontrées pour mettre en place ces techniques (compatibilité IRM de tout le matériel, accès limité au patient pendant la procédure, etc.), cette combinaison apporterait un contrôle en phase aiguë des lésions tissulaires de l'ablation par RF.

A l'avenir, il sera peut-être possible de visualiser en temps réel la formation de la lésion par IRM, par l'intermédiaire de la visualisation de l'œdème lors des tirs de RF. Ces IRM temps réel donneraient à la fois des possibilités de guidage du cathéter afin de délivrer les tirs dans la zone pathologique, et de monitorer les lésions afin de garantir une destruction du succès. Si les premiers essais sont concluants chez l'animal (48), il reste de nombreuses étapes à franchir pour une application chez l'Homme, en particulier la compatibilité IRM du matériel d'électrophysiologie, la possibilité de procéder à des cardioversions électriques dans l'IRM et la diminution du temps d'acquisition des images.

Le suivi en direct de la création de la lésion, couplé au guidage des cibles par IRM est séduisant sur le principe, mais il est peu probable que cette approche constitue le futur de l'ablation. En effet, le champ magnétique inhérent à l'IRM induit des contraintes majeures sur le choix du matériel d'ablation, qui doit être compatible IRM. De plus, malgré les améliorations des machines, les acquisitions des images IRM prennent du temps, allongeant de manière considérable les durées de procédure. Enfin et surtout, les lésions de RF induisent très rapidement un œdème local, constitué d'eau, ce qui impacte négativement les performances de l'IRM pour la caractérisation tissulaire. Cet œdème induit des difficultés à caractériser la lésion, et donc à prédire sa durabilité. Pour toutes ces raisons, il est raisonnable de penser que l'avenir de l'électrophysiologie reposera davantage sur l'intégration d'informations issues de différentes modalités d'imagerie pré et per procédure, que sur la réalisation de procédures dans l'IRM.

IV. Acquisition de l'électrocardiogramme dans l'IRM

Comme nous l'avons vu, l'IRM tient une place majeure dans la prise en charge des patients porteurs de cardiopathie ischémique, en particulier ceux présentant des troubles du rythme ventriculaire. Néanmoins, cette technique d'imagerie nécessite un temps d'acquisition plus long que des techniques utilisant des rayons X (radiographie ou scanner). Le fait que le cœur soit un organe en mouvement implique une contrainte majeure, puisque durant le temps nécessaire à l'acquisition des données, la position du cœur aura changé continuellement. En effet, indépendamment des éventuels mouvements du patient, la position du cœur est sous l'influence de la respiration et des battements cardiaques, deux phénomènes cycliques indépendants et variables. L'acquisition d'images nettes a donc nécessité la mise au point de méthodes de synchronisation sur les cycles cardiaques. Cette synchronisation est basée sur le signal ECG acquis en direct. Malheureusement, ce signal est très perturbé par le champ magnétique, les gradients de champ magnétique et les ondes radiofréquence, sur lesquels est basée l'imagerie IRM. Nous détaillons plus bas ces perturbations et une méthode que nous proposons afin de les contourner.

1) Principes de la synchronisation

L'IRM est un processus séquentiel complexe dont la longueur d'acquisition est relativement importante. Il est nécessaire, lorsque l'organe à visualiser est en mouvement (comme le cœur), de mettre en place des méthodes permettant de prendre en compte ce mouvement.

Pour l'imagerie cardiaque, le mouvement cardiaque est communément supposé pseudopériodique, c'est-à-dire que chaque battement cardiaque est considéré comme ayant la même durée que le précédent. Nous savons toutefois qu'il s'agit d'une approximation, car la période diastolique ventriculaire est fonction de la fréquence cardiaque. Le laboratoire IADI a proposé plusieurs études pour essayer de prendre en compte ces variations en IRM (49, 50). En pratique clinique, l'acquisition est faite en apnée sans aucune hypothèse supplémentaire concernant le temps d'acquisition des images. La réalité est bien évidemment différente, car l'apnée fait réduire la fréquence cardiaque pendant les 10-15 premières secondes. Il serait donc judicieux d'adapter la synchronisation cardiaque pendant celle-ci.

L'ECG est habituellement utilisé dans le but de synchroniser l'acquisition IRM avec le mouvement cardiaque (51). Les complexes QRS sont donc détectés et servent de déclencheur, ou "trigger", pour l'acquisition IRM. Deux modes de synchronisation existent : prospectif ou rétrospectif. Dans la synchronisation prospective, une détection d'un complexe QRS lance une l'acquisition IRM après un délai prédéterminé appelé *trigger-delay*. Lorsque la synchronisation est rétrospective, l'acquisition IRM est faite en continu sur plusieurs phases cardiaques et les données sont triées à l'issue de l'acquisition IRM en fonction des détections de complexes QRS.

Ces deux méthodes reposent néanmoins sur la détection des complexes QRS qui peut s'avérer ardue dans l'IRM. Une précision de l'ordre de quelques ms est nécessaire pour la reproductibilité du détecteur QRS. De plus, le délai pour la détection QRS doit être faible et si possible constant. En effet, il est nécessaire de synchroniser l'IRM, et donc de détecter au plus tôt le QRS.

Or, la qualité des images IRM, et donc la performance diagnostique, sont étroitement corrélées à la qualité de la synchronisation de l'acquisition avec le cycle cardiaque.

2) Perturbations de la synchronisation

a) Perturbations liées aux extrasystoles

La génération d'une image est issue de la superposition de différentes images réalisées au même temps de ces cycles. Lorsque survient une extrasystole, en particulier lorsqu'elle est d'origine ventriculaire, la contraction myocardique est tout à fait différente des cycles habituels : cette contraction est prématurée, survenant donc alors que le remplissage est plus faible, et la séquence de contraction des segments myocardiques est perturbée par le fait que la dépolarisation ne suit pas le tissu cardionecteur habituel. Cette extrasystole étant la plupart du temps suivie d'une pause, le cycle myocardique suivant est lui aussi perturbé par le fait que cette diastole prolongée majore le remplissage et les conditions de charge. Si cette contraction extrasystolique n'est pas identifiée, et que les images enregistrées durant ce cycle sont superposées à celles réalisées lors de contractions sinusales, l'image définitive est floue,

puisqu'elle résulte de la superposition d'images réalisées lors de battements à volumes télédiastoliques différents.

La présence de ces extrasystoles reste une réelle contrainte au quotidien pour l'obtention d'IRM myocardiques de qualité. Ainsi, une prémédication est proposée pour éviter des extrasystoles pendant l'examen.

b) Perturbations liées à la fibrillation atriale

Cette arythmie atriale induit également des difficultés majeures pour l'acquisition d'images de bonne qualité, en raison du caractère variable des cycles. En effet, l'irrégularité du rythme implique des temps de diastole différents, et donc des volumes télédiastoliques différents en fonction du temps de diastole. La superposition d'images acquises en télédiastole génère donc des images floues en raison de la variabilité des volumes ventriculaires en fonction de la longueur des cycles.

c) Perturbations liées aux phénomènes physiques dans l'IRM

L'environnement électromagnétique de l'IRM induit des perturbations majeures sur l'ECG, en raison de ses principes même de fonctionnement (52). Ces difficultés peuvent être classées en trois catégories, selon leur origine physique : le champ magnétique statique très élevé, les ondes RF et les variations rapides de champ magnétique, encore appelées gradients.

○ Champ statique

La première caractéristique physique inhabituelle que l'on trouve dans l'environnement IRM est la présence d'un champ magnétique statique intense de l'ordre de 1,5 à 3 T pour les appareils cliniques actuels. Ceci représente 30 000 à 60 000 fois le champ magnétique terrestre en France (47 μ T). La présence de ce champ affecte la qualité du signal ECG principalement du fait de l'effet MagnetoHydroDynamique (MHD) (53). Ce phénomène se

caractérise principalement par une déformation de l'onde T (Figure 13) en présence d'un champ supérieur à 0,1T (54).

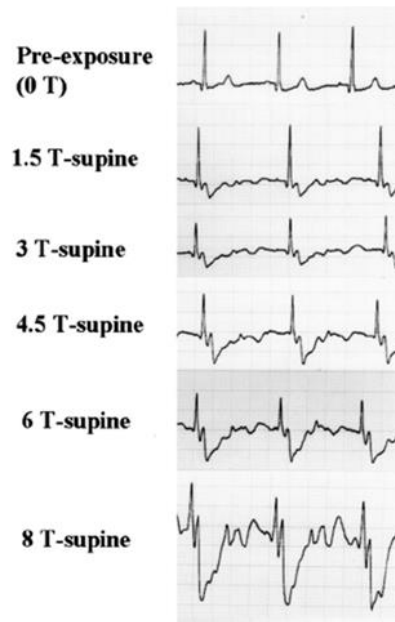


Figure 13 : Effet MHD proportionnel à l'intensité du champ magnétique (55)

Cet effet est la conséquence de l'interaction entre le champ magnétique statique et un fluide conducteur en mouvement, en l'occurrence principalement le sang circulant dans la crosse aortique, qui donne lieu à la création d'une tension induite qui se superpose à l'ECG du patient. Cet effet n'a pas de conséquence sur l'éjection du sang et s'arrête lorsque le patient n'est plus exposé à un champ magnétique.

Néanmoins, cet effet sur l'onde T est en partie dépendant de la position des électrodes par rapport au flux, et on peut en déduire qu'un positionnement idéal des électrodes peut permettre de minimiser cette perturbation du signal.

- Impulsions radiofréquences

La génération d'images IRM nécessite l'émission d'une succession d'impulsions radiofréquences (RF) afin d'exciter les noyaux hydrogène. Le principal effet adverse est l'échauffement des tissus (18), la RF étant absorbée par le corps, générant un champ électrique dissipé sous forme de chaleur par effet Joule. Cet échauffement des tissus est caractérisé par le Débit d'Absorption Spécifique (DAS ou SAR), et peut même aboutir à des

brûlures du troisième degré (56). L'étude du SAR et de ses répercussions sur le corps humain fait toujours l'objet de nombreux travaux, principalement pour évaluer l'influence des ondes RF émises par les antennes relais et les téléphones portables.

Le signal ECG sera également perturbé par ce courant électrique induit dans le corps humain, mais ce courant RF va également induire un courant dans les câbles conducteurs présents autour du patient, perturbant donc le signal ECG en le parasitant et ce d'autant plus que la longueur de ces câbles est importante. Pour minimiser cette perturbation du signal, il est nécessaire de raccourcir les câbles (57), ce qui n'est pas sans conséquence pour le signal ECG. En effet, les électrodes sont de ce fait très proches l'une de l'autre, et ont donc une position par rapport au cœur variable d'un patient à l'autre. D'autant plus que dans le but d'obtenir un signal de la plus grande amplitude possible, il est nécessaire de placer les électrodes proches du cœur, en pratique en position précordiale.

- Gradients de champ magnétiques

La dernière particularité physique de l'IRM est la présence de gradients de champ magnétique, instaurés pour le codage spatial de l'image ou la sélection du plan de coupe. Afin d'augmenter la rapidité d'acquisition des images, l'instauration de ces gradients doit être la plus courte possible, et leur amplitude est en constante augmentation au fil des générations d'imageurs IRM. Ces champs variables parcourant le corps humain génèrent eux aussi un champ électrique d'une amplitude compatible avec le déclenchement de stimulations nerveuses périphériques ou cardiaques (Figure 14) par l'IRM (58).

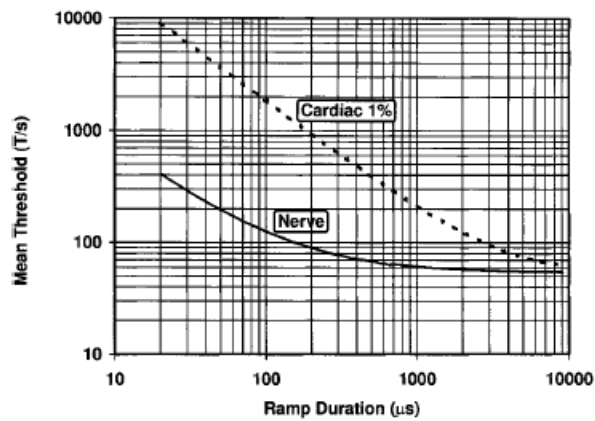


Figure 14 : Estimation des valeurs seuils du champ magnétique à partir desquels on peut obtenir une stimulation nerveuse périphérique (courbe du bas) ou cardiaque (courbe du haut). (d'après (59))

Les conséquences de ces perturbations extérieures sur le signal sont très importantes sur l'ECG, rendant ce signal parfois totalement inutilisable pendant une séquence IRM. Le laboratoire IADI ayant une grande expérience sur le traitement de ces artéfacts sur les tracés ECG, nous avons travaillé avec un autre doctorant du laboratoire (André Guillou) à la mise en place d'un protocole d'acquisition d'une base de données ECG en IRM. J'ai mis en place le protocole, inclus les patients, et ai procédé à l'annotation manuelle de la totalité des tracés ECG. Cette méthode est détaillée dans le paragraphe suivant.

3) Contribution à l'amélioration de l'acquisition de l'électrocardiogramme dans l'IRM

L'environnement IRM présente, du fait de ses principes de fonctionnement, des contraintes majeures pour l'enregistrement d'un signal ECG de bonne qualité, lui-même indispensable à la réalisation d'images optimales. Il a donc été nécessaire de développer des techniques permettant d'améliorer l'enregistrement ECG. Certaines méthodes reposent sur la vectocardiographie ou la transformation en ondelettes pour détecter les QRS dans un environnement artéfacté. Dans la mesure où les perturbations proviennent de phénomènes induits par des processus physiques connus, des techniques de débruitage ont également été mises au point. En effet, les tensions induites se basent sur les lois de Faraday qui lient la variation de champ magnétique en fonction du temps.

Nous avons participé à la mise au point d'une technique de débruitage, plus performante que les méthodes existantes. Elle a fait l'objet d'une publication que nous reproduisons ici. Il s'agit d'une méthode basée sur le *Least Mean Square (LMS)*. L'avantage de la méthode mise au point est son caractère adaptatif, permettant de moduler le degré de filtrage durant l'acquisition afin d'optimiser le rapport signal/bruit.

La base de la technique repose sur le fait qu'un gradient de champ magnétique génère un artéfact sur le signal ECG. En connaissant le lien entre le gradient et l'artéfact (défini en traitement de signal comme la réponse impulsionnelle), il est possible pour chaque forme de gradient de calculer l'artéfact produit et donc de le supprimer. Pour la méthode LMS, nous partons du principe que pour chaque gradient de champ magnétique appliqué, le signal mesuré sur le tracé ECG est un artéfact comme si nous étions en asystolie (nous ne prenons pas en compte du signal réel ECG et donc du QRS). Si notre filtrage adaptatif ne supprime pas tout l'artéfact sur le tracé ECG, le filtre doit être adapté. Nous adapterons donc le filtre au fur et à mesure pour trouver la réponse impulsionnelle optimale pour chaque gradient de champ magnétique et ainsi obtenir un tracé sans interférence. Si l'adaptation est trop rapide, le filtrage changera trop rapidement et entraînera une suppression de l'information utile comme le QRS. Il faut donc trouver un compromis entre la rapidité d'adaptation du filtre et la suppression du signal utilisé (QRS). En pratique, le paramètre de μ est modifié dans le filtre adaptatif.

Pour évaluer les performances d'une méthode de traitement de signal, il est nécessaire d'acquérir des données sur des sujets sains et des patients. Une fois la base de données constituée, il faut annoter manuellement la totalité des tracés ECG en identifiant les complexes QRS et les zones d'interférences (artéfacts). Dans le protocole d'acquisitions, des enregistrements sont faits avec et sans séquences IRM. Une fois la base constituée et les tracés annotés, il est possible d'utiliser cette base pour tester les différentes méthodes de traitement de signal. C'est pour constituer cette base que nous avons réalisé l'étude DB-3T. Ce protocole de recherche a été accepté par le CPP du CHRU de Nancy (n°12.12.01), clinical trial NCT02562534. Les 19 sujets ont été inclus de 2012 à 2014.

Menée à son terme, cette étude a permis de constituer la base de données ECG acquises en IRM 3T, permettant de valider notre méthode.

Ce travail, réalisé en collaboration avec André Guillou, doctorant au laboratoire IADI, a permis de proposer une méthode originale (4).

RESEARCH ARTICLE

Adaptive step size LMS improves ECG detection during MRI at 1.5 and 3 T

André Guillou^{1,2} · Jean-Marc Sella^{2,3} · Sarah Ménétré¹ · Grégory Petitmangin¹ · Jacques Felblinger^{2,4,5} · Laurent Bonnemains^{2,6,7} 

Received: 9 January 2017 / Revised: 26 May 2017 / Accepted: 6 June 2017
© ESMRMB 2017

Abstract

Objective We describe a new real-time filter to reduce artefacts on electrocardiogram (ECG) due to magnetic field gradients during MRI. The proposed filter is a least mean square (LMS) filter able to continuously adapt its step size according to the gradient signal of the ongoing MRI acquisition.

Materials and methods We implemented this filter and compared it, within two databases (at 1.5 and 3 T) with over 6000 QRS complexes, to five real-time filtering strategies (no filter, low pass filter, standard LMS, and two other filters optimized within the databases: optimized LMS, and optimized Kalman filter).

Results The energy of the remaining noise was significantly reduced (26 vs. 68%, $p < 0.001$) with the new filter vs. standard LMS. The detection error of our ventricular complex (QRS) detector was: 11% with our method vs. 25% with raw ECG, 35% with low pass filter, 17% with

standard LMS, 12% with optimized Kalman filter, and 11% with optimized LMS filter.

Conclusion The adaptive step size LMS improves ECG denoising during MRI. QRS detection has the same F1 score with this filter than with filters optimized within the database.

Keywords Magnetic field gradient · Electric artefact · Noise reduction

Introduction

During cardiac MRI, synchronization to the mechanical cardiac cycle requires an efficient detection of the QRS complex on the patient's electrocardiogram (ECG) [1]. However, the switching of the magnetic gradients, the currents induced by the radio frequency and finally the magneto-hydrodynamic effect create additional signals that distort the ECG during MRI, as illustrated in Fig. 1. The switching of the gradients induces electrical artefacts proportional to $d\phi/dt$ and, therefore, to the derivative of the gradients [2]. These artefacts have a large bandwidth ranging from a few Hz to a few KHz [2, 3]. The distorted ECG is not usable, neither for monitoring nor for QRS detection, if unprocessed. There is, therefore, a pressing need for designing algorithms to detect QRS complexes specifically during MRI. Such detectors include the vectorcardiogram [4, 5] or wavelet transform-based methods [6]. Another approach consists in applying denoising filters [2, 7–10] in order to remove most artefacts before QRS detection. This latest approach combines two advantages: it improves the QRS detection and allows for a better monitoring of the patient. The least mean square (LMS) algorithm can provide a denoised ECG with a delay compatible

✉ Laurent Bonnemains
laurent.bonnemains@inserm.fr

¹ Schiller SA, 4 rue Pasteur, 67160 Wissembourg, France

² INSERM, U947, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

³ Department of Cardiology, CHU Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

⁴ CHU Nancy, CIC-IT 801, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

⁵ Department of Medical Imaging, CHU Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

⁶ Department of Cardiac surgery, CHU Strasbourg, 1 rue de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

⁷ University of Strasbourg, 4 rue Kirshleger, 67000 Strasbourg, France

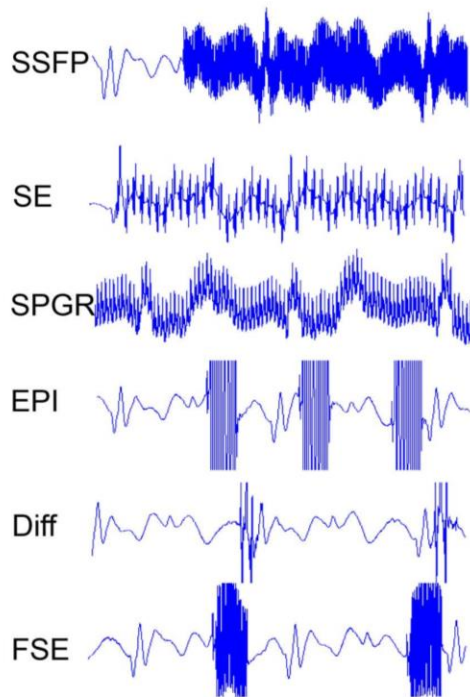


Fig. 1 Examples of typical artefacts produced by the magnetic field gradients during six sequences used in this study (at 1.5 T): *SSFP* steady-state free precession, *SE* spin echo, *SPGR* spoiled gradient recoiled, *EPI* echo planar imaging, *Diff* diffusion, *FSE* fast spin echo

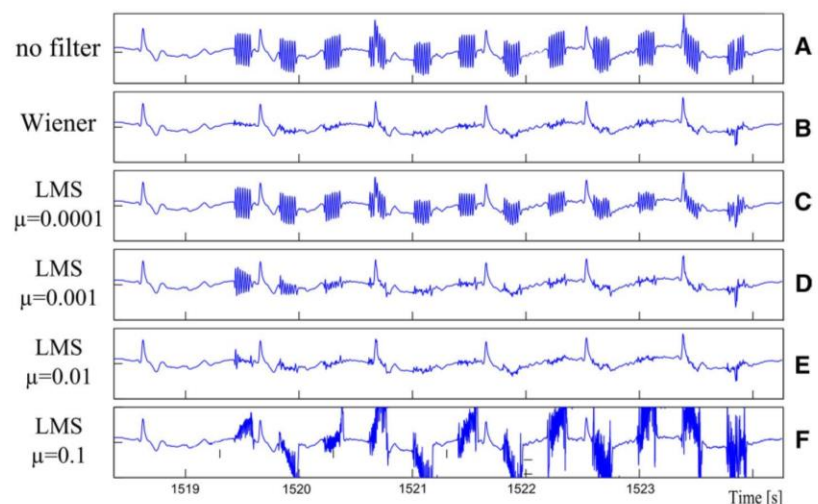
with prospective triggering (delay < 1 ms) while being simple enough to be implemented on embarked systems [2, 11, 12]. QRS detection performance can indeed be significantly improved with the LMS filtering [11]. We

hypothesized that LMS itself could probably still be optimized. The algorithm uses a parameter called the step size and is noted μ . This μ parameter influences dramatically the quality of artefact reduction. It controls the convergence time of the algorithm and, therefore, the time required to adapt completely to new magnetic field gradients, as illustrated in Fig. 2. When the step size is too low, the LMS convergence is too slow and a proper level of denoising is not achieved by the end of the sequence. On the contrary, when μ is too high, the LMS diverges. Therefore, a low step size yields insufficient denoising, but allows better stability [13]. Therefore, μ has to be chosen carefully within a large range of possible values (typically from 10^{-5} to 10^{-1} V/T). According to the linear time-invariant (LTI) theory, μ can be optimized using the variance of the magnetic gradients actually applied during each sequence.

Two improvements may be expected with such an optimization:

1. It should improve the denoising of the ECG, therefore reducing the gradient artefacts. It is important to provide an ECG signal as clean as possible especially for monitoring purpose. To assess this effect, we intend to compare the denoised ECG to a gold-standard ECG obtained retrospectively and offline by the best known LTI filter, a Wiener–Hopf filter (solution towards which the adaptive filter will converge).
2. We also expect an improvement in the performance of QRS complex detection techniques, as they will be less affected by the artefacts. This improvement should result in less false positive detections (wrong detections) and fewer false negative detections (missed QRS).

Fig. 2 Illustration of the influence of the step size for the denoising of an ECG acquired during a FSE sequence at 1.5 T. *Line A* presents the raw ECG, and *line B* presents the reference ECG, obtained with a 3D-Wiener–Hopf filter. *Lines C–F* present four different denoising with increasing μ ranging from 10^{-4} to 10^{-1} . This example illustrates the increasing denoising capacity of the LMS when μ increases, until μ becomes too high and makes the LMS diverge as in *line F*



This study was designed to verify that using a LMS with an adaptive step size based on the variance of the MR gradients (and, therefore, on the acquisition sequence) improves both the denoising of the ECG and the prospective QRS detection.

Materials and methods

The workflow of this study is presented in Fig. 3.

Population

This study was based on two databases. The first one was already described in [8, 9]. It was acquired at 1.5 T and consisted of the ECG records of 13 healthy volunteers and three patients (172.5 ± 10 cm, 66 ± 11 kg). The second one was acquired at 3 T and consisted of the ECG records of 10 healthy volunteers and three patients (176 ± 9 cm, 77 ± 14 kg).

For both databases, all subjects (healthy volunteers and patients) underwent a medical screening performed by a cardiologist, including a standard 12-lead ECG acquisition. One patient at 1.5 T presented a right bundle branch block; the two other patients had frequent premature ventricular contractions (PVC) (more than five per minute). The three patients at 3 T were subject to frequent PVC.

The study complied with the Declaration of Helsinki regarding medical research on human subjects and was approved by a local ethics committee. All subjects included in the study gave their informed written consent.

ECG signal acquisition

ECG acquisition

Acquisitions consisted of ECG signals recorded by three ECG sensors (ECG sensor version 3, Schiller Medical, Wissembourg, France) modified with a larger frequency bandwidth (1–60 Hz, the original version 3 sensor bandwidth being 1–40 Hz) at 1.5 T, and by a new 3-lead ECG sensor (ECG sensor version 4, Schiller Medical, Wissembourg, France) at 3 T. ECG leads were positioned in two orthogonal directions (Fig. 4) as recommended by Schiller Medical. MRI magnetic field gradient signals were recorded directly from the MRI scanners (GE Healthcare 1.5 and 3 T imager). ECG signals were acquired through an MRI monitoring device (MAGLIFE, Schiller Medical, Wissembourg, France). All signals (ECG and magnetic field gradients) were digitalized and recorded by a home-made Signal Analyzer and Event Controller computer [14]. ECG signals were sampled at 1 kHz, with a resolution of $5 \mu\text{V/LB}$, with a 12 bit quantization. MRI gradient signals were sampled at 10 kHz, and downsampled at 1 kHz (after filtering at 500 Hz for antialiasing) to match the ECG sampling frequency. The three leads were first processed separately, and then sent as a single input to our QRS detector designed for multi-lead acquisitions.

MRI sequences during acquisition

These signals were acquired during various clinical MR sequences involving high magnetic field variations: fast spin echo (FSE), echo planar imaging (EPI), spin echo

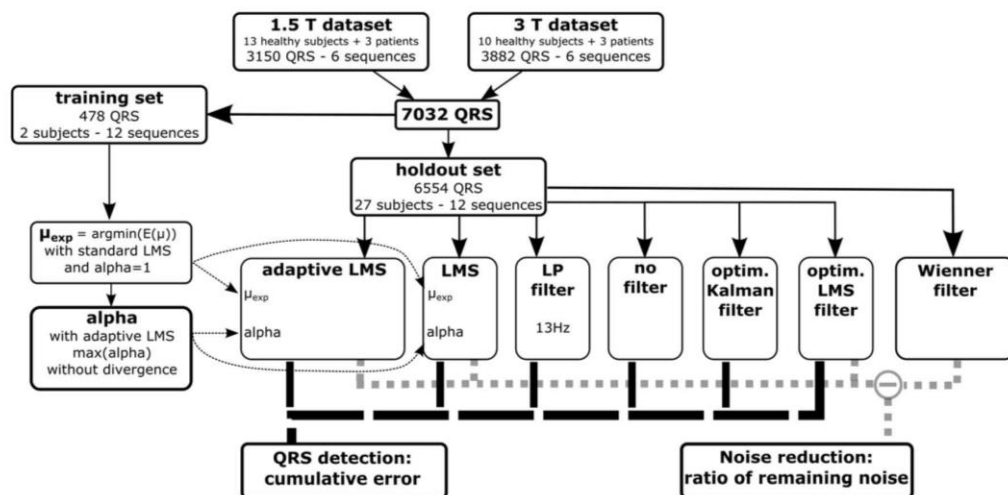
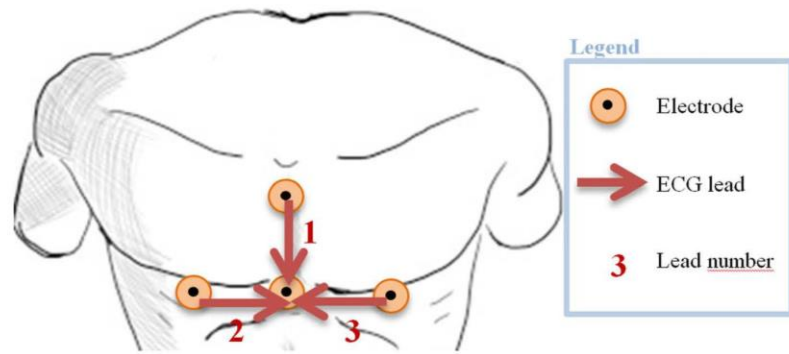


Fig. 3 Workflow of the study presenting the acquisition of the ECG, the constitution and the use of the training and holdout sets

Fig. 4 Positions of the ECG leads during the MRI acquisition. This positioning follows the recommendations of Schiller, Wissembourg, France



(SE), steady-state free precession (SSFP), spoiled gradient recoiled (SPGR), and SE-diffusion. Those sequences were selected due to their widespread clinical use and due to the variety of artefacts they induce on the ECG. The main characteristics (TR, TE, etc.) of the sequences are presented in Table 1. Our MRI scanners characteristics were (with the whole body coil): maximum gradient = 39 mT/m and maximum slew rate = 80 T/m/s. ECG and respiration were monitored during the whole acquisition. All signals were anonymized and stored on a homemade database system.

Training set and holdout set

The training set was built with the ECG records of the first healthy subject of each database. The holdout set was built with the rest of both databases.

ECG post-processing

The techniques were implemented in MATLAB (MATLAB 2007b, MathWorks, Natick, MA, USA). All computations were performed in floating precision numbers to avoid finite precision errors.

Principle of the adaptive step size LMS filter

According to the LTI theory, the optimal value of μ can be computed with the following formula [11, 12, 15, 16]: $\mu_{lim} \approx \frac{\alpha}{m} \frac{1}{\text{var}(\text{gradients})}$, where α is a constant factor, m is the length of the impulse response, and $\text{var}(\text{gradients})$ is the maximum variance of the magnetic field gradients in the three directions G_x , G_y and G_z . The factor α will be optimized thereafter, within the training set. This formula was

Table 1 Main characteristic of the sequences and corresponding optimal step size and alpha

	SSFP	SE	SPGR	EPI	SE-DW	FSE
1.5 T database						
TE (ms)	1.3	9	3.9	34.2	78.9	85
TR (ms)	4	50	21	2400	1000	2000
Echo train length				16		21
FOV (cm)	18	32	32	5	24	34
Slice thickness (mm)	8	8	8	8	8	8
μ_{exp} (V/T)	$1e^{-5}$	$3e^{-4}$	$2e^{-4}$	$1e^{-4}$	$5e^{-4}$	$5e^{-4}$
α_{seq}	1	1	1	0.9	1	2
3 T database						
TE (ms)	1.3	9	3.7	32	95.7	85
TR (ms)	4	60	18	2400	1000	2000
Echo train length				16		21
FOV (cm)	26	32	32	8	20	34
Slice thickness (mm)	8	8	8	8	8	8
μ_{exp} (V/T)	$2e^{-3}$	$2e^{-3}$	$2e^{-3}$	$7e^{-4}$	$3e^{-3}$	$2e^{-4}$
α_{seq}	2	2	2	0.3	0.5	0.6

SSFP steady-state free precession, SE spin echo, SPGR spoiled gradient recoiled, EPI echo planar imaging, SE-DW SE-diffusion weighted image, FSE fast spin echo, μ_{exp} optimal μ in the learning set, α_{seq} optimal α in the learning set for this sequence

used by the adaptive LMS to compute its step size periodically every m samples of effective gradients ($m = 30$ was sufficient in this setting). During the initial m ms and each time the LMS received no gradient during more than 2 s, the adaptive LMS step size was set to an initial value computed within the training set (and also used by the standard LMS). Therefore, during the first m ms, the adaptive LMS behaves as a fixed step-size LMS and then starts adapting the step size.

Method to obtain the gold standard ECG

This work is about the optimization of adaptive filtering for the application of ECG denoising in MRI. Therefore to obtain a gold standard ECG, we decided to use the ideal solution of adaptive filtering: the Wiener–Hopf solution. It yields the best filtering the LMS or any other adaptive filters can achieve [16]. However, because of its offline computation, it cannot be used in real time. The Wiener–Hopf solution is typically found by minimizing the following cost function: $\varphi_1(\mathbf{h}) = \|\mathbf{A}\mathbf{h} - \mathbf{s}\|_2^2$, where $\mathbf{s}$ is the ECG signal (only one lead, shape: $n \times 1$), $\mathbf{h}$ is the impulse response of the three gradient leads (shape: $3m \times 1$) and $\mathbf{A}$ is the gradient matrix (shape: $n \times 3m$), build piecewise:

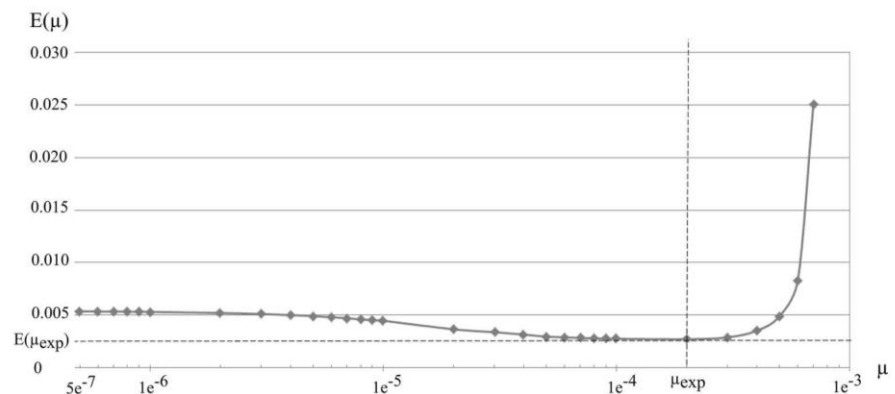
$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_{X,0} & \mathbf{G}_{Y,0} & \mathbf{G}_{Z,0} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \mathbf{G}_{X,n} & \mathbf{G}_{Y,n} & \mathbf{G}_{Z,n} \end{bmatrix}$$

where $\mathbf{G}_{X,j}$ is a line vector, subset of the magnetic field gradient signal $\mathbf{G}_X$ from sample $j-m$ to sample j , filled with zeroes for values out of bounds.

$$\forall k \in [1 : m], \mathbf{G}_{X,j}(k) = \begin{cases} \mathbf{G}_X(j-m+k-1) & \text{if } j-m+k-1 \geq 1 \\ 0 & \text{if } j-m+k-1 < 0 \end{cases}$$

$\mathbf{G}_{Y,j}$ and $\mathbf{G}_{Z,j}$ are built similarly on $\mathbf{G}_Y$ and $\mathbf{G}_Z$.

Fig. 5 Example of $E(\mu)$ curve for $\mu \in [5e^{-7}; 7e^{-4}]$. The curve corresponds to acquisitions with SSFP sequence at 1.5 T within the training set. The minimum of the curve: $\min[E(\mu)]$ defines the value μ_{exp}



However, in order to ensure the convergence towards a coherent solution, we added a regularization term on the cost function to maximize the correlation between the solution $\mathbf{h}$ and a reference impulse response called $\mathbf{h}_0$. Therefore, we used the following cost function $\varphi_2(\mathbf{h}) = \|\mathbf{A}\mathbf{h} - \mathbf{s}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{D}\mathbf{h}\|_2^2$, where $\mathbf{D} = \text{diag}(\mathbf{h}_0)$ and λ is a regularization parameter set to 1 to ensure the solution $\mathbf{h}$ is close to the reference $\mathbf{h}_0$. This reference was computed for each subject as the impulse response of a 3D Wiener–Hopf filter using the $\varphi_1(\mathbf{h})$ cost function on a sequence manually designed with clearly disjoint uncorrelated gradients in the three directions.

Minimizing $\varphi_2(\mathbf{h})$ leads to the following solution: $\mathbf{h} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} + \mathbf{D}^T \mathbf{D})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{s}$

Metric to assess the effect of LMS step size on ECG denoising quality: definition of E , ε , and μ_{exp}

In order to quantify the denoising performance of the real time LMS filters during an acquisition, we defined the energy of the difference between the LMS-corrected ECG and the gold standard ECG during gradient emission, divided by the time of gradient emission: $E(\mu) = \|\text{ECG}_{\text{LMS}(\mu)} - \text{ECG}_{\text{Wiener3D}}\|^2$. This value $E(\mu)$ represents the energy of the remaining noise: the energy of the noise $E(\mu)$ decreases when the denoising improves. For each sequence and for each patient, the curve $E(\mu)$ was computed when μ varied in the $[1e^{-8}, 1e^{-2}]$ range and μ_{exp} was chosen as the value of μ minimizing $E(\mu)$: $[\mu_{\text{exp}} = \text{argmin}(E(\mu))]$, as illustrated in Fig. 5. Then, the energy E was normalized to obtain a percentage $\varepsilon(\mu)$ using the formula: $\varepsilon(\mu) = 100 \frac{|E(\mu) - E(\mu_{\text{exp}})|}{|E(0) - E(\mu_{\text{exp}})|}$, where $E(0)$ is the energy of the full artefacts, (as the LMS algorithm with a step size value of 0 removes no noise). Therefore, $\varepsilon(\mu)$ is the percentage of artefact energy not removed by the LMS when using μ instead of the best possible step size μ_{exp} . It is easy to verify that $\varepsilon(0) = 100\%$ and $\varepsilon(\mu_{\text{exp}}) = 0\%$.

Use of the training set to parameterize the adaptive and standard LMS filters

For each sequence, μ_{exp} was computed in the training set. The minimum of these values was used (with the α correction factor) as fixed step size by the standard LMS and as initial value of step size by the auto-adaptive LMS [$\mu_{\text{standard}} = \alpha \min(\mu_{\text{exp}})$]. The value of α was fixed in this study, and chosen among a list of 20 possible values (0.1, 0.2, 0.3, ..., 2.0), as the highest value allowing no divergence of the adaptive LMS within the training set (according to [11, 12], α should be close to 0.2–0.3). In this context, divergence was defined as the situation when the energy of the signal produced by the adaptive LMS was higher than the energy of the raw data. To avoid any bias due to the selection of the learning set, we tested any combinations of subjects from both databases as alternative learning sets and computed each time the corresponding value of α .

Use of the holdout set to compare existing real-time filters and the adaptive LMS

Six different filtering strategies were compared, for each sequence (six at 1.5 T and six at 3 T), within the holdout set:

1. Filtering with the adaptive LMS.
2. Filtering with a standard LMS using the fixed step size optimized within the training set: μ_{standard} .
3. Filtering with a LMS using a fixed step size optimized for each sequence: μ_{exp} [11].
4. Filtering with a Kalman filter optimized for each database [9].
5. Filtering with a standard low-pass filter [1, 2] with a cutoff frequency of 13 Hz.
6. No filtering.

Two different tests were performed:

1. The LMS filters performances were assessed in term of noise reduction using the parameter ε previously defined (percentage of energy of the remaining noise using the Wiener–Hopf filter as gold-standard). The ε parameters were compared with a two-sided Wilcoxon rank sum test performed on all ECG recorded for each sequence.
2. The six filtering methods (adaptive LMS, fixed LMS, optimized LMS, optimized Kalman filter, low pass filter, and no filtering) were assessed in terms of QRS detection performance. For this purpose we compared the detection of a commercial detector: Serenity (Schiller Medical, Wissembourg, France) and the manual annotations of the databases by a senior cardiologist

(JMS). The cardiologist was asked to annotate manually the R peak for each QRS recorded. The positioning of the R wave was automatically corrected to the closest local maximum of the ECG. All the modifications proposed by the automatic software were then approved by a confirmed ECG specialist. The performance of the QRS detection was assessed by matching automated detections with the annotations: A false negative (FN) was reported when an annotated QRS was found with no corresponding detection within a given time interval [for example (−50 ms, +50 ms)]. A false positive (FP) was counted when a QRS was detected with no annotated QRS within a given time interval. Those two kinds of error were combined into an index called cumulative error (CE) index, defined by $CE = \frac{FP+FN}{N_d+N_a}$ with N_d = number of detected R waves and N_a = number of annotated R waves. This CE index is similar to the classical F1 score, $F1 = \frac{2TP}{N_d+N_a} = \frac{2TP}{FN+2TP+FP} = 1 - CE$, with TP = true positive (detection inside the interval of validation). The temporal precision of the QRS detection was expressed with the evolution of the CE index as a function of the width of the interval of validation. The following parameters were extracted then from these curves: E_{50} = the cumulative error corresponding to an interval of validation set to (−50 ms, +50 ms) [5], Jitter = the minimum width of the interval of validation (in ms) that yields a cumulative error of $E_{50} + 5\%$. The cumulative errors were compared with a Fisher exact test performed on all ECG recorded for each sequence.

Statistics

Statistics were performed with a dedicated software programmed in R 3.0.2013-5-12 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [17]. $p \leq 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

We acquired 3150 QRS complexes during the listed MR sequences at 1.5 T and 3882 at 3 T. The composition of the training and holdout sets is presented with the dataflow of the study in Fig. 3.

Within the training set, the curves $E(\mu)$ presented a similar shape for each sequence, illustrated by Fig. 5, with a unique minimum. The values of μ corresponding to that minimum (μ_{exp}) are presented in Table 1. We also present in Table 1 the maximum values of α allowing no divergence within the learning set for a given sequence (α_{seq}). α was fixed to 0.3 as the minimum of these α_{seq} . In order to assess

the influence of the composition of the training set and to avoid any leaning bias, all the combinations of subjects from both database was also tested and the corresponding α were always between 0.1 and 0.6 with a mean value of 0.4.

Table 2 Ratio of remaining noise after LMS denoising with the standard step size and with the adaptive step size

Sequence	$\varepsilon (\mu_{\text{standard}}) (\%)$	$\varepsilon (\mu_{\text{adaptive}}) (\%)$	p
1.5 T dataset			
SSFP	75.4	9.8	$4e^{-12}$
SE	66.1	12.1	$5e^{-13}$
SPGR	68.4	30.9	$1e^{-6}$
EPI	36.1	5.3	$4e^{-12}$
SE-DW	62.1	15.2	$4e^{-12}$
FSE	93.6	31.5	$4e^{-12}$
All	68.7	17.5	$3e^{-39}$
3 T dataset			
SSFP	72.1	38.6	$2e^{-7}$
SE	74.9	15.1	$2e^{-9}$
SPGR	77.1	21.5	$3e^{-10}$
EPI	39.4	13.6	$4e^{-4}$
SE-DW	52.3	45.8	$2e^{-8}$
FSE	38.4	80.8	0.04
All	59.2	35.9	$2e^{-17}$
Both datasets			
All	68.1	25.6	$5e^{-59}$

SSFP steady-state free precession, SE spin echo, SPGR spoiled gradient recoiled, EPI echo planar imaging, SE-DW SE-diffusion weighted image, FSE fast spin echo

Within the holdout set, the 3D Wiener–Hopf filter was used to compute the gold standard ECG, which was judged of good quality by an experienced cardiologist. An example of these denoised signals is provided in Fig. 2b. The ratios of remaining noise using the standard and adaptive LMS were reported in Table 2. In all the cases, they were less than 100% (the LMS never diverged). The adaptive LMS yielded statistically better ratios of remaining noise than the standard LMS. The QRS detection cumulative errors were reported in Table 3. The adaptive LMS yielded smaller cumulative error than the standard LMS, the low pass filter and the no-filtering method for each sequence. The adaptive LMS and the two optimized filters (Kalman and LMS) yielded similar results. The curves presenting the cumulative error of QRS detection as a function of the acceptance window width are presented in Figs. 6 and 7 (respectively at 1.5 and 3 T). An example of the behavior of each filtering method in presence of PVC is presented in Fig. 8.

Discussion

We proved that the quality of the ECG denoising by a LMS approach could be significantly improved with an adaptive parameterization of the LMS step size, based on the gradient variance and therefore on the MR sequence. Based on the LTI theory, we assumed that the variance of the magnetic field gradients could be used to adapt and optimize the LMS step size. We implemented an automatic and real-time adaptation of the LMS step size parameter. This algorithm is currently implemented in the latest version of Schiller

Table 3 Cumulative error of the QRS detection with an acceptance window of $(-50; +50)$ ms for the six tested filtering strategies

	No filter (%)	LP filter (%)	Optimized Kalman filter (%)	Optimized LMS (%)	Standard LMS (%)	Adaptive LMS (%)
SSFP, 1.5 T	15	5	7	8	8	8
SE, 1.5 T	7	3	3	2	6	4
SPGR, 1.5 T	8	8	5	6	7	11
EPI, 1.5 T	33	55	18	18	42	18
SE-DW, 1.5 T	7	40	4	5	6	4
FSE, 1.5 T	15	9	8	9	14	9
All, 1.5 T	20	23	9	9	20	11
SSFP, 3 T	12	34	13	9	12	11
SE, 3 T	34	42	18	17	29	14
SPGR, 3 T	12	45	7	6	11	8
EPI, 3 T	37	50	16	12	14	11
SE-DW, 3 T	39	52	20	20	31	19
FSE, 3 T	29	41	9	10	11	9
All, 3 T	29	45	14	12	15	11
All	25	35	12	11	17	11

SSFP steady-state free precession, SE spin echo, SPGR spoiled gradient recoiled, EPI echo planar imaging, SE-DW SE-diffusion weighted image, FSE fast spin echo, LP low pass

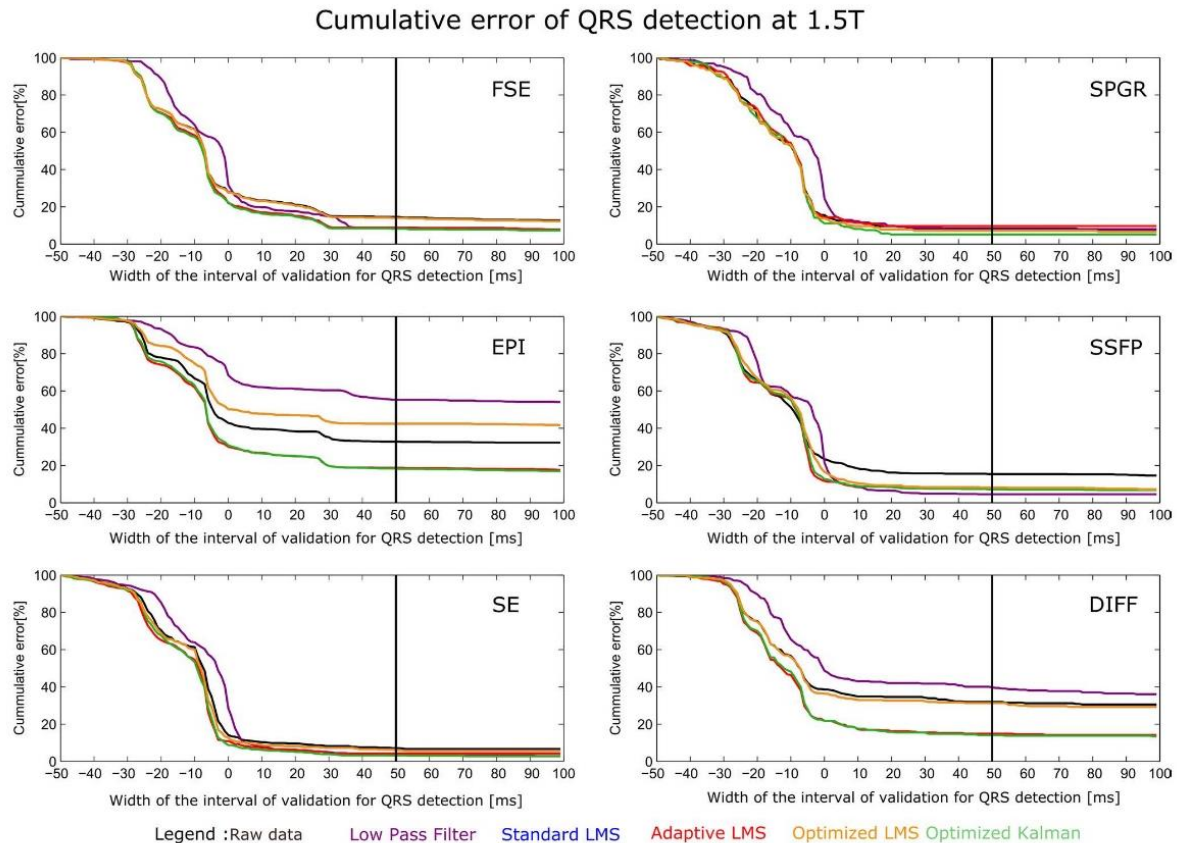


Fig. 6 Cumulative errors with the six denoising methods (no filtering, low pass filter, standard LMS, adaptive LMS, optimized LMS and optimized Kalman) at 1.5 T as a function of the width of the

acceptance window (-50 ms; X ms). The intersect between the vertical lines at 50 ms and the curves define E_{50}

ECG sensor and the MAGLIFE SERENITY. Regarding signal denoising, the adaptive LMS (with adaptive parameterization of the μ) yielded better results than the standard LMS. Regarding QRS detection, the only filtering methods reaching the adaptive LMS results were methods optimized with the prior knowledge of the database (these methods were provided as best case scenarios).

The presented algorithm was designed to automatically adapt its step size when the gradient signals change. As such it is very close to the variable step size normalized LMS (NLMS) [18, 19]. However, the latter techniques usually make use of the power of the input vector (i.e. the gradient signal) to adapt the step size, whereas our approach uses the variance of the input. Our algorithm is slightly different from the RLS, which minimizes a more complex cost function. It also differs from block-LMS, which does not adapt continuously and generally does not have adaptive step size.

In current clinical practice, MR exams include many sequences with varied magnetic field gradients. Our

adaptive LMS, as any LMS-derived algorithm, needs the magnetic field gradients as input. In this study, it was achieved through a direct connection between the MRI scanner and the signal analyzer and event controller [14]. However, if this connection to the machine is not available, a magnetic field sensor could provide this information [9, 20].

In this study, two metrics were used to assess the denoising quality. The first assessment technique was designed to compare the different implementations of the LMS by computing the energy of the remaining noise after filtering. This metric $\varepsilon(\mu)$ can only be defined for LMS filters. The proposed technique was also assessed in term of QRS detection performance, by applying an industrial QRS detector (Schiller Medical, Wissembourg, France) on the ECG signals processed by six different filtering strategies: the standard and the proposed LMS, along with two trivial strategies (no-filtering and low pass filtering) and two filters optimized with prior knowledge

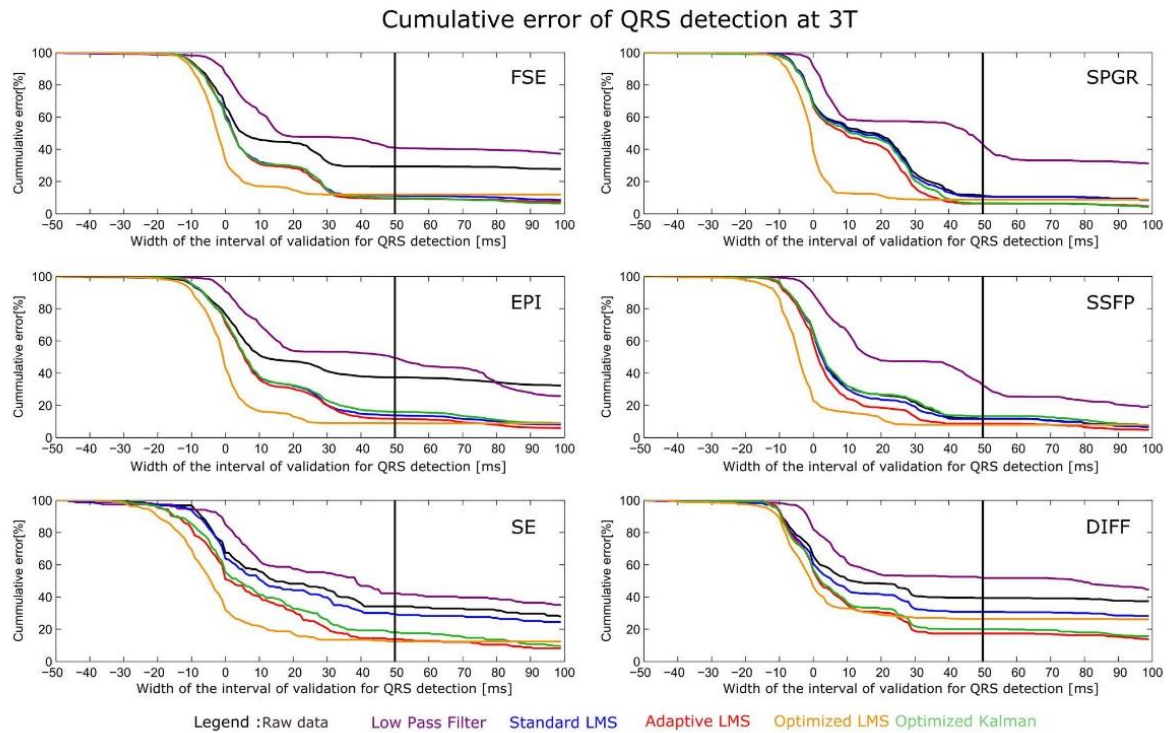


Fig. 7 Cumulative errors with the six denoising methods (no filtering, low pass filter, standard LMS, adaptive LMS, optimized LMS and optimized Kalman) at 3 T as a function of the width of the

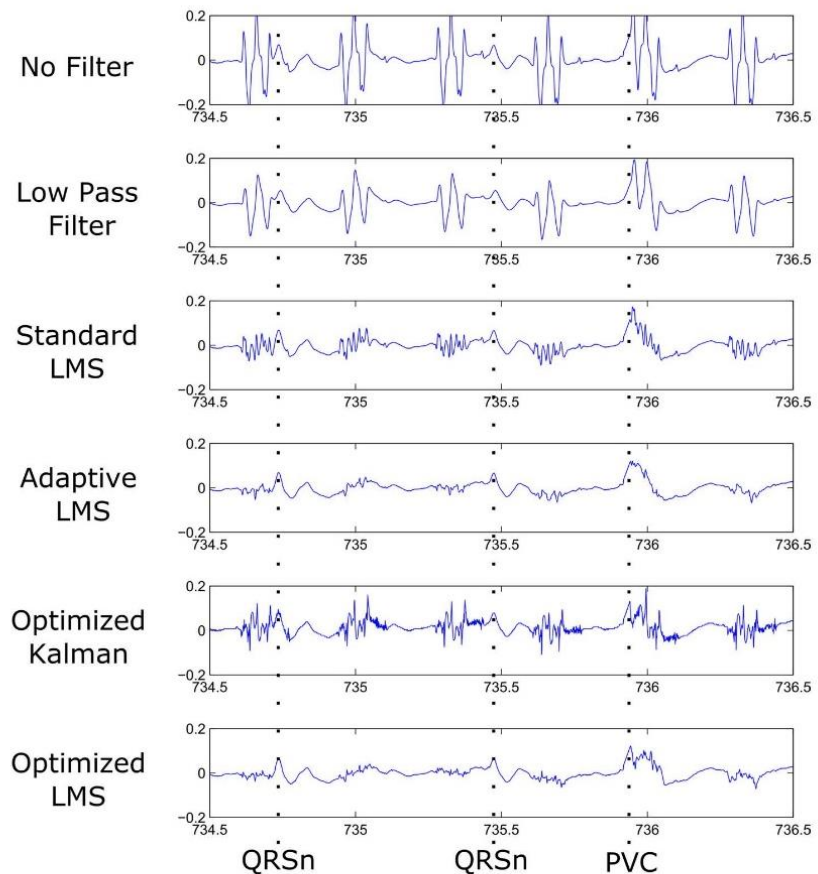
acceptance window (-50 ms; X ms). The intersect between the vertical lines at 50 ms and the curves define E_{50}

of the database (optimized LMS and optimized Kalman). The “no filtering” strategy was provided as a baseline but should not be considered as a suitable alternative. The low-pass filtering strategy was provided as a reference. For purposes of comparison, we used an already published cutoff frequency [11]. However, the sequences have evolved since this reference. These evolutions comprise modifications in TR and inter-echo spacing and consequently this frequency may not be optimal. QRS detection is often assessed using the predictive positive value and the sensitivity. These metrics can be aggregated in a single value by using the F1 metric or the cumulative error. The cumulative error was surprisingly higher with the low pass filter than with the raw ECG. Low pass filters tend to flatten and widen artefacts which may be falsely interpreted as QRS complexes, thus causing wrong detection. The evolution of CE as a function of the acceptance window size provides meaningful additional information about the QRS detection, such as its temporal precision. Using this new metrics we could assess the jitter of the QRS detection in our population. This jitter was not significantly influenced by the denoising method in this study.

Limitation

Our work does not address the influence of the magnet-hydrodynamic effect, which may cause the T wave to appear as large, or even larger than the QRS complex. The effect constitutes another major challenge for cardiac triggering at high magnetic fields (3.0 T and above). We did not test our method at 7 T. One could expect the LMS to require even greater step sizes, since the 3 T μ_{exp} were all larger than the corresponding 1.5 T μ_{exp} (see Table 1). However, the increase of the field strength from 3 to 7 T does not imply an increase of the magnetic field gradients, which have already reached the limit imposed by the peripheral nerve stimulation. If the 7 T magnetic gradients were close to 3 T magnetic gradients, then the gradients artefacts should be similar and adequately filtered. Otherwise, a new optimization of alpha could be necessary. Our tests did not take into account the possibility of improving the QRS detection by combining the different ECG signals into a vector cardiogram. The QRS detection performance results are closely linked to our choice of QRS detector. These results should therefore be tested on other

Fig. 8 Example of ECG filtering in presence of premature ventricular contractions (PVC). The ECG were recorded during 2 s of diffusion at 3 T and contain 2 normal QRS complexes (QRSn) followed by a PVC



QRS detectors to be generalized (but we assume similar types of behavior for different QRS detectors). This study is based on the assumption of linearity between MR gradients and ECG artefacts. This assumption is not completely true. The choice of the subjects used to compose the learning set could have constituted a bias in the study even if we checked that the value of alpha computed in the training set was close to the mean value.

Conclusion

We developed a real-time adaptive LMS able to compute and modify its internal step size when subjected to varying magnetic field gradients. We proved that this new LMS algorithm yield better denoising performances in term of energy of remaining noise when compared to a fixed-step size LMS and in term of QRS detection when compared to other available real-time filtering methods.

Acknowledgements Julien Oster contributed to this paper as scientific advisor. Several authors were employed by Schiller SA when this study was designed and conducted.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Three authors André Guillou, Sarah Ménétré and Grégory Petitmangin are employed by Schiller Medicals, Wissembourg, France and declare this financial link as a potential conflict of interest because the algorithm presented in the manuscript is actually implemented in two schiller commercial devices. The authors Jean-Marc Sellal, Jacques Felblinger and Laurent Bonnemains declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The study complied with the Declaration of Helsinki regarding medical research on human subjects and was approved by a local ethics committee.

Informed consent All subjects included in the study gave their informed written consent.

References

1. Felblinger J, Lehmann C, Boesch C (1994) Electrocardiogram acquisition during MR examinations for patient monitoring and sequence triggering. *Magn Reson Med* 32:523–529
2. Felblinger J, Slotboom J, Kreis R, Jung B, Boesch C (1999) Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences. *Magn Reson Med* 41:715–721
3. Oster J, Clifford G (2017) Acquisition of electrocardiogram signals during magnetic resonance imaging. *Physiol Meas*. doi:10.1088/1361-6579/aa6e8c
4. Fischer SE, Wickline SA, Lorenz CH (1999) Novel real-time R-wave detection algorithm based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions. *Magn Reson Med* 42:361–370
5. Chia JM, Fischer SE, Wickline SA, Lorenz CH (2000) Performance of QRS detection for cardiac magnetic resonance imaging with a novel vectorcardiographic triggering method. *J Magn Reson Imaging* 12:678–688
6. Oster J, Pietquin O, Abächerli R, Kraemer M, Felblinger J (2009) A specific QRS detector for electrocardiography during MRI: using wavelets and local regularity characterization. 2009 IEEE international conference on acoustics, speech and signal process, IEEE, pp 341–344
7. AlMahamy M, Riley HB (2014) Performance study of different denoising methods for ECG signals. *Proced Comput Sci* 37:325–332
8. Oster J, Pietquin O, Abächerli R, Kraemer M, Felblinger J (2009) Independent component analysis-based artefact reduction: application to the electrocardiogram for improved magnetic resonance imaging triggering. *Physiol Meas* 30:1381–1397
9. Oster J, Pietquin O, Kraemer M, Felblinger J (2010) Nonlinear bayesian filtering for denoising of electrocardiograms acquired in a magnetic resonance environment. *IEEE Trans Biomed Eng* 57:1628–1638
10. Schmidt M, Krug JW, Rose G (2016) Reducing of gradient induced artifacts on the ECG signal during MRI examinations using Wilcoxon filter. *Curr Dir Biomed Eng* 2:175–178
11. Abächerli R, Pasquier C, Odille F, Kraemer M, Schmid J-J, Felblinger J (2005) Suppression of MR gradient artefacts on electrophysiological signals based on an adaptive real-time filter with LMS coefficient updates. *Magma N Y N* 18:41–50
12. Wu V, Barbash IM, Ratnayaka K, Saikus CE, Sonmez M, Kocaturk O, Lederman RJ, Faranesh AZ (2011) Adaptive noise cancellation to suppress electrocardiography artifacts during real-time interventional MRI. *J Magn Reson Imaging* 33:1184–1193
13. Tse ZTH, Dumoulin CL, Clifford GD, Schweitzer J, Qin L, Oster J, Jerosch-Herold M, Kwong RY, Michaud G, Stevenson WG, Schmidt EJ (2014) A 1.5 T MRI-conditional 12-lead electrocardiogram for MRI and intra-MR intervention: 12-lead ECG for MRI and intra-MR intervention. *Magn Reson Med* 71:1336–1347
14. Odille F, Pasquier C, Abächerli R, Vuissoz P-A, Zientara GP, Felblinger J (2007) Noise cancellation signal processing method and computer system for improved real-time electrocardiogram artifact correction during MRI data acquisition. *IEEE Trans Biomed Eng* 54:630–640
15. Haykin SO (2014) Adaptive filter theory, 5th edn. Pearson, London
16. Widrow B, Stearns PN (1985) Adaptive signal processing, 1st edn. Prentice Hall, Upper Saddle River
17. R Development Core Team (2009) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna
18. Ozen A (2011) A novel variable step size adjustment method based on channel output autocorrelation for the LMS training algorithm. *Int J Commun Syst* 24:938–949
19. Vega LR, Rey H, Benesty J, Tressens S (2008) A new robust variable step-size NLMS algorithm. *IEEE Trans Signal Process* 56:1878–1893
20. Pillet N, Ayachi M, Frick V, Berviller H, Felblinger J, Blondé JP (2010) A complete device dedicated to ECG signal measurement with integrated 3D Hall sensor for signal correction. 2010 17th IEEE international conference on electronics, circuits and systems, ICECS, pp 227–230

Comme notre article le rapporte, la méthode mise au point permet une amélioration significative de la qualité de l'ECG dans l'IRM. Par sa supériorité sur les méthodes existantes pour détecter les QRS, elle permet d'améliorer les outils de détection QRS et devrait faire l'objet d'une mise en pratique clinique.

V. *L'electro anatomical mapping: l'outil de cartographie des tachycardies ventriculaires, intérêts et limites*

Les actes techniques en cardiologie ont connu un développement majeur depuis les dernières décennies, et occupent une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients. Sur le plan des troubles du rythme cardiaque, l'électrophysiologie cardiaque ne déroge pas à la règle. Initialement purement diagnostique, l'électrophysiologie est devenue de plus en plus thérapeutique et implique l'utilisation d'une technologie toujours plus complexe et performante. Ses principes de base demeurent néanmoins inchangés, nécessitant l'introduction de cathéters dans les cavités cardiaques, généralement par voie fémorale. Ces cathéters sont plus ou moins complexes, mais partagent les caractéristiques de base d'être constitués d'électrodes pouvant recueillir les signaux électriques intracardiaques. Ils constituent la base de tous les systèmes de cartographie cardiaque invasive.

1) Objectifs de l'EAM

Depuis le début des années 90 et l'utilisation de l'énergie de RF pour l'ablation par voie endocavitaire des troubles du rythme rapide, les indications de l'ablation se sont progressivement élargies. Initialement, les procédures étaient réalisées sur des structures anatomiques bien définies, comme le nœud atrio-ventriculaire ou l'isthme cavotricuspidé. Il était possible d'en réaliser l'ablation à l'aide de cathéters guidés par la seule radiologie en 2 dimensions (9).

Progressivement, d'autres tachycardies sont apparues accessibles, comme les tachycardies atriales et les TV. Ces arythmies sont liées à des circuits utilisant les oreillettes et les ventricules, et la compréhension de ces circuits est indispensable pour en réaliser l'ablation. Il est donc devenu nécessaire de mettre au point des outils permettant de reconstruire les cavités cardiaques en question, et d'utiliser ces reconstructions pour visualiser le circuit de l'arythmie. Cela implique d'une part d'acquérir la forme de la cavité, en y déplaçant un cathéter d'électrophysiologie, et d'autre part de projeter sur cette reconstruction les données électriques recueillies par le même cathéter (60, 61). Le premier système à avoir été mis à disposition en pratique clinique, en 1996, est le système Carto (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) (62).

2) Principes de fonctionnement

a) La géométrie

Les systèmes de cartographie reposent sur le principe de pouvoir localiser l'extrémité d'un cathéter avec une grande précision dans les 3 plans de l'espace. Une fois le cathéter mobilisé dans toute la cavité, et chacune des positions enregistrées, la cavité est reconstituée par le système dans les trois dimensions de l'espace. Le principe de localisation du cathéter repose sur la triangulation. Trois émetteurs sont placés sous la table où est allongé le patient. Chacun d'entre eux émet un champ caractéristique (champ magnétique ou champ électrique selon la technologie choisie). Le cathéter est pourvu d'un récepteur, qui va permettre de connaître avec une grande précision la distance qui le sépare de chacun des trois émetteurs. Sur ce principe, le cathéter est localisé en permanence dans les trois plans de l'espace.

Deux technologies sont disponibles pour utiliser ces principes : l'une basée sur le champ magnétique, l'autre sur le champ électrique.

Dans le premier cas, un champ magnétique est généré au niveau de trois bobines placées sous la table générant un champ magnétique compris entre 5×10^{-6} et 5×10^{-5} tesla et disposées en triangle (Figure 15). L'extrémité distale du cathéter est dotée d'une électrode spécifique dotée d'un capteur magnétique qui mesure avec précision la distance avec chacune des bobines, permettant sa localisation dans l'espace. Son avantage est sa précision, inférieure à 0,7 mm (62), et le fait que le champ magnétique subit peu de déformations durant la procédure, permettant une stabilité du modèle géométrique.

L'inconvénient est que cette technologie nécessite des cathéters pourvus de ce capteur, coûteux et spécifiques du système de cartographie.

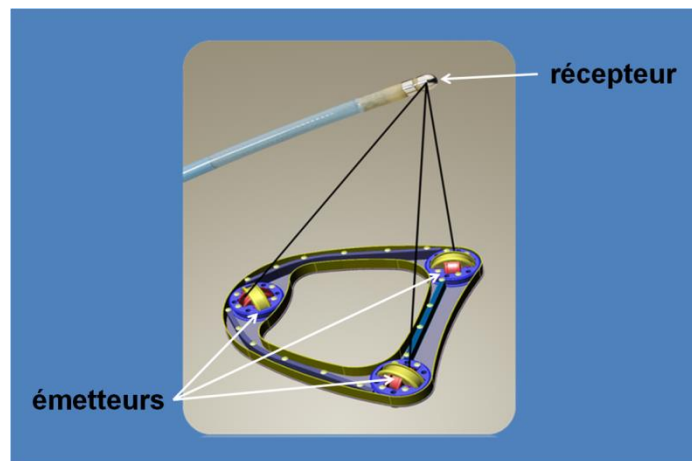


Figure 15 : Localisation d'un cathéter magnétique dans les trois plans de l'espace par triangulation.
La distance est mesurée entre le récepteur et chacune des trois bobines placées sous la table.
 (Illustration système Carto, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA)

Dans la seconde technologie, six patches cutanés sont placés sur le thorax et le dos du patient. Un champ électrique haute fréquence (8,138 kHz) de faible amplitude (1 V/m) est appliqué alternativement sur chacun des patches. Ceux-ci étant placés dans des plans orthogonaux, un gradient de voltage est créé dans chacun des plans x, y et z. L'électrode du cathéter intracavitaire mesure à fréquence de 100Hz le voltage dans chacun des champs électriques, permettant de localiser sa position dans les trois plans de l'espace (63).

L'inconvénient est que le champ électrique n'est pas linéaire (Figure 16) ; et de ce fait, le modèle brut obtenu ne reproduit pas totalement la réalité. Il est donc nécessaire de réaliser une compensation automatique qui intègre la non-linéarité du champ. Par ailleurs, du fait de la transpiration et des apports hydro sodés, l'impédance du patient change progressivement durant la procédure, induisant une déformation géométrique et un déplacement (de type translation, voire rotation) dans le repère initial en cours de procédure, difficilement compensables. Ceci est majoré par le phénomène de transpiration au niveau de l'interface peau/électrode, qui influe également sur l'impédance globale du circuit (64).

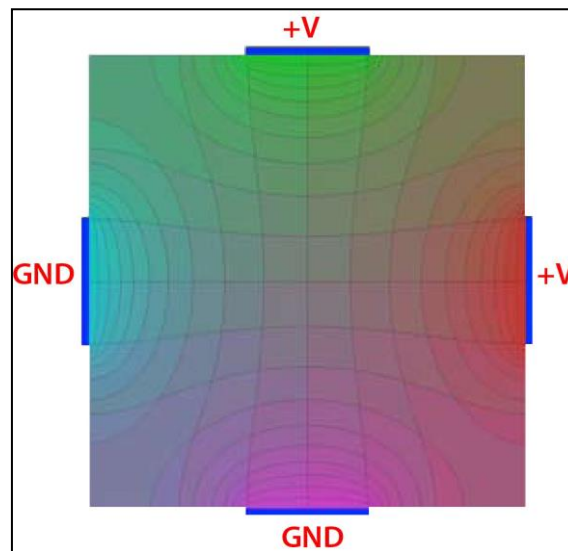


Figure 16 : Non-linéarité d'un champ électrique, illustrée en deux dimensions.
Un champ linéaire donnerait l'aspect d'un damier régulier (64).

La plupart des systèmes disponibles aujourd'hui proposent une combinaison des deux technologies. Ils reposent sur un système magnétique, qui permet dans un premier temps de réaliser une carte précise à l'aide d'un cathéter magnétique spécifique, imposé par le constructeur du système. Un champ électrique est également appliqué. Lors de l'acquisition de la carte, les informations sont collectées pour faire une matrice de correspondance entre les coordonnées magnétiques et électriques de chaque point de l'espace. Il est alors possible d'utiliser un autre cathéter, non doté de capteur magnétique et au libre choix de l'opérateur. Ce cathéter sera localisé dans le champ électrique, et grâce la matrice réalisée, la localisation gagnera en précision.

b) Les informations électriques

Dès lors que les cathéters sont en contact avec la paroi myocardique, les informations électriques peuvent être recueillies et enregistrées dans le système. Un voltage dit unipolaire est mesuré, correspondant à la différence entre l'amplitude du potentiel recueilli entre l'électrode distale et le point de Wilson (moyenne électrique des électrodes périphériques sur l'ECG de surface). La mesure du voltage dit « bipolaire » correspond à la différence d'amplitude des potentiels recueillis entre les deux électrodes distales du cathéter. On considère que la mesure du voltage unipolaire (recueilli en endocavitaire) est un reflet du

potentiel électrique du myocarde dans toute son épaisseur (de façon transmurale), tandis que la mesure du voltage bipolaire est un reflet des couches sous-endocardiques principalement.

Il est possible de projeter ces informations électriques sur le modèle anatomique acquis en parallèle. En recueillant le voltage local, il sera possible de discriminer les zones saines des zones pathologiques. Plus un myocarde est sain, plus la quantité de myocytes viables est importante, et donc plus le voltage est important. À l'inverse, plus les myocytes sont remplacés par du tissu fibrotique, plus le voltage est faible. Ainsi, il est considéré de manière pratique que dans le ventricule, un voltage bipolaire local supérieur à 1,5 mV correspond à un tissu sain, et qu'en dessous de 0,5 mV, il s'agit d'une fibrose dense, même si la persistance d'une faible quantité de cellules myocardiques viables ne saura être exclue (65). Les valeurs intermédiaires correspondent généralement à la fibrose hétérogène ou aux zones transitionnelles. Concernant le voltage unipolaire, les valeurs seuils sont très discutées. Dans les cardiopathies dilatées, la littérature évoque le seuil de 8,3 mV, au-delà duquel le tissu est considéré comme sain (66). Dans les cardiopathies ischémiques, les études rapportent des valeurs seuil entre 6,52 mV et 6,9 mV pour identifier le tissu sain de la fibrose (41, 67, 68). Notons toutefois que l'utilisation du voltage unipolaire n'est pas à privilégier dans ces cardiopathies, dans la mesure où le substrat est à prédominance sous-endocardique. Le voltage dit bipolaire est donc le plus pertinent car il reflète plus volontiers la présence éventuelle de fibrose au niveau des couches sous-endocardiques.

En se basant sur la temporalité de l'activation locale, il est possible de générer une carte tridimensionnelle des arythmies (Figure 17), permettant alors leur compréhension et leur ablation en mettant en évidence leur isthme critique. Le cathéter d'ablation pourra être guidé grâce à cette carte sur la zone cible, afin de délivrer un courant de RF dans le but de détruire la zone pathologique.

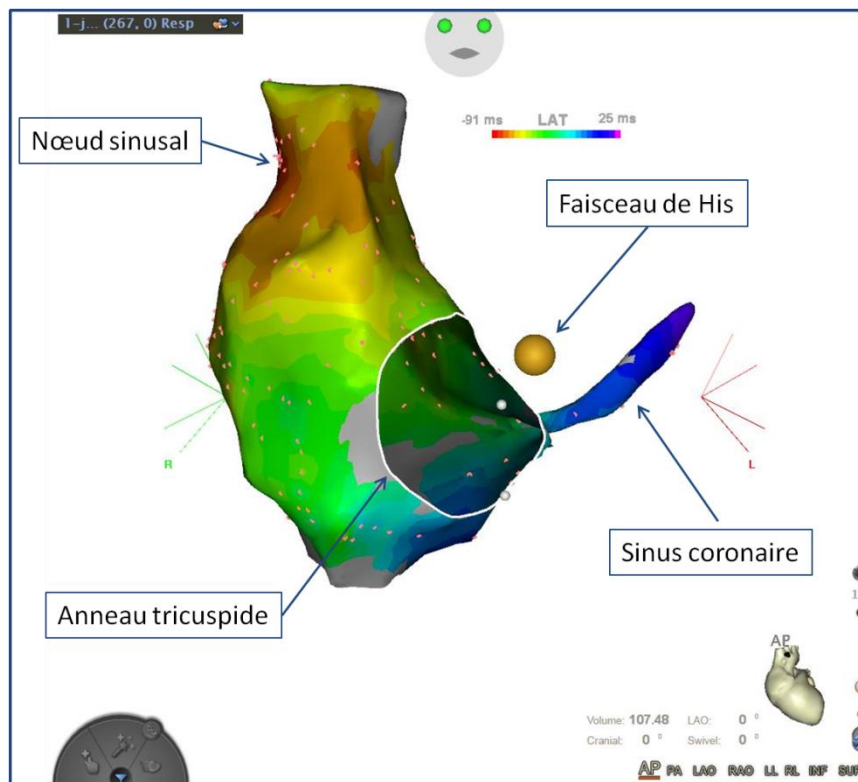


Figure 17 : Carte d'activation d'une oreillette droite à l'aide du système Carto 3 (Biosense Webster).
 La cavité a été reproduite par mobilisation du cathéter dans l'ensemble de la cavité, permettant d'identifier les structures anatomiques (veine cave supérieure, anneau tricuspide, sinus coronaire). Les informations électriques recueillies permettent d'analyser la diffusion de l'électricité dans cette cavité. Elle est exprimée à l'aide de l'échelle colorimétrique (du rouge, plus précoce, au violet, plus tardif).

Ces systèmes d'EAM ont donc permis de mettre à la disposition des cliniciens des outils performants pour comprendre la répartition du tissu sain et du tissu pathologique, et appréhender la diffusion de l'activité électrique dans les cavités. Même si de nombreux patients ont pu être traités avec succès avant leur avènement en utilisant les méthodes de radiologie en deux dimensions, les systèmes d'EAM permettent une compréhension et un taux de succès nettement meilleurs, tout en diminuant drastiquement les rayonnements ionisants. De ce fait, personne n'envisage plus de réaliser des procédures sans leur aide.

Cependant, une des limites de ces systèmes est que le volume de la cavité ne sera reproduit sur la carte 3D qu'à partir du moment où un cathéter s'y sera trouvé. Ainsi, si le cathéter a omis de passer à un certain endroit, celui-ci « n'existera pas » sur la carte. C'est le cas par exemple lorsqu'une veine pulmonaire surnuméraire existe : elle ne sera visualisée sur la carte que si le cathéter de cartographie y a été placé. C'est l'une des raisons pour lesquelles il nous semble très utile de proposer à nos patients des imageries cardiaques préalables (scanner ou

IRM en particulier) afin de connaître par avance l'anatomie exacte des cavités cardiaques. Nous allons aborder plus en détail l'intérêt de l'imagerie dans le chapitre suivant.

Pour conclure cette première partie, il apparaît que les améliorations technologiques de ces dernières années jouent un grand rôle dans l'amélioration de la prise en charge invasive des troubles du rythme ventriculaire. En effet, la physiopathologie et les mécanismes de TV sont à présent bien compris dans le cas général, mais les innovations récentes en termes de définition tissulaire par imagerie en coupe, et les améliorations constantes en cartographie tridimensionnelle permettent de mieux définir les cibles précises pour chaque patient. Il ressort que la combinaison d'informations issues de différentes modalités afin d'obtenir une vision globale anatomique et fonctionnelle est à présent fondamentale pour la prise en charge optimale de ces TV.

DEUXIEME PARTIE :

Identification des patients à risque de troubles du rythme ventriculaire graves

I. Les méthodes actuelles

L'implantation des DAI est proposée aux patients dans deux cas de figure : lorsqu'ils ont déjà présenté un trouble du rythme (prévention secondaire) ou lorsque l'on estime qu'ils ont un risque important d'en présenter un (prévention primaire, ou prophylaxie). Toute la difficulté réside dans l'estimation de ce risque, qui repose aujourd'hui presque exclusivement sur la FEVG.

1) La FEVG

Elle mesure la fraction du volume du sang contenu dans le VG éjecté à chaque systole au repos. Ce paramètre de fonction systolique ventriculaire gauche, mesuré par échocardiographie ou par IRM a précocement été identifié comme fortement corrélé au risque de mort subite dans une population de patients ayant présenté un infarctus (69, 70). Il a également été démontré que la FEVG permettait de sélectionner les patients qui tireraient un bénéfice de l'implantation d'un DAI en prévention primaire (71, 72). Il était donc logique que les recommandations internationales utilisent ce paramètre pour sélectionner les patients présentant une cardiopathie ischémique et relevant de l'implantation d'un DAI prophylactique. La Société Européenne de Cardiologie recommande ainsi que le DAI soit proposé aux patients présentant une cardiopathie ischémique avec classe *New York Heart Association (NYHA)* II ou III et une FEVG $\leq 35\%$ après au moins 3 mois de traitement médicamenteux optimal (8). Néanmoins, si la mortalité est en effet plus importante chez les patients avec FEVG $\leq 40\%$, cette surmortalité est tout autant due à une dysfonction de la

pompe myocardique qu'à un trouble du rythme, et l'implantation d'un DAI ne saurait gommer toute cette surmortalité (73).

De plus, la stratification du risque par la seule FEVG manque à la fois de spécificité, et de sensibilité. Dans la population de patients avec FEVG basse, le risque individuel de trouble du rythme ventriculaire grave est certes plus important, mais cette population est de faible effectif. De ce fait, la plupart des troubles du rythme graves sont recensés dans la population de patients avec FEVG relativement préservée, qui représente la majorité de la population (74, 75). Ainsi, dans l'étude VALIANT, bien que le risque individuel de mort subite soit maximal dans le groupe à FEVG basse ($< 30\%$), 50 % des morts subites ont été observées chez les patients à FEVG $> 30\%$ (35). À l'inverse, en implantant un DAI à tous les patients avec FEVG $\leq 35\%$, on constate que seuls 35 % à 38 % des patients ont en effet présenté un trouble du rythme traité par le DAI à 5 ans (76). Cette proportion atteint 38 % à 49 % à 8 ans (77), mais cela signifie qu'au moins la moitié des DAI ont été implantés sans bénéfice pour les patients ni pour la société.

Enfin, compte tenu de l'amélioration constante de la prise en charge de la cardiopathie ischémique, tant à la phase aiguë (revascularisation coronaire) qu'à la phase chronique (traitements de l'insuffisance cardiaque), la proportion de patients à FEVG basse ne cesse de baisser. On observe que dans les études menées en post-infarctus dans les années 1990 environ 25 % des patients ont une FEVG $< 40\%$, tandis que cette population représente une proportion deux fois moindre dans les études plus récentes (78). L'accroissement de patients avec FEVG préservée en post-infarctus justifie d'autant plus la recherche de facteurs prédictifs de troubles du rythme dans cette population.

2) Alternatives à la FEVG comme outil de sélection des patients à risque de trouble du rythme

a) Morphologie ventriculaire gauche

Certains auteurs ont étudié de manière rétrospective le lien entre la sphéricité des ventricules et les troubles du rythme dans une population de 278 patients implantés de DAI

prophylactiques. L'index de sphéricité est le reflet de la discordance entre la forme réelle du VG observé en échocardiographie transthoracique et une sphère théorique dont le rayon serait égal au diamètre télédiastolique VG. Il apparaît que la probabilité de présenter un trouble du rythme est plus importante chez les 50 % de patients ayant un VG plus proche d'une sphère (79).

Une autre équipe a étudié rétrospectivement chez 61 patients de nouvelles mesures de morphologie du VG par IRM afin d'identifier d'éventuels candidats pour des facteurs pronostiques. Il s'agissait également de patients implantés de DAI prophylactiques. Des reconstructions tridimensionnelles ont permis d'étudier de nouveaux indices traduisant le remodelage VG. Il a été démontré que certains indices comme le degré de courbure 3D de l'endocarde, l'épaisseur pariétale VG et l'épaisseur pariétale relative VG sont associés à la probabilité de présenter des troubles du rythme (80).

Ces travaux préliminaires basés sur l'imagerie laissent donc percevoir que les indices de remodelage VG pourraient à l'avenir jouer un rôle dans la sélection des patients, même s'il est probable qu'ils devront être associés à d'autres facteurs, aucun d'eux ne semblant suffisamment discriminant à lui seul.

b) La stimulation ventriculaire programmée

Cette procédure invasive visant à induire une TV a longtemps été considérée comme ayant une place essentielle. En effet, dans les études MADIT-I et MUSTT (19, 81), le fait d'avoir une TV inductible à la SVP était associé à un sur risque de présenter un trouble du rythme ventriculaire, et à un bénéfice plus important de l'implantation d'un DAI. Malheureusement, 25 % des patients avec SVP négative ont présenté un trouble du rythme dans le suivi (19, 81, 82). Dans une population avec un traitement médical plus actuel, et en particulier avec une majorité de patients sous bêtabloquants, et une FEVG moyenne à 27 % (± 7 %), la valeur prédictive négative était plus importante, à 96 % mais avec un suivi court, à 24 mois (83).

Néanmoins, une étude incluant 128 patients présentant une FEVG < 40 % dans les 4 jours suivant la revascularisation de leur syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

a réalisé des SVP systématiques, et n'a implanté de DAI qu'aux patients avec SVP positive (y compris pour les FEVG < 30 %). Les 80 patients avec SVP positive ont une survie sans arythmie comparable aux 48 patients avec SVP positive, et au groupe contrôle (1 286 patients avec FEVG > 40 %, n'ayant pas eu de SVP) (84). Les mêmes auteurs ont débuté une étude visant à proposer une implantation de DAI si une SVP réalisée dans les 40 jours suivant l'infarctus est positive (85).

Dans les recommandations actuelles, la SVP n'est donc pas recommandée pour la stratification du risque chez les patients porteurs de cardiopathie ischémique asymptomatiques. Elle garde en revanche toute sa place chez les patients présentant des palpitations ou des syncopes et une FEVG > 35 %.

c) La microalternance des ondes T

Elle étudie la variabilité battement à battement des ondes T sur un ECG de surface. Cette anomalie serait le reflet d'autres anomalies liées aux canaux calciques (86, 87). Une première étude avait établi que ce paramètre semblait équivalent à la SVP pour estimer le risque rythmique chez les patients avec FEVG altérée (88), mais deux études successives n'ont pas permis de confirmer l'apport de ce paramètre (89).

Notons toutefois qu'il n'est pas exclu que ce paramètre puisse jouer un rôle pour dépister les patients avec une FEVG préservée. En effet, dans une étude incluant 1 041 patients en post-infarctus avec FEVG $\geq$ 40 %, une anomalie de microalternance de l'onde T était associée à un risque de trouble du rythme grave ou de mort subite rythmique (HR = 19,7, 95 % IC : 5,5-70,4, $p < 0,0001$). Sa valeur prédictive négative était de 99,6 %. Des études complémentaires et plus récentes sont indispensables pour évaluer la place potentielle de ce paramètre.

d) Le tonus du système nerveux autonome

Il s'agit de l'un des trois éléments du triangle de Coumel, et il apparaît donc logique d'évaluer sa place dans la prédiction du risque. Afin de l'étudier, plusieurs paramètres ont été proposés, tels que la variabilité du RR (HRV : *Heart Rate Variation*) (90), la turbulence du rythme cardiaque (HRT : *Heart Rate Turbulence*) étudiant la présence ou l'absence d'une accélération physiologique devant survenir après une extrasystole ventriculaire (91), ou la réponse au baroréflexe (92).

Les études réalisées avant l'ère des bêtabloquants ont mis en évidence un possible rôle de ces paramètres dans la prédiction du risque rythmique (93, 94). Les études plus récentes incluant des patients traités par bêtabloquants n'ont pas confirmé l'intérêt pronostique de ces paramètres (95).

e) Potentiels tardifs

L'étude des potentiels tardifs implique l'enregistrement d'un ECG de surface à haute amplification et sur une durée suffisante pour permettre la superposition d'un nombre important de QRS, dans le but de supprimer le bruit et d'enregistrer les potentiels survenant à la fin des complexes QRS, signant la présence de zones de conduction lente au sein des ventricules (96). Des travaux initiaux ont établi que la présence de ces potentiels tardifs étaient prédictifs de l'inductibilité de la SVP (97), et une sous-étude de MUSTT a établi une corrélation avec la mortalité. Toutefois, ces potentiels tardifs étaient davantage corrélés à la mortalité totale qu'à la mortalité rythmique (98).

Une méta analyse (99) incluant 9 883 patients retrouve une sensibilité de 62,2 % et une spécificité de 77,4 % pour prédire un événement rythmique majeur (mort subite, mort subite récupérée, TV ou fibrillation ventriculaire), indiquant que ce marqueur ne saurait à lui seul être utilisé pour stratifier le risque des patients.

f) Nouveaux marqueurs de l'hétérogénéité électrique myocardique

Il existe de manière physiologique un certain degré d'hétérogénéité de dépolarisation et de repolarisation au niveau des ventricules, entre les segments basaux et apicaux, le VG et le VD, le sous-endocarde et le sous-épicarde. Néanmoins, une hétérogénéité trop importante peut favoriser la survenue d'arythmies (100, 101).

Des travaux réalisés dans les années 1980 avaient mis en évidence qu'une dispersion de l'onde R et de l'onde T entre les différentes dérivations pouvait indiquer un rythme de trouble du rythme ventriculaire (102). Une étude plus récente, réalisée chez des patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë, a rétrospectivement analysé les signaux ECG et a comparé ces paramètres en fonction de la survenue d'une arythmie ou non (103). Ont été étudiées l'hétérogénéité de l'onde R, de l'onde T avec des logiciels mis au point pour cette étude, et la microalternance des ondes T. 22 patients ont présenté une arythmie (TV soutenue ou non soutenue), et leur comparaison à un groupe témoin retrouve de manière significative une majoration de l'hétérogénéité précédant l'arythmie. Outre qu'il ne s'agit pas d'une population avec cardiopathie ischémique, ces critères semblent très fugaces et ne devenir positifs que dans les minutes précédant les arythmies. Ils ne semblent donc pas adaptés pour classer le risque au long cours d'un patient.

Une autre méthode proposée pour étudier l'hétérogénéité ventriculaire est le gradient spatial ventriculaire (*SVG : Spatial Ventricular Gradient*). Basée sur la vectocardiographie (Figure 18), elle s'intéresse à la somme des vecteurs moyens des QRS et des ondes T (104). Elle présente l'avantage d'être un reflet global de l'hétérogénéité ventriculaire. Elle permet également d'étudier la différence d'angles entre les vecteurs des QRS et des ondes T dans les 3 plans de l'espace, reflétant la dispersion de l'hétérogénéité électrique ventriculaire. Le concept a été entendu au SAI QRST (*Sum Absolute QRST Integral*) qui est le produit scalaire des vecteurs moyens des QRS et des ondes T dans les trois plans de l'espace (105).

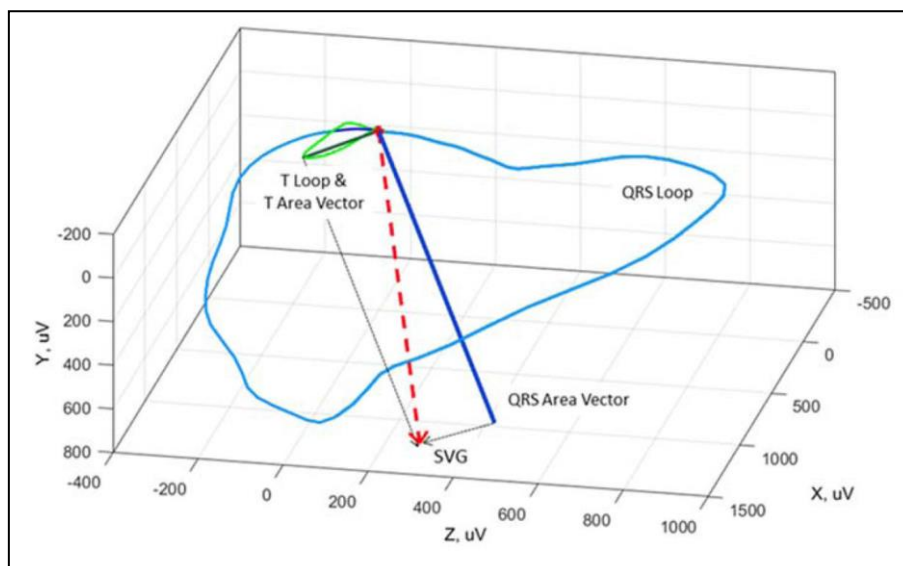


Figure 18 : Exemple de mesure du gradient spatial ventriculaire.
Il s'agit de la somme (en rouge) du vecteur moyen du QRS (en bleu)
et du vecteur moyen de l'onde T (en vert). D'après (104)

Le SVG et le SAI QRST ont tous deux démontré leur association avec un risque majoré de mort subite dans la population générale (106), mais ils n'ont pas fait l'objet d'une étude prospective spécifique chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique. Notons cependant qu'une étude réalisée chez des patients implantés d'un DAI prophylactique (ischémique ou non) indique un risque de trouble du rythme ventriculaire trois fois plus important pour des valeurs faibles de SAI QRST (107).

Un travail incluant des patients porteurs de cardiopathie ischémique et FEVG < 40 % portant sur l'étude des différences d'angles entre les vecteurs de l'onde T et du QRS retrouve un risque majoré pour les valeurs hautes, et surtout une bonne valeur prédictive négative à 98 % pour les valeurs faibles (108).

Aucun de ces nouveaux marqueurs n'a fait l'objet de travaux suffisants pour conclure à leur utilité, néanmoins les données préliminaires ne permettent pas d'exclure qu'ils pourraient jouer un rôle à l'avenir.

g) Les approches multiparamétriques

Il semble difficile d'envisager qu'un seul paramètre permettra à l'avenir de prédire avec suffisamment de sensibilité le risque d'un patient de présenter un trouble du rythme ventriculaire grave. De nombreux scores d'intégration multiparamétriques ont montré leur pertinence dans des études rétrospectives, permettant d'affiner la prédiction, mais aucun de ces scores n'a été validé prospectivement.

Par ailleurs, l'imagerie, en particulier l'IRM myocardique, apporte des informations de plus en plus pertinentes pour analyser la nature de la zone cicatricielle afin d'établir si des circuits de réentrée sont susceptibles de survenir pour un patient donné. Il est très probable que cette modalité d'imagerie aura un rôle central à l'avenir dans la stratification du risque individuel en post-infarctus, seule ou en complément d'autres paramètres.

II. Les méthodes d'avenir

1) Place particulière de l'IRM myocardique dans la prédiction non-invasive du risque de trouble du rythme ventriculaire : données actuelles et proposition d'une nouvelle méthode

L'IRM myocardique permet depuis de nombreuses années une mesure fine de la FEVG en s'affranchissant des limites de l'échogénicité, mais l'amélioration constante de cette technique d'imagerie en fait aujourd'hui un outil extrêmement performant pour la caractérisation tissulaire. En effet, les séquences d'analyse de rétention du produit de contraste permettent des cartes de plus en plus précises des zones cicatricielles, en distinguant la fibrose transmurale de la fibrose n'occupant que partiellement les trois couches myocardiques (Figure 19). Les cartographies T1 ou T2 sont également prometteuses.

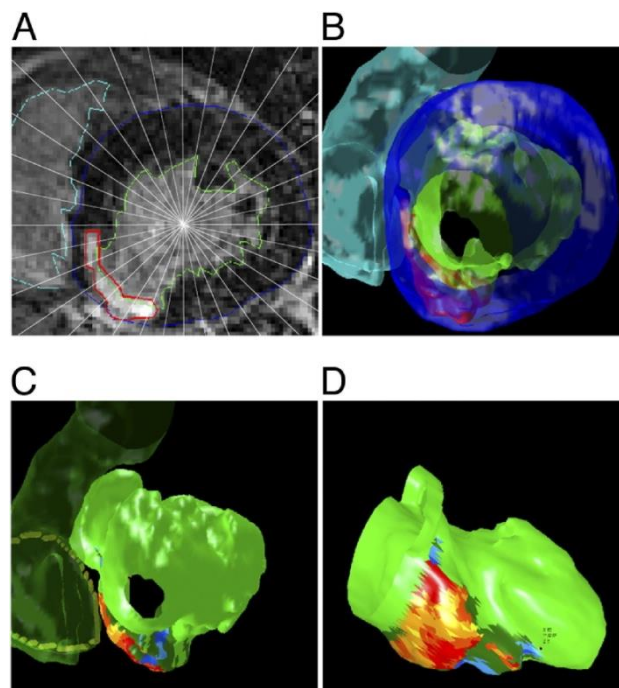


Figure 19 : Estimation de la cicatrice de l'ischémie.

(A) Image petit axe du ventricule gauche, avec segmentation manuelle de l'endocarde (vert) épicaire (bleu) et de la cicatrice (rouge). (B) Reconstruction volumique automatique des différentes régions.

(C et D) Cartes tridimensionnelles de la surface de l'endocarde. Le vert représente les tissus sains, alors que les autres couleurs indiquent l'infarctus du myocarde avec des différences d'atteinte intramurale.

(d'après Codreanu, et al. 2008)

Néanmoins ces différents critères ne sont pas encore suffisants pour une meilleure prise en charge de la population (109). Il est donc nécessaire, soit d'affiner ou améliorer les techniques existantes pour l'imagerie de perfusion par exemple, soit de mettre en place de nouvelles techniques d'imagerie des propriétés différentes des tissus (conductivité ou organisation). Le développement de ces nouvelles techniques est l'objet de plusieurs thèses en cours actuellement au laboratoire IADI. Une description des différentes voies de recherche envisagées est détaillée dans les sous-sections suivantes.

a) Données actuelles de la prédiction du risque par IRM

○ Détection et quantification de la zone cicatricielle par IRM

En ne dépendant pas des caractéristiques d'échogénicité des patients, l'IRM permet de mieux visualiser le ventricule gauche, et permet donc de mesurer la FEVG. Surtout, grâce à l'injection de produit de contraste, cette technique d'imagerie permet de détecter les zones de fibrose correspondant à la cicatrice ischémique. La fibrose est visualisée par le fait qu'en raison de la faible circulation vasculaire en son sein, le produit de contraste n'est pas lavé par le flux sanguin (110). L'analyse de ces zones de rétention tardive du produit de contraste permet donc de cartographier la fibrose cicatricielle des ventricules. Afin de distinguer les zones, l'une des méthodes consiste à considérer l'intensité de signal dans la région de l'infarctus. On classera dans fibrose dense les zones dont l'intensité de signal est $\geq 50\%$ de cette valeur, et en zone transitionnelle (ou zone grise) les régions dont l'intensité de signal est comprise entre 35 et 50 %. Le myocarde dont l'intensité de signal est $< 35\%$ correspond au myocarde sain (111). A l'inverse, il est également possible de considérer l'intensité de signal du myocarde sain comme référence, et de considérer comme cicatrice les zones dont l'intensité de signal est supérieure à 2 déviations standards.

Il est possible de détecter une zone de faible étendue, non visualisée par l'échographie. La présence de cette zone cicatricielle est d'importance, dans la mesure où elle marque la présence d'un substrat arythmogène potentiel. De plus, l'IRM permet de préciser la taille de la lésion et son caractère transmural ou non, son caractère isolé et dense ou au contraire en multiples îlots et hétérogène.

La taille de la lésion mesurée en IRM (Figure 20), estimée par la surface relative ou la masse, serait corrélée pour certains auteurs au risque de mortalité et d'événement cardio-vasculaires (112, 113), et au risque de traitement approprié chez les patients implantés d'un DAI (114). Le caractère transmural de la cicatrice serait également un facteur de risque de trouble du rythme grave (115). Enfin, le caractère hétérogène de la zone cicatricielle serait corrélé à la mortalité cardiovasculaire et à la probabilité de survenue de trouble du rythme ventriculaire (116, 117).

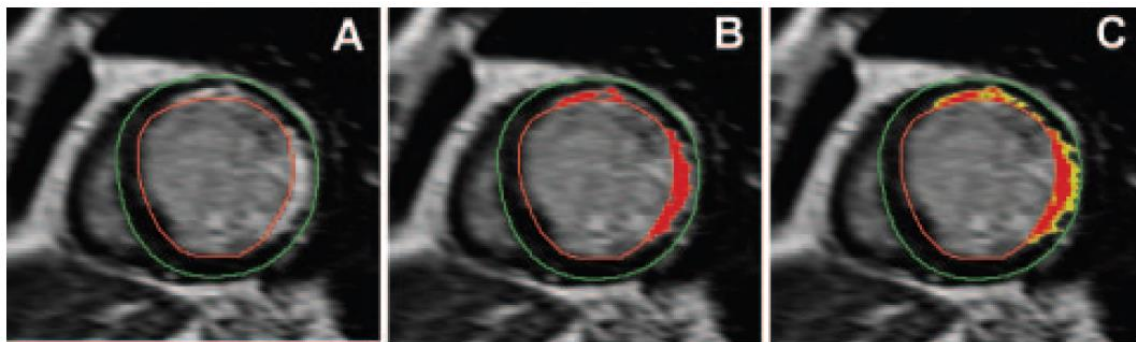


Figure 20 : Illustration de la définition de la zone cicatricielle par IRM myocardique : fibrose dense (en rouge) et zone transitionnelle en jaune. D'après (116)

- Quantification de la zone péri-infarctus

Les conséquences cicatricielles d'un infarctus du myocarde sont variables d'un patient à l'autre en fonction de la durée de l'ischémie, le type et la qualité de la revascularisation, l'intensité des phénomènes fibrotiques secondaires et l'ancienneté de l'épisode aigu. Les cicatrices sont donc très variables d'un patient à l'autre. Elles comportent généralement deux types de zones cicatricielles : une cicatrice dense et une zone transitionnelle. La cicatrice dense est généralement située au centre la lésion, constituée de fibrose dense et imperméable à l'activité électrique. Cette cicatrice dense peut constituer une zone de barrière, rendant possibles les mécanismes de macro réentrée, mais ne présente pas d'activité électrique arythmique propre. En périphérie de cette cicatrice dense, se trouve la zone bordante, constituée de cellules myocardiques vivantes, mais ayant subi une période d'ischémie. Cela a induit une modification à l'échelon cellulaire et à l'échelon extracellulaire. En effet, les cellules présentent une diminution des vitesses de conduction électrique par la

diminution des jonctions communicantes entre les cellules, utilisées pour diffuser l'influx électrique. De plus, l'organisation normale en fibres parallèles au sein du myocarde est remplacée par une organisation anarchique des fibres. Ces deux phénomènes concourent à un ralentissement des vitesses de conduction et créent le substrat de micro-réentrées péri-cicatricielles. Basées sur l'hypothèse que ces zones avaient un rôle important dans la genèse des arythmies, certaines études ont étudié le lien entre leur importance quantitative et le risque d'arythmie ventriculaire (118, 119). De manière rétrospective, elles évoquent un lien significatif entre l'extension de la zone péri-cicatricielle et la mortalité toute cause (117, 120), ainsi que le risque de bénéficier d'une thérapie appropriée par un défibrillateur automatique implanté (120-124).

- Analyse qualitative de la zone bordante péri-infarctus

L'IRM permet de visualiser si la zone de rétention tardive concerne les trois couches de l'épaisseur myocardique (fibrose transmurale), ou une partie seulement. La cicatrice peut en effet être de localisation sous-endocardique, intramyocardique ou sous-épicaire. En se basant sur ces caractéristiques, une étude rétrospective a été menée au CHRU de Nancy afin d'établir si la localisation de la rétention tardive était corrélée au risque rythmique dans une population de patients implantés d'un défibrillateur prophylactique pour une cardiopathie ischémique avec FEVG < 35 %. 181 patients ont été inclus, et 24 paramètres IRM analysés. Après un suivi moyen de $80,3 \pm 37,2$ mois, 66 patients ont présenté un trouble du rythme (Figure 21). Il apparaît que la surface de la fibrose intramyocardique est prédictive du risque rythmique. Les patients présentant une surface de fibrose intramyocardique $> 1,47 \text{ cm}^2$ présentent en effet davantage de TV et FV ($p < 0,0001$). Ce paramètre, établi sur une moitié de la population (groupe dérivation), est confirmé ($p < 0,0001$) sur la seconde moitié de la population (groupe validation). L'identification de ce paramètre apporte un nouvel outil de définition du risque propre d'un patient, et a fait l'objet d'un article scientifique très récemment (125).

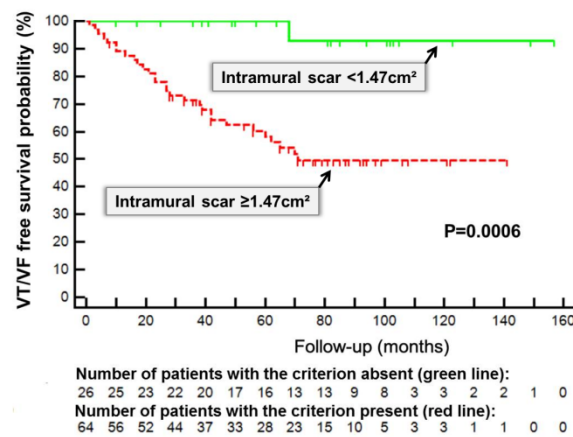


Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de survie sans trouble du rythme en fonction de la surface de la cicatrice intramyocardique.

b) Exploration des caractéristiques vasculaires et électriques du myocarde par IRM

L'imagerie peut jouer un rôle prépondérant pour apporter des informations concernant les propriétés tissulaires du myocarde (41, 109, 126), et en particulier l'IRM (127). On peut notamment citer des recherches combinant une approche de modèle computationnelle pour la propagation électrique cardiaque avec des informations obtenues à l'aide de l'imagerie IRM (128).

○ Étude de la perfusion vasculaire des tissus cardiaques

Au cours de cette dernière décennie, l'IRM quantitative a connu un véritable essor et nous avons vu émerger ou s'affiner des techniques de mesure de propriétés tissulaires telles que le T2 (129), le T1 (130) ou encore la mesure de la perméabilité (131) et de la perfusion tissulaire (132). L'avènement de machines IRM plus performantes et d'une meilleure prise en charge des mouvements physiologiques respiratoire et cardiaque (133, 134) ont permis l'étude de ces propriétés sur des organes réputés difficiles à examiner comme le cœur. À ce jour des techniques d'analyse quantitative telles que la mesure du T1 et du T2 sont légions en recherche et de plus en plus répandues en clinique. L'IRM de perfusion, quant à elle, reste en clinique une pratique essentiellement qualitative et se fonde sur l'observation de zones de rehaussement précoce ou de rétention tardive d'un produit de contraste exogène (i.e. un

chélate de Gadolinium) injecté par voie veineuse. Ces techniques ont démontré leur efficacité pour la détection de fibroses aiguës mais restent néanmoins en difficulté pour le diagnostic de lésions plus diffuses (135, 136). En effet, la caractérisation de ces types de fibrose représente un défi important en IRM de par leur faible différence de contraste avec un tissu sain même avec injection d'un produit de rehaussement.

c) Proposition d'une nouvelle méthode d'exploration de la perfusion quantitative par une étude prospective : protocole MATCHA

Le laboratoire IADI possède une expertise reconnue dans la mise au point de méthodes de caractérisation du tissu myocardique par IRM, en s'appuyant sur ses travaux dans le domaine de la synchronisation, de la gestion du mouvement et du traitement du signal. Sous l'impulsion du Docteur Julien Oster, un protocole de recherche, baptisé MATCHA (*MultipArameTric Characterization of Heart fAilure*), a récemment été accepté par les autorités de tutelles afin d'utiliser l'IRM de perfusion quantitative pour explorer les caractéristiques des zones de cicatrices d'infarctus du myocarde. J'en suis l'investigateur principal. En pratique, cette étude a été conçue comme une étude ancillaire du protocole ATLAS exposé plus haut. Cette modification substantielle a été acceptée le 15 juillet 2019. L'une de nos hypothèses de travail est que le développement de nouveaux biomarqueurs (d'imagerie, électrophysiologiques) ainsi que leur analyse conjointe pour une meilleure caractérisation du substrat arythmogène permettraient d'anticiper, voire de prédire, l'apparition des TV dans les cardiopathies ischémiques.

Afin de mieux caractériser les patients présentant un risque de TV, nous proposons de mesurer de nouvelles caractéristiques tissulaires, non mesurées actuellement de manière clinique en IRM, mais qui peuvent permettre de comprendre le mécanisme d'apparition de TV. Ces nouvelles caractéristiques sont la perfusion tissulaire et la conductivité des tissus du myocarde.

- Étude de la microperfusion tissulaire

L'objectif de l'IRM de perfusion quantitative, dans le contexte du développement d'une médecine de précision et personnalisée, est de décrire la perfusion vasculaire d'un tissu d'intérêt afin d'en déduire son état de microvascularisation et son caractère physiopathologique par la mesure de paramètres de perméabilité et de perfusion (Figure 22). L'objectif de cette étude est de rendre la mesure de perfusion plus robuste, en allongeant le temps d'acquisition après injection du produit de contraste et en couplant l'estimation à un modèle pharmacocinétique.

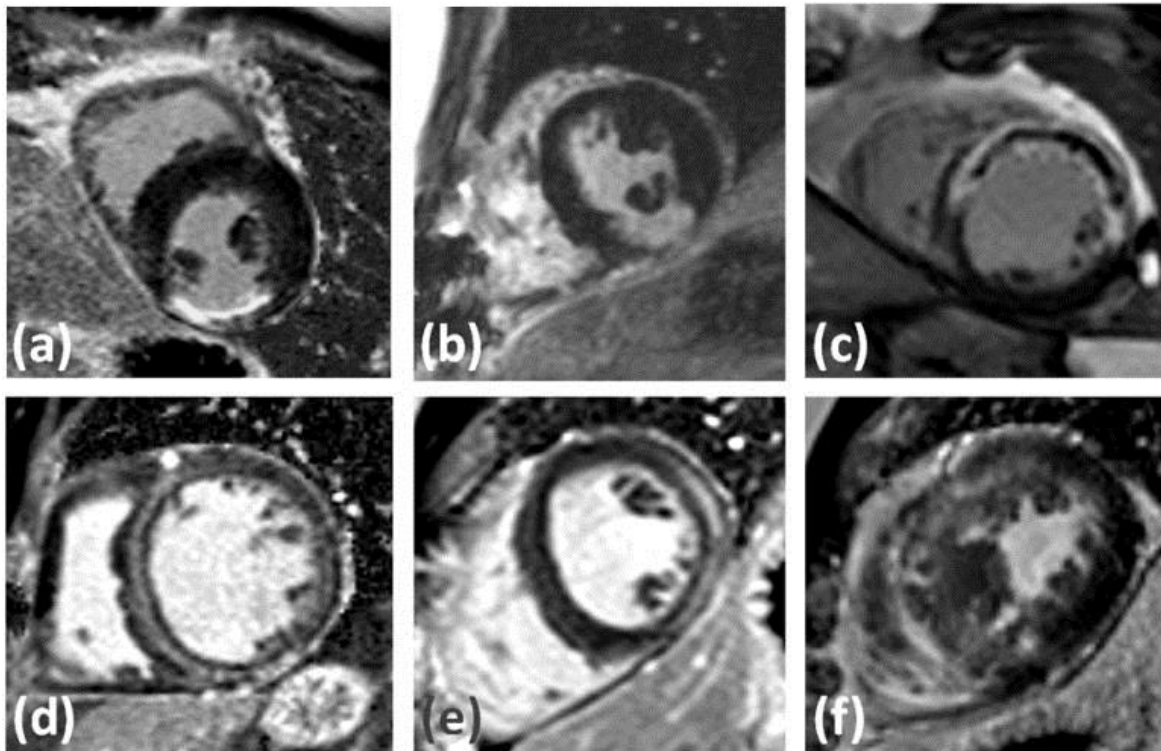


Figure 22 : Exemples d'images de rehaussement tardif.
(d'après Kellman and Arai, et al. 2012)

Le principe de la méthode que nous souhaitons étudier consiste à obtenir des courbes de rehaussement dynamique du signal sur une période d'au moins 5 minutes suivant l'injection du produit de contraste (137). Le but est d'y appliquer un modèle pharmacocinétique nous permettant d'estimer, en sortie, des paramètres tels que les constantes d'échanges entre les vaisseaux et le tissu, le volume extracellulaire extravasculaire, le volume plasmatique et le flux sanguin dans le tissu étudié. Notre hypothèse est qu'une estimation robuste de ces

paramètres couplés à une analyse multiparamétrique d'autres biomarqueurs d'IRM quantitative comme les cartographies T1 et T2 permettrait la différenciation de fibres par leur structure et *in fine* d'anticiper, voire de prédire, l'apparition des TV dans les cardiopathies ischémiques.

- Détermination de la conductivité du myocarde

L'évaluation des propriétés diélectriques des tissus *in vivo* est une des applications récentes de l'IRM et vise à estimer les propriétés diélectriques pour différentes bandes de fréquences, basse fréquence (Hz-kHz) et/ou hautes fréquences (MHz). Différentes approches ont été proposées, dont la tomographie d'impédance électrique (*EIT*), qui a une résolution spatiale limitée (138, 139). L'*EIT* par IRM (*EIT-IRM*) (140) est une approche alternative consistant à injecter des courants électriques dans le patient à moyenne fréquence (kHz) et l'imagerie acquiert la distribution des densités de courant en utilisant des images par contraste de phase (141). D'autres approches pour la caractérisation des tissus à haute fréquence (MHz) ont été proposées, mais sont hors du champ d'intérêt pour ce projet étant donné la bande de fréquence basse de l'activité électrique cardiaque. La technique d'*EIT-IRM* est intéressante mais la nécessité d'appliquer des courants dans le patient, le tout dans un environnement IRM, rend son application clinique difficile.

L'objectif de cette étude est de caractériser la conductivité des tissus cardiaques à basse fréquence (c'est-à-dire la bande de fréquence pour la propagation de l'activité électrique du cœur) sans injection de courants électriques dans le patient (autre qu'induit par l'IRM directement). Une nouvelle méthode a récemment été proposée et est basée sur l'utilisation des courants induits par les variations de champs magnétiques (ou gradients) en IRM (142-144). Cette méthode sera implémentée et testée dans le cadre de cette étude.

- Analyse des signaux électrophysiologiques

En plus de l'extraction de biomarqueurs d'imagerie, nous étudierons la possibilité de développer de nouvelles manières de caractériser le risque de TV à l'aide de signaux électrophysiologiques.

L'ECG est l'outil diagnostique de référence pour diagnostiquer un infarctus du myocarde. Ces syndromes coronaires sont définis par un sus-décalage du segment ST sur les dérivations précordiales ou périphériques. Cette approche permet non seulement de détecter une ischémie, mais aussi de la localiser. Cette localisation se fait en positionnant les électrodes de manière standard et en supposant une morphologie moyenne et une orientation du cœur standard. La fusion de l'ECG et d'images IRM pourrait permettre une localisation plus précise en utilisant une approche personnalisée pour chaque patient.

L'*Electrocardiographic Imaging (ECGI)* est une technique récente qui consiste à fusionner les informations de signaux ECG avec des informations morphologiques (torse + anatomie du cœur) pour faire une estimation non-invasive de l'activité électrique au niveau du cœur (145). Avec une telle technique (Figure 23, Figure 24), il est donc envisageable d'obtenir les mêmes informations qu'une carte de topostimulation, mais de manière non-invasive.

Une nouvelle approche d'*ECGI* sera développée dans ce projet, qui intégrera les biomarqueurs tissulaires extraits, ainsi que des modèles de mouvement afin d'améliorer la précision de l'estimation.

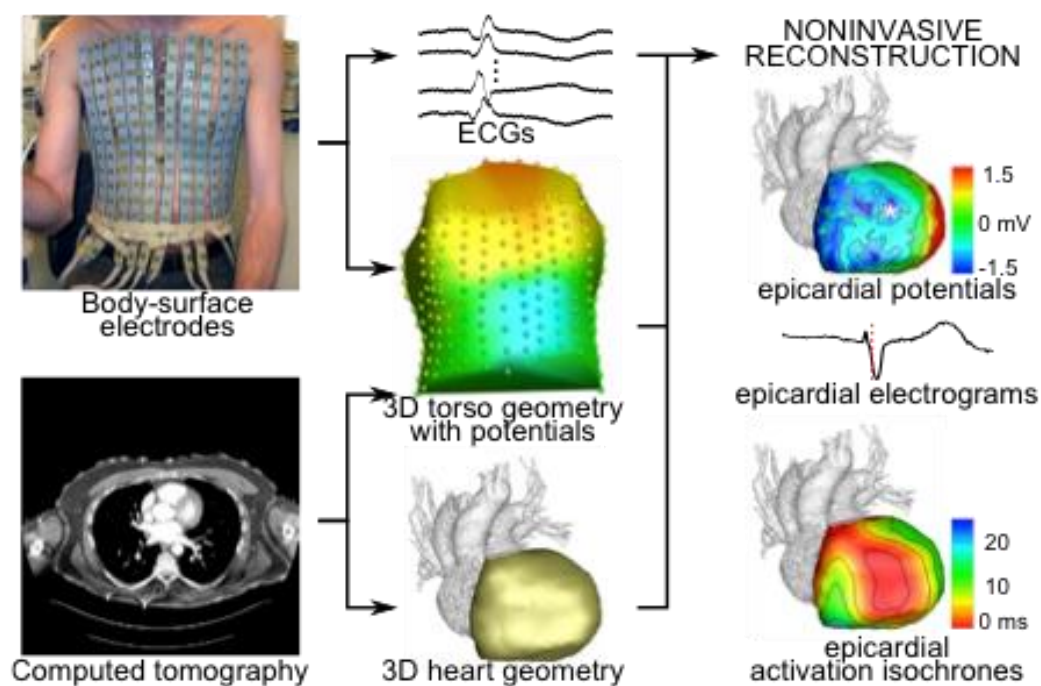


Figure 23 : Schéma représentant le concept d'ECGI correspondant à la fusion de signaux électrophysiologiques avec des informations morphologiques pour l'estimation non-invasive de la carte de topostimulation.

Ces projets sont préliminaires et demanderont des années de développement, mais le début des inclusions permet d'envisager d'acquérir rapidement des données afin de permettre aux équipes du laboratoire IADI de tester ces hypothèses.

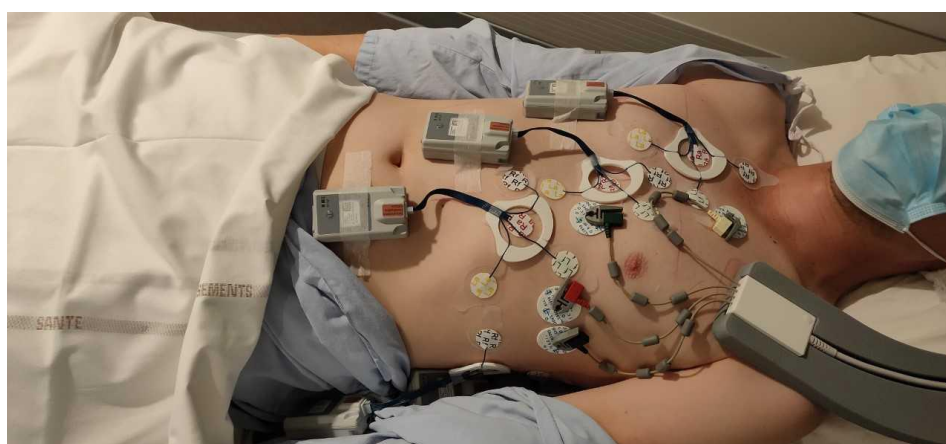


Figure 24 : Mise en place des différents capteurs avant les acquisitions IRM dans un protocole MATCHA.

En conclusion de cette seconde partie, la stratification du risque de trouble du rythme ventriculaire grave est actuellement basée sur l'identification de groupes à plus haut risque. La sélection des patients candidats à une implantation prophylactique de DAI repose de manière presque exclusive sur la mesure de la FEVG. Dans un avenir proche, nous devons passer à une médecine individualisée, permettant d'identifier les patients présentant effectivement un risque rythmique. Cette approche personnalisée nécessite la mise au point d'outils précis de caractérisation tissulaire, et de bases de données pour tester les différentes méthodes. Parallèlement, les techniques d'ablation doivent permettre de proposer un traitement efficace pour prévenir ces arythmies. La mise au point de méthodes de validation de l'ablation, telles que l'*interline pacing*, est d'un apport essentiel pour augmenter les taux de succès.

TROISIEME PARTIE :

Perspectives

I. Les méthodes d'imagerie pour déterminer les cibles des ablations

L'amélioration de la résolution spatiale et de la caractérisation tissulaire apporte des renseignements précieux pour guider la cartographie tridimensionnelle des troubles du rythme ventriculaire. Ces techniques permettent d'améliorer la précision, la sécurité et le taux de succès des procédures d'ablation. Néanmoins, jusqu'ici le principe reposait avant tout sur cette cartographie 3D, et l'imagerie en constituait une aide (42).

Nous constatons actuellement que les performances des IRM et des scanners sont telles, que certaines équipes proposent de baser les procédures d'ablation uniquement sur ces données d'imagerie (Figure 25). En se basant sur le fait que les isthmes de TV sont constitués de chenaux de tissu relativement préservé, confinés entre des zones de fibrose transmurale, l'objectif est de générer des cartes d'épaisseur pariétale. Les isthmes potentiels sont constitués par les zones continues de myocarde d'épaisseur relativement préservée au sein de myocarde fortement aminci.

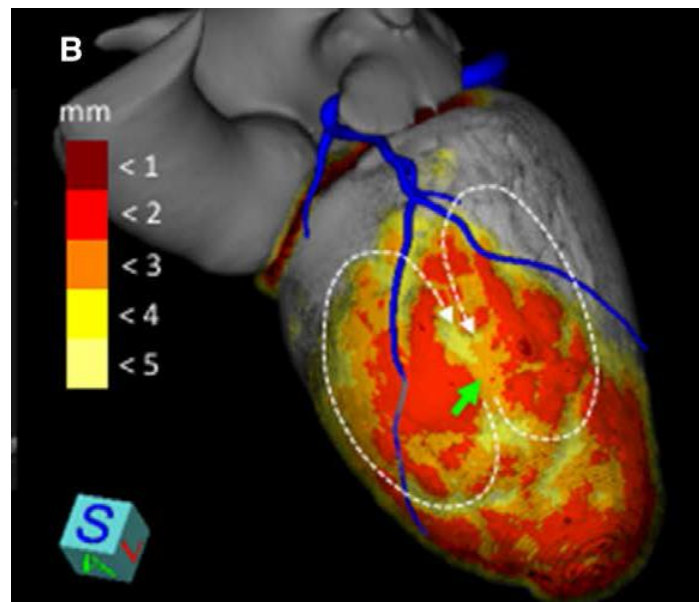


Figure 25 : Illustration d'une carte d'épaisseur pariétale pour définir un isthme potentiel.
 Les zones rouges représentent le myocarde très aminci, correspondant à la nécrose transmurale.
 Le circuit potentiel (pointillés blancs) passe dans les zones de myocarde d'épaisseur intermédiaire,
 correspondant au tissu remanié mais électriquement viable. (d'après (42))

En se basant sur ce principe, il est à présent possible de cibler directement ces zones anatomiques en RF, sans réellement utiliser l'analyse des signaux recueillis durant la procédure d'électrophysiologie. Il s'agit d'une évolution ultime du concept de l'ablation du substrat, qui cible toutes les zones suspectes de pouvoir induire un circuit de TV. Le concept est d'autant plus séduisant qu'il peut permettre de visualiser des isthmes potentiels n'ayant pas encore conduit à des TV. Leur destruction systématique pourrait permettre d'améliorer les résultats à long terme, tout en évitant les tirs inutiles dans les zones de tissu sans activité électrique possible.

Cependant, la généralisation de ces techniques est limitée par plusieurs facteurs :

- l'expertise nécessaire pour l'acquisition et l'analyse des données,
- l'intégration des images dans les systèmes de cartographie *EAM* pour guider les cathéters de RF,
- la transmuralité des lésions.

Concernant le premier point, il est en effet à signaler que l'obtention d'images de ce degré de précision nécessite à la fois des machines (scanner ou IRM) de grande qualité, ainsi que des équipes de radio-cardiologie expertes afin de mettre au point les séquences d'acquisition adaptées, puis d'analyser les images afin de fournir de manière fiable l'analyse du substrat.

Cela ne semblait donc pas pouvoir être généralisé. Des solutions techniques et commerciales ont été trouvées à cette limitation. En effet, des équipes pluridisciplinaires ont mis à disposition, moyennant un forfait payant, leurs moyens techniques et humains. Il est à présent possible d'utiliser les services de ces plateformes en leur adressant les images réalisées selon le protocole fourni par leurs soins, et en recevant en retour les cartes 3D du substrat et des autres informations anatomiques utiles. Citons entre autres la plateforme MUSIC du CHU de Bordeaux, ou GALGO situé à Barcelone. Ces systèmes permettent donc une large diffusion de ces techniques basées sur l'imagerie seule, sous réserve de disposer d'une machine scanner ou IRM de qualité suffisante et de pouvoir financer ce traitement d'image externalisé.

Que les images 3D du substrat aient été acquises dans le centre, ou via une plateforme, il est toujours indispensable de les intégrer dans les systèmes de cartographie *EAM*. En effet, à ce jour les ablations sont centrées sur ces systèmes qui permettent de guider les cathéters vers la zone choisie comme cible, afin de délivrer l'énergie suffisante dans cette zone. L'intégration des images radiologiques dans les systèmes *EAM* repose toujours sur une intervention manuelle. L'opérateur superpose la carte électro-anatomique et la carte radiologique en effectuant des mouvements de translation et de rotation des différents volumes à superposer. Les conditions de remplissage, les cycles cardiaques, la respiration, la position du patient, la dilatation des cavités ventriculaires au fil du temps, sont autant de facteurs qui peuvent induire des difficultés à superposer parfaitement les images radiologiques dans la cavité ventriculaire reconstruite par cartographie *EAM*. Des solutions ont d'ores et déjà été proposées, telles que le repérage de structures anatomiques fixes (aorte, coronaires, sinus coronaire) pouvant aider à superposer les images. Pour l'heure, ces ajustements manuels induisent une certaine imprécision et une certaine subjectivité dans les zones à cibler et constituent un besoin d'amélioration des méthodes.

La transmuralité des lésions est indispensable pour obtenir une disparition des circuits de TV. Elle nécessite de pouvoir appliquer une énergie suffisante dans la zone pour la détruire. La technologie actuellement utilisée est toujours la RF, délivrée par des cathéters d'ablation irrigués. Le positionnement précis dans la zone peut être entravé par les trabéculations, des piliers valvulaires, ou les mouvements cardiaques. Le transfert de l'énergie peut être limité par un contact insuffisant, des impédances tissulaires hautes limitant la délivrance du

courant, des calcifications ou du thrombus constituant un écran entre le cathéter et le myocarde. Des progrès ont été réalisés avec la mise au point des capteurs de force, assurant un bon contact, ou des techniques d'irrigation à forte impédance (146), mais la création d'une lésion définitive dans la zone voulue, de manière transmurale reste l'un des vecteurs majeurs de progrès dans les années à venir.

Un progrès thérapeutique a récemment été mis au point et constitue à l'évidence une solution aux deux derniers facteurs limitant l'efficacité des ablations. Il s'agit de l'ablation par radiothérapie stéréotaxique. Le principe est d'utiliser les outils de radiothérapie largement éprouvés pour le traitement du cancer, en ciblant les zones d'intérêt dans le myocarde avec une grande précision. Initialement tentée sur 5 patients en TV réfractaire aux traitements conventionnels (16), cette méthode s'est avérée efficace et sûre, permettant d'ouvrir la voie à de plus larges séries de patients, confirmant l'intérêt de la méthode (15, 17). Étant donné la nouveauté de cette application de la radiothérapie et le manque de recul à long terme, cette technique est aujourd'hui proposée de plus en plus largement à des patients en impasse thérapeutique, et chez qui la cible thérapeutique (la zone à détruire) a été définie par une cartographie tridimensionnelle invasive. Néanmoins, et sous réserve que le recul ne mette pas en évidence un manque d'efficacité à moyen ou long terme, ou des complications liées à l'irradiation des structures adjacentes (dont les coronaires), on pourra envisager d'utiliser cette technique de plus en plus tôt dans la stratégie thérapeutique. De plus, il est possible d'envisager un saut conceptuel : la radiothérapie pourrait être délivrée sur les zones cibles définies uniquement sur le scanner, et donc sans passer par l'étape (jusqu'ici systématique) de la cartographie invasive. L'un des intérêts de cette méthode serait d'éviter les erreurs de localisation liées à l'ajustement des différentes cartes, puisqu'une seule et même imagerie servirait à la fois pour repérer les isthmes potentiels et définir la zone cible.

II. Stratification du risque rythmique indépendamment de la FEVG

S'il est indéniable que les DAI ont sauvé un grand nombre de vies et que leur place reste centrale dans la prévention de la mort subite cardiaque, la sélection des patients candidats à une implantation prophylactique post-infarctus doit être réenvisagée. En effet, leur sélection sur le seul critère de la FEVG repose sur des études anciennes (71,72) mais aucun critère étudié depuis n'a permis de meilleure sélection. Néanmoins, la valeur prédictive positive de ce critère est faible pour prédire les troubles du rythme, et entre 17 et 31 % seulement des patients implantés d'un DAI recevront un traitement approprié dans les 2 ans suivant l'implantation. Compte tenu des contraintes liées à la présence d'un DAI, dont les risques d'endocardite et de traitements inappropriés, une meilleure sélection des patients est indispensable. La mise au point du critère d'étendue de la fibrose intramurale dans l'étude réalisée au CHRU de Nancy (de Chillou, J Am Coll Cardiol Img, in press) répond à cette nécessité. Cette étude rétrospective multicentrique appelle une étude de validation. C'est la raison pour laquelle une demande de programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) sera déposée en septembre 2021. Le protocole, baptisé SMART-DEF (Multicenter randomiSed trial on MAgnetic Resonance imaging-guided implanTation of cardioverter DEFibrillators), est piloté par le Professeur Christian de Chillou. Il s'agit d'une étude prospective randomisée incluant des patients avec cardiopathie ischémique (infarctus de plus de 6 semaines) avec FEVG < 35 %. Une étude de l'étendue de la fibrose intramyocardique est réalisée par IRM à l'inclusion. Les patients du groupe contrôle seront tous implantés d'un DAI. Les patients du groupe étudié ne recevront un DAI que s'ils présentent une extension de la fibrose intramyocardique supérieure à 1,47 cm². En effet dans l'étude TV-Screen (125), les patients avec une fibrose < 1,47 cm² présentaient un risque de trouble du rythme grave de 0,3 % par an. L'objectif de cette étude est de démontrer qu'une stratégie de sélection des patients basée sur l'étude de l'extension de la fibrose intramyocardique est non inférieure à une stratégie d'implantation systématique sur le critère de mort subite cardiaque avec un suivi de 3 ans.

Si cette étude confirme la pertinence de ce critère, son impact sera majeur. En effet, il dispensera un grand nombre de patients de l'implantation d'un DAI et des complications qui lui sont liées. Mais surtout, ce concept ouvre la porte de la protection des patients avec une FEVG > 35 %. En effet, ces patients sont actuellement exclus de la prévention primaire, alors même qu'ils constituent la majorité des effectifs des morts subites dans la cardiopathie

ischémique. La validation de ce critère dans les FEVG basses permettra son exploration dans l'ensemble de la population des cardiopathies ischémiques.

III. Développement de l'intelligence artificielle pour le développement d'une médecine personnalisée

L'intelligence artificielle (IA) est porteuse de promesses de révolution dans les années à venir. Ses applications en médecine seront possiblement nombreuses, mais nous pouvons d'ores et déjà concevoir l'aide qu'elle peut nous apporter en pratique. En effet, jusqu'ici, les conduites à tenir et les recommandations se basent sur des groupes de patients que l'on considère comme homogènes. Par exemple, les FEVG < 35 % dans la cardiopathie ischémique sont jusqu'ici considérées comme un groupe homogène bien que nous soyons conscients que le risque individuel est variable. Les techniques IA permettent d'intégrer un très grand nombre de paramètres pour finalement classer les patients en un grand nombre de groupes au risque similaire, et il sera donc plus facile d'adapter les traitements en fonction du risque propre de chaque patient.

À titre d'exemple, nous avons effectué une première expérience d'IA dans le domaine de la fibrillation atriale (FA) persistante. En effet, les résultats de l'ablation par RF dans cette population sont imparfaits, entre 60 et 80 % dans les études. Les ré interventions sont fréquentes, mais ne sont pas une garantie de succès, le substrat arythmogène étant parfois trop important pour être maîtrisé par ablation. Nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs d'un échec d'une seconde procédure après échec de la première. Pour ce faire, le Docteur Julien Oster du laboratoire IADI a intégré dans un modèle de *machine learning* (SVM : *Support Vector Machine*) des paramètres des patients ayant bénéficié de reprises d'ablation de FA persistante. Il s'agissait de paramètres cliniques, électriques non-invasifs issus de l'ECG, et électriques invasifs issus de la première procédure. Le paramètre a été établi sur la moitié de la population, et testé sur la seconde. Les résultats de cette méthode sont très encourageants, puisqu'ils surpassent tous les modèles multiparamétriques jusqu'ici publiés (Figure 26). Ces derniers n'utilisaient pas les systèmes d'IA.

	AUC	F1	Se	Sp	PPV
SVM analysis					
	80,0 ± 2,2	62,1 ± 2,7	82,0 ± 3,5	66,2 ± 3,1	50,0 ± 2,2

Figure 26 : Résultats de l'analyse multiparamétrique utilisant les systèmes d'IA.
AUC = Area under the ROC curve, F1 = score (geometric mean of Se and PPV), Se=sensitivity,
Sp=specificity PPV= positive predictive value.

CONCLUSION GÉNÉRALE

À l'évidence, les ablations de TV constituent pour l'avenir le terrain de progrès considérables que nous commençons à distinguer. Les progrès réalisés ces dernières décennies dans la prise en charge invasive des tachycardies supraventriculaires permettent de dépasser le taux de 80 à 90 % de succès pour les procédures d'ablation. Le taux de succès plus modeste dans les ablations de TV s'explique par des mécanismes plus variables, parfois plus difficiles à comprendre, et par des outils thérapeutiques dont la puissance est parfois insuffisante pour créer une lésion pérenne dans toute l'épaisseur du myocarde.

Les avancées à venir sont de deux sortes. Le premier champ est l'amélioration de la compréhension des mécanismes des arythmies. Les méthodes non-invasives, telles que les imageries multimodales (l'IRM jouant un rôle central), souvent associées à des systèmes de cartographie invasive, permettent de diagnostiquer un nombre croissant de circuits de TV, qui pourront constituer la cible des ablations. Cette compréhension ouvre également un champ majeur de progrès, en distinguant les patients porteurs de tels circuits, et donc à risque de présenter un trouble du rythme ventriculaire grave, des patients avec un risque moindre. Cette identification du risque individuel permettra de passer enfin d'une médecine de prévention de groupe (en ciblant uniquement les FEVG basses) à une médecine personnalisée, beaucoup plus satisfaisante sur le plan humain, et plus efficace sur le plan médico-économique. Le second champ de progrès se situe dans les outils d'ablation pour créer une lésion sur la cible choisie. Compte tenu de la nature du tissu myocardique, et de son épaisseur, il est peu probable que la RF reste longtemps encore l'énergie de référence. À long terme, certaines énergies comme les ultrasons seront peut-être efficaces, mais à plus court terme, la radiothérapie externe et l'électroporation vont à l'évidence faire prochainement l'objet d'essais thérapeutiques potentiellement révolutionnaires.

Néanmoins, ces progrès dans la prise en charge des TV, et en particulier sur terrain de cardiopathie ischémique, ne doivent pas nous faire perdre de vue que le plus efficace pour

baisser la mortalité par trouble du rythme est la prévention. Prévention de la maladie coronaire, par la promotion de l'activité physique, promotion des bonnes habitudes alimentaires et lutte contre les risques liés au tabagisme et à la pollution de l'air. Prévention également par la poursuite des efforts pour limiter les conséquences à long terme des infarctus : filières de revascularisation précoce, optimisation du traitement médical post-infarctus, et généralisation de la réhabilitation cardiovasculaire sont des voies majeures pour au final améliorer la santé des cœurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 30 mars 2021;22(1):147-58.
2. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. janv 1989;117(1):151-9.
3. Kordalis A, Sellal J-M, Magnin-Poull I, De Chillou C. How to use Pace Mapping to identify the critical isthmus. In: *Hands on Ablation, the experts' approach*. Second edition
4. Guillou A, Sellal J-M, Ménétré S, Petitmangin G, Felblinger J, Bonnemains L. Adaptive step size LMS improves ECG detection during MRI at 1.5 and 3 T. *MAGMA*. déc 2017;30(6):567-77.
5. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 nov 2016;37(42):3232-45.
6. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1 oct 1993;88(4):1647-70.
7. Sellal J-M, Magnin-Poull I, Battaglia A, Hooks D, de Chillou C. First Simultaneous Endocardial and Epicardial Mapping of a Ventricular Tachycardia in an ARVD/C Patient. *JACC: Clinical Electrophysiology*. sept 2018;4(9):1265-7.
8. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793-867.
9. de Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquié C, Messier M, et al. Isthmus Characteristics of Reentrant Ventricular Tachycardia After Myocardial Infarction. *Circulation*. 12 févr 2002;105(6):726-31.
10. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, Abbas MM, Zhang N, et al. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: The value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 1 févr 2014;11(2):175-81.
11. Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of Local Abnormal Ventricular Activities Clinical Perspective: A New End Point for Substrate Modification in Patients With Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 8 mai 2012;125(18):2184-96.

12. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, et al. Scar Dechanneling: New Method for Scar-Related Left Ventricular Tachycardia Substrate Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 1 avr 2015;8(2):326-36.
13. Tzou WS, Frankel DS, Hegeman T, Supple GE, Garcia FC, Santangeli P, et al. Core Isolation of Critical Arrhythmia Elements for Treatment of Multiple Scar-Based Ventricular Tachycardias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 1 avr 2015;8(2):353-61.
14. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-Epicardial Homogenization of the Scar Versus Limited Substrate Ablation for the Treatment of Electrical Storms in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2012;60(2):132-41.
15. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, Hugo GD, Knutson N, Mutic S, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 15 janv 2019;139(3):313-21.
16. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 14 dec 2017;377(24):2325-2336.
17. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, Jiravsky O, Molenda L, Kodaj M, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *EP Europace*. 1 juill 2019;21(7):1088-95.
18. Chung F-P, Vicera JJB, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Clinical efficacy of open-irrigated electrode cooled with half-normal saline for initially failed radiofrequency ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. sept 2019;30(9):1508-16.
19. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 26 déc 1996;335(26):1933-40.
20. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation*. 21 déc 2004;110(25):3760-5.
21. Poole JE, Anderson J, Reddy RK, Guarnieri T, Fishbein DP, Lee KL. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2008;9.
22. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 16 déc 2008;118(25):2773-82.
23. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 27 déc 2007;357(26):2657-65.
24. Carbucicchio Corrado, Santamaria Matteo, Trevisi Nicola, Maccabelli Giuseppe, Giraldi Francesco, Fassini Gaetano, et al. Catheter Ablation for the Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 29 janv 2008;117(4):462-9.

25. Santangeli P, Frankel DS, Marchlinski FE. End Points for Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 1 oct 2014;7(5):949-60.
26. Dinov B, Arya A, Bertagnolli L, Schirripa V, Schoene K, Sommer P, et al. Early Referral for Ablation of Scar-Related Ventricular Tachycardia Is Associated With Improved Acute and Long-Term Outcomes. *CLINICAL PERSPECTIVE: Results From the Heart Center of Leipzig Ventricular Tachycardia Registry*. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 1 déc 2014;7(6):1144-51.
27. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: Results of a prospective multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 juin 2000;35(7):1905-14.
28. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kühlkamp V, Lacroix D, et al. Catheter Ablation of Recurrent Scar-Related Ventricular Tachycardia Using Electroanatomical Mapping and Irrigated Ablation Technology: Results of the Prospective Multicenter Euro-VT-Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(1):47-53.
29. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld T-ML, Gonzalez MD, Hsia HH, et al. Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 16 févr 2016;67(6):674-83.
30. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaiz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2 janv 2010;375(9708):31-40.
31. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, Klein G, Delacretaz E, Sacher F, et al. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. *European Heart Journal*. 2 juin 2014;35(22):1479-85.
32. Pauriah Maheshwar, Cismaru Gabriel, Magnin-Poull Isabelle, Andronache Marius, Sellal Jean-Marc, Schwartz Jérôme, et al. A Stepwise Approach to the Management of Postinfarct Ventricular Tachycardia Using Catheter Ablation as the First-Line Treatment. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 1 avr 2013;6(2):351-6.
33. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin J-F, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 14 juill 2016;375(2):111-21.
34. Arrhythmias as predictors of sudden death. *American Heart Journal*. 1 oct 1987;114(4):929-37.
35. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 23 juin 2005;352(25):2581-8.
36. Narayanan Kumar, Reinier Kyndaron, Uy-Evanado Audrey, Teodorescu Carmen, Chugh Harpriya, Marijon Eloi, et al. Frequency and Determinants of Implantable Cardioverter Defibrillator Deployment Among Primary Prevention Candidates With Subsequent Sudden Cardiac Arrest in the Community. *Circulation*. 15 oct 2013;128(16):1733-8.

37. Odille F, Battaglia A, Hoyland P, Sellal J-M, Voilliot D, de Chillou C, et al. Catheter Treatment of Ventricular Tachycardia: A Reference-Less Pace-Mapping Method to Identify Ablation Targets. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(11):3278-87.
38. Kudenchuk PJ, Kron J, Walance CG, Cutler JE, Griffith KK, McAnulty JH. Day-to-day reproducibility of antiarrhythmic drug trials using programmed extrastimulus techniques for ventricular tachyarrhythmias associated with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology.* 15 sept 1990;66(7):725-30.
39. Cooper MJ, Hunt LJ, Palmer KJ, Denniss AR, Richards DA, Uther JB, et al. Quantitation of day to day variability in mode of induction of ventricular tachyarrhythmias by programmed stimulation. *J Am Coll Cardiol.* janv 1988;11(1):101-8.
40. Shirai Y, Liang JJ, Santangeli P, Arkles JS, Schaller RD, Supple GE, et al. Long-term outcome and mode of recurrence following noninducibility during noninvasive programmed stimulation after ventricular tachycardia ablation. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2019;42(3):333-40.
41. Codreanu A, Odille F, Aliot E, Marie P-Y, Magnin-Poull I, Andronache M, et al. Electroanatomic characterization of post-infarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2 sept 2008;52(10):839-42.
42. Mahida S, Sacher F, Dubois R, Sermesant M, Bogun F, Haïssaguerre M, et al. Cardiac Imaging in Patients With Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 19 déc 2017;136(25):2491-507.
43. Yamashita S, Sacher F, Mahida S, Berte B, Lim HS, Komatsu Y, et al. Image Integration to Guide Catheter Ablation in Scar-Related Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juin 2016;27(6):699-708.
44. Berte B, Yamashita S, Sacher F, Cochet H, Hooks D, Aljefairi N, et al. Epicardial only mapping and ablation of ventricular tachycardia: a case series. *EP Europace.* 1 févr 2016;18(2):267-73.
45. Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Lai S, Meininger G, Lardo AC, et al. Characterization of Radiofrequency Ablation Lesions With Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American College of Cardiology.* 17 janv 2006;47(2):370-8.
46. Ilg K, Baman TS, Gupta SK, Swanson S, Good E, Chugh A, et al. Assessment of Radiofrequency Ablation Lesions by CMR Imaging After Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 1 mars 2010;3(3):278-85.
47. Berte B, Sacher F, Mahida S, Yamashita S, Lim HS, Denis A, et al. Impact of septal radiofrequency ventricular tachycardia ablation: insights from magnetic resonance imaging. *Circulation.* 19 août 2014;130(8):716-8.
48. Vergara GR, Vijayakumar S, Kholmovski EG, Blauer JJE, Guttman MA, Gloschat C, et al. REAL TIME MRI GUIDED RADIOFREQUENCY ATRIAL ABLATION AND VISUALIZATION OF LESION FORMATION AT 3-TESLA. *Heart Rhythm.* févr 2011;8(2):295-303.
49. de Roquefeuil M, Vuissoz P-A, Escanyé J-M, Felblinger J. Effect of physiological Heart Rate variability on quantitative T2 measurement with ECG-gated Fast Spin Echo (FSE) sequence and its retrospective correction. *Magnetic Resonance Imaging.* 1 nov 2013;31(9):1559-66.

50. Meyer C, Bonnemains L, Marçon F, Marie P-Y, Felblinger J, Vuissoz P-A. Longitudinal myocardial peak velocities using high temporal resolution phase-contrast and simple averaging are comparable to tissue Doppler echocardiography. *Magn Reson Mater Phys*. 1 juin 2014;27(3):211-8.
51. Scott AD, Keegan J, Firmin DN. Motion in Cardiovascular MR Imaging. *Radiology*. 1 févr 2009;250(2):331-51.
52. Lanzer P, Botvinick EH, Schiller NB, Crooks LE, Arakawa M, Kaufman L, et al. Cardiac imaging using gated magnetic resonance. *Radiology*. janv 1984;150(1):121-7.
53. Chakeres DW, Kangarlu A, Boudoulas H, Young DC. Effect of static magnetic field exposure of up to 8 Tesla on sequential human vital sign measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;18(3):346-52.
54. Tenforde TS. Biological Interactions and Potential Health Effects of Extremely-Low-Frequency Magnetic Fields From Power Lines and Other Common Sources. *Annu Rev Public Health*. 1 mai 1992;13(1):173-96.
55. Tenforde TS, Gaffey CT, Moyer BR, Budinger TF. Cardiovascular alterations in Macaca monkeys exposed to stationary magnetic fields: Experimental observations and theoretical analysis. *Bioelectromagnetics* [Internet]. 1983 [cité 6 sept 2021];4(1). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2Fbem.2250040102>
56. Shellock FG, Crues JV. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology*. 1 sept 2004;232(3):635-52.
57. Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish DK. Recording of EEG during fMRI experiments: Patient safety. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1997;38(6):943-52.
58. Schaefer DJ, Bourland JD, Nyenhuis JA. Review of Patient Safety in Time-Varying Gradient Fields. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000;12(1):20-9.
59. Reilly JP. Principles of Nerve and Heart Excitation by Time-varying Magnetic Fields. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;649(1):96-117.
60. Gepstein Lior, Hayam Gal, Ben-Haim Shlomo A. A Novel Method for Nonfluoroscopic Catheter-Based Electroanatomical Mapping of the Heart. *Circulation*. 18 mars 1997;95(6):1611-22.
61. Schalij Martin J., van Ruyge F. Paul, Siezenga Machiel, van der Velde Enno T. Endocardial Activation Mapping of Ventricular Tachycardia in Patients. *Circulation*. 17 nov 1998;98(20):2168-79.
62. Ben-Haim SA, Osadchy D, Scnuster I, Gepstein L, Hayam G, Josephson ME. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nature Medicine*. déc 1996;2(12):1393-5.
63. Schmitt C, Ndrepepa G, Deisenhofer I, Schneider M. Recent advances in cardiac mapping techniques. *Curr Cardiol Rep*. juill 1999;1(2):149-56.
64. Hunter RJ, Schilling RJ. Comparison of Mapping Technologies for Cardiac Electrophysiology. In: *Cardiac Mapping* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 6 janv 2021]. p. 36-45. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118481585.ch5>

65. Marchlinski Francis E., Callans David J., Gottlieb Charles D., Zado Erica. Linear Ablation Lesions for Control of Unmappable Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 21 mars 2000;101(11):1288-96.
66. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, Bala R, Riley MP, Garcia FC, et al. Endocardial Unipolar Voltage Mapping to Detect Epicardial VT Substrate in Patients with Nonischemic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1 févr 2011;4(1):49-55.
67. Perin Emerson C., Silva Guilherme V., Sarmiento-Leite Rogerio, Sousa Andre L.S., Howell Marcus, Muthupillai Raja, et al. Assessing Myocardial Viability and Infarct Transmurality With Left Ventricular Electromechanical Mapping in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 20 août 2002;106(8):957-61.
68. Enriquez A, Ali FS, Boles U, Michael K, Simpson C, Abdollah H, et al. Unipolar voltage threshold of 5.0 mV is optimal to localize critical isthmuses in post-infarction patients presenting with ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*. 2015;187:438-42.
69. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian assessment of myocardial infarction (CAMI) study. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 1996;27(5):1119-27.
70. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS, Greenhouse SW, Walker PL, et al. Extended Mortality Benefit of Early Postinfarction Reperfusion. *Circulation*. 28 avr 1998;97(16):1549-56.
71. Moss AJ, Wilber DJ, Brown MW. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2002;7.
72. Bardy GH, Boineau R, Johnson G, Davidson-Ray LD, Ip JH. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;13.
73. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. févr 1996;27(2):270-6.
74. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. *Heart*. juill 2007;93(7):832-6.
75. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology*. 5 sept 2006;48(5):e247-346.
76. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, et al. Long-Term Outcome After ICD and CRT Implantation and Influence of Remote Device Follow-Up: The ALTITUDE Survival Study. *Circulation*. 7 déc 2010;122(23):2359-67.

77. van der Heijden AC, Borleffs CJW, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm*. 1 juin 2015;12(6):1169-76.
78. Chatterjee NA, Moorthy MV, Pester J, Schaecter A, Panicker GK, Narula D, et al. Sudden Death in Patients With Coronary Heart Disease Without Severe Systolic Dysfunction. *JAMA Cardiol*. juill 2018;3(7):591-600.
79. Levine YC, Matos J, Rosenberg MA, Manning WJ, Josephson ME, Buxton AE. Left ventricular sphericity independently predicts appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Heart Rhythm*. févr 2016;13(2):490-7.
80. Vadakkumpadan F, Trayanova N, Wu KC. Image-based left ventricular shape analysis for sudden cardiac death risk stratification. *Heart Rhythm*. oct 2014;11(10):1693-700.
81. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 29 juin 2000;342(26):1937-45.
82. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, Schuger C, Corsello A, Leon AR, et al. Predictive Value of Ventricular Arrhythmia Inducibility for Subsequent Ventricular Tachycardia or Ventricular Fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 3 janv 2006;47(1):98-107.
83. De Ferrari GM, Rordorf R, Frattini F, Petracci B, De Filippo P, Landolina M. Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischaemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace*. 1 déc 2007;9(12):1151-7.
84. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 25 févr 2014;129(8):848-54.
85. Zaman S, Taylor AJ, Stiles M, Chow C, Kovoov P. Programmed Ventricular Stimulation to Risk Stratify for Early Cardioverter-Defibrillator Implantation to Prevent Tachyarrhythmias following Acute Myocardial Infarction (PROTECT-ICD): Trial Protocol, Background and Significance. *Heart, Lung and Circulation*. 1 nov 2016;25(11):1055-62.
86. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol*. févr 2002;92(2):541-9.
87. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 1 mars 2003;57(3):599-614.
88. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies Using T-Wave Alternans to Improve Efficiency of Sudden Cardiac Death Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 10 févr 2009;53(6):471-9.
89. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans

- Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol.* 11 nov 2008;52(20):1607-15.
90. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 6 mai 2008;51(18):1725-33.
 91. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm.* déc 2004;1(6):732-8.
 92. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* avr 2008;13(2):191-207.
 93. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation.* août 1990;82(2 Suppl):I103-113.
 94. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 14 févr 1998;351(9101):478-84.
 95. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkitallio TH, Juhani Airaksinen KE, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 20 août 2003;42(4):652-8.
 96. Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol.* janv 1996;27(1):238-49.
 97. Hammill SC, Tchou PJ, Kienzle MG, Haisty WK, Ozawa Y, Underwood DA. Establishment of signal-averaged electrocardiographic criteria with Frank XYZ leads and spectral filter used alone and in combination with ejection fraction to predict inducible ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1 août 1992;70(3):316-20.
 98. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 24 juill 2001;104(4):436-41.
 99. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* déc 2001;38(7):1902-11.
 100. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation.* juin 1983;67(6):1356-67.
 101. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation.* déc 1988;78(6):1365-72.
 102. Nearing BD, Verrier RL. Tracking cardiac electrical instability by computing interlead heterogeneity of T-wave morphology. *J Appl Physiol.* déc 2003;95(6):2265-72.
 103. Nearing BD, Wellenius GA, Mittleman MA, Josephson ME, Burger AJ, Verrier RL. Crescendo in depolarization and repolarization heterogeneity heralds development of ventricular

- tachycardia in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2012;5(1):84-90.
104. Waks JW, Tereshchenko LG. Global electrical heterogeneity: A review of the spatial ventricular gradient. *J Electrocardiol.* déc 2016;49(6):824-30.
 105. Sur S, Han L, Tereshchenko LG. Comparison of sum absolute QRST integral, and temporal variability in depolarization and repolarization, measured by dynamic vectorcardiography approach, in healthy men and women. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e57175.
 106. Waks JW, Sitlani CM, Soliman EZ, Kabir M, Ghafoori E, Biggs ML, et al. Global Electric Heterogeneity Risk Score for Prediction of Sudden Cardiac Death in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. *Circulation.* 7 juin 2016;133(23):2222-34.
 107. Tereshchenko LG, Cheng A, Fetters BJ, Marine JE, Spragg DD, Sinha S, et al. Ventricular arrhythmia is predicted by sum absolute QRST integral but not by QRS width. *J Electrocardiol.* déc 2010;43(6):548-52.
 108. Borleffs CJW, Scherptong RWC, Man S-C, van Welsenes GH, Bax JJ, van Erven L, et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* oct 2009;2(5):548-54.
 109. Aljaroudi WA, Flamm SD, Saliba W, Wilkoff BL, Kwon D. Role of CMR imaging in risk stratification for sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc Imaging.* mars 2013;6(3):392-406.
 110. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 15 déc 1996;94(12):3318-26.
 111. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 17 avr 2007;115(15):2006-14.
 112. Kwong Raymond Y., Chan Anna K., Brown Kenneth A., Chan Carmen W., Reynolds H. Glenn, Tsang Sui, et al. Impact of Unrecognized Myocardial Scar Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging on Event-Free Survival in Patients Presenting With Signs or Symptoms of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 13 juin 2006;113(23):2733-43.
 113. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 5 avr 2005;45(7):1104-8.
 114. Alexandre J, Saloux E, Dugué AE, Lebon A, Lemaitre A, Roule V, et al. Scar extent evaluated by late gadolinium enhancement CMR: a powerful predictor of long term appropriate ICD therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 19 janv 2013;15:12.
 115. Boyé P, Abdel-Aty H, Zacharzowsky U, Bohl S, Schwenke C, van der Geest RJ, et al. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* août 2011;4(8):871-9.

116. Roes Stijntje D., Borleffs C. Jan Willem, van der Geest Rob J., Westenberg Jos J.M., Marsan Nina Ajmone, Kaandorp Theodorus A.M., et al. Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 1 mai 2009;2(3):183-90.
117. Yan Andrew T., Shayne Adolphe J., Brown Kenneth A., Gupta Sandeep N., Chan Carmen W., Luu Tuan M., et al. Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation*. 4 juill 2006;114(1):32-9.
118. Haghbayan H, Loughheed N, Deva DP, Chan KKW, Lima JAC, Yan AT. Peri-Infarct Quantification by Cardiac Magnetic Resonance to Predict Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy: Prognostic Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):e009156.
119. Zegard A, Okafor O, de Bono J, Kalla M, Lencioni M, Marshall H, et al. Myocardial Fibrosis as a Predictor of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 5 janv 2021;77(1):29-41.
120. Watanabe E, Abbasi SA, Heydari B, Shah R, Neilan TG, Murthy VL, et al. Infarct Tissue Heterogeneity by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Is a Novel Predictor of Mortality in Patients With Chronic Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. 2015;17.
121. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, Kadmon E, Kagal D, Dick A, et al. Magnetic resonance estimates of the extent and heterogeneity of scar tissue in ICD patients with ischemic cardiomyopathy predict ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. avr 2015;12(4):802-8.
122. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, Dambrink J-HE, Kok M, Boeve WJ, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;8.
123. Jablonowski R, Chaudhry U, van der Pals J, Engblom H, Arheden H, Heiberg E, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance to Predict Appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy Patients Using Late Gadolinium Enhancement Border Zone: Comparison of Four Analysis Methods. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. sept 2017 [cité 4 déc 2020];10(9). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.006105>
124. Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www-ahajournals-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/epub/10.1161/CIRCIMAGING.108.826529>
125. de Chillou C, Voilliot D, Amraoui S, Duchateau J, Marijon E, Gandjbakhch E, et al. Magnetic Resonance Imaging Screening for Postinfarct Life-Threatening Ventricular Arrhythmia. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 18 août 2021 [cité 6 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X21005556>
126. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1 nov 2005;112(18):2821-5.

127. Wu KC. Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging: From Investigational Tool to Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. juill 2017;10(7).
128. Arevalo HJ, Vadakkumpadan F, Guallar E, Jebb A, Malamas P, Wu KC, et al. Arrhythmia risk stratification of patients after myocardial infarction using personalized heart models. *Nat Commun*. 10 2016;7:11437.
129. Giri S, Chung Y-C, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11(1):56.
130. Schelbert EB, Messroghli DR. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology*. mars 2016;278(3):658-76.
131. Sourbron SP, Buckley DL. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology*. 21 janv 2012;57(2):R1-33.
132. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M. MR Myocardial Perfusion Imaging. *Radiology*. mars 2013;266(3):701-15.
133. Odille F, Cîndea N, Mandry D, Pasquier C, Vuissoz P-A, Felblinger J. Generalized MRI reconstruction including elastic physiological motion and coil sensitivity encoding. *Magn Reson Med*. juin 2008;59(6):1401-11.
134. Odille F, Vuissoz P-A, Marie P-Y, Felblinger J. Generalized reconstruction by inversion of coupled systems (GRICS) applied to free-breathing MRI. *Magn Reson Med*. juill 2008;60(1):146-57.
135. Kellman P, Arai AE. Imaging Sequences for First Pass Perfusion - A Review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. mai 2007;9(3):525-37.
136. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: late enhancement. *J Magn Reson Imaging*. sept 2012;36(3):529-42.
137. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, Abou El-Ghar M, El-Diasty T, Gimel'farb G, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review: Models and methods for analyzing DCE-MRI. *Medical Physics*. 17 nov 2014;41(12):124301.
138. Metherall P, Barber DC, Smallwood RH, Brown BH. Three-dimensional electrical impedance tomography. *Nature*. avr 1996;380(6574):509-12.
139. Kerner TE, Paulsen KD, Hartov A, Soho SK, Poplack SP. Electrical impedance spectroscopy of the breast: clinical imaging results in 26 subjects. *IEEE Trans Med Imaging*. juin 2002;21(6):638-45.
140. Birgül, O, Eyüboğlu BM, Ider YZ. Current constrained voltage scaled reconstruction (CCVSR) algorithm for MR-EIT and its performance with different probing current patterns. *Physics in Medicine and Biology*. 7 mars 2003;48(5):653-71.
141. Scott GC, Joy MG, Armstrong RL, Henkelman RM. Measurement of nonuniform current density by magnetic resonance. *IEEE Trans Med Imaging*. 1991;10(3):362-74.
142. Ferreira PF, Kilner PJ, McGill L-A, Nielles-Vallespin S, Scott AD, Ho SY, et al. In vivo cardiovascular magnetic resonance diffusion tensor imaging shows evidence of abnormal myocardial laminar orientations and mobility in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic*

Resonance [Internet]. déc 2014 [cité 21 mai 2019];16(1). Disponible sur: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-014-0087-8>

143. Mandija S, van Lier ALHMW, Katscher U, Petrov PI, Neggers SFW, Luijten PR, et al. A geometrical shift results in erroneous appearance of low frequency tissue eddy current induced phase maps. *Magn Reson Med*. 2016;76(3):905-12.
144. Mandija S, Petrov PI, Neggers SFW, Luijten PR, van den Berg CAT. Noninvasive Electric Current Induction for Low-Frequency Tissue Conductivity Reconstruction: Is It Feasible With a TMS-MRI Setup? *Tomography*. sept 2016;2(3):203-14.
145. Cluitmans MJM, Peeters RLM, Westra RL, Volders PGA. Noninvasive reconstruction of cardiac electrical activity: update on current methods, applications and challenges. *Neth Heart J*. juin 2015;23(6):301-11.
146. Nguyen DT, Tzou WS, Sandhu A, Gianni C, Anter E, Tung R, et al. Prospective Multicenter Experience With Cooled Radiofrequency Ablation Using High Impedance Irrigant to Target Deep Myocardial Substrate Refractory to Standard Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 1 sept 2018;4(9):1176-85.

Titre

Apport de l'électro-imagerie en électrophysiologie cardiaque pour la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire graves.

Résumé

Les ablations par radiofréquence représentent le traitement le plus efficace pour supprimer les tachycardies ventriculaires (TV) survenant sur cardiopathie ischémique. Nous détaillons dans ce manuscrit les principes physiopathologiques de survenue de ces TV, de leur cartographie, ainsi que de leur ablation. Nous exposons les spécificités de la technique de topostimulation mise au point au CHRU de Nancy. Nous exposons également l'état actuel des connaissances pour déterminer le risque d'un patient asymptomatique de présenter des TV à l'avenir et mais également la place grandissante de l'imagerie, en particulier IRM, qui ouvre la voie à court terme à une détermination du risque individuel.

Mot-clés

Cardiopathie ischémique ; ablation par radiofréquence ; tachycardies ventriculaires ; mort subite ; IRM cardiaque ; topostimulation

Title

Contribution of electroimaging in cardiac electrophysiology for the management of serious ventricular arrhythmia.

Abstract

Radiofrequency ablations represent the most effective treatment for ventricular tachycardias (VT) occurring in ischemic heart disease. We detail in this manuscript the physiopathological principles of occurrence of these VTs, their mapping, as well as their radiofrequency ablation. We present the specificities of the pace-mapping technique developed in Nancy University Hospital. We also present the current state of knowledge to determine the risk of an asymptomatic patient of presenting VT in the future and also the growing role of imaging, in particular MRI, which opens the way in the short term to a determination of individual risk.

Keywords

Ischemic heart disease; radiofrequency ablation; ventricular tachycardia; sudden cardiac death; cardiac MRI; pace-mapping