Analyse et détection des électrogrammes complexes fractionnés en vue de soigner la fibrillation auriculaire à l'aide de techniques d'ablation par radiofréquence

Nicolas Navoret

▶ **To cite this version:**

Nicolas Navoret. Analyse et détection des électrogrammes complexes fractionnés en vue de soigner la fibrillation auriculaire à l'aide de techniques d'ablation par radiofréquence. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2013. Français. NNT : 2013DIJOS011 . tel-00926703

HAL Id: tel-00926703

https://theses.hal.science/tel-00926703

Submitted on 10 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SPIM

Thèse de Doctorat

école doctorale **sciences pour l'ingénieur et microtechniques**

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

Pour obtenir le titre de

Docteur en science

de l'Université de Bourgogne

Discipline : **Instrumentation et Informatique de l'Image**

Spécialité : **Traitement du Signal**

Soutenue par

Nicolas NAVORET

Le 26 juin 2013

Analyse et détection des électrogrammes complexes fractionnés en vue de soigner la fibrillation auriculaire à l'aide de techniques d'ablation par radiofréquence

Jury

Hussein YAHIA	Chargé de Recherche HDR à l'Institut National de Recherche en Informatique et Automatique Bordeaux-Sud-Ouest	Rapporteur
Jean-Marc VESIN	Professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suisse)	Rapporteur
Alain PUMIR	Directeur de Recherche CNRS à l'Ecole Normale Supérieure de Lyon	Examinateur
Jean-Marie BILBAULT	Professeur à l'Université de Bourgogne	Examinateur
Gabriel LAURENT	Praticien Hospitalier HDR à l'Université de Bourgogne	Invité
Stéphane BINCZAK	Professeur à l'Université de Bourgogne	Directeur
Sabir JACQUIR	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne	Encadrant

« Il n'y a plus de frontière entre matière animée et inanimée.
Tout n'est qu'une question de degré de complexité. »

Albert Jacquard

Abstract

This manuscript presents research on the analysis and the detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE).

In the first part, following a presentation over Atrial Fibrillation (AF) mechanisms and bioelectrical signals, the most commonly used tools for analyzing CFAE are presented. Linear tools are initially applied to signals from AF ablation procedures, then nonlinear tools are shown and integrated into a CFAE detection algorithm. This one is based on the quantification of electrogram recurrence properties. In the second part, the cell and cardiac muscle tissue are described and simulated using mathematical models. Models such as FitzHugh Nagumo, Aliev Panfilov and Courtemanche Ramirez Nattel are implemented to reproduce the mechanisms of AF mentioned in the presentation of this disease. The acquisition of fields of potential is also reproduced using a numerical model of catheter as the one used during ablation process. Time signals thus generated are used to match the spatiotemporal activations at the substrate level with the patterns to be observed in CFAE. An experimental model completes the analysis. Cell cultures of newborn rats on MEA (Micro Electrode Array) can recreate fibrillation conditions and acquire extracellular potentials. Again, electrograms are compared with signals from computer simulations and the clinical database signals. The analysis of pattern sequence via the three types of models can attach the observed patterns in electrograms with the mechanisms occurring at the cardiac tissue level during AF. Real-time analysis would allow the practitioner to receive critical information during ablation about the nature and the location of arrhythmia sources.

Keywords : *Atrial Fibrillation ; Complex Fractionated Atrial Electrogram (CFAE) ; Radiofrequency Ablation ; Catheter ; Detection ; Classification ; Non Linear Analysis ; Modeling ; Cardiac Cells ; FitzHugh-Nagumo ; Aliev Panfilov ; Courtemanche Ramirez Nattel ; Spiral Waves ; Ectopic Focus ; MEA ; Cardiac Arrhythmia.*

Résumé

Ce manuscrit présente des travaux de recherche sur l'analyse et la détection des Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF).

Dans une première partie faisant suite à une présentation des mécanismes et des signaux bioélectriques de la Fibrillation Auriculaire (FA), les outils les plus couramment utilisés pour l'analyse des signaux EACF sont présentés. Des outils linéaires sont dans un premier temps appliqués aux signaux intracardiaques issus des procédures d'ablation de la FA par radiofréquence puis des outils non linéaires sont présentés et intégrés à un algorithme de détection des EACF. Ce dernier s'appuie sur la quantification des propriétés de récurrence des électrogrammes. Dans la seconde partie, la cellule et le tissu musculaire cardiaque sont détaillés puis simulés à l'aide de plusieurs modèles mathématiques. Ceux de FitzHugh Nagumo, Aliev Panfilov et Courtemanche Ramirez Nattel sont mis en oeuvre afin de reproduire les mécanismes de la FA évoqués dans la présentation de cette pathologie. L'acquisition des champs de potentiels est également reproduite à l'aide d'un modèle numérique de cathéter tel que celui utilisé lors des procédures. Les signaux temporels ainsi générés permettent de lier les activations spatiotemporelles au niveau du substrat aux motifs observables dans les EACF. Un modèle expérimental vient compléter la partie modélisation. Les cultures de cellules de rats nouveaux nés sur puces MEA (Micro Electrode Array) permettent de recréer des conditions de fibrillation et d'acquérir des potentiels extracellulaires. Là encore, les électrogrammes sont comparés aux signaux issus des simulations numériques ainsi qu'aux signaux cliniques. L'analyse des séquences de motifs via les trois types de modèles utilisés permet de rattacher les motifs observés dans les électrogrammes aux mécanismes se produisant au niveau du tissu cardiaque lors de la FA. Une analyse en temps réel permettrait de fournir au praticien des informations déterminantes lors de l'ablation concernant la nature et la localisation des sources d'arythmie.

Mots clés : *Fibrillation Auriculaire ; Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés ; Ablation par Radiofréquence ; Cathéter ; Détection ; Classification ; Analyse non Linéaire ; Modélisation ; Cellules cardiaques ; FitzHugh-Nagumo ; Aliev Panfilov ; Courtemanche Ramirez Nattel ; Ondes Spirales ; Foyer Ectopique ; MEA ; Arythmie Cardiaque.*

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, M. Stéphane Binczak, Professeur des Universités et responsable du département électronique au laboratoire LE2I, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissant pour ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie.

J'adresse de chaleureux remerciements à mon encadrant de thèse, M. Sabir Jacquir, Maître de conférences du laboratoire Électronique Informatique et Image, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la réussite de cette thèse. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui.

Un grand merci à M. Gabriel Laurent, cardiologue et électrophysiologiste dans le service cardiologie et rythmologie du CHU de Dijon pour son implication dans le projet, pour ses précieux conseils et pour le partage de ses connaissances et de son expérience. J'ai apprécié son enthousiasme et sa sympathie.

Je voudrais remercier les rapporteurs de cette thèse :

M. Hussein YAHIA, Chargé de Recherche HDR à l'Institut National de Recherche en Informatique et Automatique à Bordeaux-Sud-Ouest,

M. Jean-Marc VESIN, Professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

J'associe à ces remerciements M. Alain PUMIR, Directeur de Recherche CNRS à l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, et M. Gabriel Laurent pour avoir accepté d'examiner mon travail.

J'adresse de sincères remerciements à M. Matthieu Rossé, Dominique Arnoult, Cédric Clerc et Arnaud Da Costa pour leur aide, leur sympathie et leur bonne humeur. Je désire grandement remercier M^{me} Véronique Magnin, Christelle Caillot, Dounia Radi, Nadia Bader, Mélanie Arnoult pour leur aide et pour leur patience à toute épreuve.

Merci à M. Fabrice Hervé, Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne pour avoir été à l'écoute des doctorants durant ces trois années de formation, pour son soutien sans faille au dispositif JCE. Je remercie également tous les enseignants du Master Administration des Entreprises pour les enseignements reçus ainsi que pour leur souplesse vis à vis des disponibilités des doctorants.

Merci à Dominique China pour son soutien malgré les complications engendrées par le dispositif JCE. Merci à Christian Pillot pour la qualité et le dynamisme de la formation Premice ainsi qu'à Stéphan Bourcieu, Directeur Général du Groupe ESC Dijon Bourgogne pour les cours et les conseils dispensés.

En dernier lieu j'adresse un salut amical aux collègues doctorants. Un grand merci à Gaëtan Lasserre et Rémi Vernay pour leur conseils, à Maxime Yochum et Binbin Xu pour leur amitié, leur aide et leur talent à résoudre les problèmes. Merci à Paul Djoko, Maxime Bordet, Rachid Bedad, Amine Ouzzani, Bertrand Boisier, Amar Zaher, Samuel Chef pour leur bonne humeur et leur humour.

Table des matières

Abstract v

Résumé vi

Remerciements vii

Acronymes xx

Introduction générale 2

1 Fibrillation auriculaire, mécanismes et signaux électriques 7

1.1 Introduction . . . 7

1.2 Mécanismes de la fibrillation auriculaire . . . 8

1.2.1 Anatomie et structure du cœur humain . . . 8

1.2.1.1 Structure du cœur humain . . . 8

1.2.1.2 Structure des oreillettes . . . 8

1.2.1.3 Tissu musculaire cardiaque, le myocarde . . . 9

1.2.2 Activité électrique, chemins de conduction . . . 10

1.2.2.1 Les voies de conduction . . . 10

1.2.3 Fibrillation auriculaire, types & mécanismes . . . 12

1.3 Fibrillation auriculaire, mécanismes et signaux électriques . . . 17

1.3.1 Electrocardiogramme et électrogrammes intracardiaques . . . 17

1.3.1.1 Naissance et mesure de l'électrocardiogramme (ECG) . . . 17

1.3.1.2 L'ECG et la FA . . . 20

1.3.1.3 Les caractéristiques de l'ECG de fibrillation auriculaire . . . 20

1.3.1.4 Caractéristiques des ondes f . . . 21

1.3.2 Electrogrammes intracardiaques (EGM) . . . 22
1.3.3 Séquence d'activation . . . 24
1.3.4 Electrogrammes Auriculaires Complexes fractionnés (EACF) . . . 26
1.3.4.1 EACF, les définitions de la littérature . . . 26
1.3.4.2 Conditions d'apparition des électrogrammes fractionnés . . . 28
1.3.4.3 Motifs d'activation . . . 30
1.3.4.4 Distribution régionale des électrogrammes auriculaires fractionnés 34
1.3.4.5 Applications pratiques de l'enregistrement des électrogrammes fractionnés . . . 36
1.3.5 Conclusion du chapitre . . . 37

2 Détection, analyse et classification des signaux EACF 39

2.1 Introduction . . . 39
2.2 Caractéristiques des EACF . . . 40
2.3 Processus de traitement des signaux intracardiaques . . . 41
2.3.1 Filtrage . . . 42
2.3.1.1 Bruit . . . 42
2.3.1.2 Filtrage . . . 43
2.3.2 Analyse : Détection et classification . . . 48
2.3.2.1 Outils utilisés dans la littérature . . . 48
2.3.2.2 Outils testés en première approche . . . 55
2.3.3 Conclusion . . . 61
2.4 Analyse et détection des EACF : algorithme développé . . . 62
2.4.1 Analyse de la non-linéarité des signaux . . . 64
2.4.1.1 Construction des données substituts . . . 64
2.4.1.2 Quantification de la non-linéarité . . . 65
2.4.2 Représentation des signaux dans l'espace de phase . . . 68
2.4.3 Matrice de récurrence . . . 72
2.4.4 Quantification de la récurrence . . . 76
2.4.5 Discrimination entre les EACF et les nonEACF . . . 78
2.4.6 Détection automatique des EACF . . . 79

2.4.6.1 Présentation de l'algorithme . . . 79
2.4.6.2 Calcul de l'indice de fiabilité . . . 81
2.4.6.3 Analyse des résultats . . . 82
2.4.7 Discussion et conclusion sur l'étude . . . 84
2.5 Conclusion du chapitre . . . 85

3 Modélisation des Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés 87

3.1 Introduction . . . 87
3.2 La cellule cardiaque . . . 89
3.2.1 La membrane cellulaire . . . 90
3.2.1.1 Fonctions de la membrane plasmique . . . 90
3.2.1.2 Le potentiel membranaire . . . 91
3.2.1.3 Résistance membranaire au repos . . . 93
3.2.1.4 Capacité membranaire . . . 93
3.2.1.5 Mécanismes des canaux ioniques . . . 93
3.2.1.6 Courants ioniques transmembranaires . . . 94
3.2.1.7 Courant de conduction . . . 94
3.2.1.8 Courant de diffusion . . . 94
3.3 Modélisation numérique des cellules cardiaques . . . 95
3.3.1 Modèles utilisés . . . 99
3.3.1.1 Le modèle de FitzHugh-Nagumo . . . 99
3.3.1.2 Le modèle de Aliev-Panfilov 1996 . . . 100
3.3.1.3 Le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel 1998 . . . 101
3.3.2 La propagation . . . 102
3.4 Le modèle expérimental des cultures de cardiomyocytes sur puce MEA . . . 103
3.4.0.1 Description . . . 103
3.4.0.2 Modélisation du contact électrode-substrat. . . . 104
3.5 Comparaison des électrogrammes complexes fractionnés à l'échelle cellulaire. . . . 105
3.5.1 Simulations numériques . . . 105
3.5.1.1 Génération d'une onde spirale . . . 105
3.5.1.2 Electrogrammes complexes fractionnés dans le cas d'un rotor stable 106

3.5.1.3 Electrogrammes complexes fractionnés dans le cas de turbulences . 106
3.5.1.4 Analyse des electrogrammes complexes fractionnés issus des simulations numériques . . . 107
3.5.2 Résultats expérimentaux . . . 108
3.5.2.1 Electrogrammes EACF dans le cas d'un rotor stable . . . 108
3.5.2.2 ECF dans le cas des ondes de turbulence . . . 110
3.5.3 Conclusion . . . 111
3.6 Influence de la surface de contact sur l'allure des signaux acquis par le cathéter . . . 111
3.6.1 Représentation du cathéter . . . 112
3.6.2 Modèle Aliev Panfilov . . . 113
3.6.3 Modèle CRN . . . 115
3.6.4 Conclusion . . . 117
3.7 Influence de la surface de contact sur les indices de mesure du fractionnement . . . 117
3.7.1 Outils d'analyse du fractionnement . . . 119
3.7.2 Analyse des résultats . . . 120
3.7.3 Conclusion . . . 124
3.8 Conclusion du chapitre . . . 124

Conclusion et Perspectives **126**

3.9 Conclusion . . . 126
3.10 Perspectives . . . 129

Liste des publications **130**

Journal . . . 130
Conférences . . . 130
Communications . . . 130
Séminaires . . . 131

Annexe A Dispositif Jeunes Chercheurs Entrepreneurs **132**

Annexe B Interface d'ablation virtuelle **134**

Table des figures

1 Distribution du coût des soins liés à la FA. 3

1.1 Anatomie du cœur humain. 9

1.2 Les trois couches constitutives du myocarde. 10

1.3 Système de conduction électrique du cœur. 11

1.4 Distribution des plexus ganglionnaires dans le cœur. 12

1.5 Séquence d'activations au cours d'un cycle cardiaque. 12

1.6 Types de foyers d'arythmie dans les oreillettes. 13

1.7 Mécanismes de réentrées d'activité. 14

1.8 Les différents potentiels d'action du système nodal. 18

1.9 Complexe QRS d'un ECG. 18

1.10 Complexe QRS et régions activées. 19

1.11 Ondes de fibrillation dans un ECG. 21

1.12 Deux cathéters intracardiaques lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence. . 23

1.13 Electrogrammes intracardiaques. 23

1.14 Cathéters intracardiaques pour la cartographie et l'ablation. 24

1.15 Représentation des dérivations lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence. . 25

1.16 Ecran de visualisation du logiciel carto. 26

1.17 Potentiels fractionnés unipolaires selon Konings. 27

1.18 Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Nadémanée. 27

1.19 Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Haïssaguerre. 27

1.20 Exemples de signaux EACF. 28

1.21 Relation entre un électrogramme bipolaire et potentiels d'action intracellulaires. . . . 29

1.22 Collision d'ondes et blocs de conduction, évolution spatiale des potentiels. 31
1.23 Morphologie des électrogrammes unipolaires fractionnés. 32
1.24 Effets des blocs de conduction locaux sur le fractionnement des électrogrammes. . . 33
1.25 Electrogrammes unipolaires fractionnés dans le faisceau de Bachmann. 34
1.26 Variation régionale du fractionnement dans des électrogrammes de fibrillation. 35
1.27 Régions privilégiées pour la recherche des signaux EACF. 36

2.1 Les fréquences dans un signal bipolaire. 41
2.2 Etapes pour la mise en place d'une classification. 41
2.3 Electrogrammes extra et intra-cardiaque filtrés. 44
2.4 Filtre de Savitzky-Golay appliqué à deux EGM. 45
2.5 Filtre de Butterworth appliqué à deux EGM. 46
2.6 Filtre de Tchebytchev appliqué à deux EGM. 47
2.7 Comparaison des trois types de filtres. 47
2.8 Décomposition d'un signal. 48
2.9 Spectres de puissance d'un ECG et d'un EGM. 49
2.10 Fréquence dominante de trois EACF. 50
2.11 Evolution de la FD dans le temps. 50
2.12 Mesures de FD, IO et IR. 52
2.13 Mesures de l'entropie de Shannon. 53
2.14 Mesures de l'opérateur d'énergie non linéaire. 54
2.15 Segmentation sur base de NLEO. 54
2.16 Décomposition en valeurs singulières. 56
2.17 Débruitage des signaux cardiaques par transformée en ondelette. 57
2.18 Détection de pics pour un signal de type ECG. 58
2.19 Evolution des ISI dans le temps, seuil 15%. 59
2.20 Evolution des ISI dans le temps, seuil 30%. 59
2.21 Evolution des ISI dans le temps, seuil 60%. 59
2.22 Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI), seuil 15%. 60
2.23 Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI), seuil 30%. 61

2.24 Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI), seuil 60%. 61
2.25 EGM avec trois périodes disctinctes, EACF, ablation RF, tachycardie 63
2.26 Signal EACF avec motifs irréguliers. 63
2.27 Signal EACF avec motifs répétés. 63
2.28 Signal EACF et son signal substitut. 65
2.29 Signal EACF et son espace de phase. 69
2.30 Signaux ECG et EACF synchrones et trajectoires de phase. 70
2.31 Méthode des faux voisins proches. 71
2.32 Matrices des distances et matrices de récurrence seuillées. 73
2.33 Matrice de récurrence pour un EACF. 74
2.34 Matrices de récurrence pour trois instants d'un EGM. 75
2.35 Matrices de récurrence pour le signal 2. 75
2.36 Matrices de récurrence pour le signal 3. 75
2.37 Valeurs des indices RQA pour trois EGM. 78
2.38 Représentation deux à deux des valeurs des cinq indices RQA. 79
2.39 Procédure de tag et de détection des zones EACF. 80
2.40 Les quatre types de détections. 81
2.41 Résutats de détection, classifieur KNN. 82
2.42 Résutats de détection, classifieur SVM. 83
2.43 Evaluation des classifications par KNN et SVM 84

3.1 Tissu myocardique, cardiomyocytes et jonction lacunaire. 89
3.2 Schéma simplifié d'une cellule. 90
3.3 Schéma de la membrane plasmique. 91
3.4 Potentiel transmembranaire au repos. 91
3.5 Potentiel d'action d'une cellule musculaire cardiaque. 92
3.6 Représentation électrique de la membrane plasmique. 95
3.7 Train de potentiels d'action pour une cellule du modèle FitzHugh-Nagumo. 100
3.8 Potentiel d'action du modèle Aliev Panfilov 1996. 101
3.9 Potentiel d'action pour le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel. 102

3.10 Schéma des canaux modélisés dans la cellule du modèle de CRN. 102
3.11 Culture de cardiomyocytes sur puce MEA. 103
3.12 Répartition des électrodes dans la puce MEA. 104
3.13 Activité d'une seule cellule à partir d'électrodes planaires. 104
3.14 Etapes dans l'initialisation d'une onde spirale 105
3.15 Onde spirale stable et zone d'acquisition des électrogrammes. 106
3.16 Pseudo-électrogrammes bipolaires issus de l'onde spirale. 106
3.17 Simulation de turbulences et zone d'acquisition des électrogrammes. 107
3.18 Pseudo-électrogrammes bipolaires issus des turbulences. 107
3.19 Activité électrique sur platine MEA à différents instants. Rotor induit. 109
3.20 EGM pour le cas d'un rotor stable sur MEA. 109
3.21 Activité électrique sur platine MEA à différents instants. Rotor induit. 110
3.22 EGM pour le cas des turbulences sur MEA. 110
3.23 Représentation et disposition du cathéter. 112
3.24 Ondes planaires avec le modèle de Aliev Panfilov. 113
3.25 EGM pour la simulation de type ondes planaires. 113
3.26 Onde spirale avec le modèle de Aliev Panfilov. 114
3.27 EGM pour la simulation de type onde spirale. 114
3.28 Ondes en collisions avec le modèle de Aliev Panfilov. 114
3.29 EGM pour le scénario ondes en collisions. 115
3.30 Onde planaire avec le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel. 115
3.31 EGM pour la simulation de type onde planaire, modèle CRN. 116
3.32 Onde pseudo-spirale avec le modèle CRN. 116
3.33 EGM pour l'activité de type pseudo-spirale, modèle CRN. 116
3.34 Motifs extraits d'électrogrammes cliniques et de simulations. 117
3.35 Ondes planaires aléatoires et EGM. 118
3.36 Ondes spirales instables et EGM. 119
3.37 Turbulences et EGM. 119
3.38 Valeurs des indices de fractionnement. 121
3.39 Indice d'entropie pour chaque ratio de surface de contact. 121

3.40 Indice NLEO pour chaque ratio de surface de contact. 122

3.41 Indice RPM pour chaque ratio de surface de contact. 122

3.42 Pouvoir de discrimination des indices de fractionnement. 123

5.1 Interface de simulation d'ablation. Initialisation. 134

5.2 Interface de simulation d'ablation. Brûlure. 135

5.3 Interface de simulation d'ablation. Isolation électrique. 135

5.4 Interface de simulation d'ablation. Réentrée d'activitée au sein du substrat. 136

Liste des tableaux

1.1 Durée des ondes et des intervalles chez un cœur adulte sain. 19
1.2 Délais pour une séquence d'activation cardiaque normale. 19

2.1 Valeurs de filtrage des électrocardiogrammes. 43
2.2 Résultats des tests de non-linéarité par DVV, REV et C3. 67

3.1 Principaux modèles cardiaques dans la littérature. 98

Acronymes

AAFT	Transformée de Fourier ajustée en amplitude
ADFT	Seuil de défibrillation atriale
AEGM	Electrogramme intra-atrial
AP	Artère pulmonaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
AvP	Modèle de Aliev Panfilov
C3	Covariance d'ordre 3
Ca^{2+}	Ion calcium
CL	Cycle limite
Cl^{-}	Ion chlorure
CRN	Modèle de Courtemanche Ramirez Nattel
CS	Sinus coronaire
CV	Vitesse de conduction
DPA	Durée de potentiel d'action
DST	Distal(e)
DVV	Variance du vecteur délai
EACF	ECF auriculaire
ECF	Electrogramme complexe fractionné
ECG	Electrocardiogramme
EEC	Enregistrement extracellulaire
EEG	Electroctroencéphalogramme
EF	Electrogramme fractionné
EGM	Electrogramme
EIC	Enregistrement intracellulaire
ENT	Entropie
ERP	Période réfractaire effective
FA	Fibrillation auriculaire
NAV	Nœud atrio-ventriculaire
NLEO	Operateur d'énergie non-linéaire
OAG	Oblique antérieure gauche
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
OS	Onde spirale
PB	Filtre passe-bas
PCA	Analyse en composantes principales
PG	Plexus ganglionnaire
PH	Filtre passe-haut
PL	Périmètre du cercle moteur
PR	Points de récurrence
Prx	Proximal(e)
PV	Veines pulmonaires
RA	Atrium droit
REV	Asymétrie due au retournement temporel
FB	Faisceau de Bachmann
FD	Fréquence dominante
FE	Foyer ectopique
FFT	Transformée de Fourier rapide
FH	Faisceau de His
FHN	Modèle de FitzHugh Nagumo
FIR	Filtre à réponse impulsionnelle finie
FN	Faux négatif
FNN	Faux voisins proches
FP	Faux positif
HBE	Electrogramme du faisceau de His

HH	Modèle de Hodgking Huxley
IO	Indice d'organisation
IR	Indice de régularité
ISI	Intervalle interpics
IVC	Veine cave inférieure
K^+	Ion potassium
KNN	K-voisins-proches
L	Longueur (RQA)
LA	Atrium gauche
LO	Longueur d'onde (WL)
MAP	Potentiel d'action monophasique
MD	Matrice des distances
MEA	Multi-Electrode Array
MR	Matrice de récurrence
Na^+	Ion sodium
RP	Période réfractaire
RPM	Ratio de pics maximum
RQA	Analyse par quantification de récurrence
RR	Taux de récurrence (RQA)
RT	Temps de récurrence moyen (RQA)
SGO	Filtre de Savitzky-Golay
SVC	Veine cave supérieure
SVD	Décomposition en valeurs singulières
SVM	Support vecteur machine
TO	Transformée en ondelettes
TOC	Transformée en ondelettes continue
TT	Temps de piège (RQA)
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
WL	Wave length

Introduction générale

Contexte de la thèse

Cette thèse s'est déroulée au sein de l'équipe Systèmes Non-Linéaires (SNL) du département Electronique du laboratoire LE2I (Laboratoire d'Electronique, d'Informatique et d'Image) de l'Université de Bourgogne. Cette équipe est spécialisée dans la modélisation des milieux excitables et des systèmes complexes avec l'utilisation de divers outils issus des Sciences de l'Ingénieur (traitement du signal, mathématiques appliquées, électronique...). Depuis quelques années, cette équipe a entrepris des travaux sur l'étude des troubles du rythme et de la conduction au niveau cardiaque suite à des collaborations avec des biologistes et des praticiens hospitaliers. Cette thèse est dans la complémentarité de deux thèses [1, 2] qui ont été soutenues dans cette problématique. Une particularité de cette thèse est qu'elle s'inscrit dans un dispositif appelé JCE pour *Jeunes Chercheurs Entrepreneurs*. L'objectif de ce dispositif est de former les futurs docteurs au management de l'innovation. (un descriptif détaillé du double cursus est donné en Annexe A). Cette thèse JCE est parrainée par le CHU de Dijon, représenté par le Docteur Gabriel Laurent, cardiologue, qui nous a fait profiter de son expérience, de ses conseils et fait part des besoins d'évolution de la technique d'ablation par radiofréquences lors de ces 3 années. Il nous a également permis de disposer de données patients, notamment d'enregistrements intracardiaques nécessaires à l'application des outils de traitement du signal.

Contexte scientifique

La Fibrillation Auriculaire (FA) est la pathologie du rythme cardiaque la plus fréquemment rencontrée. Cette arythmie est caractérisée par une activation anarchique des oreillettes et une contraction irrégulière des ventricules. L'efficacité de pompage du cœur est amoindrie. La qualité de vie des personnes touchées est nettement réduite. En France, plus de 750000 personnes sont atteintes de fibrillation auriculaire. Même si ces crises n'entrainent pas la mort subite, elles génèrent chez le patient une forte angoisse et ne sont pas sans conséquences. On estime que la FA est impliquée dans

environ 15% des AVC [1]. Le risque de mortalité pour un individu atteint de FA est 2 fois supérieur à celui d'un individu en bonne santé. La fibrillation auriculaire représente à elle seule 4% des hospitalisations [3]. Le coût de cette pathologie dans la société française est très important, il atteint 3209 € par patient et par an (en 2004), soit un total d'environ 2,5 milliards d'euros. L'incidence et la pré-

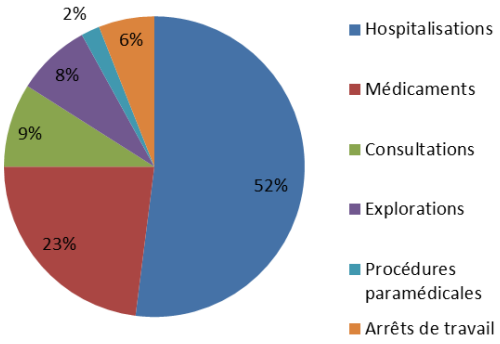

FIGURE 1 – Distribution du coût des soins dans l'étude COCAF. Adapté de [4]

valence de la FA augmentent rapidement avec l'accroissement démographique et le vieillissement de la population. Les prévisions épidémiologiques annoncent à l'horizon 2050 près de 5 millions de patients aux Etats-Unis et 2 millions en France. La prévalence de la FA augmente majoritairement avec l'âge, pour les hommes comme pour les femmes [5, 6]. Estimée à environ 1% dans la population générale, elle est supérieure à 6% au-delà de 80 ans [7] et atteint 15% au-delà de 90 ans. La prévalence de la fibrillation auriculaire est parfois associée à une pathologie cardio-pulmonaire, cardiopathie structurelle, hypertension artérielle, cardiomyopathie... La FA peut aussi survenir de façon isolée, ce cas de figure représente 12% à 30% des patients détectés [8].

Les mécanismes à l'origine de la fibrillation auriculaire sont multiples et de nature complexe. La fibrillation est la conséquence d'une stimulation anormale des oreillettes. Les chemins de conduction empruntés par les ondes d'activation sont anormaux, le rythme cardiaque échappe alors à la métronomie du nœud sinusal. Des phénomènes tels que des réentrées d'activités (ondes spirales) ou des foyers ectopiques sont à l'origine d'une fréquence d'activation bien supérieure à la normale. Plusieurs traitements existent contre la fibrillation auriculaire [8, 9] et sont susceptibles de soigner, voire de guérir les patients. Le but de ces traitements est d'améliorer la qualité de vie des patients, d'éviter l'évolution vers une insuffisance cardiaque, de prévenir les accidents thromboemboliques et les cardiomyopathies, de réduire la mortalité.

On distingue 3 types de traitements :

- La cardioversion [2] électrique externe ou interne qui consiste à administrer un choc électrique visant à réorganiser l'activation atriale.

- Les traitements pharmacologiques ; ils sont parmi les traitements les plus simples à administrer mais aussi les moins efficaces. Ces traitements comprennent des anti-arythmiques et/ou des anticoa-

1. Accidents Vasculaires Cérébraux
2. Rétablissement d'un rythme du cœur normal.

gulants. L'inconvénient est qu'ils ne sont pas définitifs et nécessitent une prise régulière.
- Les traitements chirurgicaux. Ces traitements invasifs regroupent plusieurs techniques et consistent à altérer physiquement le tissu cardiaque siège de l'arythmie.
Parmi l'arsenal thérapeutique dont disposent les spécialistes, la procédure d'ablation par radiofréquences constitue un traitement efficace. Cette intervention chirurgicale consiste à brûler à l'aide d'un cathéter, les zones du substrat atrial responsables de l'initiation ou du maintien de la fibrillation. Sa mise en œuvre demande des ressources humaines et matérielles importantes. Le temps consacré à la procédure est, en outre, fortement variable (entre 3 et 5 heures) avec des résultats parfois incertains [10, 11].
Depuis quelques années, des signaux intracardiaques appelés Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF) ont été identifiés comme étant fortement associés au maintien de la FA [12–15]. Les sources à l'origine de ces signaux constituent des cibles de choix ; leur ablation permet de rétablir un rythme cardiaque normal. Les signaux EACF apportent l'espoir d'une procédure d'ablation plus efficace, moins dommageable et plus rapide.

Problématique et objectifs

Le but de cette thèse est d'analyser et de détecter les électrogrammes complexes fractionnés afin de développer un outil capable d'assister le cardiologue dans sa recherche des sources d'arythmie. On souhaite pouvoir quantifier la nature des signaux mesurés au cathéter, afin d'indiquer au praticien s'il s'agit ou non d'un signal EACF et avec quelle certitude.
Ce travail demande une approche plurielle, en effet les difficultés liées à ce sujet sont de plusieurs natures. La procédure d'ablation par radiofréquences existe depuis déjà plusieurs années et son efficacité à long terme a été démontrée sur des patients atteints de fibrillation auriculaire spontanée ou paroxystique [10, 16]. L'isolation électrique des veines pulmonaires constitue une étape de base de l'intervention, souvent suffisante. Le succès de la procédure s'amenuise lorsqu'il s'agit de fibrillation de longue durée, dite persistante. Dans ce cas, le substrat atrial subit un remodelage électrophysiologique qui le rend très sensible à la fibrillation, la cardioversion est alors beaucoup plus complexe et instable dans le temps. Dans ce contexte, les signaux EACF sont une arme de plus vers le rétablissement du rythme sinusal, ils indiquent les zones à ablater au sein des oreillettes. Malheureusement la diversité des définitions qui encadrent ces signaux, la complexité des conditions d'apparition ou encore l'instabilité spatio-temporelle en font des indicateurs ambigus. Les définitions de la littérature rassemblent, sous l'acronyme EACF, une infinité de signaux ; le besoin d'une classification est bien réel. Une classification commune de ces signaux est nécessaire, plusieurs ont déjà été proposées dans la littérature [17–22]. Aujourd'hui l'identification des signaux EACF est l'affaire du cardiologue qui s'appuie sur son expérience des procédures passées et reconnaît les cibles préférentielles. Cette approche est fortement répandue dans la profession et pose le problème de la standardisation de la procédure. La disparité des résultats présentés concernant l'ablation des signaux EACF montre

un besoin d'harmonisation pour cette intervention [12, 14, 23, 24]. Avant la procédure, la discussion avec le patient, ainsi que des examens préalables (ECG de surface) permettent d'identifier le type de fibrillation atriale. La nature de la fibrillation est un indicateur précieux sur les mécanismes en jeux [13, 25, 26]. Plus la fibrillation est présente depuis longtemps, plus les mécanismes seront complexes et l'activité désorganisée, plus le substrat sera instable. La nature de la fibrillation est un premier indicateur de l'activité sous-jacente. L'investigation se poursuit à l'aide de l'exploration au cathéter, cet outil indispensable agit à la manière d'une électrode de contact et permet de relever les champs de potentiels à la surface interne des oreillettes. Le cardiologue identifie les zones d'activations et évalue la complexité des signaux acquis (fréquence, présence de rotors, de foyers ectopiques). Suivant l'emplacement des zones d'activations, l'allure des signaux acquis et selon son expérience personnelle, le praticien décide alors d'ablater. Dans le but d'une meilleure compréhension des phénomènes responsables de la fibrillation, cette thèse explore les liens existants entre les signaux relevés au cathéter et les phénomènes ayant lieu au sein du substrat. La problématique de thèse développée ici s'intéresse à l'optimisation de la procédure d'ablation. Une intervention plus rapide et plus efficace entrainera une baisse des coûts d'immobilisations et une récupération aisée pour le patient.

Plan du manuscrit de thèse

Fibrillation auriculaire, mécanismes et signaux électriques

Le chapitre 1 présente le cœur humain et son système de conduction électrique. En premier lieu le fonctionnement normal du cœur est expliqué. Le cas pathologique de la Fibrillation Auriculaire (FA) est ensuite décrit ainsi que les différents types de FA existants. Les mécanismes à l'origine de l'apparition et du maintien de la fibrillation sont détaillés à travers l'état de l'art. Une seconde partie s'intéresse aux signaux électriques du cœur à travers deux outils indispensables au diagnostic de la FA que sont l'électrocardiogramme et les électrogrammes intracardiaques. Le focus est fait sur un type particulier d'électrogrammes intracardiaques dont la présence a été reconnue comme symptomatique des activités arythmogènes, les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés (EACF). Sont données enfin les définitions de la littérature qui décrivent ces signaux particuliers ainsi que les conditions et positions privilégiant leur apparition dans les oreillettes.

Détection, analyse et classification des signaux EACF

Les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés ont été identifiés comme étant symptomatiques de la présence de sources arythmogènes. Lors des procédures d'ablation par radiofréquences, les EACF constituent désormais des cibles préférentielles que les cardiologues identifient visuellement. De nombreuses études s'intéressent à la détection, la classification et la quantification automatique de ces signaux. Le chapitre 2 présente dans un premier temps les outils les plus utilisés dans

la littérature pour l'étude des EACF. Des outils d'analyse sont appliqués aux signaux cliniques dont nous disposons. Une étude est ensuite proposée sur la détection des EACF dans des électrogrammes à partir de zones préalablement taguées par le cardiologue. L'algorithme de détection développé exploite les propriétés de récurrence des signaux. Les résultats de détection sont évalués au moyen d'un indice de fiabilité.

Modélisation numérique des cellules cardiaques

Les modèles mathématiques et les simulations numériques permettent de reproduire certaines propriétés du tissu cardiaque. Ils permettent d'observer des phénomènes complexes inaccessibles in vivo mais aussi de créer des conditions d'activations très particulières. Le chapitre 3 présente la notion de membrane plasmique et la modélisation du comportement électrique des cellules cardiaques. S'en suit une courte présentation sur les principaux modèles cardiaques dans la littérature ainsi que des modèles mis en œuvre lors de cette thèse. Un modèle de type expérimental est également présenté. Il permet la stimulation de véritables cellules cardiaques de ratons et offre donc une approche complémentaire aux données cliniques et aux modèles numériques. Trois études exploitent ensuite les modèles numériques afin de produire des électrogrammes de type EACF permettant ainsi de lier les activations spatiotemporelles aux motifs observés.

Chapitre 1

Fibrillation auriculaire, mécanismes et signaux électriques

1.1 Introduction

La Fibrillation Auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus répandu dans la population générale [6,7,27]. Elle correspond à une activation électrique rapide et désynchronisée des oreillettes du cœur. Elle réduit l'efficacité de pompage du cœur et augmente fortement le taux de mortalité et les risques thromboemboliques. Ce premier chapitre présente la structure du cœur humain et les chemins de conduction qui permettent son fonctionnement efficace et harmonieux. Dans un cœur sain l'activation des oreillettes et des ventricules répond à une chronologie précise, soutenue par le système nodal et la propagation des ondes de dépolarisation dans le myocarde. Plusieurs aspects de la FA sont présentés dans ce chapitre. Différents mécanismes peuvent être à l'origine de l'apparition de la fibrillation. Ces derniers sont intrinsèquement liés à la topologie des oreillettes, à la nature du substrat, à l'excitabilité des cardiomyocytes. Il en va de même pour le maintien de la fibrillation, en effet les différents types de FA se rapportent à la fréquence d'apparition des crises. Du point de vue du tissu atrial, des phénomènes de réentrée d'activité sont constatés et tendent à se pérenniser dans le temps, on parle alors de remodelage. La deuxième partie du chapitre présente des outils de diagnostic efficaces, l'électrocardiogramme et les électrogrammes intracardiaques qui sont déterminants pour déceler et caractériser la fibrillation auriculaire. L'électrocardiogramme donne une représentation temporelle de l'activation des cavités et permet donc d'observer, à travers la fréquence et l'amplitude des déflexions, les possibles anomalies du rythme. Les électrogrammes intracardiaques offrent une vision des activations plus restreinte. Acquis à l'aide d'un cathéter intracardiaque, ces tracés révèlent l'activité d'une zone précise. Le fractionnement de ces électrogrammes témoigne le plus

souvent d'une activité désorganisée. La dernière partie de ce chapitre est consacrée à un type particulier d'électrogrammes intracardiaques, les Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF), dont la particularité est d'être fortement impliqués dans la fibrillation auriculaire. L'intérêt est porté sur les conditions d'apparition de ces signaux telles que l'hétérogénéité du substrat mais également sur les mécanismes qui les perpétuent comme les foyers éctopiques ou les ondes spirales.

1.2 Mécanismes de la fibrillation auriculaire

1.2.1 Anatomie et structure du cœur humain

1.2.1.1 Structure du cœur humain

Le cœur humain se situe dans la partie médiane de la cage thoracique, plus précisément dans le médiastin antéro-inférieur. Il assure la circulation du sang dans l'organisme, il se contracte de manière rythmique pour pomper le sang. Cet organe creux est mû par un muscle, le myocarde. Il est composé de quatre chambres, deux oreillettes et deux ventricules (voir figure 1.1). L'oreillette et le ventricule gauche sont séparés de l'oreillette et du ventricule droit par le septum atrio-ventriculaire, un mur musculaire épais. Le sang peut circuler depuis l'oreillette droite jusqu'au ventricule droit via la valve tricuspide qui empêche le passage dans l'autre sens. Le sang présent dans le ventricule droit est ensuite éjecté dans l'artère pulmonaire via la valve sigmoïde qui prévient d'un retour du flux. Côté cœur gauche, le sang rejoint l'oreillette (gauche) par les veines pulmonaires. L'oreillette gauche se vide dans le ventricule gauche via la valve mitrale. Enfin le ventricule gauche éjecte le sang dans l'aorte via la valve aortique. La fonction de pompage est en grande majorité assurée par les ventricules ; les oreillettes, de par leur faible épaisseur, ont une force de contraction moindre.

1.2.1.2 Structure des oreillettes

La région supra-ventriculaire du cœur comprend les deux oreillettes droite et gauche. Elles permettent le passage du sang des veines (caves et pulmonaires) vers les ventricules. La paroi mince de l'oreillette est constituée de muscle myocardique. L'oreillette droite est de forme ovoïdale, elle reçoit le sang pauvre en oxygène des veines caves supérieure et inférieure ainsi que de la veine coronaire principale (également appelée sinus coronaire). L'oreillette droite abrite deux éléments indispensables du système de conduction, le nœud sinusal au niveau de l'abouchement de la veine supérieure et le nœud auriculo-ventriculaire dans sa partie inférieure. L'oreillette gauche est également de forme ovoïdale. Elle reçoit le sang oxygéné en provenance des poumons via quatre veines pulmonaires (supérieure et inférieure droite, supérieure et inférieure gauche). Les deux oreillettes comportent chacune une auricule, cavité ou "cul-de-sac" dont l'utilité n'est pas définie et qui, pour le cas de l'oreillette gauche, peut être à l'origine de la formation de thrombus pouvant conduire à l'embolie. Les deux oreillettes sont séparées par le septum intra-auriculaire qui, à l'état normal, est

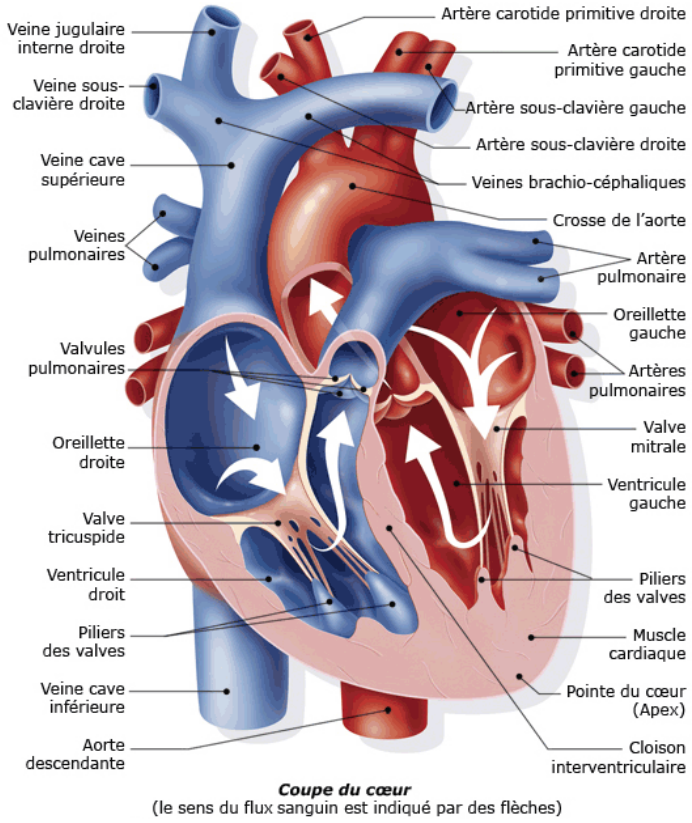

FIGURE 1.1 – Anatomie du cœur humain [28].

fermé mais peut se trouver ouvert pour environ un tiers des individus qui présentent un foramen ovale perméable. La pression du sang dans les oreillettes est importante, la mesure de cette dernière permet le diagnostic de certaines maladies. Une trop forte pression dans les oreillettes peut conduire à l'augmentation de la taille de certaines veines (inférieure ou sus-hépatiques) et/ou des atria elles-mêmes. Cette augmentation de la taille des oreillettes ou de la masse critique est un élément favorisant l'apparition de la FA.

1.2.1.3 Tissu musculaire cardiaque, le myocarde

Le myocarde donne au cœur la faculté de se contracter [30]. Ce muscle assure, grâce à sa contractilité et à son élasticité, la vidange et le remplissage des cavités cardiaques (oreillettes et ventricules). C'est le myocarde qui donne au cœur la faculté de faire circuler le sang dans l'organisme. Son épaisseur dépend de la fonction de la cavité, il est épais pour les ventricules et mince au niveau de l'atrium. Le myocarde est l'une des trois tuniques du cœur avec le péricarde (enveloppe protectrice extérieure) et l'endocarde (tunique interne qui tapisse les cavités) (figure 1.2). Le myocarde est composé en majorité de cellules musculaires cardiaques, les cardiomyocytes. Ces cellules donnent au myocarde la capacité de se contracter et de conduire l'excitation électrique ; elles sont reliées entre elles par un tissu conjonctif. Toutes les parties du cœur sont reliées entre elles par cet ensemble d'écharpes de

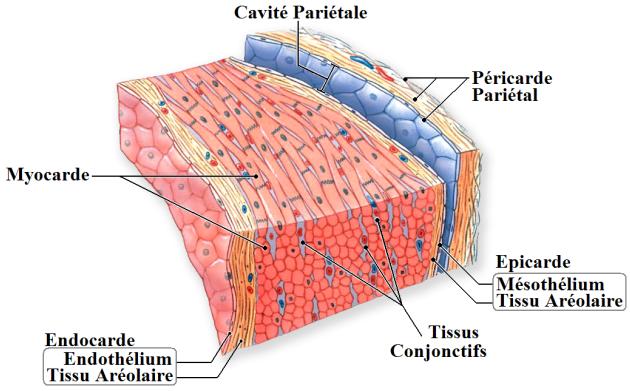

FIGURE 1.2 – Coupe transversale d'un ventricule, montrant les trois couches du cœur, l'endocarde, le myocarde et le péricarde. La constitution des oreillettes est identique, la couche myocardique y est cependant plus mince. Adapté de [29].

faisceaux constitués des cardiomyocytes et du tissu conjonctif. Le myocarde est un muscle de type strié, proche des muscles squelettiques, il possède toutefois des propriétés uniques dans le corps. Les cellules qui le constituent sont organisées en maillage et sont incapables de rester contractées de façon prolongée.

1.2.2 Activité électrique, chemins de conduction

Un battement cardiaque efficace résulte d'une séquence précise dans la contraction des oreillettes et des ventricules. Pour orchestrer ces activations, le cœur dispose d'un système de conduction complexe, le système nodal illustré figure 1.3.

1.2.2.1 Les voies de conduction

- Le système intrinsèque ou système nodal, permet au cœur d'avoir une activité autonome, il est constitué du tissu nodal et d'un ensemble de pôles (ou nœuds) qui conduisent la contraction le long des parois du cœur (figure 1.3) [32]. La fréquence de base est donnée par le nœud sinusal (ou nœud de Keith et Flack), elle est d'environ 120 activations par minute. Le nœud sinusal est sous l'influence du système extrinsèque décrit dans le paragraphe suivant qui peut moduler son activité. L'onde électrique émise par le nœud sinusal se propage dans l'oreillette droite jusqu'à atteindre le nœud auriculo-ventriculaire (ou nœud d'Aschoff-Tavara), dont le rythme atteint environ 70 battements/minute. Les ventricules sont innervés par le faisceau de His qui parcourt le septum inter-ventriculaire et se sépare en deux branches qui se ramifient dans les parois ventriculaires, elles constituent le réseau de Purkinje. Les impulsions électriques ou potentiels d'actions émis par le nœud sinusal sont conduits jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire à travers la paroi des oreillettes. La propagation est assurée par le tissu atrial ainsi que par trois autres voies de conduction privilégiées. Ces voies sont, la Voie de Thorel (antérieure), la Voie de Bachman (moyenne) et la Voie de Wenckeback

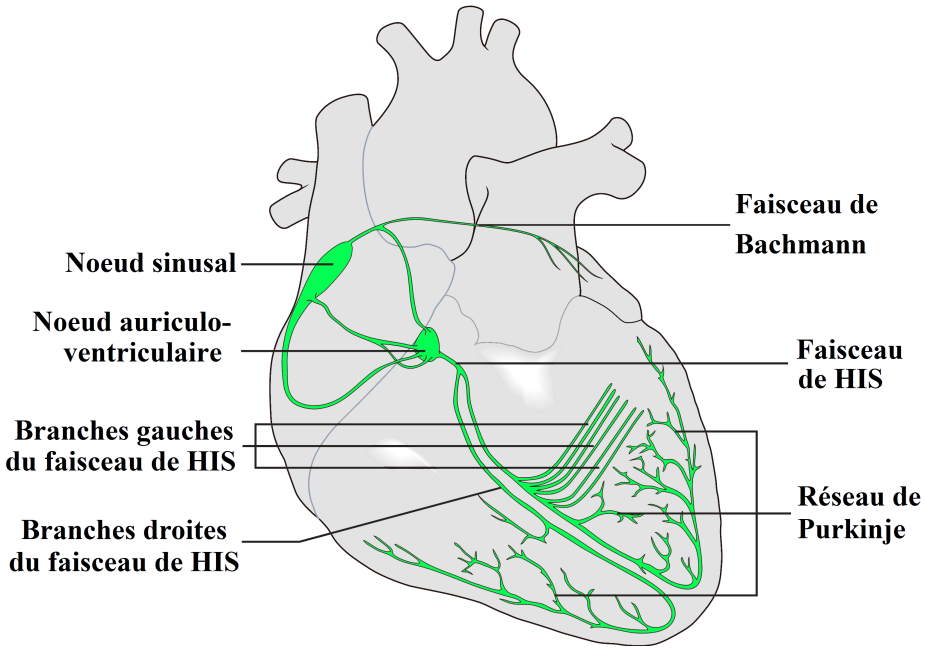

FIGURE 1.3 – Système de conduction électrique du cœur. Adapté de [31].

(postérieure). Le rythme assuré par le nœud sinusal peut être modulé. Cette modulation est exercée par le système extrinsèque.

- Le système extrinsèque permet la régulation nerveuse du rythme cardiaque [33], il repose sur un total de douze nerfs. De chaque côté du cœur sont répartis trois nerfs cardiaques parasympathiques et trois nerfs cardiaques orthosympathiques. Trois ou quatre nerfs composent le système sympathique et trois nerfs définissent le système orthosympathique. Ces nerfs convergent vers le ganglion de Wrisberg (aussi appelé artériel ou antérieur) et le plexus de Perman. Ces plexus sont présentés en figure 1.4. Ils sont indirectement liés au rythme cardiaque et peuvent contribuer à la fibrillation auriculaire de par leur localisation et leur action modulatrice [34, 35] (FA vagale). Des nerfs partent de ces plexus et se ramifient jusqu'aux nœuds du tissu nodal et jusqu'aux artères coronaires. Ils ont un rôle modulateur sur le tissu nodal et un effet constricteur ou dilatateur sur les coronaires.
- Les nerfs vagues ralentissent l'activité cardiaque en abaissant le rythme, la force de contraction et l'excitabilité du tissu nodal, ils sont un frein vagal permanent et jouent le rôle de cardio-modérateur.
- Les nerfs orthosympathiques augmentent le rythme cardiaque, la force de contraction et l'excitabilité du tissu nodal, ils ont un rôle stimulateur, un rôle de cardio-accélérateur.

Les plexus ganglionnaires illustrés figures 1.4 sont des regroupements de ganglions nerveux dont plusieurs études reconnaissent l'impact sur la fibrillation auriculaire. L'ablation épicardique de certains plexus peut en effet prévenir l'induction d'une FA [37].

Les voies de conduction, dans le cas d'un fonctionnement normal permettent la séquence d'activation des oreillettes et des ventricules pour un pompage du sang efficace. Le stimulus électrique

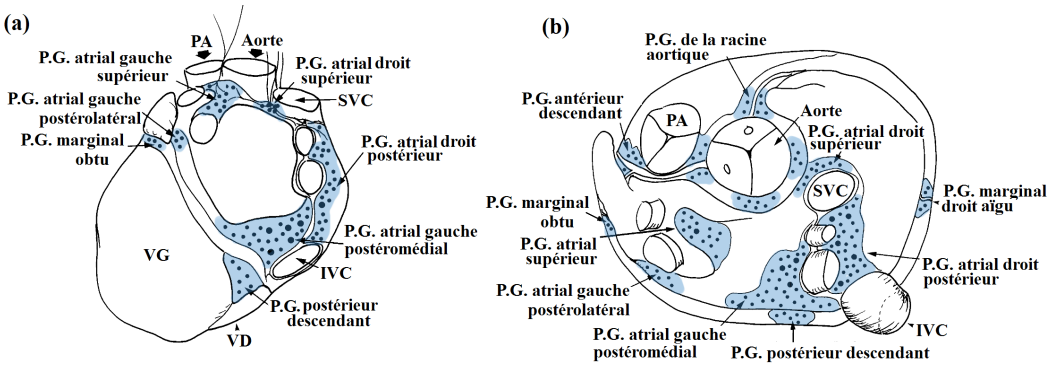

FIGURE 1.4 – Distribution des plexus ganglionnaires dans le cœur : (a) vue postérieure, et (b) vue supérieure. PG, Plexus Ganglionnaire ; IVC, Veine Cave Inférieure ; VG, Ventricule Gauche ; PA, Artère Pulmonaire ; VD, Ventricule Droit ; SVC, Veine Cave Supérieure. Adapté de [36].

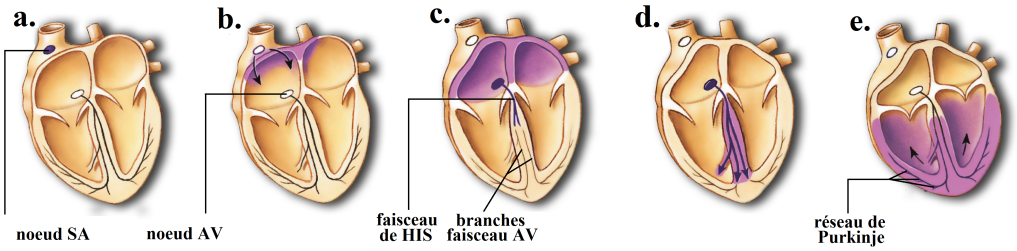

FIGURE 1.5 – Séquence d'activations au cours d'un cycle cardiaque. Adapté de [38].

prend naissance au niveau du nœud sino-atrial (fig. 1.5(a), t=0 ms), il est transmis au substrat atrial. Les oreillettes se dépolarisent en commençant par la partie latérale droite de l'oreillette droite. Le parcourt de l'onde d'activation dépolarise le septum interauriculaire et enfin l'oreillette gauche (fig. 1.5(b), t=50 ms). Lorsque l'excitation électrique atteint le noeud auriculo-ventriculaire, ce dernier impose un délai d'environ 100 ms (fig. 1.5(c), t=150 ms). Puis l'onde est accélérée par la conduction rapide du faisceau de His. Ce dernier conduit l'influx jusqu'aux ventricules (fig. 1.5(d), t=175 ms) via deux branches ramifiées et le réseau de Purkinje (fig. 1.5(e), t=225 ms). Les ventricules sont dépolarisés en commençant par les régions d'insertion des faisceaux. Les masses ventriculaires droite et gauche sont ensuite dépolarisées. Les régions basales et septales hautes sont les dernières à être activées. La repolarisation intervient alors en commençant par les régions les mieux vascularisées.

1.2.3 Fibrillation auriculaire, types & mécanismes

Lors de la fibrillation auriculaire, les oreillettes sont activées de manière rapide et désordonnée. Le nœud sinusal n'est alors plus le seul à imposer un rythme aux oreillettes. L'augmentation de la fréquence d'activation ventriculaire n'est pas systématique, elle apparaît lorsqu'une onde d'activation atteint le nœud auriculo-ventriculaire. Plusieurs types de fibrillations auriculaires existent ; elles dépendent de la configuration du substrat et évoluent avec la durée de présence du trouble. La pathophysiologie de la FA est complexe et n'est pas encore complètement élucidée.

Ce sous-chapitre présente les types de fibrillations atriales et les conditions d'apparition et de maintien reconnues par les spécialistes mais aussi certaines hypothèses toujours à l'étude. La stimulation rapide des oreillettes est due à des réentrées d'activité et/ou à des foyers ectopiques (pacemaker) et d'une manière plus générale à l'état du substrat, hétérogénéité, remodelage structurel ou électrophysiologique.

- Mécanismes

Deux théories principales expliquent les conditions d'apparition et de maintien de la fibrillation auriculaire [39]. La première est celle des *réentrées d'activités*. Cette théorie justifie la sur-activation atriale par la présence d'ondes spirales de dépolarisation auto-entretenues. La seconde hypothèse est celle des *foyers ectopiques*, localisés le plus souvent dans les veines pulmonaires. Ces foyers se comportent comme des pacemakers et sont à l'origine d'ondes d'activations spontanées [40]. Ils peuvent provenir d'une source unique ou de sources multiples, comme illustré par la figure 1.6. A noter que la combinaison des deux types de mécanismes (réentrées et automaticité) est également une approche proposée dans la littérature.

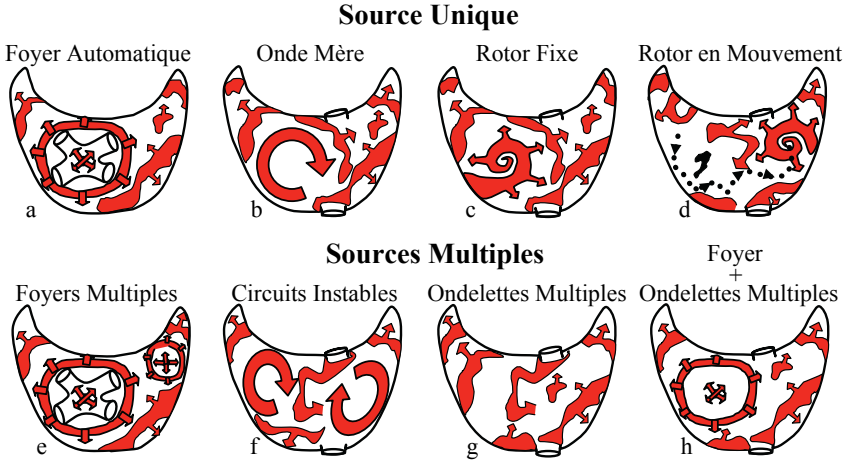

FIGURE 1.6 – Représentation de l'oreillette gauche (a et e) et de l'oreillette droite montrant les mécanismes potentiels à l'origine de la FA. Les ondes de fibrillation sont représentées en rouge, leur direction est donnée par des flèches. Adapté de [41].

En 1959 Moe et al. [42] introduit l'hypothèse des ondes multiples illustrée figure 1.6(g). Ces dernières se propagent le long de l'atrium tant qu'elles rencontrent du tissu excitable. Ce modèle ne fait pas intervenir de sources d'ondes fibrillatoires rapides mais propose un procédé qui s'équilibre entre la génération de fronts d'onde et leur extinction à travers l'atrium. Kumagai et al. [43] ont démontré en 1997 avec une étude sur des coeurs de chien, que de multiples circuits de réentrées instables étaient responsables du maitien de la FA. Ce type de réentrée est schématisé figure 1.6(f). Mandapati et al. [44] et Jalife et al. [45] proposent en 2000 et 2002 un modèle d'activation continue basé sur une unique source atriale. Ces études sur des cœurs de moutons ont montré des motifs d'activation stables et rapides dont les ondes de dépolarisation imposent une conduction de type fibrillatoire

aux oreillettes. Mécanismes illustrés par les images (c) et (d) de la figure 1.6. Certaines études suggèrent que des activités ectopiques pourraient à elles seules maintenir la FA, comme illustré figure 1.6(a),(e). Les premières hypothèses renvoient aux travaux de Scherf et Terranova [46] sur des cœurs de chiens. Le mecanisme exact n'est cependant pas clairement identifié, le doute étant possible entre automaticité et micro-circuits de réentrée. Haïssaguerre introduit en 1998 [47], le concept d'activité focale comme déclencheur de la FA. Ces sources ont pour origine principale les veines pulmonaires. Même si les termes employés sous-entendent une automaticité du substrat, des études évoquent la possibilité de circuits de micro-réentrées au niveau des veines pulmonaires [48].

- Réentrées d'activité

Le phénomène de réentrée d'activité désigne le fait que certaines ondes de dépolarisation viennent exciter la zones dont elles sont issues et ce de manière cyclique. Au niveau de la région où se produisent les réentrées d'activité, le schéma d'activation prend le plus souvent la forme d'une onde spirale [49] dont le mécanisme est illustré figure 1.7(b). Les ondes formées par les bras de la spirale viennent surexciter le tissu environnant et ainsi contribuer au remodelage électrophysiologique. Pour expliquer le mécanisme de réentrée d'activité, Alléssie et al. [50, 51] ont émis l'hypothèse du *cercle moteur* selon laquelle, il existe au centre des spirales un cercle support à la rotation et dont le périmètre est égal à la longueur d'onde du substrat [52]. Le cercle moteur est défini comme le plus petit circuit que l'onde de dépolarisation puisse emprunter, son mécanisme est schématisé figure 1.7(a). La formation du cercle moteur est due à la présence d'impulsions réentrantes qui se propagent de

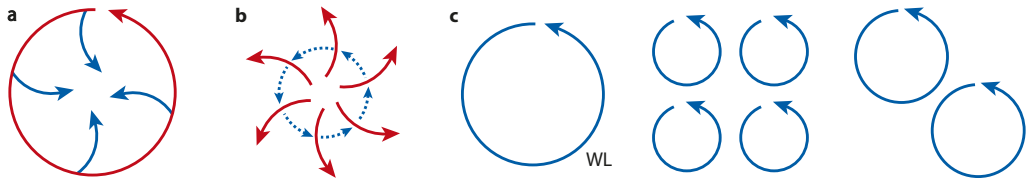

FIGURE 1.7 – Modèles de réentrées d'activités. (a) Cercle meneur, (b) Onde spirale, (c) Nombre de réentrées soutenues suivant la longueur d'onde (WL=Wave Length). Adapté de [53].

manière centripète. Ces impulsions sont confrontées au délai de récupération imposée par la période réfractaire. Un ciruit se forme alors, établi par les impulsions tangentielles. La longueur PL de ce circuit est donné par l'équation :

$$PL = \text{RP} \times \text{CV} = \text{WL}, \tag{1.1}$$

où RP est la durée de la période réfractaire, CV la vitesse de conduction dans le substrat et WL la longueur d'onde du substrat [54]. La Période Réfractaire (RP) est la durée pendant laquelle le tissu n'est plus excitable.

Ainsi pour une région donnée dans une cavité atriale, le nombre d'ondes de réentrée qui peuvent être soutenues est fonction de la taille de l'oreillette et de la longueur d'onde. Une longueur d'onde réduite diminue la taille minimum des circuits. Plus la taille des circuits est petite plus leur nombre

peut être important, cela favorise les réentrées à circuits multiples et tend à perpétuer la FA, voir figure 1.7(c). A partir de cette approche, des traitements notamment pharmacologiques ont eu pour objectif d'augmenter la période réfractaire et donc la longueur d'onde. Cela permet de réduire le nombre de circuits fonctionnels qui peuvent être supportés par le substrat et empêcher la fibrillation. Les hypothèses du cercle moteur et des ondes spirales ont été prouvées, de nombreuses études expérimentales ou de simulations informatiques démontrent l'existence de ces phénomènes au sein du substrat [49, 55, 56], largement reprise depuis. Elles ont été à l'origine d'interrogations sur l'usage de certains traitements anti-arythmiques qui stoppent la fibrillation en bloquant les canaux sodium mais qui, dans le même temps, augmentent la vitesse de conduction et réduisent donc la longueur d'onde. La figure 1.7(b) montre la configuration d'une onde spirale. Les ondes de dépolarisations sont conduites à l'extérieur du cercle moteur. La propagation centrifuge des ces impulsions créée le ou les bras de la spirale. Dans le contexte de la fibrillation par radiofréquence, la stratégie d'ablation dépend de l'étendue des régions arythmogènes. Certaines réentrées sont supprimées lorsque le foyer de la spirale est détruit ; dans le cas de multiples circuits de réentrée, la stragtégie est plutot l'isolation électrique où une ligne cicatricielle de non conduction est créée pour confiner le foyer.

- Période réfractaire

Plusieurs études utilisent des modèles animaux pour évaluer les conditions structurelles, fonctionnelles et électrophysiologiques nécessaires à l'induction et à la soutenance de la FA. Une découverte commune à ces études est que la réduction progressive de la période réfractaire atriale dans ces modèles a conduit à un rythme rapide (pacing) [57] ou bien à une fibrillation auriculaire maintenue [58, 59]. D'autres études expérimentales ont également montré qu'un rythme atrial rapide, entraine sur le long terme, un ralentissement de la conduction auriculaire [57, 60, 61]. Les études menées sur des sujets humains rapportent des observations semblables aux études animales et expérimentales. Des changements dans la durée de la Période Réfractaire Effective (ERP) ont été constaté chez l'homme, raccourcissement significatif de 20% constaté dans [62–64]. Dans ces mêmes études il est montré que le raccourcissement de l'ERP est dépendant du rythme pour des longueurs d'ondes plus courtes, conduisant donc à un raccourcissement supplémentaire de l'ERP. La période réfractaire réduite est un élément essentiel dans la fibrillation auriculaire, de très nombreuses études supportent cette thèse [65–71]. Les changements dans l'ERP sont réversibles, plusieurs études le montrent, ils sont les résultats d'un rythme élevé et irrégulier [68, 71, 72]. Un retour à la normale de la durée de la période réfractaire a été observé dans un délai court entre 12 et 24 H après le retour à la cardioversion [71, 72]. Il n'y a pas de données concernant les changements dans la vitesse de conduction pour des sujets humains atteints de fibrillation permanente, la récupération d'une vitesse de conduction normale a été étudiée dans plusieurs travaux [68, 71, 73]. Ces études s'appuient sur l'évolution temporelle des changements électrophysiologiques (raccourcissement de l'ERP et abaissement de la vitesse de conduction) trouvés dans les modèles expérimentaux de la fibrillation auriculaire. Dans les jours suivant la cardioversion d'une FA persistante, l'ERP retrouve des valeurs normales [68, 71].

-Foyers ectopiques

Les ondes d'activations responsables du maintien de l'arythmie ne proviennent pas uniquement de réentrées d'activité. Le remodelage de la dynamique cellulaire dans une région du cœur peut conduire à l'apparition d'un Foyer Ectopique (FE). Il s'agit d'un groupement de cellules se comportant comme un pacemaker qui possède son propre rythme d'excitation et qui décharge de manière asynchrone des ondes d'activations au reste de l'oreillette. Les ondes de dépolarisation générées par ces FE entrent en conflit avec l'activité sinusale et engendrent des collisions ou une élévation locale de la fréquence d'excitation. Un phénomène d'automaticité se produit au niveau des cardiomyocytes de la région du foyer, ces cellules génèrent spontanément des potentiels d'actions, sans avoir subi de stimulation préalable. Le terme d'activité déclenchée et souvent évoquée avec celui d'activité ectopique. L'activité ectopique est générée soit par une activité déclenchée, précoce ou retardée soit par une automaticité anormale causée par un déséquilibre ionique. L'activité déclenchée nécessite une stimulation préalable contrairement à l'activité d'automaticité anormale [40].

- Classification des fibrillations auriculaires

La FA est une pathologie qui évolue dans le temps et tend à devenir permanente. Le nombre important de paramètres tels que la fréquence, la durée, le nombre de crises donnent à cette pathologie une présentation clinique très hétérogène.

Du point de vu pathologique, on distingue trois types de FA [74] :

Paroxystique : (*ou intermittente*) le trouble est passager, imprévisible et intermittent. Le retour au rythme normal est spontané et se fait sans intervention médicale, le plus souvent dans les 48 heures.

Persistante : (*ou récurrente*) lorsque les épisodes de fibrillation durent sept jours ou plus. Ce type de FA requiert une intervention médicale pour rétablir un rythme sinusal telle qu'une cardioversion électrique ou pharmacologique .

Constante : (*ou Chronique*) lorsque les troubles du rythme cardiaque durent plus d'un an et qu'un traitement médical ne suffit pas à les normaliser. A noter qu'il est possible que les patients atteints par cette forme de FA ne ressentent aucun symptôme [75]. Suivant la classe de FA identifiée chez un patient, un traitement adéquat est choisi. La procédure d'ablation par radiofréquence s'applique aux classes dites persistante et permanente.

L'activité cardiaque repose sur un système d'activation séquentielle des différentes cavités. Les ordres d'activations sont transmis sous forme d'impulsions électriques appelées Potentiels d'Actions (PA). Ces potentiels d'actions permettent d'analyser le comportement du cœur à différentes échelles, d'une manière plus ou moins invasive. La mesure extra-thoracique des potentiels cardiaques est réalisée grâce à l'électrocardiogramme (ECG). Des mesures plus invasives permettent d'enregistrer des électrogrammes qui, suivant le type de sonde utilisée, donne une vision plus ou moins précise de l'activité électrique du cœur ou d'une partie. Ces mesures de l'activité électrique sont des outils précieux dans la compréhension des mécanismes de la fibrillation et pour son diagnostic.

1.3 Fibrillation auriculaire, mécanismes et signaux électriques

1.3.1 Electrocardiogramme et électrogrammes intracardiaques

La contraction du muscle cardiaque génère des potentiels électriques (potentiels d'action) dont les variations se répercutent à la surface des cellules, du cœur et du corps. Des champs de potentiels peuvent ainsi être mesurés à différents niveaux du cœur, à l'échelle des cellules et du tissu myocardique. Il est possible de mesurer ces champs de potentiels à l'aide d'électrodes adaptées ; électrodes de surface pour la mesure de l'ECG et électrodes intégrées à un cathéter pour la mesure d'électrogrammes intracardiaques. Les signaux recueillis sont indispensables à la compréhension des phénomènes et des mécanismes qui entrent en jeu dans l'activation saine ou pathologique des cavités cardiaques. L'activité électrique du cœur est visualisée sous la forme d'une représentation graphique, l'électrocardiogramme ou ECG qui retranscrit l'activité propre au cœur dans sa totalité. La même représentation pour une zone générique est appelée électrogramme (EGM). La lecture de l'ECG permet de diagnostiquer de façon précise de nombreux troubles du rythme. L'utilisation d'électrogrammes recueillis au niveau du substrat apporte des informations précises sur les phénomènes à l'origine d'un trouble du rythme. L'utilisation durant la procédure d'ablation par radiofréquence de ces deux types de relevés offre une vision plus complète des phénomènes à l'origine du trouble et de leur impact sur le cœur dans son ensemble.

1.3.1.1 Naissance et mesure de l'électrocardiogramme (ECG)

L'activité électrique du cœur prend naissance au niveau des cellules du myocarde. Des réactions biochimiques se produisent lors de la contraction du muscle et entraînent l'apparition de potentiels d'action. Ces potentiels se propagent sous la forme d'une onde parcourant le tissu cardiaque pour activer séquentiellement les cavités et assurer le cycle cardiaque. L'activation massive et quasi simultanée d'un grand nombre de cellules génère un champ électrique suffisamment important pour être mesurable à la surface du thorax. Les variations à la fois spatiales et temporelles de ces champs définissent la signature électrique d'un battement cardiaque comme illustré figure 1.8. Dans le cas d'un fonctionnement sain du cœur, l'activation des quatre cavités repose sur le système nodal et ses chemins de conduction afin de suivre un ordre précis.

Le premier potentiel d'action prend naissance au niveau du nœud sinusal qui impose le rythme au reste du cœur. L'onde de dépolarisation se propage à la surface de l'oreillette droite jusqu'à atteindre le Nœud Auriculo-Ventriculaire (NAV). Au niveau de l'oreillette gauche, c'est le faisceau de Bachmann qui conduit l'impulsion du nœud sinusal. A partir du NAV, l'onde est transmise aux deux ventricules via le faisceau de His et le réseau de Purkinje. Les ondes observées en différents points du cœur sont donc à la fois une commande et une représentation de l'activité électrique et

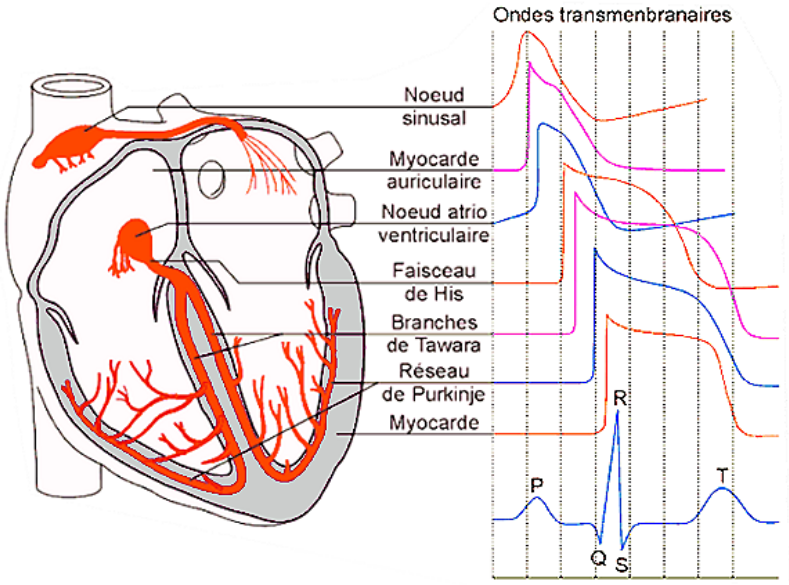

FIGURE 1.8 – Les différents potentiels d'action du système nodal [76].

mécanique du cœur. L'électrocardiogramme est obtenu à partir d'électrodes placées à la surface du corps. Il présente, sous la forme d'une transcription graphique, un tracé de la dépendance au temps des changements de différences de potentiel entre les électrodes à la surface du corps. La mesure extracorporelle conduit à une moyenne spatiale de l'activité des cellules myocardiques. Le cycle cardiaque relevé par un électrocardiographe prend l'apparence d'un motif très reconnaissable, tel que présenté figure 1.9.

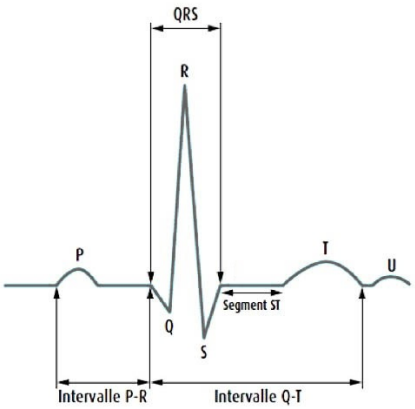

FIGURE 1.9 – Complexe QRS d'un ECG, adapté de [77] et de [78].

La composition de l'électrocardiogramme est très spécifique, il est constitué des ondes P et T réparties de part et d'autre du complexe QRS.

L'examen de l'électrocardiogramme permet d'étudier le comportement du cœur à plusieurs niveaux. Au niveau rythmique (voir tableaux 1.1 et 1.2), l'analyse des durées des ondes et des intervalles per-

Paramètre	Durée (s)
Intervalles	
P-R	0.12 - 0.20
P-H	0.080 - 0.140
P-A	0.025 - 0.045
A-H	0.050 - 0.120
H-V	0.035 - 0.055
Q-T	0.30 - 0.40*
Ondes	
P	0.08 - 0.10
QRS	0.08 - 0.10

*Très dépendant du rythme cardiaque, auquel Q-T est inversement lié

TABLE 1.1 – Durée des ondes et des intervalles chez un cœur adulte normal (sain). Adapté de [30].

Séquence d'activation normale	Vitesse de conduction	Temps pour l'impulsion de traverser la structure (s)	Fréquence de la décharge du pacemaker (min^{-1})
Nœud SA	<0.01	~0.15	60-100
↓ Myocarde atrial	1.0 – 1.2		Aucune
↓ Nœud AV	0.02 – 0.05	~0.08	Plus rapide dans les fibres inférieures: 40 - 55
↓ Bundle AV	1.2 – 2.0		
↓ Branches faisceau	2.0 – 4.0		25 - 40
↓ Réseau de Purkinje			
↓ Myocarde ventriculaire	0.3 – 1.0	~0.08	Aucune

TABLE 1.2 – Délais pour une séquence d'activation cardiaque normale. Adapté de [30].

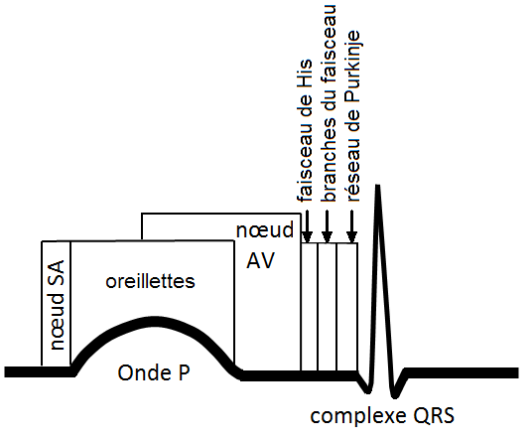

FIGURE 1.10 – Les régions dépolarisées par l'onde d'activation commençant au nœud SA sont indiquées ici par une série de blocs superposés aux déflexions de l'ECG. La dépolarisation de plusieurs structures très importantes ne génère pas de différence de potentiels suffisamment grandes pour être enregistrées à la surface du corps. [30]

met de diagnostiquer certains troubles du rythme, de déduire la présence de réentrées d'activités ou bien de blocs de conduction. L'étude des amplitudes peut donner une idée de la puissance contractile du cœur. Un gros cœur, puissant, génère des différences de potentiels avec une plus forte amplitude, cependant, même dans ce cas, certaines activités resteront indétectables (voir figure 1.10). Il est à noter que l'analyse de l'amplitude des signaux d'ECG est à utiliser avec prudence puisqu'elle dépend de nombreux facteurs comme par exemple la disposition des électrodes d'acquisition (les dérivations) ou bien l'existence de pathologies chez le patient (ex : pneumopathie générant une forte impédance). Ne pas oublier qu'il s'agit avant tout d'un enregistrement de l'activité électrique, les déductions sur le comportement mécanique sont trop indirectes pour avoir une valeur pratique.

1.3.1.2 L'ECG et la FA

Dans le traitement pour la fibrillation auriculaire, l'ECG représente un outil important. Il est, le plus souvent le premier moyen de détection de la fibrillation. La réflexion en surface des évènements pathologiques qui se produisent dans l'atrium font de l'ECG un outil utile dans l'étude de la FA. Parmi les avantages offerts par l'ECG, on peut citer la non-invasivité de la méthode, ainsi que la possibilité depuis ces dernières années de réaliser des enregistrements de longue durée à l'aide de dispositifs portables (Holter). Ces outils sont particulièrement utiles pour débusquer des fibrillations auriculaires [79] de types paroxystiques où les crises ne surviennent que rarement lors des consultations. Il apporte enfin l'avantage d'une vision globale de l'activité électrique cardiaque ce qui peut être utile pour évaluer l'impact d'une FA sur l'activité ventriculaire [80]. Des informations déterminantes dans la compréhension des mécanismes initiateurs peuvent être obtenues de l'étude de l'ECG, concernant par exemple la période réfractaire [58], l'harmonie autonome [81], les effets des drogues [82] et les interactions [83]. On peut également mesurer grâce à l'ECG la réponse à un traitement de type pharmaceutique ou chirurgical. Certaines études utilisent l'ECG pour prédire l'issu d'un traitement, la probabilité de terminaison ou de persistance de la FA suivant les patients.

1.3.1.3 Les caractéristiques de l'ECG de fibrillation auriculaire

Des particularités propres à la fibrillation auriculaire sont notables sur le tracé ECG d'un sujet atteint de FA. Ce type d'ECG est caractérisé par une activité atriale rapide et irrégulière au niveau temporel et morphologique. Les ondes P qui représentent l'activité atriale sont alors absentes et remplacées par une ligne de base instable, oscillante, de faible amplitude. Ces oscillations dues à la fibrillation sont appelées ondes f. La forme, l'amplitude et la régularité de ces ondes f varient d'un patient à l'autre, un exemple est donné figure 1.11. Dans certains cas les motifs de l'activité auriculaire semblent similaires à une activité de type Flutter, quasiment régulier avec des ondes f de grande amplitude. Dans d'autres cas ces ondes sont moins régulières, les amplitudes sont faibles ; parfois plusieurs types d'ondes f sont observées sur le même ECG [80]. Les rythmes détectés à partir de l'ECG varient, pour la fibrillation auriculaire, de 240 à 540 activations par minute (bmp) [84] avec

une moyenne à 350 bpm. Il peut y avoir un recouvrement fréquentiel entre la FA et le flutter, distinguer les deux pathologies est cependant important puisque cela conduit à des traitements différents. Lors de la FA, l'intervalle R-R qui correspond au rythme ventriculaire, est généralement irrégulier. Cette particularité ne constitue toutefois pas un critère suffisant pour diagnostiquer une FA, d'autres troubles de la conduction entrainent des modifications de l'intervalle R-R. De plus la fibrillation auriculaire peut exister sans modification apparente du rythme ventriculaire, par exemple en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire [85]. La variabilité de la réponse ventriculaire peut être utilisée dans la détection de la FA, ce critère n'est cependant ni sensible, ni spécifique à 100% pour la FA. L'étude de l'ECG est alors focalisée sur les ondes f enregistrées. La présence sur le même enregistrement des ondes ventriculaires de forte amplitude complique le travail d'isolation des ondes f et nécessite des méthodes d'isolation ou de suppression du complexe QRST [86, 87]. Une fois l'ECG débarrassé des complexes QRST, les ondes f sont analysées en amplitude et en fréquence [84] pour déterminer notamment le rythme d'activation atriale ou certains motifs répétés.

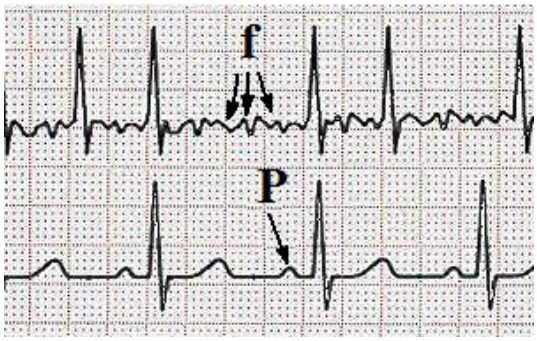

FIGURE 1.11 – ECG de FA avec ondes f et ECG sain avec ondes P, adapté de [78].

1.3.1.4 Caractéristiques des ondes f

L'étude de ces ondes directement sur l'ECG ou sur un ECG résiduel (débarrassé des complexes QRST) consiste à les classer suivant un seuil d'amplitude [80]. En dessous de 50 μV, les ondes sont considérées comme *convenables*, au-dessus de ce seuil les ondes sont dites *critiques* ou *rudes*. Une autre classe au-delà de 0.25 mV d'amplitude est appelée *très rude* ou *ligne droite*, non distinguable de la ligne de base [88, 89]. L'étude de Xi et al. [90] montre que la stabilité de l'amplitude des ondes f est plutôt bonne dans le temps, la variabilité d'un patient à l'autre est en revanche substantielle. De nombreuses études ont proposé de faire le lien entre les ondes f et les maladies cardiaques. Ces études successives ont conduit à des résultats conflictuels par le passé si bien qu'il n'existe pas aujourd'hui de consensus concernant les liens entre l'amplitude des ondes f et l'étiologie d'une maladie cardiaque. Devant la faible sensibilité et spécificité de l'ECG dans le diagnostic de la FA et devant le manque de consensus sur l'étude de l'onde f pour caractériser la FA, l'utilisation des électrogrammes intracardiaques offre une source d'information plus précise.

1.3.2 Electrogrammes intracardiaques (EGM)

Lors de la procédure d'ablation de la fibrillation auriculaire, l'exploration de l'activité intracardiaque à l'aide d'un cathéter permet l'identification des zones de perturbations [30]. Les potentiels électriques peuvent également être enregistrés à l'aide de cathéters placés dans les cavités des oreillettes ou des ventricules, on obtient ainsi des tracés nommés électrogrammes. Le principe de la mesure est proche de celui employé par l'ECG, il s'agit d'une mesure des champs de potentiels de surface. La surface en question est cette fois la paroi interne du muscle cardiaque, l'endocarde. La précision spatiale obtenue par cette technique d'acquisition permet l'identification de troubles indiscernables à l'ECG, comme la recherche d'un bloc de conduction mais aussi la présence de réentrées d'activités ou de foyer ectopiques. Les signaux mesurés par le cathéter proviennent de la surface du tissu cardiaque, il s'agit des variations de potentiels externes aux cellules qui constituent le myocarde. L'utilisation du cathéter permet l'exploration précise des zones suspectées d'accueillir les mécanismes de maintien de la FA. Plusieurs études ont mis en avant la probabilité accrue pour certaines zones des oreillettes d'héberger des foyers d'arythmie [12, 91, 92]. C'est le cas en particulier des veines pulmonaires. Ces dernières sont majoritairement responsables des causes de fibrillation auriculaire et c'est autour de leur ostium que l'on relève le plus de potentiels fractionnés. La mesure de potentiels intracardiaques a de nombreux avantages. L'utilisation d'un cathéter fournit une bonne précision spatiale, il est alors possible de cibler au mieux les zones à observer et de détecter plus facilement les foyers d'arythmie. Cette technique permet de discriminer certaines pathologies indiscernables avec un ECG. Il y a toutefois quelques inconvénients à cette technique. La mise en place du dispositif est très technique et très invasive, l'insertion des sondes par voie veineuse se fait au bloc opératoire sous monitoring permanent. La mesure des potentiels dans l'oreillette gauche est particulièrement délicate puisqu'elle nécessite une ponction du mur transeptal comme illustré figure 1.12. Un autre inconvénient est que le cathéter a une influence sur l'activité mesurée. Le contact métallique des électrodes à la surface du muscle peut conduire des potentiels d'un bout à l'autre de l'électrode et induire une modification locale des champs de potentiel. Un autre impact de la mesure au cathéter est la pression mécanique exercée sur le substrat. Les cathéters les plus récents offrent une mesure de cette pression, indispensable au maintien d'un bon contact et d'une bonne conduction électrique. Malheureusement cette pression peut déclencher des activations car elle joue sur des canaux ioniques des cardiomyocytes sensibles à l'étirement (canaux stretch). L'objectivité des signaux mesurés est donc perturbée par le contact du cathéter. Un dernier inconvénient est qu'il faut tenir compte de la présence de certains composants du système nodal lors des acquisitions. A titre d'exemple, si l'électrode bipolaire d'un cathéter est placée dans l'oreillette droite, adjacente à la valve tricuspide de sorte que les deux électrodes se trouvent de part et d'autre du faisceau AV, l'électrogramme intracardiaque résultant, ou l'électrogramme du faisceau de His, n'enregistre pas seulement la propagation de l'onde de dépolarisation dans les oreillettes et les ventricules mais également le passage de l'onde de dépolarisation dans le faisceau de His. De même, la proximité des

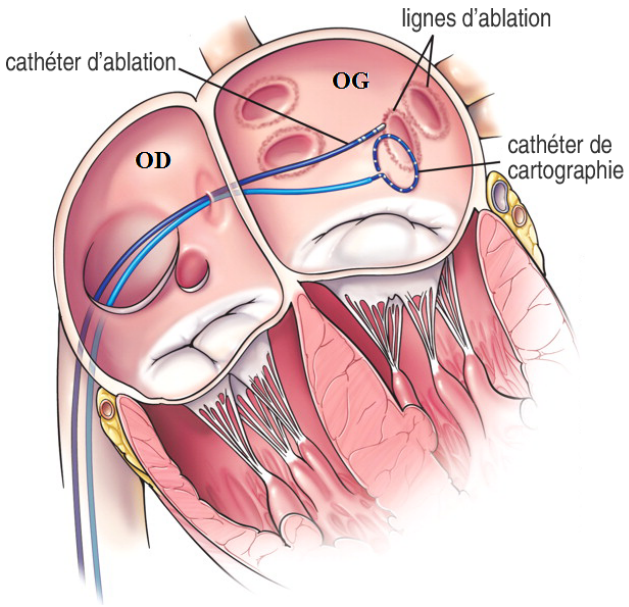

FIGURE 1.12 – Deux cathéters intracardiaques lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence. Un cathéter de cartographie placé à l'ostium d'une veine pulmonaire et un cathéter d'ablation permettant de créer des lésions cicatricielles pour isoler ou détruire les zones arythmogènes. OD= oreillette droite, OG= oreillette gauche. Adapté de [93].

ventricules lors de l'exploration des oreillettes peut avoir un impact sur la mesure.

- Aspect des électrogrammes intracardiaques

Les électrogrammes intracardiaques offrent une transcription graphique d'une activité ponctuelle de l'atrium comme illustré figure 1.13. La représentation peut être directement interprétable en termes de déplacement d'ondes de dépolarisation. Les électrogrammes acquis sont unipolaires ou bipolaires. Toutefois pour des motifs de suppression du bruit, la majorité des ablations par radiofréquence font appel à des relevés d'électrogrammes bipolaires.

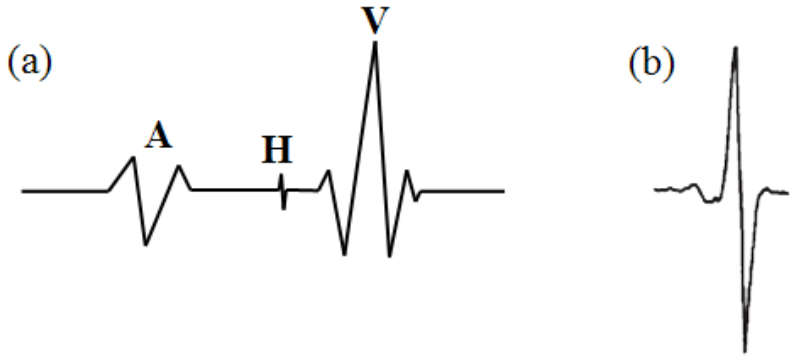

FIGURE 1.13 – a) Electrogramme intracardiaque normal (les lettres représentent les activations de A :oreillette, H :His, V : ventricule), acquis au niveau du faisceau de His. b) potentiel intracardiaque unipolaire unique. [30] et [52].

Plusieurs types de cathéters sont utilisés pour la mesure des potentiels intracardiaques. Le type de

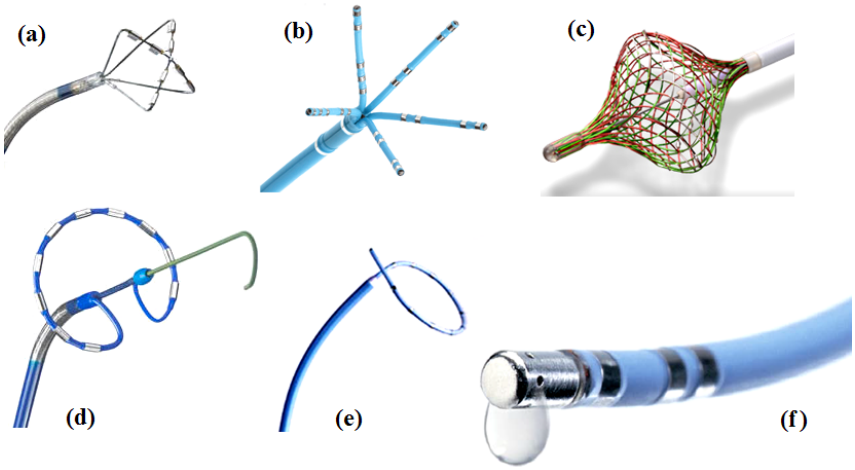

FIGURE 1.14 – Cathéters intracardiaques pour la cartographie et l'ablation. (a) Cathéter d'ablation (MAAC, Medtronic). (b) Cathéter de cartographie (PentaRay, Biosense Webster). (c) Cathéter d'ablation (Mesh ablator,Bard). (d) Cathéter pour l'ablation des veines pulmonaires (PVAC, Medtronic). (e) Cathéter de cartographie (Lasso, Biosense Webster) . (e) Cathéter d'ablation à pointe irriguée (Thermocool, Biosense Webster).

sonde utilisé dépend du besoin. Un cathéter MAP d'exploration permet l'investigation des régions difficiles d'accès à la recherche des foyers d'arythmie. Certains cathéters sont dédiés à des sites particuliers, c'est le cas notamment du Lasso (figure 1.14(e)) dont la forme circulaire permet l'acquisition des champs de potentiels à la périphérie des ostiums des veines pulmoniares. D'autres sont spécialisés dans la cartographie des activations comme le Pentaray (figure 1.14(b)) ou le Mesh Ablator (figure 1.14(c)). Des exemples de cathéters actuellement utilisés lors des procédures sont présentés figure 1.14, ils permettent l'acquisition des potentiels extracellulaires et/ou l'ablation du substrat arythmogène.

La lecture et l'interprétation des EGM intra-auriculaires exigent une expertise et la connaissance des mécanismes d'activation ioniques des cellules myocardiques ainsi que des conditions d'acquisition. C'est le temps et l'expérience qui donnent au praticien la faculté de comprendre les phénomènes à l'origine des signaux qu'il mesure lors d'une intervention d'ablation par radiofréquence.

1.3.3 Séquence d'activation

La séquence d'activation correspond à l'ordre d'apparition des motifs ou évènements dans un signal [94], elle permet de détecter des chemins de conduction anormaux. Dans la fenêtre de visualisation du programme CARTO, l'affichage synchrone des différents électrogrammes permet d'interpréter la séquence d'activation des zones monitorées. Les premiers canaux intracardiaques sont généralement ceux de l'atrium droit puisque c'est là que le signal est perçu en premier lorsque le patient est en rythme sinusal normal. Sous les canaux atriaux se trouvent les enregistrements du faisceau de His, suivi par le sinus coronaire et enfin les signaux du ventricule droit. Les tracés proximaux

sont placés sur les distaux. Cette configuration permet de visualiser la progression naturelle des signaux atriaux et ventriculaires pour un rythme sinusal normal. La figure 1.15 montre trois dérivations

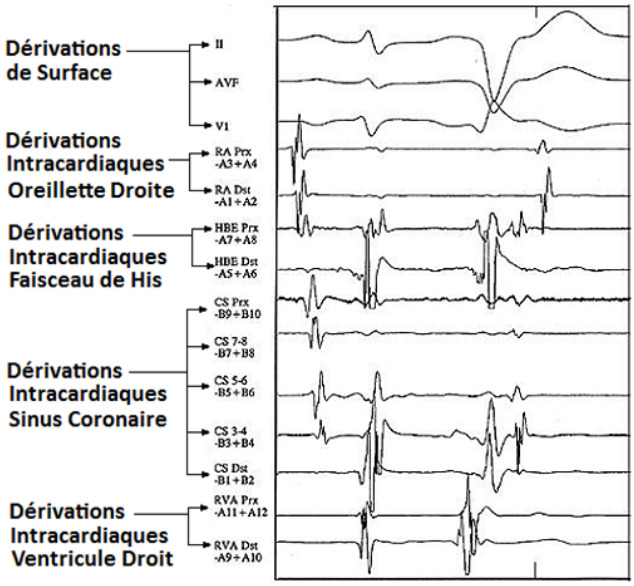

FIGURE 1.15 – Exemple de la représentation des dérivations lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence. Les dérivations intracardiaques et extra-thoraciques sont affichées de manière synchrone pour permettre de comprendre les séquences d'activations pathologiques [94].

de surface (leads II, AVF et V1) et neuf dérivations intracardiaques. Les dérivations intracardiaques sont : Atrium Droit proximal (RA Prx), Atrium Droit Distal (RA Dst), Electrogramme Proximal du Faisceau de His (HBE Prx), et Distal (HBE DST), le Sinus Coronaire Proximal (CS Prx), les dérivations intermédiaires du SC (CS 7-8, CS 5-6, CS 3-4), et Distale (CS DST), l'Apex Ventriculaire Proximal (RVA Prx) et Distal (RVA DST). Les électrodes du cathéter se comptent à partir des valeurs distales (1-2), les valeurs proximales étant les chiffres supérieurs. Le cathéter du SC est un décapolaire, la labellisation est inverse puisque CS Prx utilise les labels 9-10 et CS DST utilise les labels 1-2. Entre les pôles proximaux et distaux, les canaux intermédiaires utilisent les labels 3-4, 5-6, 7-8. Il faut tenir compte des sites d'ancrage des sondes pour interpréter les signaux, certains évènements synchrones apparaissent décalés sur les tracés à cause des distances qui séparent les électrodes de la source d'activation. C'est le cas notamment pour les dérivations de surface, l'onde P peut par exemple apparaitre retardée par rapport à une onde A (onde de l'oreillette) mesurée à l'aide d'un cathéter intracardiaque, ce délai étant justifié par la distance parcourue par l'onde jusqu'à la surface du corps. Un comportement pathologique est détecté lorsque la séquence d'activation ne suit pas la bonne chronologie. Les fréquences d'activation sont aussi très importantes, en dessous de 40 battements/minute le cœur est dit en bradycardie, au dessus de 100 battements/minute, on parle de tachycardie.

La figure 1.16 montre une activité ventriculaire anormale avec un rythme très élevé (I, aVF, V1 et V4), témoignant d'une stimulation permanente du NAV. Les tracés des électrodes du Lasso et surtout

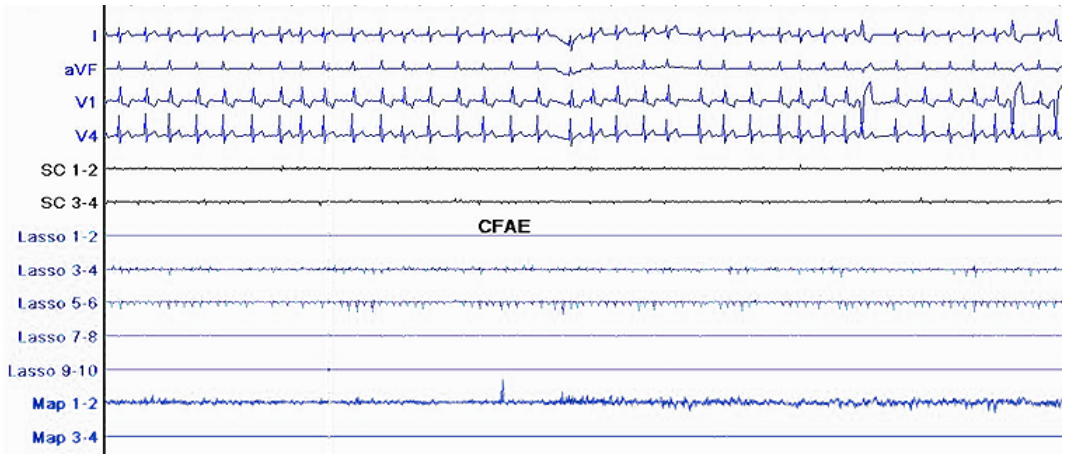

FIGURE 1.16 – Copie d'écran de visualisation du logiciel carto. Quatre dérivations d'ECG de surface (I, aVF, V1 et V4), un cathéter dans le sinus coronaire (SC1-2 & 3-4), un cathéter lasso au niveau de l'ostium d'une veine pulmonaire (Lasso 1-2 à 9-10), un cathéter d'exploration (MAP 1-2 & 3-4).

du cathéter d'exploration révèlent une activité arythmique soutenue (Map 1-2). Il est probable ici que le cathéter d'exploration soit proche de la source (ou d'une des sources) d'arythmie à l'origine de la fibrillation.

1.3.4 Electrogrammes Auriculaires Complexes fractionnés (EACF)

Des signaux spécifiques à l'activité arythmique des oreillettes ont été identifiés comme étant fortement impliqués dans le maintien de la fibrillation auriculaire [12]. Ces signaux sont à l'origine d'une nouvelle stratégie dans le traitement de la FA qui consiste à ablater les zones qui présentent des signaux fractionnés [14]. Parmi les pionniers dans l'ablation de la FA guidée par les signaux EACF, Nademanée présente des études dont les résultats démontrent l'efficacité de cette méthode [12]. Les critères de base qui définissent ces signaux sont des électrogrammes avec soit des potentiels fractionnés soit une longueur de cycle inférieure ou égale à 120 ms. Les définitions qui limitent ces signaux laissent une part importante à l'interprétation du praticien et d'autres définitions existent dans la littérature qui élargissent la quantité de signaux possibles. Les études s'appuyant sur l'ablation des EACF présentent des résultats disparates, les spécialistes sont parfois en désaccord sur la nature des EACF. De plus, le nombre de paramètres qui entrent en jeux dans la formation d'EACF est très important. Ce paragraphe traite des EACF, et plus généralement des Electrogrammes Fractionnés (EF), de leur définition, de leur apparition et de leur appréhension dans le milieu clinique.

1.3.4.1 EACF, les définitions de la littérature

En 1959, le Dr Moe décrit dans les oreillettes en fibrillation, la présence d'une activité électrique formée d'ondes multiples [42]. La notion de potentiels fractionnés a été introduite par Konings en 1997 [15], il les définit comme des potentiels présentant au moins deux déflexions sur 50 ms, comme

présenté figure 1.17. Le terme EACF a été employé pour la première fois par Nadémanée [12], il

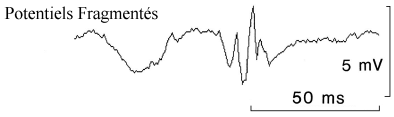

FIGURE 1.17 – Potentiels fractionnés unipolaires selon Konings [15].

les définit comme "*des potentiels présentant au moins deux déflexions et/ou des perturbations sur la ligne de base avec des déflexions continues sur une période de dix secondes ou une longueur de cycle inférieure ou égale à 120 ms moyennée sur une période de dix secondes*". Un exemple de signal satisfaisant cette définition est donné figure 1.18.

Une autre définition est proposée par Rostock et Haïssaguerre ainsi que l'introduction du terme

FIGURE 1.18 – Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Nadémanée. Longueurs de cycles inférieures à 120 ms [12].

EACFmax pour *un signal présentant un potentiel avec des défelexions multiples (au moins trois déflexions) et/ou des potentiels de type activité électrique continue sans ligne isoélectrique. Le terme EACFmax désigne les potentiels ayant la plus grande durée de potentiel fractionné sur une fenêtre d'observation d'une minute* [95]. Un exemple de ce type de signal est présenté figure 1.19.

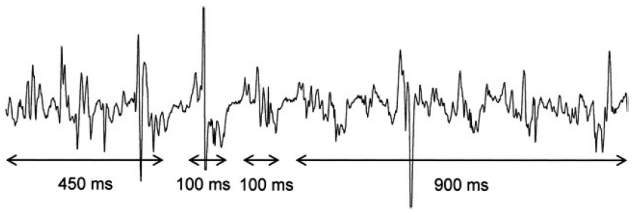

FIGURE 1.19 – Electrogramme auriculaire complexe fractionné selon Haïssaguerre [96].

En dépit des types de EACF existant, le plus souvent les praticiens ciblent les EACF peu voltés et continus. Les signaux EACF sont représentatifs de l'activité qui se produit au niveau du substrat atrial. De nombreux scénarios peuvent être à l'origine de signaux fractionnés, il s'agit pour chaque électrogramme de l'aperçu d'une activité ponctuelle au niveau spatial comme temporel. Les EACF témoignent d'une activité anormale au sein des oreillettes même s'ils n'offrent qu'une vision très partielle et déformée des mécanismes à l'œuvre. Afin de pouvoir reconnaitre les phénomènes d'activation à l'origine des signaux de EACF, il est important d'identifier les conditions d'apparition de ces signaux, au niveau du substrat. On peut remarquer, figure 1.20, la diversité des signaux qui

FIGURE 1.20 – Exemples de signaux EACF.

répondent aux définitions de la littérature.

1.3.4.2 Conditions d'apparition des électrogrammes fractionnés

Durrer et Al. [97] furent les premiers à décrire la présence d'électrogrammes fractionnés chez l'homme, acquis à l'aide d'électrodes unipolaires et bipolaires sur un cœur ayant subi un infarctus du myocarde chronique. Ils associèrent alors le fractionnement des électrogrammes aux perturbations causées par la zone infarctée dans la propagation des ondes d'activation. Dans des cœurs guéris d'un infarctus, il a été montré l'existence d'une *activité électrique continue* locale, comparable à des réentrées d'activités ou à une arythmie. Ces observations ont construit les hypothèses associant fractionnement, une certaine hétérogénéité du substrat et une perturbation de la conduction. D'autres études in-vivo ont spécifiquement associé les électrogrammes fractionnés avec les zones infarctées dans des ventricules, le mouvement est alors plus faible que dans un myocarde sain. D'autre études sur préparations perfusées et superfusées ont confirmées que l'occurrence de tels signaux est spécifiquement corrélé à la structure et à l'activité sous-jacente des tissus, écartant les hypothèses associant les fragmentations dues à des artéfacts induits par le mouvement des électrodes d'acquisition. Spach et al. [98] ont originalement émis deux hypothèses concernant l'apparition des électrogrammes fractionnés. Ils pourraient résulter de potentiels avec des pics d'excitation multiphasique ou bien être la conséquence d'une somme de potentiels en provenance de faisceaux de myocytes activés de manière asynchrone. La première hypothèse a cependant été invalidée par une étude postérieure de Gardner et al. [99]. Cette dernière a montré que même dans des zones à électrogrammes fortement fractionnés, les potentiels intracellulaires n'affichent que des pics d'excitation unique, comme illustré figure 1.21.

Le lien entre le nombre de déflexions dans un signal et le nombre de faisceaux de muscles inactifs est établi mais pas quantifiable. Cela s'explique par le fait que l'isolation des fibres infarctées ou des zones fibreuses entre les faisceaux musculaires sains n'est pas totale, des connexions transverses persistent et conduisent à une propagation irrégulière, à l'apparition de motifs de conduction en zigzag. Des travaux de Spach et Al. [100] étudient les électrogrammes hautement fractionnés dans la

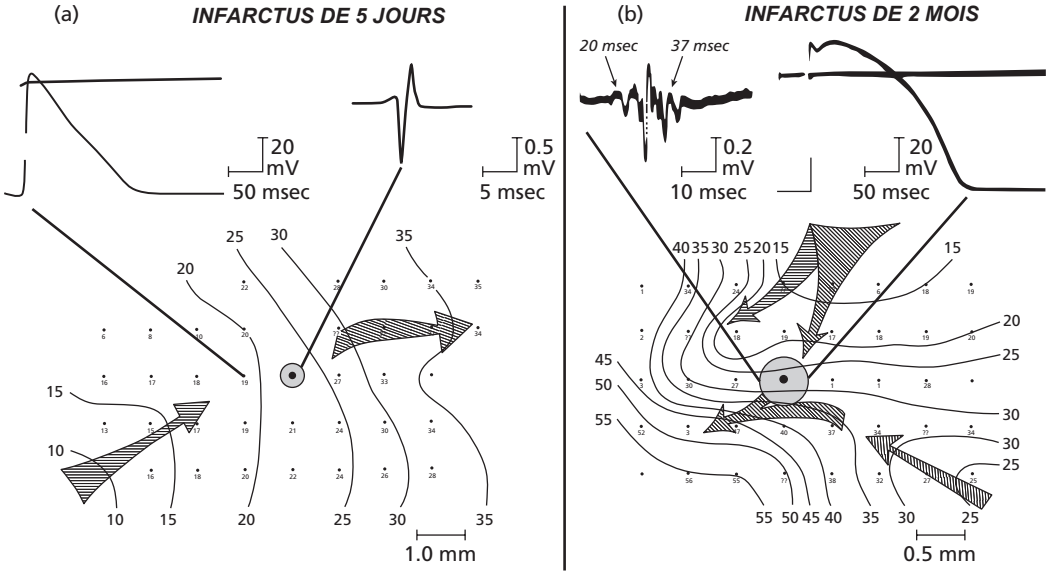

FIGURE 1.21 – Relation entre un électrogramme bipolaire faiblement espacé et des potentiels d'action intracellulaires. (a) Dans un infarctus vieux de cinq jours, la conduction reste homogène. Les électrogrammes extracellulaires (espacement du dipôle 0.5mm), ont montré des déflexions uniques et les potentiels d'action intracellulaires ont une seule déflexion positive rapide et une durée de potentiel d'action réduite. (b) Dans un infarctus guéri depuis deux mois, les courbes isochrones montrent que des régions de conduction lente se sont développées. Dans de telles régions, les électrogrammes bipolaires ont montré des déflexions multiples avec une durée totale de l'électrogramme complexe en augmentation. Cependant les potentiels d'action enregistrés sur le même site continuent de montrer une déflexion positive rapide unique et un schéma temporel de repolarisation normal. Donc, le fractionnement dans les électrogrammes bipolaires faiblement espacés peut survenir en l'absence d'anormalité cellulaire [99].

trabecule atriale. A travers une reconstruction numérique de l'arrangement complexe de cette fibre, ils expliquent l'apparition de signaux fractionnés. Cette étude indique que le plus souvent, la corrélation entre l'allure du signal et la structure du tissu sous-jacent n'est pas possible. Cependant, ils montrent bien que le fractionnement est le résultat d'activations dissociées entre des fibres de myocytes perçues par une seule électrode. Le mode d'acquisition a donc un rôle majeur dans le fractionnement des électrogrammes. La propagation des ondes d'activation dans le myocarde est plus rapide dans le sens des fibres (direction longitudinale) que dans la direction transversale. La conduction est moins bonne dans la direction transverse aux fibres myocardiques, le front de propagation doit traverser, à distance équivalente, davantage de frontières et d'obstacles (zone inter-cellulaire, collagène). De plus les jonctions gap sont moins nombreuses sur les côtés des cardiomyocytes qu'à leurs extrémités, entrainant une résistance supérieure [101]. Chez le sujet âgé, les jonctions gap sont davantage localisées aux extrémités des cellules, cela réduit les capacités de propagation transverse et augmente l'anisotropie [102–104]. Les cardiomyocytes sont organisés en faisceaux, séparés par un tissu fibreux *périmysial*. Les brins de cardyomyocytes peuvent également être séparés par un tissu fibreux de type *endomysial*. L'existence de cardiopathie provoque souvent un remodelage structu-

rel avec une fibrose. Cette fibrose augmente l'isolation électrique au niveau des fibres transverses. L'étude d'un substrat ayant subi un infarctus guéri a mis en évidence la présence de brins de cardiomyocytes actifs, séparés par de la fibrose [99]. La fibrose est la conséquence de plusieurs pathologies comme les cardiomyopathies ventriculaires [105] ou chez l'animal, dans les oreillettes suite à une dilatation atriale [106, 107]. Pour ces pathologies, la fibrose entre les faisceaux de myocytes a été observée en augmentation. Au niveau des oreillettes, on observe également une augmentation du septa collagineux lors du vieillissement normal. [100, 104]. Les travaux de Spach ont montré que l'anisotropie non-uniforme au niveau des connexions intercellulaires entraîne une conduction discontinue à l'échelle microscopique. Il est possible, dans ces conditions que la conduction longitudinale reste rapide alors que la conduction transverse présente des délais dans l'activation des faisceaux ou brins de myocytes adjacents [108]. Les délais provoqués par un faible couplage électrique augmentent la dépendance de la propagation aux courants calcium lents plutôt qu'aux courants sodium rapides [109, 110]. Le recouvrement incomplet des canaux sodium et calcium accentue les discontinuités dans la conduction pour les petites longueurs d'ondes [109]. Le faible couplage entre les myocytes entraîne une conduction discontinue, elle-même à la base de l'activation dissociée observable lors de la FA et reflétée par les électrogrammes fractionnés. Le fractionnement des électrogrammes reflète à la fois la structure du tissu au voisinage de l'électrode d'acquisition et la mesure dans laquelle cette structure est dévoilée par la façon dont les ondes d'activation se propagent dans cette région. On en déduit deux conditions au fractionnement d'un électrogramme :
1/ La présence de fibres de myocytes proches des électrodes d'enregistrement et faiblement couplées électriquement, rendant l'activation possible à des instants distinctement différents.
2/ Les fronts d'activation entrant dans la zone couverte par les électrodes qui entraînent une activation asynchrone de ces fibres.

1.3.4.3 Motifs d'activation

Dans l'étude de Konings [15], les Electrogrammes Fractionnés (EF) en provenance de l'oreillette droite ont été enregistrés durant une FA induite avec une grille d'électrodes de haute densité au niveau de la paroie atriale. Le fractionnement des électrogrammes a été principalement observé dans les zones de conduction lente, au niveau des lignes de blocs de conduction, autour de points de pivots, et à la rencontre de deux fronts d'ondes. La figure 1.22, tirée de cette étude, présente quatre conditions principales d'apparition des motifs propres aux signaux fractionnés. Sur la figure 1.22, on peut voir en (a), quatre fronts d'onde (flèches) se percuter au niveau des lignes en pointillées. Des EF avec potentiels de type *double courts* ont été enregistrés au niveau des sites de collision. En (b), des potentiels *double longs* ont été enregistrés le long d'une ligne de bloc de conduction fonction-nelle (ligne noire large). En (c) et en (d), des EF complexes ont été enregistrés au niveau de points de pivots (flèches incurvées) et dans les régions de conduction lentes. Parmi les motifs d'activation relevés, les *doubles courts* sont typiques des collisions entre ondes de fibrillations (figure 1.22(a)), alors que les *doubles longs* sont associés aux lignes de blocs (figure 1.22(b)). Ces types particuliers

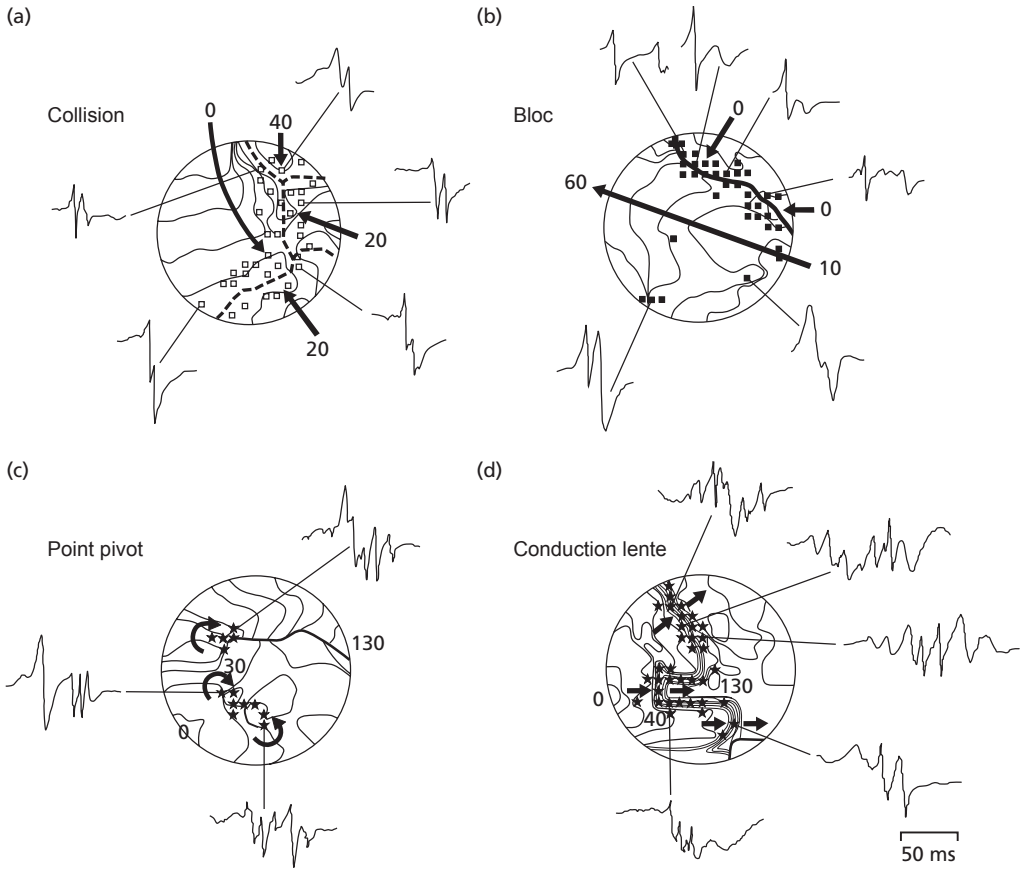

FIGURE 1.22 – Collision d'ondes et bloc de conduction, évolution spatiale des potentiels sur le substrat. a) Collision d'ondes, b) Bloc de conduction, c) Pivot, d) Conduction lente. Tirée de [15].

d'activation et ces éléments structurels ne causent cependant pas un fractionnement systématique des électrogrammes.

La version la plus simple d'un potentiel fractionné est le *potentiel double* qui contient deux déflexions. La version la plus complexe de l'électrogramme fractionné est l'activité électrique continue pour toute la durée du cycle où l'on ne peut distinguer de motifs ; des exemples sont donnés figure 1.23.

La figure 1.23 reprend les types de motifs introduits par Konings. Ils sont extraits d'électrogrammes unipolaires atriaux. La rencontre de la structure du substrat et d'une onde d'activation conduit à l'acquisition par une électrode d'une signature unique. L'apparition de motifs, leur morphologie et leur régularité renseignent sur la structure sous-jacente, sur la fréquence et sur le type d'onde qui parcourt la région [52]. Un électrogramme unipolaire non fractionné comporte une seule déflexion négative avec un taux de croissance négatif maximal (dV/dt) au point temporel local de l'activation. De manière contrastée, un électrogramme fractionné est composé d'une multitude de déflexions négatives au cours d'un cycle. Les motifs sont rassemblés (figure 1.23) sous les termes qui les décrivent

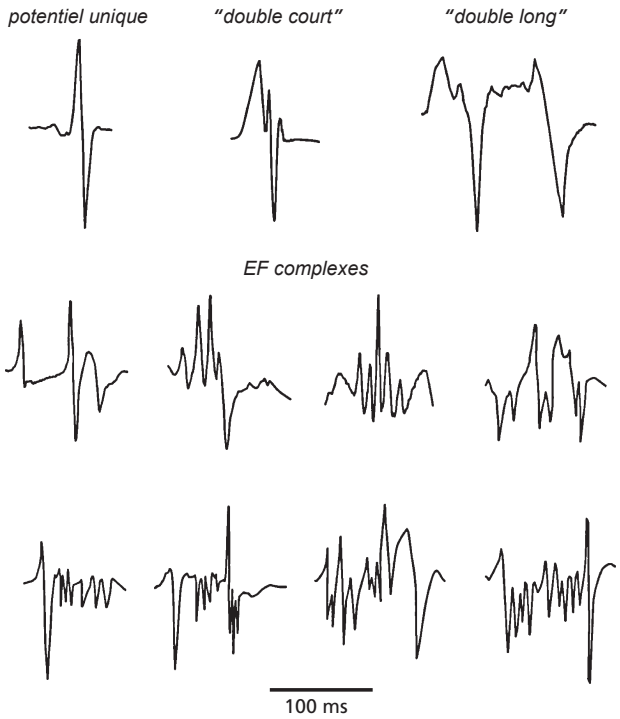

FIGURE 1.23 – Morphologie des électrogrammes unipolaires fractionnés enregistrés durant la fibrillation auriculaire chez des patients atteints de FA chronique. Un électrogramme normal est caractérisé par une seule déflexion franche. Une *double courte* affiche une déflexion biphasique alors qu'une *double longue* affiche deux déflexions séparées. Les électrogrammes complexes fractionnés ont un nombre variable de déflexions dans une longueur de cycle. [52]

(*double potentiels courts*, *double potentiels longs* et *EF complexes*). Lors de la FA, on note un plus grand nombre de *double longs* et de *EF complexes* que lors du rythme sinusal. Ces deux types de motifs présentent une incidence supérieure à d'autres cycles, de longueur plus courte lors des FA plus complexes. Certains motifs comme les *doubles courts* ne sont pas forcément plus nombreux lors de la FA. Dans cette même étude de Konings, on apprend que le pourcentage des électrogrammes fractionnés est supérieur dans le cas d'un cœur en fibrillation, il atteint 23%, contre 7% lors du rythme sinusal. Dans le cas d'une FA chronique avec une pathologie sous-jacente, on constate un remodelage structurel des oreillettes. Les séparations fibreuses transverses augmentent et réduisent les connexions latérales intercellulaires augmentant ainsi la fréquence des EF. Cette surstimulation modifie la réponse des cellules et abaisse leur seuil d'activation, on assiste alors à un remodelage électrophysiologique. Les activations dissociées sont plus nombreuses dans la fibrillation persistante que dans la paroxystique et génèrent des motifs complexes [111]. On observe également que le degré de fractionnement d'un électrogramme dans la paroi des oreillettes droite et gauche est supérieur dans la FA chronique par rapport à une FA induite [112].

Relation entre le fractionnement d'électrogrammes et les motifs d'activation

L'utilisation de la cartographie haute densité a permis de lier les motifs des électrogrammes fraction-

nés à certains types d'activation et à certaines structures. La ligne de bloc est l'exemple le plus simple pour étudier les liens entre structure, activation et motifs d'électrogrammes. Bakker et al. [113] ont créé des barrières anatomiques sur des muscles de cœurs de chien en faisant une incision parallèle à l'orientation de la fibre principale. Lors d'une stimulation lente, (perpendiculaire à l'orientation de la fibre principale) les électrogrammes ont révélé des motifs avec double déflexions. Ces déflexions correspondent aux instants d'activation de part et d'autre de la ligne de bloc (voir figure 1.24). Pour un petit nombre d'incisions ne créant pas pour autant un bloc de conduction, des électrogrammes fractionnés ont également été enregistrés localement. Les petites incisions ne présentent pas un obstacle suffisant pour modifier la propagation du front d'activation dans son ensemble, ils ont cependant entrainé un ralentissement local et une activation dissociée des fibres voisines. Une étude précédente a révélé que les lignes de blocs peuvent parfois propager un front d'onde [114]. Dans un cœur ayant subi un infarctus vieux de trois à cinq jours, des lignes de blocs fonctionnelles se sont développées figure 1.24(c). Etonnamment, le front d'activation a continué à se propager parallèlement à la ligne de blocs du côté distal, indiquant que, malgré un délai additionnel, l'impulsion se propage effectivement à travers la ligne de blocs (pseudo-blocs), plutôt qu'autour de celui-ci.

Cette conduction lente, discontinue et transverse entre les fibres partiellement séparées par du tissu

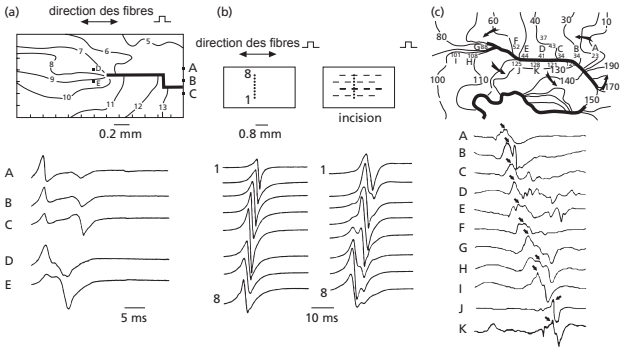

FIGURE 1.24 – Effets des blocs de conduction locaux sur le fractionnement des électrogrammes. (a) Dans le muscle papillaire canin, une longue incision parallèle à l'orientation des fibres fait tourner le front d'onde autour de la ligne bloc. Les électrogrammes bipolaires, (espacement 0.2mm) le long de cette ligne, montrent des potentiels doubles correspondant à l'activation de chaque côté de l'incision (A-C). Au niveau du point de pivot, des isochrones avec un potentiel double court (D) indique un bloc fonctionnel. (b) Le panneau de gauche représente la situation de contrôle, dans laquelle huit électrogrammes (nombres de 1 à 8) furent enregistrés le long de la ligne droite, perpendiculaire à l'orientation de la fibre. Le panneau de droite dépeint la préparation après qu'un nombre de petites incisions furent faites, ce qui a conduit à des électrogrammes fractionnés alors qu'aucune ligne de bloc n'était apparente dans le motif d'activation. (c) Dans l'épicarde ventriculaire du chien avec un infarctus du myocarde vieux de cinq jours ; une ligne de bloc fonctionnelle était présente durant un épisode induit de réentrée de tachycardie ventriculaire dans le sens antihoraire. Les électrogrammes (dipôles avec un espacement de 1 mm) enregistrés le long de cette ligne (A-K) ont montré un degré de fractionnement variable. A noter également, la propagation du front d'onde distale à la ligne de bloc, indiquant une conduction très lente à travers cette ligne. ((a,b) Adapté de [113] ; (c) adapté de [114].)

fibreux explique partiellement le fait que EF enregistrés pour le cas présenté figure 1.24(c) étaient

plus complexes que dans le cas de la lésion anatomique (figure 1.24(a)).

1.3.4.4 Distribution régionale des électrogrammes auriculaires fractionnés

L'étude anatomique et histologique des oreillettes révèle des propriétés anisotropiques inhérentes. C'est le cas notamment du crista terminalis, du Faisceau de Bachmann (FB), et de la région autour des veines pulmonaires (PVs) [115–117]. Ces hétérogénéités sont potentiellement source de fractionnement pour les ondes d'activation ; des exemples d'électrogrammes fractionnés ont été rapporté pour chacune de ces zones. Une étude sur la chèvre, a montré qu'après un mois de FA induite, la région autour du faisceau de Bachman affiche une incidence des électrogrammes fractionnés complexes de 23%, contre 5 à 6% dans les parois auriculaires [118]. Les propriétés de la conduction du Faisceau de Bachman (FB) dans les chèvres après 2,5 semaines de FA montrent un remodelage atrial électrique (raccourcissement de la période réfractaire) complet. Les changements structurels ne sont toutefois pas encore apparents. Les épisodes de FA induits électriquement ont permis de montrer des lignes prononcées de blocs de conduction transverse dans le FB comme illustré figure 1.25. La dissociation longitudinale du procédé d'activation engendre plusieurs ondes étroites qui se propagent de manière déphasée le long du grand axe du faisceau de Bachmann. Une analyse détaillée a montré que

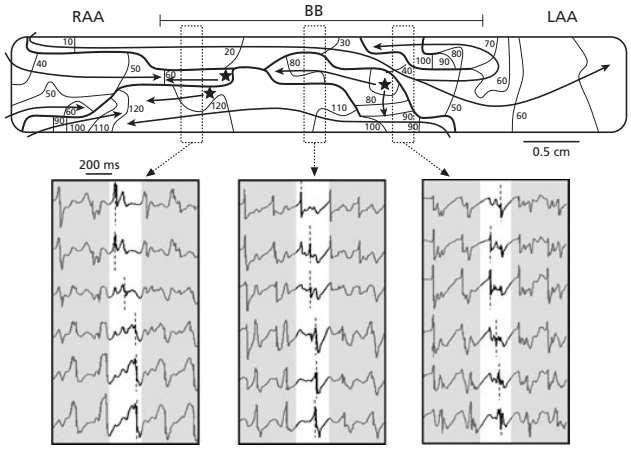

FIGURE 1.25 – Electrogrammes unipolaires fractionnés dans le faisceau de Bachmann (FB) après 2,5 semaines de FA chez la chèvre. Une grille rectangulaire d'électrodes unipolaires (distance inter-électrode : 1.4mm) a été insérée du côté postérieur au niveau de l'appendice atrial gauche (LAA) jusqu'au côté postérieur de l'appendice atrial droit (RAA), couvrant donc la totalité de l'aspect epicardique du FB. Dans le panneau supérieur, une carte d'activation durant un cycle de la FA est affichée. Cette zone a été activée par des ondes étroites se propageant en majorité le long de l'axe long du FB. Les étoiles indiquent les percées épicardiques. Les trois panneaux du bas affichent des signaux d'électrogrammes unipolaires pour trois lignes d'électrodes (cadres en pointillés dans le panneau supérieur) à angle droit par rapport au grand axe du FB. Le battement affiché dans cette carte est surligné et les points temporels de l'activation (plus fort dV/dt) sont indiqués par des lignes verticales en pointillés. Chacune des lignes d'électrodes est activée par les trois ondes étroites de fibrillation. Cette dissociation longitudinale apparente dans la carte d'activation est reflétée dans les EF. Extrait de [52].

les déflexions individuelles des EF étaient dues à une propagation désynchronisée d'ondes étroites

voisines. Les longues distances pendant lesquelles ces ondelettes restent dissociées indiquent que les connexions côte à côte entre ces faisceaux parallèles étaient plutôt clairsemées.

Les électrogrammes fractionnés sont souvent enregistrés dans la zone des veines pulmonaires. Cette région a été démontrée comme étant une source d'activité électrique rapide chez des patients atteints de FA paroxystique (voir par exemple [47]). En 1972, Spach et Al. [119] avaient déjà enregistré des électrogrammes unipolaires dans les veines pulmonaires de l'homme et du chien. Ils ont rapporté la présence de doubles impulsions, la première correspondant au myocarde atrial adjacent et la seconde au myocarde des veines pulmonaires locales. Plus tard, Hwang et Al. [120] ont observé des potentiels doubles dans les veines pulmonaires de patients avec une FA paroxystique. Ce fractionnement étaient expliqué par une conduction lente et/ou des blocs de conduction entre les manches des veines pulmonaires et le tissu atrial adjacent. Histologiquement, les délais dans les zones de conduction et les EF dans des veines pulmonaires canines normales étaient associés à des changements brutaux dans l'orientation des fibres [121]. Les caractéristiques des électrogrammes dans la zone des veines pulmonaires sont plus complexes chez les patients atteints de FA, mais une étude complète comparant la morphologie des électrogrammes des VP chez les patients avec ou sans FA paroxystique n'est pas encore disponible. Les EF n'ont pas seulement été observés dans les manches des veines pulmonaires, mais également dans la région entre les veines pulmonaires.

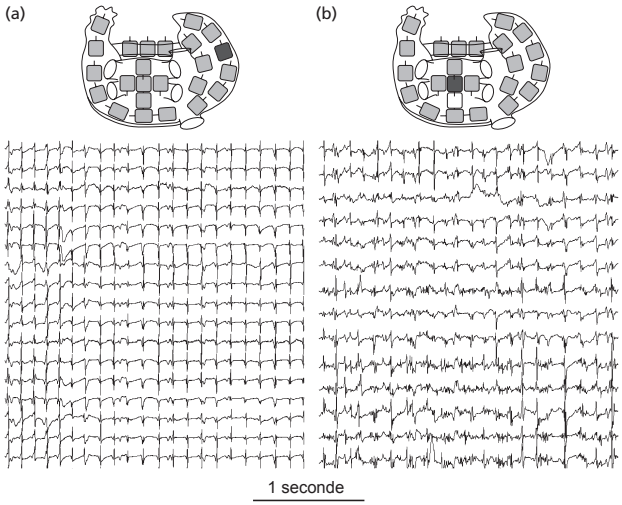

FIGURE 1.26 – Variation régionale du fractionnement dans des électrogrammes de fibrillation. Des électrogrammes unipolaires ont été enregistrés à l'aide d'une petite grille de mapping (64 électrodes sur $1cm^2$) chez un patient avec une FA chronique. Dans les représentations schématiques de l'oreillette, les carrés gris clair indiquent les emplacements des enregistrements. (a) Electrogrammes dans la paroi de l'oreillette droite ont montré une variabilité temporelle dans leur longueur de cycle et étaient de types polymorphes. Cependant, il y avait un haut degré de cohérence spatiale, menant à un faible degré de fractionnement des électrogrammes, principalement caractérisés par de courts potentiels doubles. (b) Dans la zone entre les veines pulmonaires, les électrogrammes ont montré un fort degré de fractionnement complexe. Tiré de [52].

La figure 1.26 donne un exemple de cartographie peropératoire [1] avec une petite grille épicardique

1. qui a lieu au cours de l'intervention chirurgicale.

de haute densité (64 électrodes, résolution spatiale 1.5 mm) chez un patient avec une FA chronique et une maladie de la valve mitrale. Comparée à l'oreillette droite, la zone entre les veines pulmonaires affiche des électrogrammes hautement fractionnées avec des périodes d'activité électrique continue. L'analyse des motifs d'activation dans cette zone relativement petite a révélé une multitude d'ondes étroites de fibrillation (pas montrés ici), indiquant que, comme dans le faisceau de Bachmann, la dissociation longitudinale des faisceaux de muscles était responsable du fractionnement.

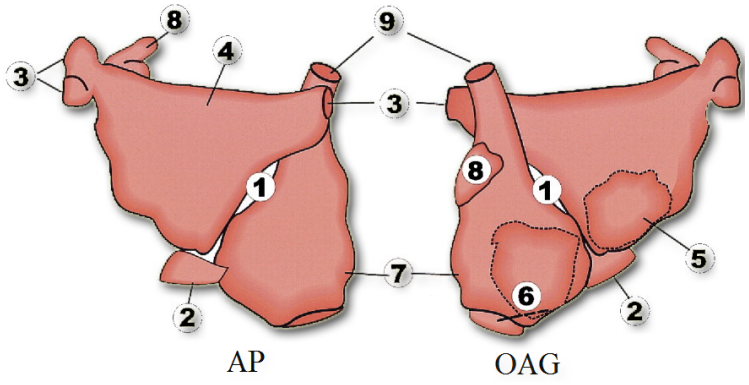

FIGURE 1.27 – Régions privilégiées pour la recherche des signaux EACF [12]. 1) Septum incluant le faisceau de Bachmann, 2) Anneau Mitral en postéro septal gauche et ostium du sinus coronaire, 3) Veines pulmonaires, 4) Toit de l'OG, 5) Anneau Mitral, 6) Isthme Cavo-tricuspidien, 7) Crista terminalis, 8) Auricules gauche et droit, 9) Jonction SVC et OD. PA : postéro-antérieur, OAG : Oblique antérieure gauche.

1.3.4.5 Applications pratiques de l'enregistrement des électrogrammes fractionnés

Parce que les EF se produisent dans des régions avec une conduction perturbée qui peuvent être des pivots dans le maintien des arythmies de réentrée, une idée attractive est d'utiliser les EF comme guides pour les stratégies d'ablation. Il a été établi en outre que certaines zones sont des sites privilégiés quant à la présence des EF, comme présenté à la figure 1.27. Si on s'éloigne de la problématique de la FA, on peut noter que Wiener et al. [122] ont montré que les EF peuvent être utilisés pour la résection chirurgicale directe d'une zone d'infarctus dans le cas d'une tachycardie ventriculaire post-ischémique réfractaire au traitement pharmaceutique. Cependant, cette approche n'a jamais été adoptée et a été supplantée par l'ablation au cathéter moins invasive. Les potentiels diastoliques fractionnés durant la tachycardie ventriculaire peuvent émerger de fibres myocardiques survivantes enchevêtrées dans du tissu cicatriciel qui peut former le chemin de conduction commun central d'un circuit de réentrée [123]. Cependant, parce que les potentiels diastoliques fractionnés peuvent aussi être enregistrés sur des sites bystanders [2] [124], un nombre de critères additionnels ou des cartographies d'activation détaillées sont nécessaires afin d'augmenter l'efficacité des stratégies d'ablation de la tachycardie ventriculaire guidées par les électrogrammes [125]. Dans un flutter typique, des potentiels doubles ou des EF plus complexes sont fréquemment observés. Les potentiels doubles sont principalement associés avec des lignes de bloc fonctionnelles ou des zones de conduc-

2. Bystander désigne un site dit "spectateur" dont l'ablation n'à pas d'effet sur la FA.

tion lente le long du crista terminalis avec des séquences d'activation de chaque côté [126, 127]. L'atrium inférieur droit est une autre région dans laquelle les EF ont été enregistrés durant le flutter atrial. Les études par cartographie ont révélé que cette zone contient une région de conduction lente entre l'anneau tricuspide et la veine cave inférieure [127, 128]. Comme cette zone est également la partie la plus étroite du circuit du flutter, l'ablation du flutter atrial peut être réalisée en créant une lésion linéaire entre ces deux structures anatomiques [129, 130]. Dans un flutter atypique chez des patients avec des maladies cardiaques congénitales, les EF peuvent surgir de fibres de myocardes au milieu d'un tissu cicatriciel formant une part critique du circuit de réentrée, mais la détermination de la séquence d'activation est une fois encore nécessaire pour déterminer la convenance de ces sites en tant que cibles pour l'ablation [131].

Durant la FA, la cartographie du fractionnement des électrogrammes peut permettre l'identification de régions avec des perturbations dans la conduction qui sont impliquées dans la perpétuation de la FA. Nadémanée et Al. ont étudié les EF chez des patients atteints de FA chronique et paroxystique et ont fréquemment localisé des EF complexes dans le septum inter-atrial, les veines pulmonaires et le toît de l'atrium gauche [12, 132]. Les auteurs ont défini les EF complexes comme des électrogrammes avec soit des potentiels fractionnés complexes, soit une longueur de cycle d'activation (120ms). L'ablation des zones avec des EF complexes répondant à cette définition a conduit à la restauration du rythme sinusal pour 91% des patients après un suivi d'un an.

Le concept qui vise à ablater le substrat local, siège des zones fractionnées représente une stratégie nouvelle dans le traitement de la FA. Un certain nombre de facteurs permettent de considérer avec intérêt cette nouvelle approche. Premièrement, les EF pourraient ne pas être spécifiques au patient de FA. Pour les patients sans précédent de FA, Centurion et Al. [133] ont reporté une forte incidence des EF, et qui augmentait avec l'âge. Konings et al. [15] ont également montré que chez les patients atteints d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White, l'occurrence des EF n'était pas liée à une histoire documentée de la FA. Quelles que soient leurs spécificités, les sites avec des EF complexes pourraient être importants dans le maintien de l'arythmie chez les patients atteints de FA. Cependant, le degré de fractionnement d'un site donné peut varier au cours du temps, à cause de la variation de la longueur de cycle de la FA ou du degré de dissociation des ondes de fibrillation et de la direction de la propagation [15, 95]. Nadémanée et al. [12] ont reporté que ces zones porteuses d'EF complexes étaient quasiment stationnaires dans le temps. Bien que certaines zones fractionnées ne soient que des sites bystanders, la mesure de la nature et du degré de fractionnement des électrogrammes reste un moyen relativement simple de détecter les zones de conduction anormale et pourrait fournir des indices déterminants dans l'indentification du substrat responsable de la perpétuation de la FA.

1.3.5 Conclusion du chapitre

En conclusion, le cœur humain apparaît comme une structure organisée et complexe animée par le système nodal. Le cycle cardiaque repose sur une séquence d'activation précise assurée par des potentiels d'action suivant des chemins de conduction spécifiques. L'activité électrique du cœur est

donc à la fois la commande et la conséquence de son activité. La mesure extra-thoracique ou endocardique de cette activité électrique prend la forme d'une représentation graphique portant respectivement les noms d'électrocardiogramme ou d'électrogrammes intracardiaques. On peut lire dans ces tracés le comportement du cœur sain, comme pathologique. La signature très reconnaissable de son activité, illustrée dans l'ECG sous la forme du complexe P-QRS-T permet d'associer ses variations ou modifications à certaines pathologies. La simplicité de la mise en œuvre et la non-invasivité de l'ECG ont pour revers un fort moyennage spatial qui ne donne accès qu'à une vue globale. Pour gagner en précision, l'utilisation de relevés endocardiques, et plus particulièrement intra-atrial pour le contexte de cette thèse, offre une vision beaucoup plus précise des phénomènes d'activation à l'échelle même du substrat. La mesure des champs de potentiels à l'aide d'un cathéter donne l'activité électrique d'une zone spatiale très limitée. Les électrogrammes intra-auriculaires ont un rôle prépondérant dans le traitement des arythmies, ils permettent d'observer électriquement les mécanismes sous-jacent à l'activité atriale ou liés au maintien de la FA et de cibler les sources arythmogènes. Les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés ont été identifiés comme étant particulièrement impliqués dans le maintien de la FA. De nombreuses études autour du phénomène de fractionnement des signaux ont permis de mettre en exergue les conditions probables de leur apparition. Ces signaux prennent naissance au sein d'un substrat atrial hétérogène où la conduction (transversale surtout) est modifiée, où les zones de non conduction ou de ralentissement influent sur la propagation des ondes d'activations. Les délais provoqués sur ces ondes font apparaitre sur les électrogrammes des potentiels plus ou moins fractionnés, révélateurs de l'activité sous-jacente. Les propriétés d'amplitude ou de fréquence de ces signaux sont donc directement liées à leur condition d'apparition et d'acquisition. L'identification visuelle et l'ablation de ces signaux sont présentés comme une solution efficace pour restaurer le rythme sinusal chez le patient atteint de FA. Cependant les résultats et les définitions donnés par la littérature divergent et l'ablation de nombreux sites de EACF n'a parfois aucun effet sur la FA. Ces disparités lèvent le doute sur l'existence de signaux EACF dit actifs (ayant un impact sur la FA) en contraste avec d'autres EACF dit bystanders dont l'ablation n'a aucun effet sur la FA. La détection des EACF porte également à controverse, elle repose aujourd'hui majoritairement sur l'identification visuelle par le spécialiste et n'offre pas de possibilité de mesure ou de standardisation de la technique propre à chaque praticien. L'exploration de ces signaux par des outils de traitement du signal représente une étape importante dans la recherche sur la FA. Mesurer et extraire les particularités temporelles et comportementales de ces signaux devraient permettre d'objectiver leur impact et de fixer un support standard à leur appréhension.

Chapitre 2

Détection, analyse et classification des signaux EACF

2.1 Introduction

La littérature médicale montre que les signaux EACF sont fortement impliqués dans le maintien de la FA [12, 13, 91, 96, 134, 135]. Ils sont le sujet de nombreuses recherches qui ont pour but de percer les mystères qui persistent autour de leurs propriétés. Leur apparition est conditionnée par la nature du substrat. Les réentrées d'activité, les foyers ectopiques, les turbulences à l'origine des EACF sont autant de mécanismes qui naissent d'un substrat arythmique présentant des hétérogénéités, une masse critique ou encore une hyperexcitabilité. La diversité de ces phénomènes confère à ces signaux une nature complexe, difficile à étudier. De nombreux outils existent et sont utilisés pour analyser les signaux temporels. Le but de cette étude est de fournir des critères quantifiables pour caractériser les signaux EACF. Une classification est nécessaire et demande des critères objectifs, c'est également sur ces critères que l'identification, la détection et une meilleure compréhension des phénomènes sous-jacents pourront émerger. Les cardiologues sont dans l'attente d'un outil de détection et de classification automatique et efficace afin de rendre plus efficientes les procédures d'ablation. Dans ce chapitre, nous présentons les outils les plus utilisés dans la littérature pour l'analyse, la détection et la classification des signaux intracardiaques. Dans un premier temps, se pose le problème du prétraitement des signaux comme le filtrage. Nous avons appliqué différents types de filtres à des signaux cliniques pour en évaluer les bénéfices. Par la suite nous nous sommes consacrés à l'application des outils les plus répandus dans la littérature pour l'analyse des EACF. La majorité des outils utilisés pour détecter les foyers d'arythmies à partir des électrogrammes s'appuient sur des mesures en fréquence. C'est le cas par exemple de la mesure de la fréquence dominante. Ce type d'outil,

relativement simple est intéressant en première approche mais ne constitue pas un critère suffisant pour un système de détection ou de classification. D'autres mesures sont l'entropie ou les Indices d'Organisation (IO) et de Régularité (IR) à partir du spectre en fréquences. Parmi les outils que nous avons mis en œuvre, la décomposition en valeurs singulières offre une représentation graphique qui varie avec la dynamique du signal et met en relief certaines transitoires. La détection de pics a été appliquée aux signaux comme support à la mesure des intervalles inter-pics et à la construction de la représention de Poincaré. Ces deux outils permettent de mesurer la périodicité d'un signal. Le test des différents outils (fréquence dominante, IO, IR, entropie, SVD, représentation de Poincaré...) n'a pas donné de résultats concluants permettant de détecter ou de classer les EACF. Ainsi, nous nous sommes tournés vers des outils issus de la théorie des systèmes dynamiques. En effet les signaux biologiques se caractérisent le plus souvent par une non-linéarité intrinsèque. L'utilisation d'outils non-linéaires représente alors un choix judicieux pour l'étude de ces signaux. Nous présentons en dernière partie du chapitre, un algorithme développé pour la détection des EACF et basé sur ce type d'outils. Cet algorithme est capable d'extraire les propriétés de récurrence des zones de type EACF au milieu d'un signal temporel. La base de l'algorithme est la construction des matrices de récurrences des signaux étudiés et de leur quantification grâce à des indices dits de quantification de récurrences. Un ensemble de cinq indices vient caractériser chaque seconde de l'échantillon testé. Les valeurs des indices permettent à deux réseaux de neurones de différentier les zones appartenant au type EACF et les zones du signal sans intérêt. Les résultats de détection de cet algorithme sont discutés en fin de chapitre.

2.2 Caractéristiques des EACF

On peut décrire les EACF à travers quatre caractéristiques pricipales.

Amplitude : les définitions données par la littérature situent les EACF dans une gamme d'amplitudes allant de 0.04 à 0.25 mV [12, 17, 136].

Forme : ces électrogrammes présentent des fractionnements et sont composés de deux déflexions ou plus et/ou avec une perturbation de la ligne de base avec des déflexions continues partant d'un complexe d'activation prolongé ; ou des électrogrammes avec une longueur de cycle très courte (inférieure à 120 ms) avec ou sans potentiels multiples lorsqu'ils sont comparés avec la longueur de cycle atrial enregistrée depuis un autre site de l'oreillette [12].

Aspect temporel : les signaux EACF présentent une relative stabilité. Les calculs de stabilité s'appuient sur des mesures répétées de la Longueur de Cycle (LC) des signaux intracardiaques pour un site de mesure donné. [137, 138].

Aspect frequentiel : lorsque l'on filtre ou analyse des électrogrammes de fibrillation, il y a deux types de composantes fréquentielles inhérentes aux signaux auxquelles il faut prêter attention (figure 2.1). La première est la fréquence de la fibrillation, qui peut varier de 3 à 15 Hz. La seconde est la fréquence qui compose chaque pic d'activation. Ces fréquences peuvent être supérieures à 20

Hz. Les EACF sont caractérisés par des fréquences supérieures aux fréquences maximales mesurées

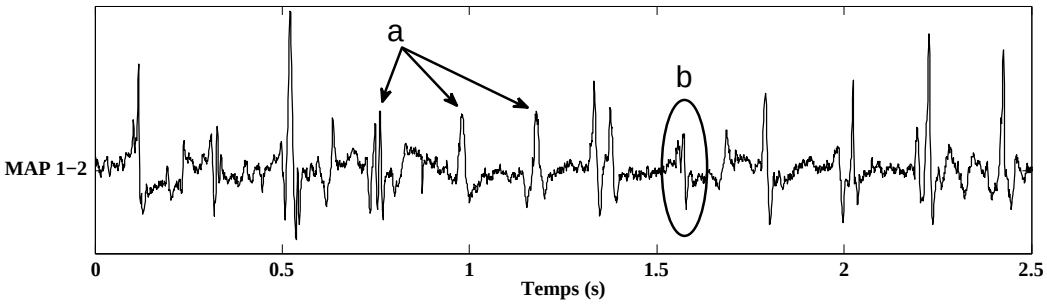

FIGURE 2.1 – Un exemple de signal bipolaire. Les fréquences qui composent la longueur d'onde de la fibrillation (a) sont différentes des fréquences qui composent la déflexion bipolaire qui indique une activation atriale (b) [52].

dans un coeur sain [139]. Après cette brève description des caracatéristiques des EACF, nous allons introduire le processus de traitement qui est en général utilisé pour analyser les signaux intracardiaques.

2.3 Processus de traitement des signaux intracardiaques

Dans la sphère médicale, le traitement du signal a d'abord été utilisé en orthophonie, ainsi que pour l'analyse des électroencéphalographes (EEG) et les électromyographes (EMG) [52]. Avec l'évolution des techniques et des outils d'analyse, il est devenu un outil populaire pour l'analyse des électrogrammes de fibrillation. Il est utilisé pour analyser les électrogrammes de la fibrillation en tant qu'outil de recherche, pour caractériser la fibrillation auriculaire (FA) et il a désormais le potentiel pour être un outil clinique utile et efficace pour identifier les sites d'ablation. Les scientifiques, les chercheurs et les cliniciens continuent à utiliser le traitement du signal afin de mieux comprendre les mécanismes de la fibrillation et l'amélioration des thérapies d'ablation. L'analyse des signaux EACF est menée dans le but de trouver les outils les mieux à même de révéler les éléments qui les distinguent des autres signaux intracardiaques. Une fois la nature des EACF identifiée, ces signaux doivent être caractérisés en plusieurs classes afin de pouvoir les rattacher à un type d'activité physiologique ou dans le contexte d'une étude de prédictibilité. La dernière étape consiste à décider des outils et de la procédure qui permettront de détecter et d'identifier les EACF. On peut synthétiser la démarche d'étude de ces signaux par les étapes suivantes :

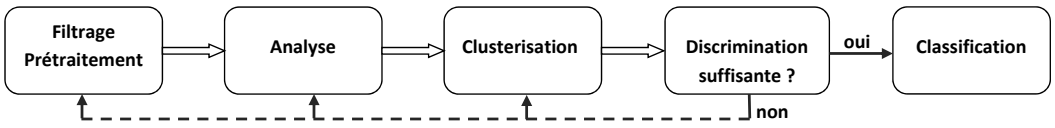

FIGURE 2.2 – Etapes pour la mise en place d'une classification à partir d'une base d'électrogrammes.

2.3.1 Filtrage

En général, le filtrage des signaux est utilisé pour éliminer ou réduire n'importe quelle composante du signal qui pourrait interférer avec l'analyse, par exemple le bruit lié à l'alimentation électrique, ou bien certaines activations cardiaques non souhaitées telles que l'activité ventriculaire, ou encore des artéfacts dits de champs lointains. Filtrer permet aussi d'améliorer le signal généré par l'activation cardiaque. Une analyse spécifique peut permettre de découvrir les caractéristiques fondamentales du signal acquis et d'aider à comprendre les caractéristiques des signaux fibrillatoires. Comme mentionné précédemment, plusieurs composantes fréquentielles sont présentes dans les électrogrammes de fibrillation, au moins deux types de fréquences différentes composent le signal : la fréquence effective de la fibrillation et les composantes fréquentielles de chacune des activations auxquelles on peut ajouter leurs harmoniques. Il faut tenir compte de cette notion lorsque l'on pratique une analyse de signal cardiaque. L'une des premières étapes à l'analyse d'un signal et de son domaine de fréquences est l'application de la transformée de Fourier. Cet outil indique les fréquences qui composent le signal. Les hautes fréquences provenant des pics d'activation peuvent masquer les fréquences de la fibrillation elle-même [140]. Le filtrage peut éviter que ces hautes fréquences ne dominent le spectre et ramener au premier plan les fréquences réelles de la fibrillation [141, 142]. Filtrer permet de réduire l'influence des artéfacts basse fréquence de champs lointains tels que les complexes QRS ou la fréquence lente de la respiration qui peuvent augmenter le bruit non souhaité dans les enregistrements [141]. Malheureusement, le filtrage s'accompagne inévitablement d'une perte d'information. Les signaux EACF contiennent des informations multiples, image de l'activité proche et lointaine des électrodes d'acquisition. Le choix d'un filtre doit donc être fait en connaîssant a priori la nature des informations que l'on souhaite supprimer et conserver.

2.3.1.1 Bruit

Le bruit susceptible d'être présent dans les signaux intra-auriculaires a trois origines possibles :
- **Le bruit externe au fonctionnement du cœur/corps.** Il peut provenir de sources électroniques comme les appareils de mesure, de monitoring et d'acquisition de la salle d'intervention ou sont transmis par la ligne d'alimentation du secteur (50-60 Hz). Ces bruits sont générés par l'électronique des appareils en fonctionnement lors de l'acquisition des signaux cardiaques. On distingue les bruits conduits des bruits rayonnés. Les bruits conduits transitent par les câbles électriques des appareils, d'un appareil à l'autre ou via certaines surfaces (mobilier métallique) et se mêlent aux signaux acquis. Ils sont souvent associés à la distribution d'énergie électrique que ce soit en basse tension, (circuits inductifs, contacteurs) ou en moyenne/haute tension (emploi de sectionneurs). Les bruits rayonnés sont transmis par les airs, il peut s'agir d'impulsions électromagnétiques générées par le fonctionnement de certains appareils ou composants électriques ou encore d'ondes hertziennes aujourd'hui extrêmement répandues avec l'utilisation d'appareils de télécommunications. Ces ondes/impulsions électromagnétiques peuvent être captées par les appareils d'acquisition

et perturber leur fonctionnement ou s'adjoindre aux signaux acquis.

- **Les bruits internes au patient** sont dus à la proximité de sources d'énergie proches du site mesuré. C'est le cas de l'activité des ventricules [143–145], dont l'amplitude électrique (bien supérieure aux oreillettes) est souvent captée par la sonde lors de l'exploration atriale. Ces artéfacts de champs lointains peuvent aussi provenir de sources plus éloignées comme l'œsophage ou les poumons.

- **Le bruit lié au maniement du cathéter dans les cavités cardiaques**. En effet le déplacement de ce dernier lors de l'enregistrement peut générer des artéfacts sur les tracés [146, 147]. A noter que les déplacements du cathéter sont également dus au mouvements du cœur qui bat, aux mouvements de l'œsophage, du diaphragme, des poumons et des côtes [148]. L'énergie radiofréquence émise lors de la brûlure par le cathéter entraîne également l'enregistrement d'artefacts sur les électrogrammes.

Les appareils médicaux répondent à des normes strictes concernant la protection électromagnétique et globalement la résistance au bruit. Il n'est malgré tout pas possible d'éliminer tous les bruits captés par les électrodes, il faut donc choisir un filtrage générique pour chaque type d'enregistrement et prendre en compte le fait que malgré cela, les signaux cardiaques sont toujours partiellement bruités.

2.3.1.2 Filtrage

Le système d'acquisition utilisé lors des procédures d'ablation applique un filtre passe-bande aux signaux intra-auriculaires bruts. Ce type de filtre est basé sur une combinaison de filtres passe-haut et passe-bas, il a pour but de supprimer l'information non souhaitée. Il peut être utilisé pour supprimer les formes d'ondes telles que les myopotentiels (potentiels musculaires) à basse fréquence émis par les organes environnants ou les signaux lents de champs lointains provenants des cavités cardiaques extérieures à la cavité actuellement explorée. Différents types de filtres peuvent être appliqués suivant la procédure et le mode d'acquisition des signaux physiologiques. L'application de ces filtres n'est pas systématique et se fait si besoin. Le tableau ci-dessous présente quelques-uns des paramètres typiques pour les filtres passe-bande couramment utilisés pour différents types d'électrocardiogrammes.

Type de signal	Fréquence de coupure basse	Fréquence de coupure haute
ECG de surface	0,5 Hz	100 Hz
Intracardiaque Bipolaire	30 Hz	300 Hz
Intracardiaque Unipolaire	1-2 Hz	300 Hz
Unipolaire non filtré	0,1 Hz ou aucun passe haut	300 Hz

TABLE 2.1 – Paramètres typiques pour les filtres passe-bande couramment utilisés pour différents types d'électrocardiogrammes. Adapté de [94].

On peut constater sur le tableau 2.1 que la plupart des filtres passe-haut sont minimisés, à l'exception des enregistrements bipolaires intracardiaques. Ceci permet pour ces enregistrements de se focaliser sur de plus hautes fréquences, ou sur des signaux avec une vitesse de conduction plus élevée. Cela évite également pour les signaux bipolaires intracardiaques de percevoir des signaux de mouvements

plus lents. Le filtrage passe-bas dans les électrogrammes intracardiaques est cohérent. Les valeurs de filtrages choisies sont bien différentes pour les signaux d'ECG qui, acquis à la surface du corps peuvent être soumis à plus de bruits liés à l'environnement que les électrodes placées dans le cœur d'un patient. On remarque sur la figure 2.3 que les signaux intracardiaques sont filtrés différemment

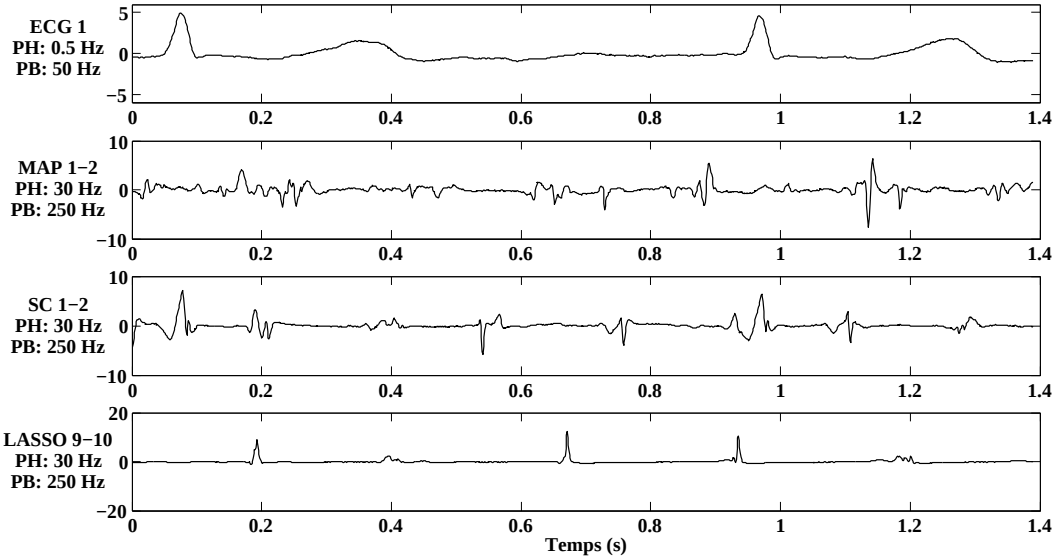

FIGURE 2.3 – Présentation de quatre électrogrammes enregistrés simultanément par des électrodes différentes. Pour chacun des tracés, le filtre appliqué est renseigné sur la gauche. (ECG pour électrocardiogramme, MAP, pour le cathéter d'exploration (Monophasic Action Potential), SC pour le cathéter au niveau du Sinus-Coronaire, et Lasso pour le cathéter Lasso de 10 électrodes.) Les signaux issus des trois cathéters intracardiaques sont soumis au même filtrage.

des signaux extra-thoraciques. Les signaux intracardiaques sont soumis à moins de sources de bruit, le corps humain agissant comme un filtre passe-bas. Pour les signaux cliniques issus de procédures d'ablation au CHU de Dijon, les valeurs de filtrage sont 0,5-50 Hz pour l'ECG et 30-250 Hz pour les EGM intra-auriculaires. Nous allons introduire dans la suite, trois filtres qui ont été testés et appliqués aux signaux cliniques.

Filtre de Savitzky-Golay

Savitzky-Golay appartient à la famille des filtres lisseurs également appelés filtres polynomiaux de lissage numérique ou filtres de lissage moindres carrés [149, 150]. Ils sont le plus souvent utilisés pour extraire un signal bruité dont l'envergure de la fréquence est large (sans le bruit). Pour ce type d'application, les filtres lisseurs Savitzky-Golay sont plus efficaces que les filtres moyenneurs FIR (filtre à réponse impulsionnelle finie) standards qui tendent à filtrer une portion significative du contenu haute fréquence du signal utile en même temps que le bruit. Les filtres Savitzky-Golay sont efficaces pour préserver les composantes hautes fréquences du signal, ils sont moins performants que les filtres FIR moyenneurs lorsque le niveau du bruit est trop élevé. La formulation particulière des filtres Savitzky-Golay écrête moins les pics que d'autres méthodes de lissage. Les filtres Savitzky-Golay minimisent l'erreur quadratique en fittant un polynôme sur chaque section du signal bruité.

Ce filtre lisseur passe-bas préserve la structure temporelle et l'amplitude des composantes basses fréquences tout en réduisant au maximum le bruit. La conservation des maxima autorise l'étude de la fréquence de la fibrillation après filtrage. Ce filtre est souvent utilisé pour le débruitage de signaux ECG, nous l'avons testé sur les EGM intra-auriculaires. On s'aperçoit sur la figure 2.4 que

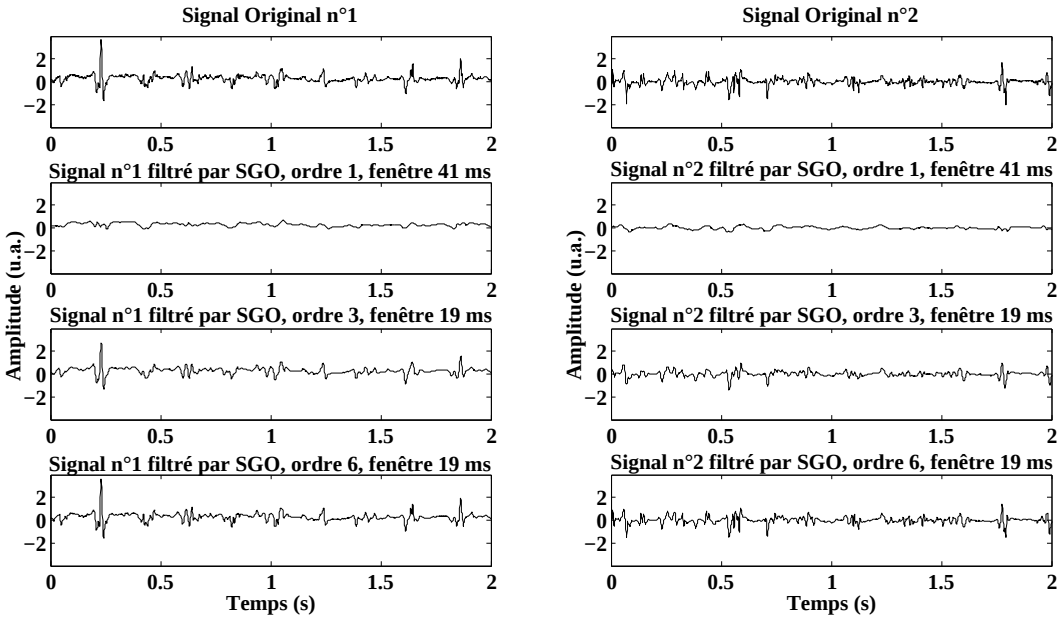

FIGURE 2.4 – Application du filtre Savitzky-Golay sur deux portions de signaux intra-auriculaires

le filtrage Savitzky-Golay lisse les transitoires les plus rapides. Les filtres d'ordre 1 et 3 suppriment les informations de fractionnement et applatissent les pics d'activations. Le dernier filtre appliqué offre un bon compromis en maintenant les amplitudes.

Filtre de Butterworth

Les filtres de Butterworth présentent une bande passante régulière et très plate. Cela réduit au maximum la distorsion du signal filtré dans les fréquences à conserver. La réponse en fréquence est monotone dans son ensemble. Les filtres de Butterworth sont les seuls filtres linéaires qui conservent leur forme générale quelque soit l'ordre (excepté pour la pente). Ces filtres sacrifient à la monotonie de leur réponse un coefficient de retombée faible. On pourrait préférer à ces filtres, un filtre de type elliptique ou de Tchebytchev avec des caractéristiques d'atténuation plus raides pour un ordre inférieur. La fonction de tansfert pour ce type de filtre numérique est donnée par :

$$H(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{b(1) + b(2)z^{-1} + ... + b(n+1)z^{-n}}{1 + a(2)z^{-1} + ... + a(n+1)z^{-n}} \tag{2.1}$$

où a et b sont les coefficients qui déterminent le type de filtre (PB, PH), l'ordre et la fréquence de coupure. On souhaite ici observer l'influence d'un filtre de type Butterworth sur les signaux intra-auriculaires dont nous disposons. La figure 2.5 montre trois configurations de filtres passe-bas de

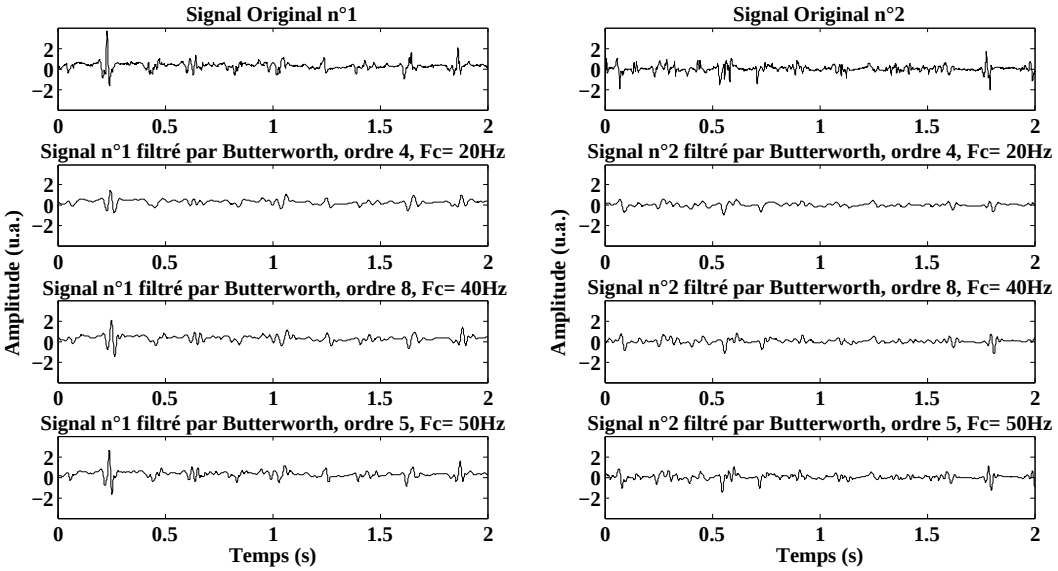

FIGURE 2.5 – Application du filtre Butterworth passe-bas sur deux portions de signaux intra-auriculaires. Trois fréquences de coupures sont testées, 20, 40 et 50 Hz et une atténuation de 60 dB aux fréquences respectives 150, 100 et 200 Hz. Ronflement de 3dB dans la bande passante.

type Butterwoth. Les tests sont réalisés sur les même échantillons de signaux EACF d'une durée de deux secondes. Les fréquences de coupures choisies sont FC=20, 40 et 50 Hz. On constate sur la colonne de gauche, l'impact de la fréquence de coupure sur la pente de l'artéfact à t=300 ms. Pour Fc=20 Hz certaines déflexions sont supprimées. Le lissage de la ligne de base est visible pour les trois valeurs.

Filtre de Tchebytchev

Le filtre de Tchebytchev utilisé est un type 1. Contrairement au filtre de Butterworth, le filtre de Tchebytchev offre une meilleure sélectivité contre une bande passante présentant des oscillations. La valeur maximale des oscillations est déterminée lors de la conception du filtre et a un impact sur l'ordre de ce dernier. Pour réduire les oscillations dans la bande passante, à sélectivité constante, il faut augmenter l'ordre du filtre. Le calcul des coefficients de la fonction de transfert conditionne le ronflement, c'est à dire l'amplitude des ondulations dans la bande passante. La figure 2.6 montre trois configurations de filtres passe bas de type Tchebytchev. Les tests sont réalisés sur les mêmes échantillons de signaux EACF d'une durée de deux secondes. Les fréquences de coupures choisies sont FC=20, 40 et 50 Hz. Pour Fc=20 Hz, on remarque que les fréquences restantes ne permettent plus une analyse du signal, les zones de fractionnements ont été supprimées et les amplitudes des pics sont modifiées. Les observations pour le filtre de Butterworth sont valables ici avec un lissage encore plus marqué pour Fc=50 Hz (3^e ligne). L'aspect "sharp" des motifs présents dans les signaux originaux a disparu après filtrage. On conserve les meilleurs résultats de filtrage pour les comparer. La figure 2.7 compare trois des résultats des filtrages précédents sur les deux échantillons de signaux EACF. L'observation révèle que le filtre SGO conserve davantage les amplitudes du signal original

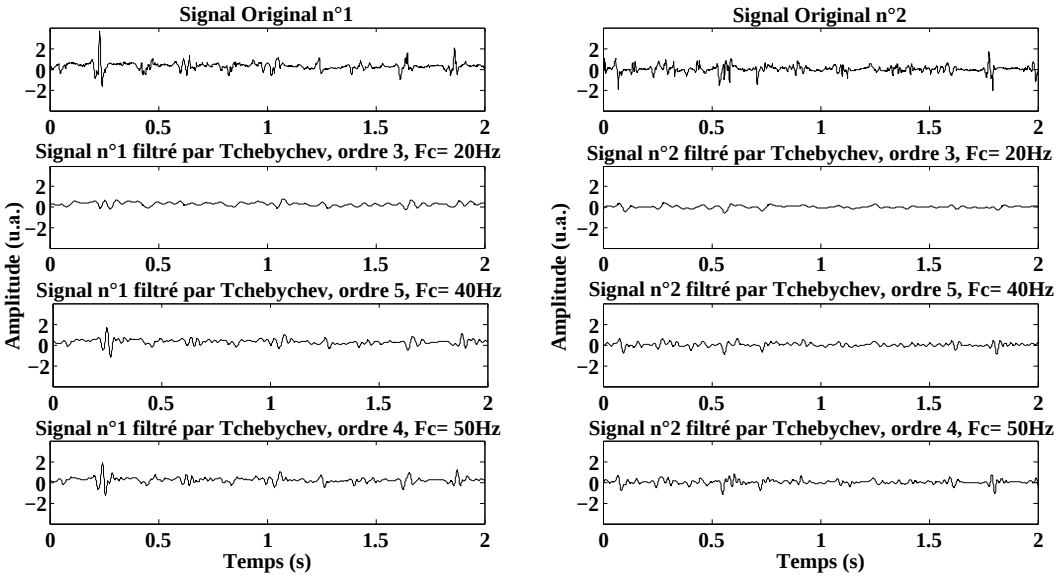

FIGURE 2.6 – Application du filtre Tchebytchev passe-bas sur deux portions de signaux intra-auriculaires. Trois fréquences de coupures sont testées, 20, 40 et 50 Hz et une atténuation de 60 dB aux fréquences respectives 150, 100 et 200 Hz. Ronflement de 3 dB dans la bande passante.

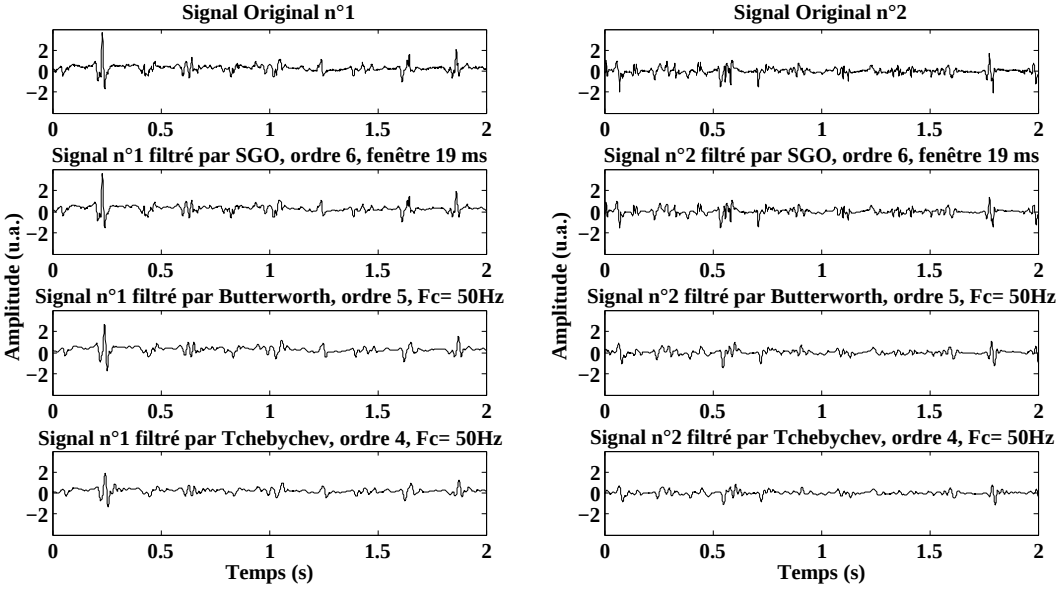

FIGURE 2.7 – Comparaison des trois types de filtres. Ligne 2 : SGO, ordre 6, fenêtrage 19 ms ; Ligne 3 : Butterworth passe-bas, ordre 5, Fc= 50 Hz ; Ligne 4 : Tchebychev passe-bas, ordre 4, FC=50 Hz.

tout en lissant les artefacts. Les filtres de Butterworth et Tchebychev lissent davantage le signal mais entrainent des distorsions dommageables pour une analyse a posteriori.

2.3.2 Analyse : Détection et classification

Indépendamment des filtres anti-bruits appliqués au signal, plusieurs outils sont utilisés pour analyser la forme d'onde résultante. On peut utiliser notamment : l'inter-corrélation [141], l'analyse en ondelettes [151], l'entropie [152, 153], la théorie du chaos [154, 155], la mesure de la linéarité du signal [156], l'analyse du domaine en fréquences en passant par la transformée de Fourier (TF) [142, 157, 158]. Ces outils d'analyse ont été utilisés pour explorer les caractéristiques de la fibrillation et sont aujourd'hui intégrés à des usages cliniques. Par exemple, la TF peut être utilisée pour étudier la fréquence dominante du signal, son organisation [142], déceler les blocs de conduction [159]. Toutes ces analyses sont utilisées pour déterminer l'organisation inhérente à un rythme souvent d'apparence chaotique et pour identifier les mécanismes pouvant être utilisés pour cibler les sites d'ablation [92, 160].

2.3.2.1 Outils utilisés dans la littérature

Les progrès de l'informatique ont conduit à un accès simplifié aux algorithmes de traitement du signal, parmi les innombrables outils et familles d'outils à notre disposition, nous choisissons dans un premier temps de mettre en application les outils les plus utilisés pour l'étude des EACF [52].

Transformée de Fourier

Jean-Baptiste Fourier, un mathématicien français, a été le premier à clamer que n'importe quel signal répétitif peut être composé d'une somme de sinusoïdes. La figure 2.8 montre des exemples ; une onde carrée (figure 2.8.(a)) et les sinusoïdes correspondantes qui sont ajoutées ensembles pour générer ce signal ; une courbe triangulaire (onde) (figure 2.8.(b)) et ses sinusoïdes correspondantes. Cette même théorie est également applicable aux signaux cardiaques. Fourier a aussi développé la

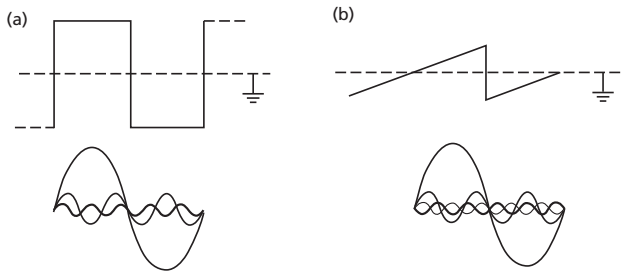

FIGURE 2.8 – N'importe quel signal répétitif peut être représenté par une somme d'ondes sinusales de fréquence différentes. Un exemple en (a) avec une onde carrée et en (b) une onde triangulaire qui montrent les ondes sinusoïdales correspondantes qui les composent lorsqu'elles sont ajoutées ensembles. Extrait de [52].

transformée de Fourier qui permet d'approximer un signal par une somme de sinusoïdes, chacune à une fréquence différente. La Transformée de Fourier (TF) décrit les fréquences qui sont présentes et combien de ces fréquences composent le signal. Les résultats de la TF sont donnés sous la forme

d'un spectre d'amplitude ou d'un spectre de puissance. Plus une fréquence influence le signal, plus l'amplitude du pic est importante. Le plus grand pic d'un spectre de puissance est considéré comme la Fréquence Dominante (FD). La FD indique la fréquence principale qui compose le signal. Le spectre de puissance présente également des pics à des fréquences qui sont des multiples entiers du pic de fréquence dominante. Ces pics sont appelés harmoniques. On applique la TF discrète sur deux électrogrammes en provenance d'une procédure d'ablation par radiofréquences, puis on trace les spectres de puissance.

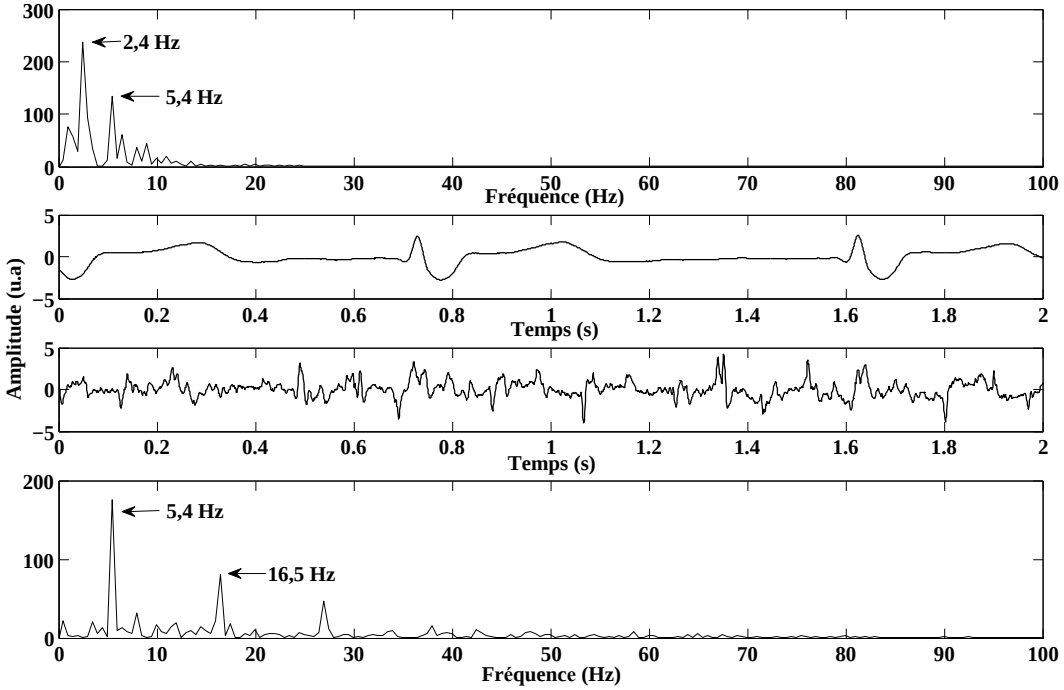

FIGURE 2.9 – Electrogrammes synchronisés montrant pour le premier une dérivation d'ECG et pour le second, un signal intra-auriculaire acquis au cathéter. Les spectres de puissance des signaux sont affichés respectivement au-dessus et en dessous des EGMs.

La figure 2.9 présente les spectres de puissance de deux signaux cardiaques synchrones. Le premier signal est une dérivation d'ECG (ECG1). Son spectre affiche une fréquence dominante à 2,4 Hz ; cette fréquence est celle du rythme cardiaque en tachycardie soit environ 144 battements par minutes. Le second signal est un enregistrement de l'activité au sein d'une oreillette, cette mesure au cathéter MAP présente un tracé de fibrillation de type activité électrique continue. Le spectre de cet électrogramme indique une fréquence dominante de 5,4 Hz, soit environ 324 activations par minute. On remarque que cette fréquence est également présente dans le spectre de l'ECG, cela témoigne d'une activité commune aux deux sites d'acquisition.

Frequence dominante

Présentée comme une alternative à l'étude temporelle des signaux atriaux, l'analyse du domaine en fréquences des activations des oreillettes est une approche complémentaire à l'étude du rythme des

EGM de la FA [161]. Introduit par Skanes et al. [157], le concept de Fréquence Dominante (FD) s'inscrit dans ce contexte. Les mesures de FD permettent d'identifier, lors de la cartographie des oreillettes, les sources d'activités périodiques au sein des motifs complexes d'activations dans les signaux de FA. La fréquence dominante est définie comme le plus grand pic de fréquence dans le spectre de puissance d'un électrogramme bipolaire, et ce dans un intervalle d'observation de 0.4 à 60 Hz. Par la suite de nombreuses études ont repris cette technique avec des intervalles d'études différents [162, 163]. Ce paramêtre est devenu significatif dans le traitement clinique de la fibrillation auriculaire. La mesure d'un gradient de FD entre oreillettes droite et gauche lors de la fibrillation paroxysmale [164] et sa disparition après isolation des veines pulmonaires [165] indique la présence de régions préférentielles pour le traitement par ablation. La FD est utile dans la recherche de sources critiques dans le maintien de la FA et donc de cibles pour l'ablation. La distribution des fréquences pour différents types de FA révèle l'intérêt de cibler les fréquences dominantes [166]. Nous mesurons la fréquence dominante dans l'intervalle 0-20 Hz pour plusieurs signaux cardiaques, ECG et AEGM [1].

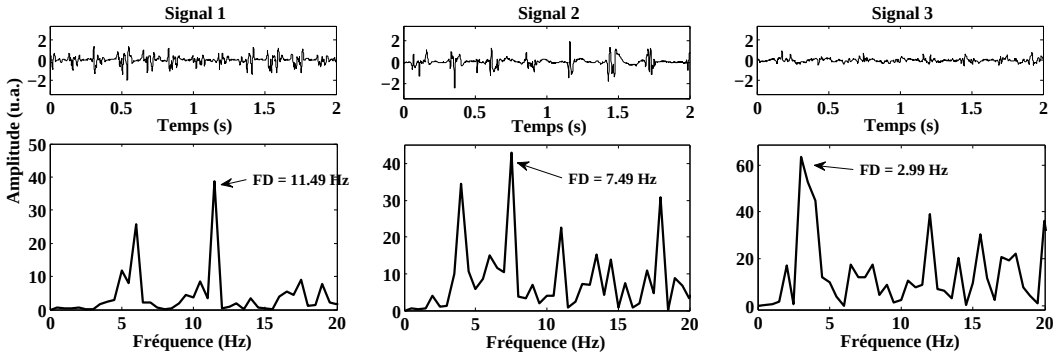

FIGURE 2.10 – Fréquence dominante mesurée pour trois échantillons de deux secondes provenant de trois signaux EACF.

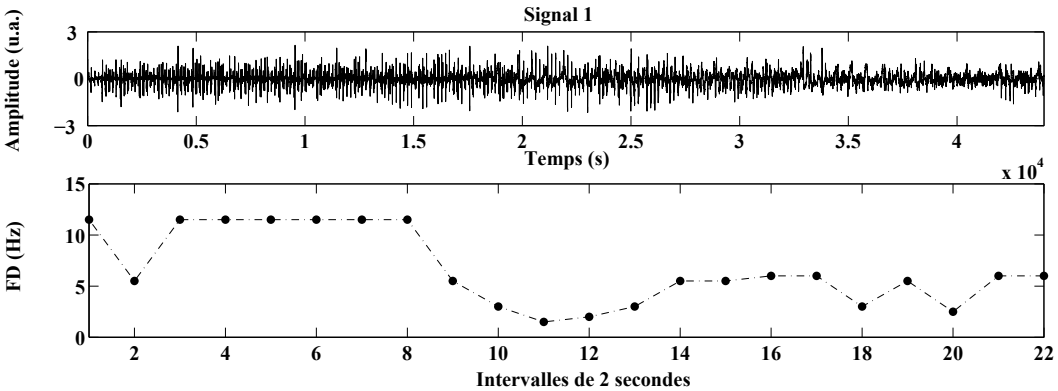

FIGURE 2.11 – Evolution de la fréquence dominante dans le temps pour le signal 1, durée totale du signal 44 secondes. Les mesures de FD se font sur des intervalles de deux secondes.

La figure 2.10 montre des fréquences dominantes différentes pour chacun des électrogrammes bi-

1. AEGM = EGM intra-atrial

polaires. On constate également la corrélation entre l'allure des signaux et l'allure de leur spectre respectif. Le signal 3 présente un spectre plus étalé en fréquences que les autres signaux, de même, la fréquence dominante pour ce signal est plus faible et son amplitude beaucoup plus faible. Les valeurs de fréquences dominantes sont cohérentes avec les valeurs trouvées dans la littérature pour les mêmes types de signaux [92, 166].

La figure 2.11 présente une mesure temporelle de la fréquence dominante pour le signal 1. Le calcul est réalisé toutes les deux secondes pour un EGM de 44 secondes. On constate alors l'évolution de la FD au cours du temps, ici le site de mesure voit sa fréquence plafonner à 12 Hz les 16 premières secondes puis chuter autour de 5 Hz. L'observation de la FD au cours du temps renseigne sur la stabilité du phénomène observé, elle peut également permettre d'évaluer les conséquences d'une ablation sur un foyer d'arythmie ou sur le rythme cardiaque.

Indice d'organisation

L'Indice d'Organisation (IO) fut proposé par Everett et al. [142] et s'appuie sur le spectre en fréquence du signal étudié. Pour calculer l'IO à partir du domaine fréquentiel, on identifie le pic de plus forte puissance ainsi que ses harmoniques [162]. L'indice est défini comme le ratio de la puissance à la fréquence dominante et de ses 3 premiers harmoniques pour une fenêtre d'environ 1 Hz sur la puissance totale du spectre (ici 1,5 à 20 Hz) [142].

$$IO = \frac{\text{Puissance FD } + \text{ Puissance des 3 premiers harmoniques}}{\text{Puissance totale du spectre}} \tag{2.2}$$

En plus d'être utile au calcul de l'IO, l'analyse de la TF peut être utilisée pour détecter des zones de blocs de conduction. Les blocs de conduction altèrent la fréquence de la fibrillation au niveau de la région mesurée. Le signal acquis par les électrodes d'enregistrement est alors influencé par d'autres fréquences. Ces fréquences peuvent être identifiées dans la TF du signal arythmique, elles apparaîssent sous forme de pics qui ne sont pas associés à la fréquence dominante en tant qu'harmoniques. Ces pics supplémentaires dans le spectre de puissance réduisent également l'organisation du signal. L'analyse des domaines de fréquences a montré que la FA globale a des périodes à la fois de forte et de faible organisation [167]. Concernant le traitement des FA de courte durée par cardioversion électrique, certaines théories affirment que l'efficacité de la défibrillation de la FA est supérieure si le choc électrique est délivré lors des périodes de forte organisation. L'utilisation de l'indice d'organisation a été utilisé pour mettre au point un protocole de défibrillation dit *haut bas haut* pour déterminer le seuil de défibrillation atriale (ADFT [2]). Les résultats de ces études démontrent qu'un choc délivré à un instant de forte organisation est plus efficace qu'un choc lors d'une période de plus faible organisation [142, 168].

Indice de régularité

Un autre indice, proche de l'indice d'organisation, utilise la transformée de Fourier pour quantifier le

2. Atrial Defibrillation Threshold, Seuil de Défibrillation Atriale

comportement fréquentiel des signaux, c'est l'indice de régularité. Il est défini comme le rapport de la puissance à la fréquence dominante (DF) sur la puissance totale du spectre [92,169]. La puissance à la fréquence dominante est calculée en intégrant la densité spectrale sur une fentre d'environ 1 Hz autour du pic du fréquence dominante. Généralement pour les AEGM, la puissance totale est déterminée pour une gamme de fréquences de 1.5 à 20 Hz, c'est le cas pour les mesures présentées ici.

$$IR = \frac{\text{Puissance FD}}{\text{Puissance totale du spectre}} \tag{2.3}$$

Les cartes de l'indice de régularité moyen sont construites de la même façon que les cartes de fréquence dominante. Cependant, il se peut que l'indice de régularité ne soit pas une mesure valide universelle de l'irrégularité [170], son interprétation est sujette à controverse. Il faut s'assurer que les mesures ainsi obtenues soient corrélées avec la variabilité pic à pic ou avec les mesures d'amplitudes d'une activation à une autre, et enfin avec le nombre de déflexions dans chacun des motifs d'activation. Il a été constaté que l'indice de régularité augmente lorsque le fractionnement se réduit.

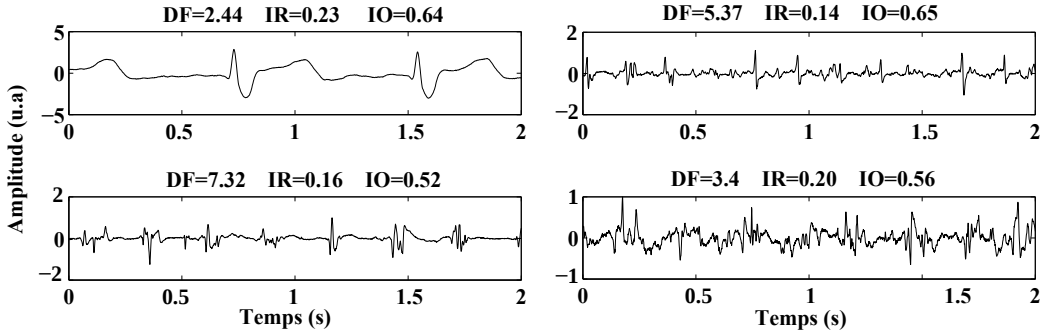

FIGURE 2.12 – Mesures de la fréquence dominante (FD en Hz) et des indices d'organisation (IO) et de régularité (IR) pour un signal ECG1 et trois signaux intra-auriculaires EACF.

La figure 2.12 montre les mesures d'indices de régularité et d'organisation pour quatre signaux, un ECG (ECG1) et trois signaux EACF. On constate que l'indice d'organisation est proche pour les signaux ECG et EACF.

Entropie de Shannon

Le terme d'entropie représente au départ une quantité fondamentale utilisée en thermodynamique, en physique statistique ou encore en physique quantique. Introduite pour la première fois par Rudolf Clausius en 1854 dans le cadre de la thermodynamique, cette fonction d'état décrit l'irréversibilité d'une transformation entre deux états d'équilibres, ou encore la capacité d'un système thermodynamique à évoluer de façon spontanée vers d'autres états. John Von Neumann applique le concept de l'entropie à la physique quantique par une formulation qui généralise l'entropie statistique et l'entropie de Shannon. L'entropie de Shannon reprend donc le terme d'entropie au mathématicien Von Neumann. Elle quantifie la richesse des informations contenues dans un signal [171]. L'entropie de Shannon est formellement définie comme la valeur moyenne des logarithmes de la fonction de

densité de probabilité :

$$S_s \equiv -\sum_{i=1}^{n} P_{(x_i)} ln(P_{(x_i)}) \tag{2.4}$$

Etant donnée une variable aléatoire pouvant prendre n valeurs distinctes x_i, chacune avec la probabilité $P_{(x_i)}$, on appelle entropie de la variable la somme ci-dessus. Cette dernière permet de quantifier la dispersion statistique des états du signal sur une période donnée. Une faible valeur d'entropie témoigne de la prédictibilité et de la régularité d'une série temporelle, alors qu'une augmentation de l'entropie indique des variations aléatoires imprévisibles. Dans l'application de l'entropie aux signaux atriaux intracardiaques, de fortes valeurs d'entropie devraient être mesurées pour les électrogrammes les plus fractionnés (c.a.d : les électrogrammes qui présentent des segments actifs entre les motifs d'activation atriale (du nœud sinusal) ou dans des électrogrammes où la morphologie des motifs d'activation devient irrégulière. On peut donc utiliser l'entropie pour évaluer le degré de désorganisation de l'activité électrique. On remarque sur la figure 2.13 que l'entropie de Shannon

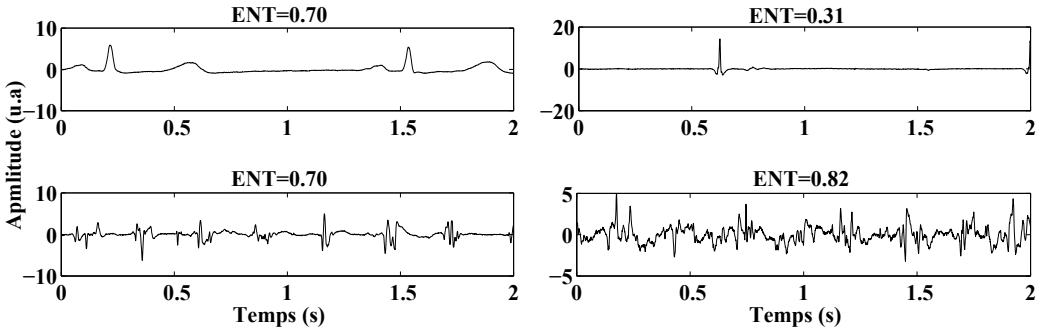

FIGURE 2.13 – Mesures de l'entropie de Shannon sur les quatre signaux précédents.

augmente avec le degré de fractionnement des signaux intracardiaques. Le signal ECG présente une entropie aussi élevée que celle du 3e signal pourtant plus complexe en apparence.

L'Opérateur d'Energie Non Linéaire (NLEO)

L'opérateur d'énergie non linéaire est un algorithme simple pour calculer l'énergie d'un signal donné [172]. Il s'agit d'une version généralisée de l'opérateur de Teager [173]. La valeur du NLEO dépend à la fois de l'amplitude et de la fréquence du signal. Dans le cas d'une série temporelle, il est directement proportionnel au carré du produit de l'amplitude et de la fréquence. Le NLEO est décrit ici pour un retard de 1 par l'équation suivante :

$$E_{NLEO} = x_n^2 - x_{n+1}.x_{n-1}, \tag{2.5}$$

où x_n est le point d'intérêt, où x_{n-1} et x_{n+1} sont les points précédents et suivants.

La figure 2.14 révèle que cet indice souligne les portions du signal à haute fréquence et à forte amplitude. Christopher Schilling et son équipe [174] ont appliqué pour la première fois cet indice

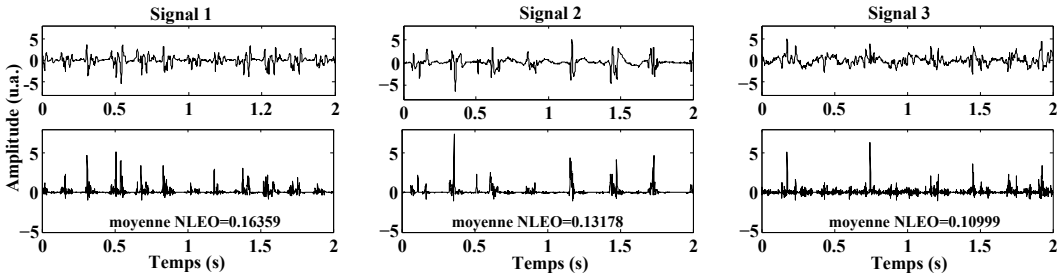

FIGURE 2.14 – Mesures de l'opérateur d'énergie non linéaire sur trois signaux EACF.

pour l'analyse des EACF afin de faire ressortir les zones actives du signal, en constraste avec des zones dites passives. On reprend l'agorithme qui a été développé pour segmenter les signaux EACF afin d'extraire les motifs d'activation. Dans [174], les étapes suivantes sont mises en œuvre :
1. NLEO, 2. lissage Gaussien, 3. détermination d'un seuil adaptatif, 4. masque de segmentation.

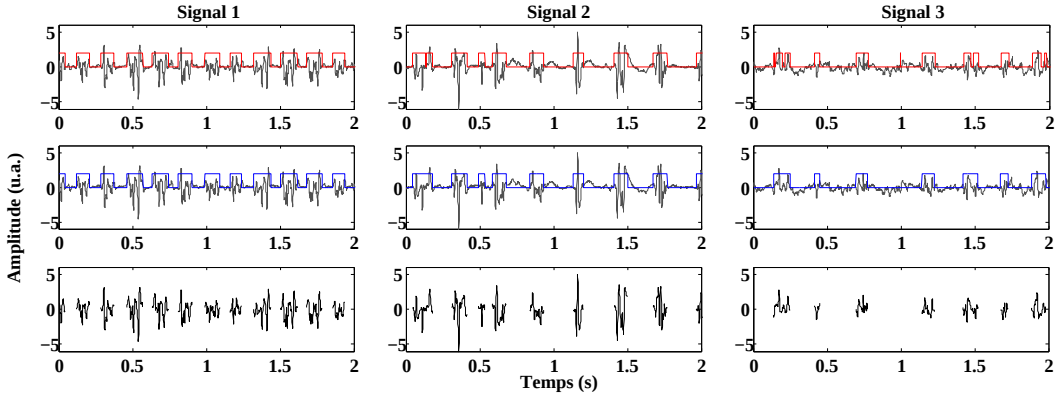

FIGURE 2.15 – Segmentation sur base de NLEO.

La figure 2.15 montre trois étapes de la segmentation des signaux EACF. A partir de l'indice NLEO d'un signal, un filtrage gaussien est appliqué, la gaussienne choisie est de 40 points de large pour un sigma de 17. Ce lissage permet d'accroître les différences d'amplitude des indices NLEO pour les zones dites actives en contraste aux zones passives. Ce lissage permet également d'élargir la durée des pics à détecter et donc d'éviter de tronquer des portions de motifs. Pour parer aux évolutions temporelles du signal, un seuil dynamique est calculé. Une fenêtre de 1000 points vient scruter le signal NLEO lissé par pas de 50 ms. Pour un point donné, 20 mesures d'écart type sont réalisées dans la fenêtre d'une seconde (1000 points). La valeur minimale est choisie pour être le seuil utilisé pour chaque intervalle de 50 ms. La valeur 0,1 est ajoutée au seuil selon les observations de l'auteur du dispositif. Nous avons testé plusieurs valeurs et cette dernière offre le meilleur compromis. Un masque de détection des motifs est obtenu en seuillant le NLEO lissé avec les seuils dynamiques, on obtient le signal carré, en rouge sur la figure 2.15. L'auteur préconise une période réfractaire de 42 ms entre 2 motifs. Nous avons choisi d'appliquer une durée minimale différente, à savoir 25 ms. Lorsque deux motifs sont éloignés de moins de 25 ms, ils sont automatiquement considérés

comme appartenant à un seul motif. Le choix de cette valeur a, pour les signaux dont nous disposons, donné les meilleurs résultats de segmentation. A l'inverse, un motif dont la durée ne dépasse pas 7 ms n'est pas pris en compte (signal carré bleu) et ce afin de supprimer les segments qui n'ont pas de sens physiologique. Là encore la période de l'auteur diffère puisqu'il choisit 10 ms pour ce paramètre. La deuxième ligne de la figure 2.15 montre ces adaptations de segmentation par rapport à la 1ere ligne. Enfin la dernière ligne présente, pour les trois signaux, les motifs isolés suite à la segmentation. Il ressort de cette segmentation que le premier signal présente des motifs de longueurs et de périodes assez régulières. Le 2e signal alterne des motifs d'aspects et de longueurs différents. Le 3e signal présente des motifs très courts, l'observation du signal original révèle que cet EACF est de type activité électrique continue, ce qui remet en cause le seuillage. La méthode du NLEO apparait efficace mais demande comme beaucoup d'autres des ajustements complexes quant au choix des seuils. Après cette brêve description des outils utilisés dans l'état de l'art, nous avons mis en oeuvre quelques méthodes afin d'analyser les EACF.

2.3.2.2 Outils testés en première approche

Décomposition en Valeurs Singulières (SVD)

Cette technique a été introduite pour la première fois dans un article de Edward Lorenz en 1956 pour des applications de météorologie. Cet outil de décomposition permet également d'extraire des informations des signaux physiologiques pouvant servir de support à un processus de classification [175, 176]. Ces applications sont nombreuses dans le traitement du signal et des statistiques pour extraire des caractéristiques, approximer une matrice ou reconnaitre des motifs. Kanjilal et al. [177] ont extrait l'ECG fœtal d'un ECG maternel à une seule voie en appliquant la méthode de la SVD. Dans une autre étude, Ayat et al. [178] ont extrait l'ECG fœtal à partir d'ECG abdominaux simples. En outre, Bart De Moor [179] a montré que l'approche en SVD est robuste pour les signaux contenant du bruit, cet outil est donc utile pour l'analyse des électrogrammes intra-auriculaires dont le bruit n'est pas connu. La SVD peut fournir des informations relatives au diagnostic d'une maladie grâce à l'analyse d'un signal [175]. Dans la figure 2.16, les vecteurs sont construits en parcourant les signaux de manière récursive.

La décomposition en valeurs singulières des différents électrogrammes met en relief la dynamique des signaux. L'allure générale de la courbe est conditionnée par l'occurrence et l'amplitude des motifs dans le temps. On remarque ainsi que les plateaux de la courbe correspondent aux périodes stables des signaux tandis que la hauteur des marches ainsi créées dépend de l'amplitude des motifs. La SVD du signal 4 présente une pente plus courbe que le signal 3. Cet outil semble, a priori, capable de distinguer ces deux types d'EACF. La SVD peut donc être un outil intéressant dans l'élaboration d'une classification des EACF. Certaines études exploitent cet outil pour discriminer différents types de signaux en se basant sur une mesure de la courbure de la SVD.

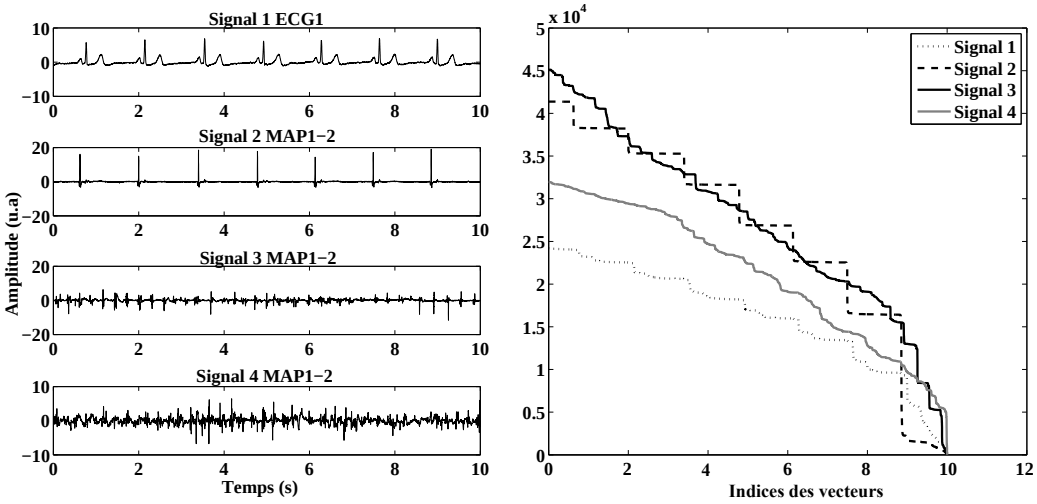

FIGURE 2.16 – Décomposition en valeurs singulières sur les quatre signaux précédents.

La transformée en ondelette

La transformée en ondelette permet la décomposition, le filtrage et l'analyse des signaux. Cette méthode utilise une fonction d'analyse spécifique ψ appelée ondelette de base ; elle remplace la sinusoïde utilisée dans la transformée de Fourier. La dilatation/contraction de cette ondelette permet de détecter des motifs dans un signal. Une onde dilatée scrute les éléments lents du signal, à l'inverse une onde contractée observe les phénomènes rapides. La décomposition en ondelettes offre une représentation temps-échelle donnée par la fonction S :

$$s(b,a) = |a|^{-1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} S(t) * \overline{\Psi}(\frac{t-b}{a})dt \tag{2.6}$$

avec b le paramètre de translation et a le paramètre d'échelle $(a \neq 0)$ et ψ l'ondelette de base. On évalue ici la qualité des ondelettes pour débruiter les signaux intracardiaques. L'ondelette de base utilisée est l'ondelette de Debauchies 5. La figure 2.17 présente les signaux 1 et 2 reconstruits après décomposition en ondelettes de Debauchies 5 sur 11 niveaux. Seuls les niveaux 1, 3 et 5 sont représentés, pour les coefficients d'approximation sur les colonnes de gauche et de détails, colonnes de droite. Pour le signal 1, signal d'ECG 1, on remarque que la reconstruction par les coefficients d'approximation permet de débruiter la ligne de base avec pour conséquence un écart réduit entre les amplitudes des spikes. La reconstruction du signal à partir des coefficients de détail révèle la présence d'évennements rapides, du bruit notamment, visible dans le signal original. Le signal 2, est un EGM de type EACF. L'observation de la reconstruction en approximations permet pour les niveaux 1 et 3, un débruitage raisonnable puisqu'il n'altère pas les déflexions des motifs d'activation. Le niveau 5 d'approximation ne contient, en revanche, plus suffisamment d'informations pour reconstruire un signal proche de l'original. L'étude des signaux reconstruits à partir des coefficients de détail montre la présence de bruit à haute fréquence. On note cependant que les activations principales restent visibles au niveau 1 puisqu'elles sont elles-mêmes des processus rapides. Le niveau

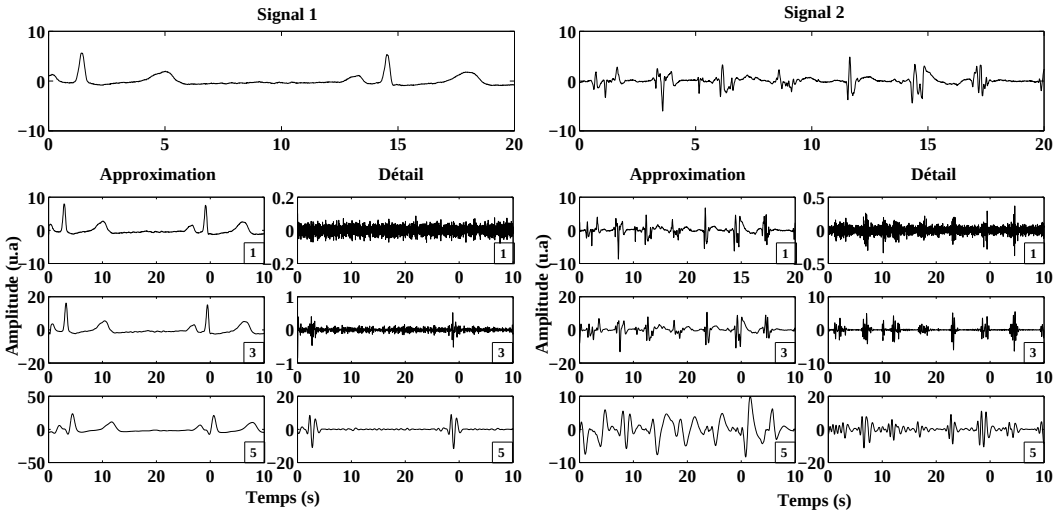

FIGURE 2.17 – Débruitage des signaux cardiaques par décomposition puis recomposition par l'ondelette de Debauchie 5. Trois ordres de coefficients sont illustrés : 1, 3 et 5. Les signaux affichés sont les signaux reconstruits respectivement d'ordre 1, 3 et 5 à partir des coefficients d'approximation et de détail.

3 de détail met en relief les activations et les distingue les unes des autres. Le niveau 5 est trop élevé pour une étude a posteriori.

Détection de pics

Dans un signal physiologique, un pic correspond à l'instant d'un changement d'état électrique. Pour le potentiel d'action, il s'agit par exemple du point de transition entre la phase de dépolarisation rapide (phase 1) et la phase de plateau (phase 2). Pour un électrogramme unipolaire, les pics illustrent une variation brusque des champs de potentiels relevés par l'électrode. Le changement d'état électrique peut être issu du fonctionnement normal du substrat ou bien être dû à la confrontation de plusieurs fronts d'activation. Il résulte des collisions d'ondes du fractionnement, plusieurs pics sont alors mesurés dans le délai normalement dédié à un seul potentiel. Ces pics (positifs) sont séparés par des pics négatifs. Davantage de pics sont présents dans un signal bipolaire. Il s'agit de la différence entre les deux activités électriques spatialement distinctes. L'analyse des pics d'un signal renseigne sur les changements d'états dont le substrat est le siège. La détection des pics dans un signal biologique est la base de nombreuses techniques d'analyse [180,181]. Plusieurs outils d'analyse s'appuient sur les valeurs en temps et en amplitude des pics détectés, on peut notamment calculer l'intervalle entre chacun des pics détectés (*Interspike Interval* ou ISI) et évaluer ainsi la périodicité du signal. Cela est particulièrement intéressant pour les signaux cardiaques où la temporalité des activations est primordiale. Cette détection repose systématiquement sur la détermination d'un ou plusieurs seuils, arbitraires ou automatiques, qui détermineront l'amplitude et/ou l'instant de détection des pics ou maxima. La détection de pics permet de mettre en évidence certaines caractéristiques du signal. Une amplitude trop élevée peut être l'expression d'un artefact, on s'assurera donc que les amplitudes relevées sont comprises dans la gamme du physiologiquement possible. La difficulté de

cette technique est de déterminer le bon seuil de détection. Pour analyser les signaux EACF, l'algorithme de détection devra tenir compte des ses particularités. En effet, on souhaite pouvoir détecter non seulement les pics négatifs et positifs, mais également les pics inférieurs ou supérieurs, les pics présents dans les déflexions de fractionnement. Dans un premier temps, nous déterminons visuellement le seuil de détection. Dans l'algorithme utilisé, les pics sont définis comme les maxima locaux, plus exactement, un pic est la valeur maximale entre deux minima locaux. A l'inverse, un creux est la valeur minimale entre deux maxima consécutifs. Cette technique permet de s'affranchir d'une éventuelle perturbation de la ligne de base.

$$Px_j \equiv Mn_i + \Delta \leq Mx_j \bigcap Mn_{i+1} + \Delta \leq Mx_j, \tag{2.7}$$

$$Pn_i \equiv Mx_j - \Delta \geq Mn_i \bigcap Mx_{j+1} - \Delta \geq Mn_i, \tag{2.8}$$

où Px désigne un pic et Pn désigne un creux, Δ est le seuil fixé, Mn est le minimum local et Mx est le maximum local. Les indices i et j se réfèrent à des échantillons arbitraires dans le signal. Trois seuils sont appliqués à la détection des pics, il s'agit de 15, 30 et 60 % de la valeur maximale de chaque signal : on remarque sur la figure 2.18(a) que pour le seuil de 15% tous les points

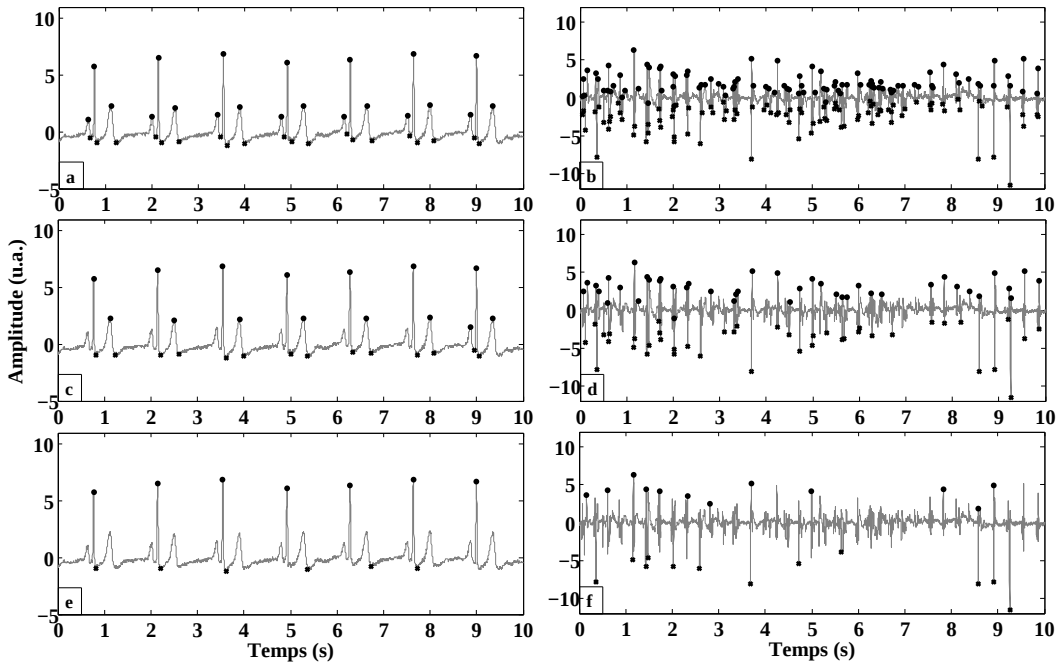

FIGURE 2.18 – Détection de pics pour un signal de type ECG (dérivation 1) colonne de gauche et un signal intra-auriculaire (cathéter MAP1-2) colonne de droite. Les seuils sont 15 % (a, b), 30 % (c, d) et 60 % (e, f) des valeurs maximales des signaux.

caractéristiques du complexe QRS sont détectés. En (b) le signal intracardiaque montre un nombre conséquents de points détectés à des amplitudes très variables. Pour (c) et (d), le seuil appliqué est 30 %. On constate que la première déflexion de l'ECG n'est détectée qu'une seule fois sur les 7

complexes apparents. En (d), peu de déflexions sont identifiées, ces dernières étant majoritairement cantonnées aux faibles amplitudes. En (e) et (f), le seuil de détection est de 60 % de la valeur maximale de chaque signal ; seuls les pics les plus importants sont détectés. Choisir un seuil élevé pour un signal intracardiaque peut être utilisé pour détecter et supprimer les artéfacts.
Les figures (2.19, 2.20, 2.21) montrent la distribution des ISI au cours du temps pour les trois seuils.

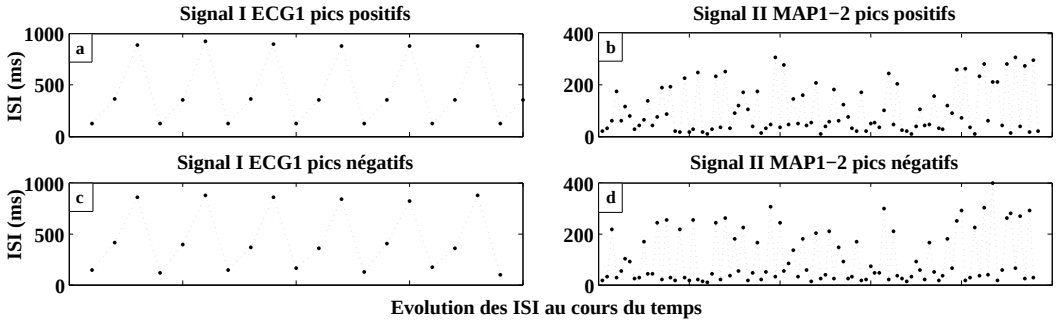

FIGURE 2.19 – Evolution dans le temps de la durée inter-pics pour les signaux ECG1 et MAP12 pour le seuil de détection 15 % de la valeur maximale du signal.

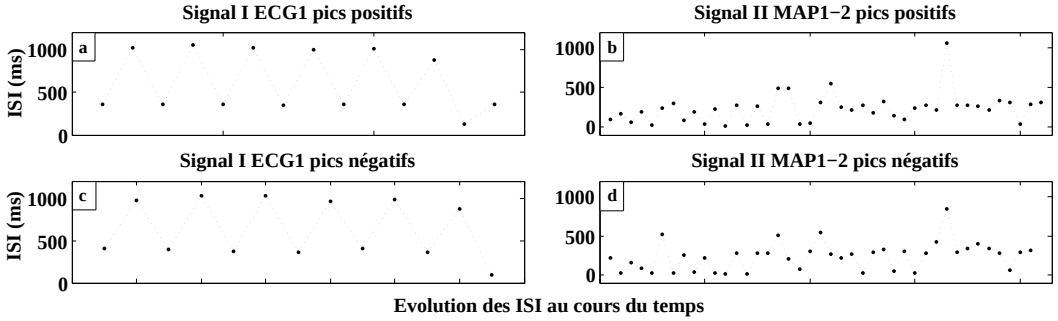

FIGURE 2.20 – Evolution dans le temps de la durée inter-pics pour les signaux ECG1 et MAP12 pour le seuil de détection 30 % de la valeur maximale du signal.

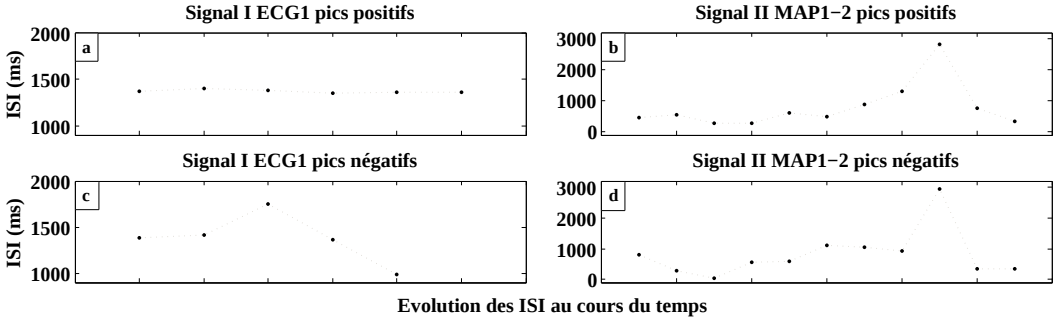

FIGURE 2.21 – Evolution dans le temps de la durée inter-pics pour les signaux ECG1 et MAP12 pour le seuil de détection 60 % de la valeur maximale du signal.

Diagramme de Poincaré

Cette représentation graphique est une méthode non linéaire d'analyse de la variabilité d'un signal [182]. Les valeurs des intervalles interpics ISI sont représentées en fonction des ISI précédents,

$ISI(n+1) = f(ISI(n))$. Cet outil permet d'étudier la dynamique d'un système périodique ou quasi-périodique, il est aussi efficace pour caractériser le chaos. Soit le sytème étudié :

$$\dot{x} = f(x) \tag{2.9}$$

Si une orbite périodique Γ de ce système traverse au point x_0 un hyperplan perpendiculaire Σ, alors pour tout point $x \in \Sigma$ suffisamment proche de x_0, la solution de l'équation 2.9, $\Phi_t(x)$ qui passe par x à l'instant $t = 0$, traversera Σ de nouveau au point $P(x)$ qui est proche de x_0. La carte $x \to P(x)$ est le diagramme de Poincaré. L'organisation des points dans le diagramme est représentatif de l'état du système. Si le système est dans un état aléatoire la répartition sera sans forme. A l'inverse si le système est déterministe, que les états passés du système conditionnent l'état présent, alors le diagramme affichera une structure distincte.

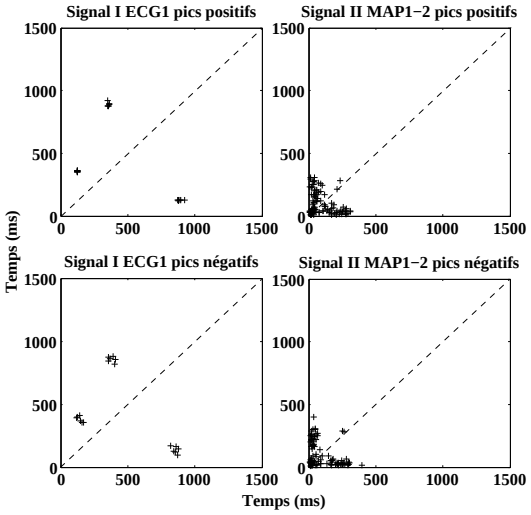

FIGURE 2.22 – Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI) pour un seuil à 15%.

La mesure des ISI pour le signal ECG indique les durées qui caractérisent ce signal. En fonction du seuil appliqué, l'ISI montre la distance entre les pics principaux et donc la durée entre deux activations comme sur la figure 2.24 (a) ou bien la distance entre les pics maximums et des pics secondaires comme sur la figure 2.22 et donc la durée entre les déflexions qui constituent ici un cycle cardiaque. Appliquée au signal intracardiaque, l'ISI révèle la présence ou l'absence de périodicité. L'exploitation de ce signal bipolaire conduit à une relative similitude entre les durées ISI pour les pics négatifs ou positifs. Un seuil faible (figure 2.22) entraine la détection d'un grand nombre de pics et souligne le nombre importants de déflexions causées par les fractionnements, la durée interspike s'en trouve très réduite entre 0 et 300 ms et témoigne d'une activité rapide au niveau du substrat.

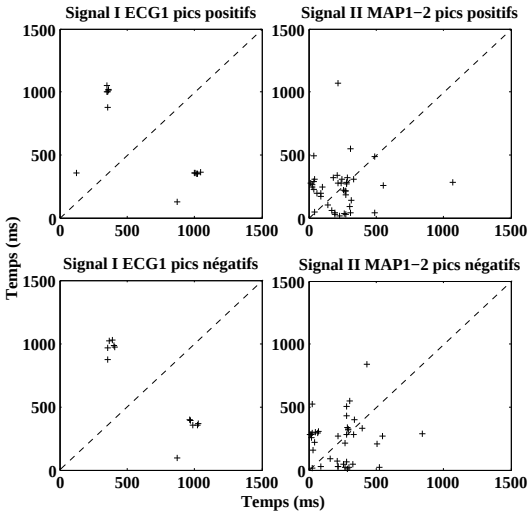

FIGURE 2.23 – Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI) pour un seuil à 30%.

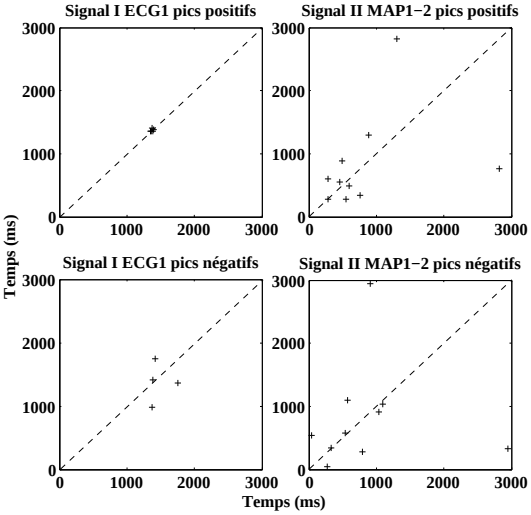

FIGURE 2.24 – Représentation Poincaré des intervalles inter-pics (ISI) pour un seuil à 60%.

2.3.3 Conclusion

Les outils précédents sont présentés parce qu'ils constituent une première approche intérressante dans l'étude des signaux de fibrillation. Ils sont largement représentés dans la littérature avec des résultats souvent disparates. La complexité des mécanismes à l'origine de la FA cumulée aux conditions d'acquisition changeantes des signaux (mouvements du cathéter, matériel différent suivant les études) ne permettent pas la mise en place d'un outil de détection robuste pour les signaux EACF. Les outils basés sur le domaine temporel peuvent donner des mesures erronées en raison de la variabilité en ampitude des signaux intracardiaques [183]. Le domaine fréquentiel est plus robuste mais présente le risque d'une mauvaise interprétation de certaines fréquences caractéristiques. Puisque le spectre de puissance des EACF est complexe, des fréquences peuvent apparaitre qui remplissent

les conditions mathématiques des fréquences caractéristiques d'une fibrillation alors qu'elles n'ont pas de signification physiopathologique [184]. Les signaux utilisés pour l'application de ces outils proviennent de procédures d'ablation de la FA par radiofréquences réalisées au CHU de Dijon. La récupération pour analyse des signaux a lieu a posteriori et ne nous permet pas de connaître la localisation précise de leur acquisition. La présence d'éléments anatomiques structurels des oreillettes n'est pas connu et ne peut donc compléter le dispositif de détection. Dans la suite du chapitre une approche différente est décrite à travers une étude visant à détecter les zones EACF dans des électrogrammes intra-atriaux. L'étude qui suit applique le concept de système dynamique à l'analyse des EACF avec la mise en œuvre d'un outil de type non-linéaire qui convient mieux à la nature des signaux biologiques d'une manière générale [185] et plus particulièrement aux signaux EACF.

2.4 Analyse et détection des EACF : algorithme développé

Les EACF peuvent être dus à plusieurs types de substrats arythmiques, à des réentrées d'activité, à des collisions d'ondes ou à des plexus ganglionnaires. A ce jour, il n'existe pas de méthode *gold standard* pour classifier les potentiels EACF objectivement. Il a été démontré qu'ablater les EACF, en tant que marqueurs des substrats anormaux, a conduit à des succès remarquables. L'objectif de cette étude est d'analyser des électrogrammes intra-atriaux acquis lors de procédures d'ablation par radiofréquences. Les EACF de cette base de données furent sélectionnés pour leur forte implication dans les mécanismes de maintien de la FA ; en effet leur ablation a entrainé le retour du rythme sinusal. Dans les électrogrammes de la base de données, il a été demandé au cardiologue de délimiter les zones EACF qui l'ont décidé à ablater. Ces EGM furent examinés par un second cardiologue, entrainé aux procédures d'ablation par radiofréquences, qui a confirmé la nature EACF de ces signaux. On souhaite dans l'étude qui suit, être en mesure de détecter les zones EACF au sein d'un électrogramme. Les figures 2.25, 2.26 et 2.27 présentent trois des signaux qui composent la base de données. Les techniques de la dynamique non-linéaire basées sur le concept du chaos ont été appliquées à de nombreux domaines tels que la médecine et la biologie [186, 187]. Des efforts ont été faits pour mettre au point des paramètres non-linéaires comme la dimension de corrélation pour les signaux physiologiques. Il a de plus été montré que ces paramètres sont de bons indicateurs pour déceler des pathologies. La théorie de la dynamique non-linéaire fournit une nouvelle façon de comprendre le comportement des signaux cardiaques. Des méthodes d'analyses non-linéaires telles que l'approche multifractale microcanonique ont prouvé leur efficacité à caractériser la dynamique des signaux de fibrillation auriculaire [188, 189]. Les outils développés dans cette section détectent et quantifient les propriétés de récurrence des signaux EACF. La récurrence est une caractéristique fondamentale de nombreux systèmes dynamiques et a été introduite pour la première fois par Poincaré en 1890 [190]. Les Points de Récurrence (PR), développés par [191], peuvent être appliqués à des données de type série temporelle afin d'apporter des corrélations temporelles d'une manière qui est immédiatement visible à l'œil.

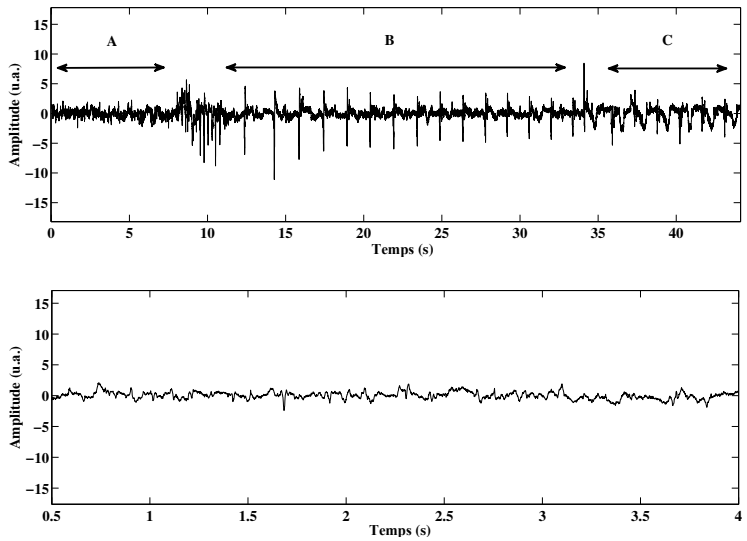

FIGURE 2.25 – (Signal 1) EGM avec trois périodes disctinctes : (A) EACF, (B) ablation RF, (C) tachycardie. La seconde figure est un grossissement de la zone EACF (A), ce type de EACF peut être qualifié d'activité électrique continue selon [96].

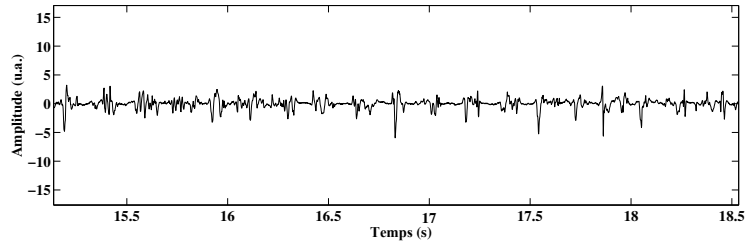

FIGURE 2.26 – (Signal 2) Signal EACF avec des motifs irréguliers.

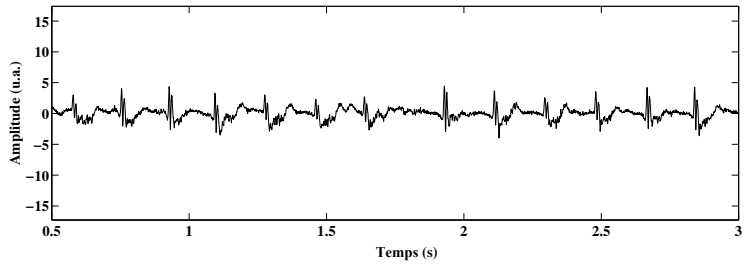

FIGURE 2.27 – (Signal 3) Signal EACF avec des motifs répétés comme décrits dans [17].

Afin de justifier de l'utilisation de techniques d'analyse non-linéaire, nous avons évalué la non linéarité des signaux de notre base de données. Le choix s'est porté sur l'analyse par *données substituts* (*surrogate data* en anglais) [192, 193] combinée à l'utilisation de plusieurs descripteurs tels que la Variance du Vecteur de Délai (DVV), la Covariance d'ordre 3 (C3) ou encore l'asymétrie due au retournement temporel (REV) [194].

2.4.1 Analyse de la non-linéarité des signaux

Avant d'appliquer des techniques non-linéaires à des phénomènes dynamiques naturels ou biologiques, il est nécessaire de s'interroger sur l'intérêt de ces techniques pour les données à étudier. La méthode des données substituts est un outil populaire pour répondre à cette question. Deux raisons principales peuvent motiver une approche non-linéaire pour l'analyse d'une série temporelle. La première est intrinsèque au signal à étudier alors que la seconde est due aux connaissances supplémentaires que l'on a sur le système observé. Le choix d'outils non-linéaires peut être dicté par l'inefficacité d'une étude préalable basée sur des méthodes linéaires. Ce choix peut aussi être motivé par la nature du système qui comporte des composantes non -linéaires. Ce dernier point demande à être vérifier, en effet le fait que le système présente des composantes non-linéaires ne prouve pas que cette non linéarité est reflétée dans la série temporelle [195]. Dans le cas d'un substrat arythmique cardiaque, l'on peut s'attendre à une non linéarité évidente de part la compléxité des structures de cardiomyocytes, d'autant plus, en présence d'hétérogénéités. Malgré cela, il convient de s'assurer que les électrogrammes, reflet de l'activité électrique, sont empreints de cette non-linéarité structurelle.

2.4.1.1 Construction des données substituts

La méthode des données substituts pour l'analyse de signaux non-linéaires a été introduite pour la première fois par Theiler et al. [193] en 1992. Majoritairement utilisée dans la littérature, elle est appelée AAFT pour *Amplitude Adjusted Fourier Transformed* et permet de calculer un ensemble de données substituts possédant la même moyenne, la même variance et le même spectre en puissance que la série temporelle originale mais dont les autres propriétés sont aléatoires [196], elle comprend trois grandes étapes :
- transformée de Fourier de la série temporelle originale,
- randomisation les phases,
- transformée de Fourier inverse.

On peut pour cela appliquer l'algorithme suivant [197] :
1. Projection de la série temporelle originale $x(t_j), j = 1, \dots N$ dans un ensemble complexe

$$z(n) = x(n) + iy(n), \qquad n = 1, \dots N, \tag{2.10}$$

où $x(n) = x(t_n)$ et $y(n) = 0$.
2. Calcul de la transformée de Fourier Discrète

$$Z(m) = X(m) + iY(m) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N} z_n e^{-2\pi i(m-1)(n-1)/N} \tag{2.11}$$

3. Construction d'un ensemble de phases aléatoires

$$\phi_m \in [0, \pi], \qquad m = 2, 3, \ldots \frac{N}{2} \tag{2.12}$$

4. Application des phases aléatoires aux données issues de la transformée de Fourier

$$Z(m)' = \begin{cases} Z(m) & \text{pour } m = 1 \text{et } m = \frac{N}{2} + 1 \\ |Z(m)|\, e^{i\phi_m} & \text{pour } m = 2, 3, \ldots, \frac{N}{2} \\ |Z(N-m+2)|\, e^{-i\phi_{N-m+2}} & \text{pour } m = \frac{N}{2} + 2, \frac{N}{2} + 3, \ldots, N \end{cases} \tag{2.13}$$

5. Calcul de la transformée de Fourier inverse

$$z(n)' = x(n)' + iy(n)' = \frac{1}{N} \sum_{m=1}^{N} Z'_m e^{2\pi i(m-1)(n-1)/N} \tag{2.14}$$

La figure 2.28 montre un exemple de signal EACF dont les données substituts ont été calculées.

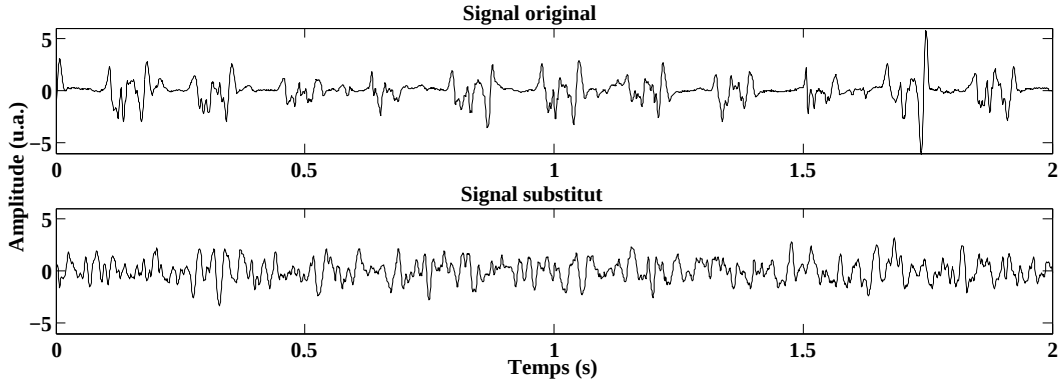

FIGURE 2.28 – Signal EACF et son signal substitut généré par la méthode AAFT.

2.4.1.2 Quantification de la non-linéarité

A partir des données substituts et du signal original, on est en mesure d'estimer la non-linéarité de la série temporelle. Les tests de non-linéarité consistent davantage à estimer l'absence de linéarité que la présence de non-linéarité. Au niveau statistique, l'hypothèse nulle est déclarée lorsque la série temporelle est linéaire, elle est rejetée si les propriétés de la série temporelle ne sont pas conformes aux propriétés associées à un signal linéaire. La méthode appliquée ici est semblable à de nombreuses autres méthodes d'analyse de non-linéarité dans le sens où elle compare les mesures obtenues pour le signal original aux mesures obtenues pour un ensemble de données substituts. L'hypothèse nulle est

rejetée dans le cas où les mesures pour les deux types de signaux sont significativement différentes. Le signal original est alors supposé non-linéaire. Pour un signal EACF à tester, un ensemble de N_S données substituts est généré. Des tests statistiques sont alors effectués sur l'original t_0 et les t_N substituts.

La série des N_S $+1$ (1 pour le signal original) tests sont classés par ordre croissant, le rang r de la position de t_0 dans ce classement est alors relevé. La mesure de la comparaison est obtenue par une mesure de la symétrie du rang dans la série des valeurs.

Pour un test bilatéral :

$$r_{bil}[\%] = \frac{(N_S+1)/2 - r}{(N_S+1)/2} \tag{2.15}$$

Pour un test unilatéral droit :

$$r_{ud}[\%] = \frac{r}{N_S+1} \tag{2.16}$$

Nous avons utilisé trois mesures différentes afin de comparer les séries substituts avec la série originale :

- l'autocovariance d'ordre 3 [194],
- l'asymétrie due au retournement temporel [194],
- la variance de vecteur délai [198, 199].

L'autocovariance d'ordre 3 (C3) est une extension d'ordre supérieur de l'autocovariance traditionnelle et s'écrit :

$$t^{C3}(\tau) = \langle x_n . x_{n-\tau} . x_{n-2\tau} \rangle \,, \tag{2.17}$$

où $\langle\rangle$ est une moyenne et le délai temporel est $\tau = 1$.

L'asymétrie due au retournement temporel (REV)

Une série temporelle est dite reversible si ses propriétés probabilistes sont invariantes avec un retournement de l'échelle temporelle c'est à dire si les probabilités cumulées de $(x_n; x_{n+\tau}; \ldots; x_{n+k\tau})$ sont égales aux probabilités cumulées de $(x_{n+k\tau}; x_{n+(k-1)\tau}; \ldots; x_n)$ [199] pour tout les k et n. La mesure de l'asymétrie due au retournement temporel est donnée par :

$$t^{REV}(\tau) = \left\langle (x_k - x_{k-\tau})^3 \right\rangle \tag{2.18}$$

La variance du vecteur délai (DVV). Cette méthode examine la prédictibilité d'une série temporelle à partir de l'observation de la variabilité de cibles [200]. L'analyse DVV est basée sur la *variance de cible*, σ^{*2}, qui est une mesure inverse de la prédictibilité d'une série temporelle pour une dimension d'immersion m donnée. Un ensemble est formé en groupant les vecteurs de délai noté $x(k) = [x_{k-m\tau}, \ldots, x_{k-\tau}]$, où l'indice est le temps et où τ est le délai temporel avec pour ces tests $\tau = 1$. La variance de la cible correspondante, $\sigma^{*2}_k(r_d)$ est calculée ; cette variance se compose

de tous les vecteurs de délai proches de $x(k)$ dans la limite de r_d.

$$\sigma^{*2}(r_d) = \frac{\frac{1}{N}\sum_{k=1}^{N}\sigma_k^2(r_d)}{\sigma_k^2} \tag{2.19}$$

La déviation entre le signal original et les données substituts est une indication de la non-linéarité.

$$t^{DVV} = \sqrt{\left\langle (\sigma^{*2}(r_d) - \frac{\sum_{i=1}^{N_S}\sigma_{s,i}^{*2}(r_d)}{N_S})^2 \right\rangle} \tag{2.20}$$

La dimension d'immersion est $m = 4$ pour la méthode DVV et le délai temporel τ est fixé à 1 pour les méthodes C3 et REV. Pour chaque signal original, 99 signaux substituts sont générés. Les trois tests statistiques comparent alors le signal original à ses substituts. Les valeurs sont triées par ordre croissant, le marquage d'un signal comme étant linéaire ou non-linéaire dépend du rang de la valeur du signal original parmis celles des substituts. Un test bilatéral est effectué pour REV et C3, un signal est marqué NL si r_{bil} est inférieur à 5% et supérieur à 95%. Un test unilatéral droit est utilisé pour DVV ; un signal est marqué NL si r_{ud} est supérieur à 90% .

Electrogrammes	Rangs pour le test			Nombre	Résultats du test		
	DVV	C3	REV	de séries	DVV	C3	REV
1	100	93	1	/100	NL	LIN	NL
2	100	26	1	/100	NL	LIN	NL
3	100	1	100	/100	NL	NL	NL
4	100	1	1	/100	NL	NL	NL
5	100	56	100	/100	NL	LIN	NL
6	100	89	96	/100	NL	LIN	NL
7	100	27	85	/100	NL	LIN	LIN
8	100	100	100	/100	NL	NL	NL
9	100	100	40	/100	NL	NL	LIN
10	100	100	1	/100	NL	NL	NL
11	100	69	62	/100	NL	LIN	LIN
12	100	100	100	/100	NL	NL	NL
13	100	1	100	/100	NL	NL	NL
14	100	1	1	/100	NL	NL	NL
15	100	1	88	/100	NL	NL	LIN
16	100	1	100	/100	NL	NL	NL
17	100	1	8	/100	NL	NL	LIN
18	100	72	100	/100	NL	LIN	NL
19	100	99	100	/100	NL	NL	NL
20	100	100	100	/100	NL	NL	NL
21	100	100	1	/100	NL	NL	NL
22	100	68	98	/100	NL	LIN	NL

TABLE 2.2 – Résultats des tests de non-linéarité. Les rangs sont obtenus à partir des trois méthodes : DVV, C3 et REV. La dimension d'immersion utilisée ici est 4, et le délai τ =1. LIN pour linéaire et NL pour non-linéaire.

Le tableau 2.2 montre que sur les 22 tests, la linéarité est détectée pour 8 signaux pour la méthode

C3 et pour 5 signaux pour la méthode REV. Comme mentionné dans [201], la méthode DVV est plus efficace pour détecter la non-linéarité en présence de bruit que C3 ou REV. Il apparait donc que la base de données que nous utilisons est de nature non-linéaire et justifie l'utilisation d'outils telle que la quantification de récurrence.

Après avoir prouvé la non-linéarité des électrogrammes intracardiaques, une méthode est développée pour détecter les EACF en utilisant les propriétés de récurrence de ces signaux. En premier lieu, les signaux sont représentés dans un espace de phase puis une matrice de distance est calculée entre les trajectoires dans l'espace de phase. Cette matrice servira à détecter et quantifier les propriétés de récurrence.

2.4.2 Représentation des signaux dans l'espace de phase

- Principe

L'analyse des états récurrents d'une série temporelle nécessite de parcourir les trajectoires du système dans son espace de phase. L'espace des phases d'un système dynamique possède m dimensions. Dans le cas d'un processus stochastique, le nombre des dimensions de l'espace des phases est directement lié à l'ensemble des variables dynamiques obéissant à un système d'équations différentielles du premier ordre. Dans le cas d'un signal physiologique clinique ou expérimental, l'espace des phases du système sous-jacent doit être reconstruit malgré le fait que l'on ignore, a priori, sa dimension. Une série temporelle peut être reconstruite dans un espace multidimensionnel en utilisant la méthode de Takens [202] :

$$X(m,\tau) = [x_t, x_{t+\tau}, ..., x_{t+(m-1)\tau}] \tag{2.21}$$

où m est la dimension d'immersion calculée avec la méthode des faux voisins [202] et τ le délai temporel. Les paramètres m et τ sont importants pour la représentation dans l'espace de phase. La figure 2.29 présente l'espace de phase reconstruit d'un signal EACF de la base de données. La figure 2.29 (b) montre la trajectoire de phase reconstruite d'un échantillon d'EACF de deux secondes. Un attracteur se distingue (difficilement) de cet espace. Une boucle semble apparaître dans la partie supérieure droite ainsi qu'une zone plus dense au centre. On voit dans cette représentation, la complexité de la dynamique d'un signal d'arythmie pour lequels les espaces de phase sont perturbés et irréguliers. La figure 2.30 montre les espaces de phase reconstruits d'un électrogramme intracardiaque avec trois périodes distinctes. La première période correspond à une zone EACF de type activité électrique continue, la deuxième période montre des artéfacts induits par l'énergie radiofréquence lors de la brûlure et enfin la troisième partie montre un retour progressif à une pseudo-tachycardie. Les deux signaux durent 44 secondes, des espaces de phases pour des échantillons de deux secondes correspondant à chacune des trois périodes sont reconstruits. Les trajectoires de phase du signal ECG correspondant aux périodes choisies sont également représentées. La figure 2.30(a) affiche une

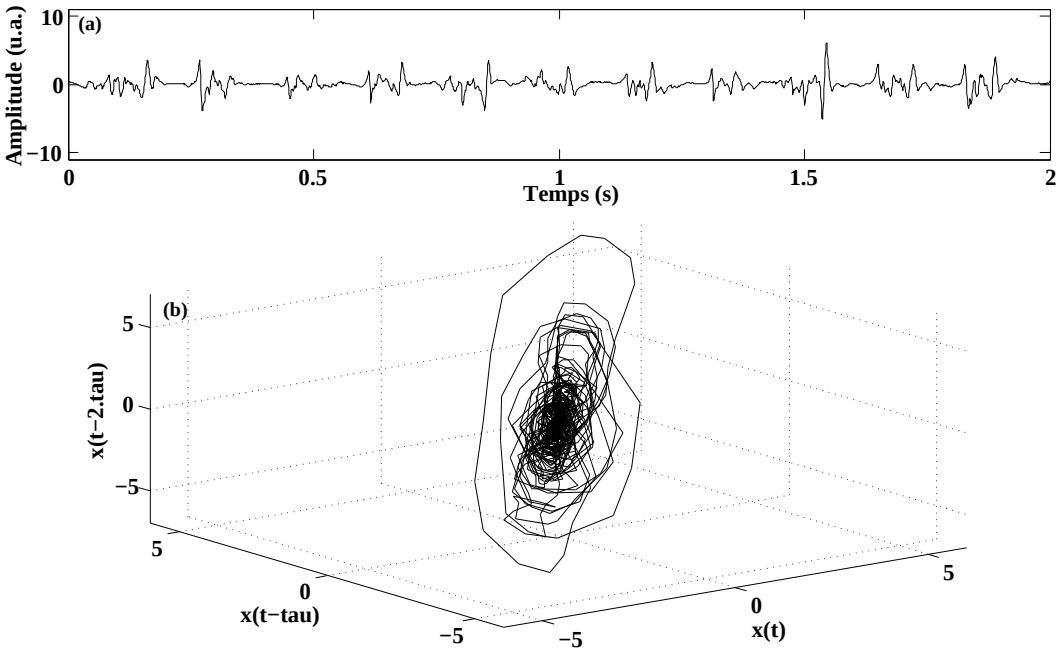

FIGURE 2.29 – Signal EACF à motifs réguliers et son espace de phase reconstruit projeté ici sur trois dimensions. La dimension d'immersion utilisée est $m = 4$ et le délai τ est 1.

trajectoire fermée et elliptique pour l'ECG, typique d'un signal périodique. Le signal intra-atrial correspondant a une trajectoire de phase dense, très perturbée cohérente pour un signal arythmique rapide de type activité électrique continue. Pendant la phase de brûlure au cathéter, on peut voir une évolution des trajectoires. L'ellipse formée par la trajectoire de phase de l'ECG (b) est plus petite et semble parcourue par moins de points. Au niveau du signal AEGM, l'énergie radiofréquence créée une nouvelle trajectoire, étendue. Enfin, pour la période de pseudo-tachycardie, le signal ECG présente une trajectoire elliptique plus nette (c) et de dimension inférieure à celle de l'arythmie de départ (a). L'AEGM (f) montre une trajectoire plus étendue qui correspond à l'apparition d'une longueur de cycle plus grande.

- Détermination de la dimension d'immersion m

Pour pouvoir décrire temporellement tous les états possibles d'un système dynamique, il est essentiel de définir convenablement la dimension d'immersion [2]. L'espace reconstruit doit être topologiquement identique à l'espace original afin de garantir une représentation correcte de ce dernier. La reconstruction de l'espace des phases consiste à relier les points d'état du système pour créer les trajectoires de son attracteur. Partant de ce principe, l'emploi d'un m trop petit entrainera l'intersection des trajectoires de l'attracteur pour les points d'état les plus proches. L'espace reconstruit serait alors totalement différent de celui d'origine. A l'inverse, un m trop grand conduira à un espace plus volumineux qui contiendra l'espace original mais qui entrainera des problèmes de redondance et une surcharge de calcul inutile.

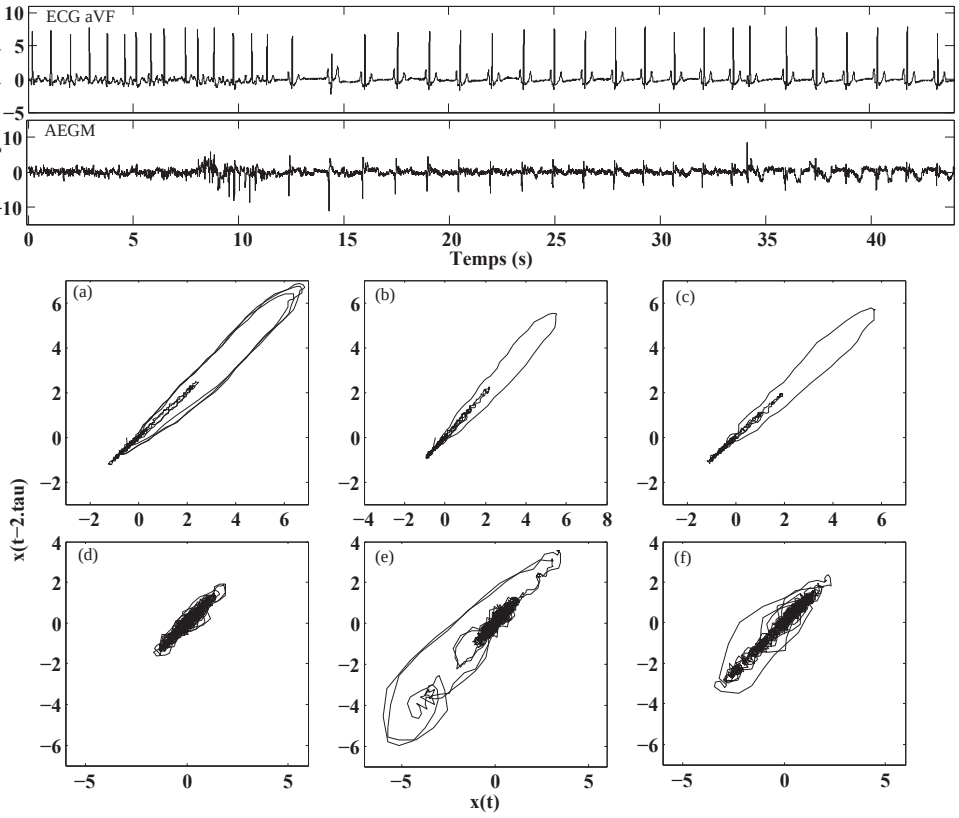

FIGURE 2.30 – Signaux ECG et EACF synchrones et trajectoires de phase projetées dans le plan $(x(t-2\tau), x(t))$. La dimension d'immersion utilisée est $m = 4$ et le délai τ est 1. Les trajectoires a, b et c sont celles de l'ECG ; d, e et f concernent l'EACF. De gauche à droite les périodes correspondent aux états suivants : fibrillation, application de la radiofréquence, pseudo-tachycardie.

- Estimation de m par la méthode dite False Nearest Neighbor (FNN)

FNN pour *False Nearest Neighbors* ou faux voisins proches, est la méthode la plus utilisée pour obtenir la dimension d'immersion optimale dans le contexte de la reconstruction de l'espace des phases d'un signal. D'un point de vu géométrique, une série temporelle est la projection d'un système de dimension m sur un espace à une dimension. Ainsi, deux points qui s'éloignent dans un espace m peuvent devenir très proches, voire être superposés dans l'espace à une dimension. On appelle ces points des faux voisins. D'une autre façon, supposons que nous regardons une trajectoire d'un système dans un espace de dimension dm ; si on voit un point qui se trouve tout seul, la raison pourrait être que notre espace d'observation dm est juste limité et ne peut être considéré que comme une partie de l'espace nécessaire m dans lequel toutes les trajectoires sont représentées. Le processus de reconstruction d'espace de phase pour une série temporelle consiste à retrouver les trajectoires dans l'espace dm. Augmenter dm permet de révéler les trajectoires et d'éliminer les faux voisins.

Soit un point $y(i) = x(i + k\tau)$ avec $(1 \leq k \leq d)$ dans un espace de dimension d, on désigne le $r^{\text{ème}}$ voisin le plus proche par $y^r(i) = x^r(i + k\tau)$ avec $(1 \leq k \leq d)$, la distance euclidienne entre $y(i)$ et

son voisin $y^{(r)}(i)$ est :

$$R_d(i,r) = \left[\sum_{k=0}^{d-1}[x(i+k\tau) - x^{(r)}(i+k\tau)]^2)\right]^{\frac{1}{2}} \tag{2.22}$$

Pour passer de la dimension d à la dimension supérieure $d+1$ par la méthode de retard, il suffit d'ajouter une $(d+1)^{\text{ème}}$ coordonnée dans les vecteurs de $y(i)$, qui est $x(i+d\tau)$. La distance entre $y(i)$ et son voisin r^{me} après avoir inclu cette nouvelle coordonnée, devient :

$$R_{d+1}(i,r) = \left[(R_d^2(i,r) + [x(i+d\tau) - x^{(r)}(i+d\tau)]^2)\right]^{\frac{1}{2}} \tag{2.23}$$

Pour déterminer un faux voisin, un critère logique est de vérifier s'il existe une augmentation considérable $R_{d/d+1}$ de distance R_d à R_{d+1}, on obtient alors :

$$R_{d/d+1} = \sqrt{\frac{R_{d+1}^2(i,r) - R_d^2(i,r)}{R_d^2(i,r)}} = \frac{x(i+d\tau) - x^{(r)}(i+d\tau)}{R_d(i,r)} \tag{2.24}$$

Si $R_{d/d+1}$ dépasse une certaine tolérance, par exemple $R_{tol}(\geq 10)$, on peut conclure qu'il s'agit d'un faux voisin. Pour estimer la dimension d'immersion m, on calcule le pourcentage de faux voisins pour chaque valeur de $d = 0, 1, 2, \ldots$.En règle générale ce pourcentage décroit avec l'incrémentation de d. Lorsque la pourcentage atteint un seuil ou ne diminue plus malgré l'augmentation de d, ce dernier est alors considéré comme la dimension d'immersion m.

La figure 2.31 illustre la détermination de la dimension d'immersion pour un échantillon de signal EACF. Sur les signaux soumis à cette méthode, les évaluations ont révélé que la majorité des EACF

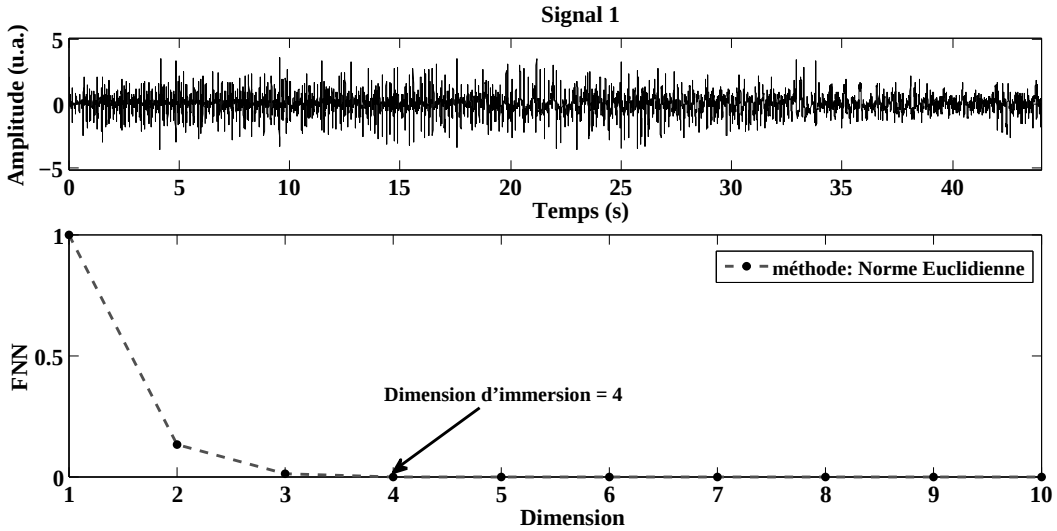

FIGURE 2.31 – Méthode des faux voisins proches pour déterminer la dimension d'immersion.

répondent à une dimension d'immersion d'ordre 4.

- Détermination du délai temporel τ

Le délai temporel τ permet dans (équ. 2.21) la construction d'un espace topologiquement équivalent à l'espace des phases original (du système étudié). Il est choisi de façon à minimiser l'interaction entre les points de la série temporelle. Le choix de la valeur de τ est discuté dans la littérature [203, 204]. Certaines études proposent de prendre le premier zéro de la fonction d'autocorrélation pour s'assurer de l'indépendance entre $x(t)$ et $x(t+\tau)$; d'autres proposent encore de choisir le premier minimum de la fonction d'information mutuelle [205]. Un τ de 1 permet de prendre en compte chacun des points de la série temporelle, cette valeur est utilisée pour des signaux cardiaques dans l'étude [206].

- L'échelle ou la fenêtre d'observation

Il s'agit du 3eme paramètre de récurrence, défini par les points de commencement x_{start} et de fin x_{end} de la série temporelle à étudier. La durée d'observation des signaux est discutée dans la littérature [207], le plus souvent une fenêtre de 2 à 10 secondes est utilisée pour le calcul d'indices. Le calcul des matrices de récurrence demande des ressources informatiques conséquentes qui obligent parfois à réduire le nombre d'échantillons utilisés [208]. On choisit ici d'utiliser une fenêtre de 2000 points, soit deux secondes d'observation, soit W cette fenêtre égale à $x_{end} - x_{start}$. Cette durée permet à la fois d'observer les récurrences propres à un signal arythmique mais également à un signal dont le rythme est sinusal. Notre base de données contient des signaux dont certaines périodes courtes comme lors des ablations, pourraient fausser les mesures des indices avec une fenêtre d'observation plus longue.

2.4.3 Matrice de récurrence

- Principe

A la différence d'une TF, les points de récurrences laissent à l'analyste la possibilité de voir, non seulement les fréquences présentes mais aussi à quels instants exacts elles apparaissent dans le signal. Cet outil d'analyse est donc utile pour des données physiologiques [209, 210] et les systèmes entrainés [187] (entre autres). Il offre également une bonne résistance au bruit [211]. Ces points (ou tracés) révèlent les relations de distance entre les points d'un système dynamique et fournissent une représentation fidèle des dépendances temporelles (corrélations) contenues dans les données [191]. C'est un outil graphique pour le diagnostique des dérives et des périodicités cachées dans l'évolution temporelle des systèmes dynamiques, qui pourraient ne pas être perçues autrement. La Matrice de Récurrence (MR) est la version seuillée de la matrice des distances.

- Matrice des distances

Les vecteurs de phase x_i et x_j, reconstruits à partir du signal temporel, sont utilisés pour calculer la matrice des distances (MD). Dans la littérature [212], plusieurs types de distances sont utilisées. Notre choix s'est porté sur le calcul de la distance euclidienne car elle nous paraît la plus adaptée

pour déterminer une convergence ou une divergence des trajectoires des vecteurs de phase.

$$\mathrm{MD} = \|\overrightarrow{x_i} - \overrightarrow{x_j}\| \tag{2.25}$$

La matrice des distances comporte W^2 éléments avec une diagonale centrale où les distances sont nulles. Lors du parcours des trajectoires de phase du système, les états des trajectoires voisines, dans

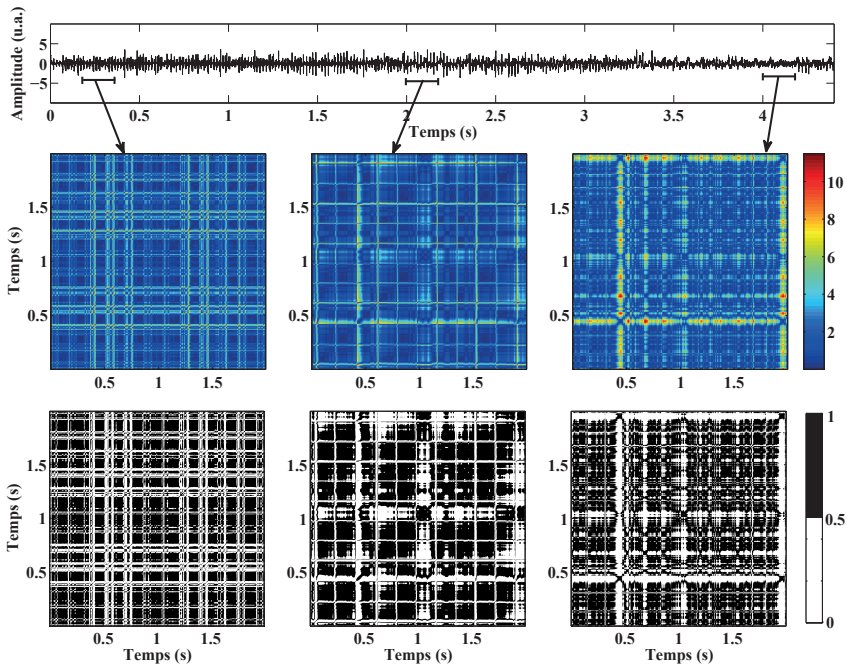

FIGURE 2.32 – Matrices des distances et matrices de récurrence seuillées d'un signal intracardiaque.

la limite d'une distance seuil α, sont marqués d'un **1** dans la matrice des récurrences, les états hors de ce rayon sont représentés par un **0**. La MR peut être définie en calculant la matrice de récurrence R,

$$R_{i,j} = \Theta(\alpha - \mathrm{MD}), \qquad i,j = 1,...,N, \tag{2.26}$$

où α est la distance de coupure et $\Theta(\cdot)$ est la fonction d'Heaviside. La distance de coupure α définit une sphère centrée à $\overrightarrow{x_i}$. Si $\overrightarrow{x_j}$ tombe dans cette sphère, l'état sera proche de $\overrightarrow{x_i}$ et donc $R_{i,j} = 1$. La MR obtenue est une matrice binaire, en noir ($R_{i,j} = 1$) et blanc ($R_{i,j} = 0$).

- Choix des seuils

La sélection du seuil α utilisé pour calculer la matrice de récurrence $R_{i,j}$ est cruciale et complexe, comme décrit dans [212]. Avant de choisir le bon α, le maximum, la variance, et la moyenne de la distance $\|\overrightarrow{x_i} - \overrightarrow{x_j}\|$ de la matrice ont été testés comme valeurs de seuils. Pour ces α, une analyse par quantification de récurrence a été réalisée. Nous avons remarqué, comme évoqué dans [212], que si α est trop petit, il n'y a quasiment pas de points de récurrence et nous ne pouvons rien apprendre de la structure de récurrence du système sous-jacent. D'un autre côté, si α est trop grand, presque tous

les points se retrouvent voisins, cela conduit à des artéfacts dans la matrice. Ainsi dans cette étude, un seuil α correspondant à la valeur moyenne de la norme Euclidienne entre $\overrightarrow{x_i}$ et $\overrightarrow{x_j}$ pour chaque fenêtre d'analyse W a été utilisé.

- Interprétation de la matrice de récurrence

Les lignes et les motifs renseignent sur les récurrences du système [191]. Les lignes diagonales

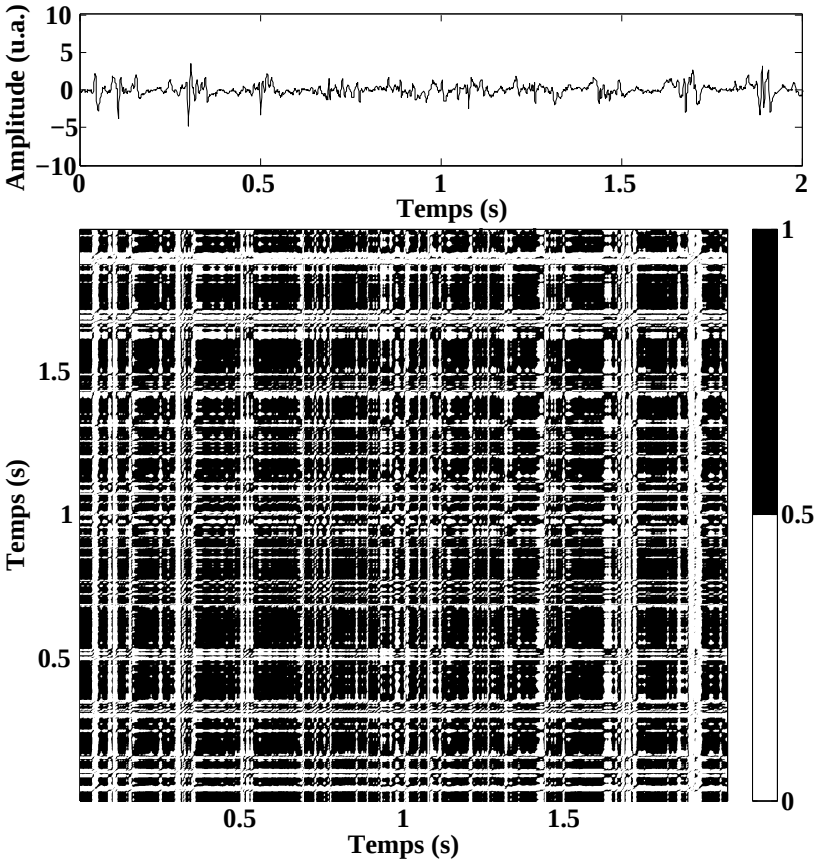

FIGURE 2.33 – Matrice de récurrence pour un échantillon de signal EACF de deux secondes.

(non-principales) représentent des instants durant lesquels l'état du système est proche de sa valeur initiale après un certain temps. D'un autre côté, les lignes verticales et horizontales représentent les cas pour lesquels le système n'a quasiment pas changé. Bien sûr, il y a toujours une ligne diagonale principale puisque le système est toujours identique à lui même au même instant.

La base de données ainsi constituée comprend des EACF qui répondent à plusieurs des définitions données dans la littérature. Certains échantillons correspondent à la définition donnée par Nademanée à savoir des électrogrammes faiblement voltés (gamme de 0.04 à 0.25 mV), composés de deux déflexions ou plus, et/ou qui présentent des perturbations de la ligne de base avec des déflexions continues d'un complexe d'activation prolongé. Parmi les signaux utilisés on compte également des EACF avec une durée de cycle courte (<120 ms) avec ou sans potentiels multiples [12, 17]. D'autres

signaux appartiennent enfin à d'autres définitions comme les EACFmax de Haïssaguerre [13]. Dans un premier temps, on construit les matrices de récurrence des signaux.

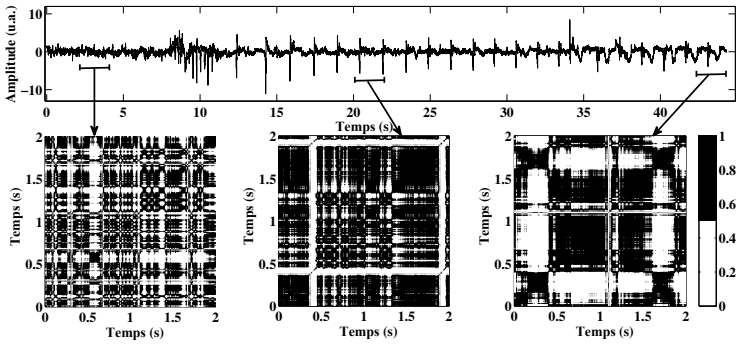

FIGURE 2.34 – Trois étapes de l'analyse par matrice de récurrence pour trois instants du signal 1. De gauche à droite, EACF, perablation RF, après l'ablation.

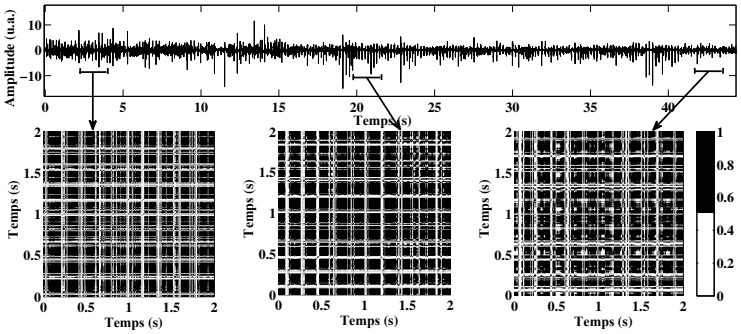

FIGURE 2.35 – Trois étapes de l'analyse par matrice de récurrence pour trois instants du signal 2. EACF pour toute la durée du signal, type motifs irréguliers.

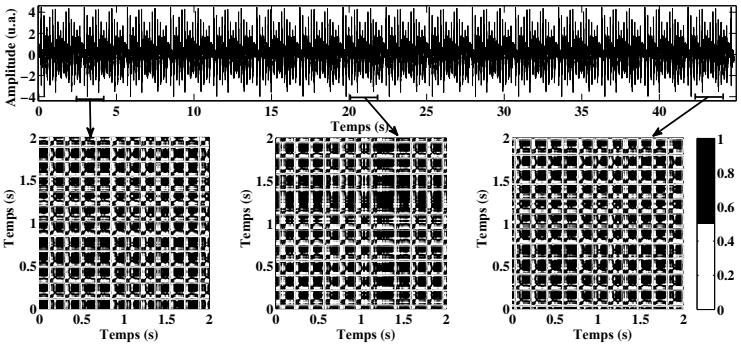

FIGURE 2.36 – Trois étapes de l'analyse par matrice de récurrence pour trois instants du signal 3. EACF pour toute la durée du signal, type motifs répétés.

La figure 2.34 montre la transition entre la période d'EACF (partie gauche), la période lors de l'ablation (partie centrale) et la partie qui suit l'ablation (partie droite). Cette figure permet de montrer, à travers ces trois états, la sensibilité de l'algorithme à percevoir les changements du signal. Pour la partie EACF, la distribution des points noirs dans la matrice est diffuse et reflète la faible longeur des récurrences. La matrice qui illustre la procédure d'ablation révèle de larges lignes blanches

verticales. Ces motifs sont dus aux pics d'énergie de radiofréquence. La troisième matrice, qui représente le retour progressif au rythme sinusal, a des allures de damier, typique d'un signal périodique ou quasi-périodique. Cela montre la réorganisation de l'activité de l'oreillette. Dans cette figure, les différents changements d'états qui conduisent à la restauration du rythme sinusal démontrent le rôle critique de ce signal EACF dans le maintien de la FA chez ce patient. Les matrices de récurrence issues du deuxième signal montrent un motif en grille indiquant une activité soutenue, avec de faibles récurrences (figure 2.35). A l'instar du précédent, les MR du troisième signal présentent des lignes blanches plutôt régulières (figure 2.36). La présence de lignes plus larges suggère une modulation de l'activité mesurée. La deuxième matrice affiche des lignes diffuses et des points de récurrence très dispersés ce qui indique une évolution du signal vers plus de fractionnement. Dans la suite, la récurrence est quantifiée par divers descripteurs.

2.4.4 Quantification de la récurrence

Plusieurs auteurs ont développé des descripteurs [186, 211–214] pour quantifier une matrice MR. Ces descripteurs sont utilisés afin d'analyser des signaux. Cette méthode est appelée *Recurrence Quantification Analysis* (RQA) dans la littérature. Dans cette étude, le calcul des paramètres RQA, dans une fenêtre glissante parcourant la diagonale principale de MR, a été réalisé. Cela a révélé le comportement de dépendance temporelle de ces variables et, donc, permis d'identifier des transitions dans les séries temporelles. On compte une douzaine de quantifieurs différents, nous conservons pour la suite les cinq quantifieurs ayant présenté les résultats les plus discriminants pour analyser des signaux EACF :

- **Le taux de récurrence, RR :**
  Soit le pourcentage de points dans une matrice MR, donné par

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^{N} R_{i,j}. \tag{2.27}$$

- **Le temps de piège, TT :**
  La longueur moyenne des lignes verticales, tel que

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^{N} vP(v)}{\sum_{v=v_{\min}}^{N} P(v)}, \tag{2.28}$$

  $P(v)$ est l'histogramme des longueurs v des lignes verticales et $v_{min} = 2$ est la longueur minimale des lignes verticales
- **Le temps de récurrence moyen, RT :**
  La distance verticale w entre les structures dans la matrice MR, telle que

$$RT = \frac{\sum_{w=1}^{N} wP(w)}{\sum_{w=1}^{N} P(w)}, \tag{2.29}$$

avec $P(w)$ le nombre de distances verticales de même longueur w.

- **L'entropie, ENT :**

  L'entropie de Shannon ou la distribution de probabilité des longueurs de lignes diagonales, donnée par

$$ENT = -\sum_{l=l_{min}}^{N} P(l)\ln(P(l)), \tag{2.30}$$

  $P(l)$ est l'histogramme des longueurs l des lignes diagonales et $l_{min} = 2$ est la longueur minimale d'une ligne diagonale.

- **La longueur, L :**

  Est la longueur moyenne des lignes diagonales de la matrice RP

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^{N} lP(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^{N} P(l)}. \tag{2.31}$$

Ces indices sont utilisés ici dans un processus de détection des zones de EACF au sein de signaux intracardiaques. La méthode est la suivante : 22 signaux, en provenance de 10 procédures d'ablation par radiofréquences ont été identifiés et tagués par un cardiologue. Toutes les procédures furent réalisées par le même cardiologue, entrainé à l'exercice de l'ablation par radiofréquences. Le même modèle de cathéter est utilisé pour tous les signaux présentés, il s'agit d'un Thermocool à tête irriguée, distribué par Biosense Webster[3]. Les données furent numérisées à une fréquence de 1 kHz avec une résolution de 14 bits puis filtrées par un passe-bande (30 Hz - 250 Hz). Dix patients, sept hommes et trois femmes ont subi des procédures d'ablation du substrat atrial pour des fibrillation auriculaires symptomatiques de type persistante. Les EGMs furent sélectionnés et intégrés à la base de données lorsque leur ablation spécifique a conduit à la restauration du rythme sinusal. Cela témoigne de leur rôle critique dans le maintien de la FA. La durée de chaque EGM est de 44 secondes. Les instants précis de début et de fin de la période EACF furent tagués par le spécialiste. On applique les indices RQA précédemment définis sur les matrices de récurrence des trois signaux (figures 2.34, 2.35 et 2.36). Dans le cas du signal 1, l'indice RR est très sensible à la période d'ablation. Les valeurs données par les indices pour ces échantillons révèlent des différences entre les périodes EACF et nonEACF et rendent possible l'observation des valeurs de transition lors de la terminaison de la FA (lors de l'ablation). Les autres signaux contiennent des périodes EACF de durée variable. Les indices tels que RT, L et TT ont montré une bonne sensibilité à la période post ablation. La partie EACF est facilement identifiable à partir des cinq indices puisqu'elle présente les plus faibles valeurs. Le deuxième signal présente une identification plus difficile (voir figure 2.37). Ce signal est un EACF sur toute la durée de l'EGM. Par exemple, l'indice RR affiche des valeurs comparables à la période lors du processus d'ablation dans le premier signal. Le troisième signal a montré un comportement régulier pour les 5 indices avec des variations significatives (voir figure 2.37). Les

3. Biosense Webster Inc, 3333 Diamond Canyon road, CA 91765, USA

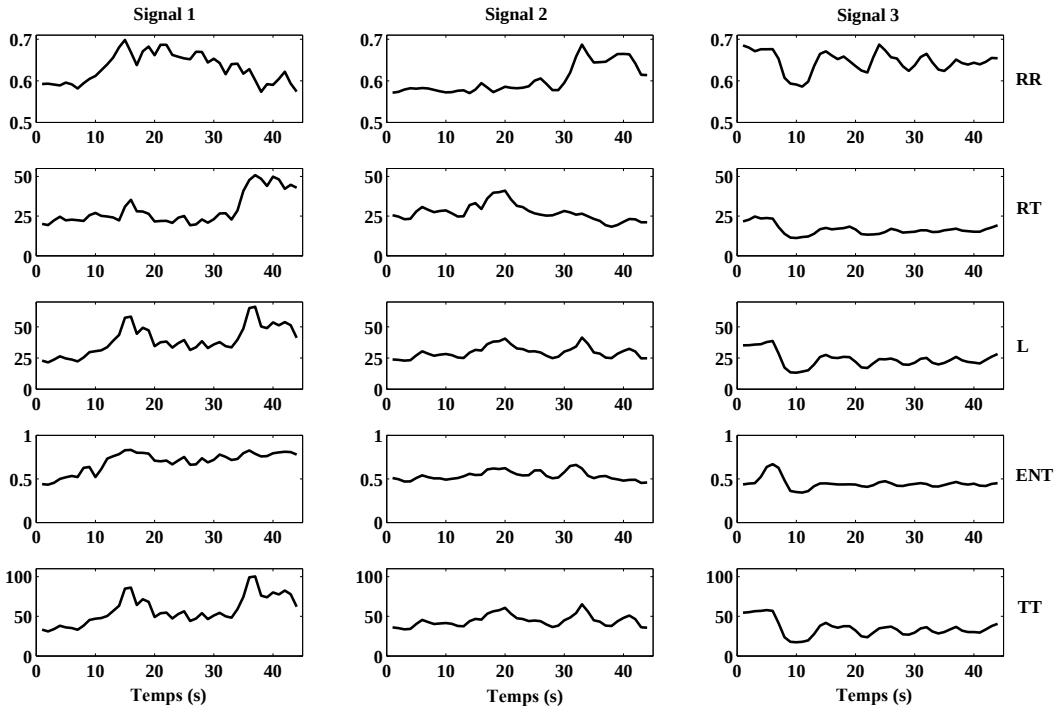

FIGURE 2.37 – Les valeurs des cinq indices pour les trois EGM précédents.

valeurs sont proches des précédentes pour les zones EACF dans les signaux 1 et 2. La figure 2.37 montre qu'un seul indice ne suffit pas à la détection des zones EACF, un EGM intracardiaque peut prendre des aspects très différents et seul un ensemble d'indices peut appréhender cette complexité.

2.4.5 Discrimination entre les EACF et les nonEACF

On choisit de tracer deux à deux les valeurs des cinq indices RQA pour les signaux de la base de données. La figure 2.38 montre les valeurs RQA obtenues pour les zones taguées comme EACF par le cardiologue et pour les zones nonEACF. Le cercle noir plein correspond à une période d'un rythme sinusal et dont les valeurs RQA se distinguent nettement. La figure 2.38 met en relief le pouvoir discriminant de ces indices d'autant plus lorsqu'ils sont combinés. On peut dès lors imaginer des seuils pour séparer les zones EACF des zones nonEACF dans un électrogramme. Nous avons donc poursuivi l'étude en développant un algorithme de détection automatique des EACF basé sur l'analyse et la quantification des récurrences présentes dans les signaux intracardiaques en tenant compte des valeurs des cinq indices.

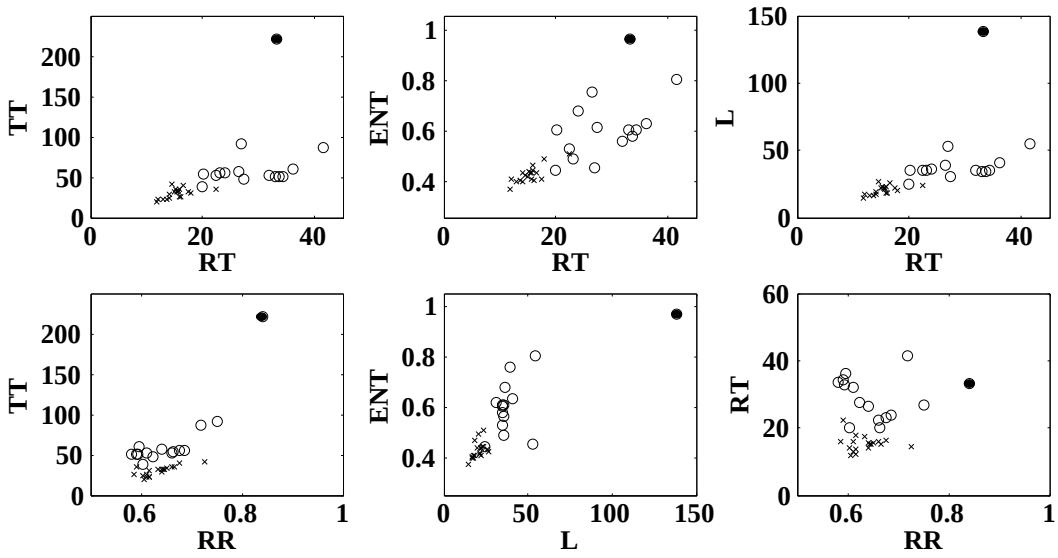

FIGURE 2.38 – Représentation deux à deux des valeurs des cinq indices RQA pour les 22 EGM. (x) Valeurs pour les périodes d'EACF, (o) valeurs pour les périodes nonEACF.

2.4.6 Détection automatique des EACF

2.4.6.1 Présentation de l'algorithme

Afin d'organiser les étapes d'analyse et de détection des zones EACF dans les enregistrements atriaux, on applique l'algorithme qui suit à la base de données :

1) La base de données principale est divisée en deux ensembles pour l'étude. Le premier ensemble est le groupe de signaux de référence. Ce groupe fut successivement composé de 3, 5, 8 et enfin 11 signaux. Le choix de ces signaux est crucial pour le succès de la détection, les zones d'intêret doivent être taguées avec précision. Le second groupe est l'ensemble des signaux utilisés pour tester l'efficacité de la détection, il est composé de 22 signaux. Chacun des 22 électrogrammes a été ciblé et validé par le spécialiste.

2) Chacun des deux groupes est soumis à l'Analyse par Quantification de Récurrence (RQA). Cette dernière utilise une fenêtre de deux secondes décalée par pas d'une seconde. La précision de la mesure est donc d'une seconde. Les signaux des deux groupes sont soumis à la RQA. Pour les signaux du groupe de référence, les coordonnées des zones préalablement taguées sont enregistrées pour l'étape suivante.

3) Cinq indices RQA sont calculés : le Taux de Récurrence, le Temps de Récurrence, la Longueur, l'Entropie et le Temps de piège. Les résultats sur l'ensemble de référence sont enregistrés indépendamment selon les coordonnées des tags. Les indices RQA provenant du groupe d'échantillons à tester sont sauvegardés pour être soumis à la classification.

4) Deux outils de classification sont testés, le premier est (KNN, K-Nearest-Neighboor) ou les K-voisins-proches, le deuxième est le Support Vecteur Machine (SVM). La phase d'apprentissage

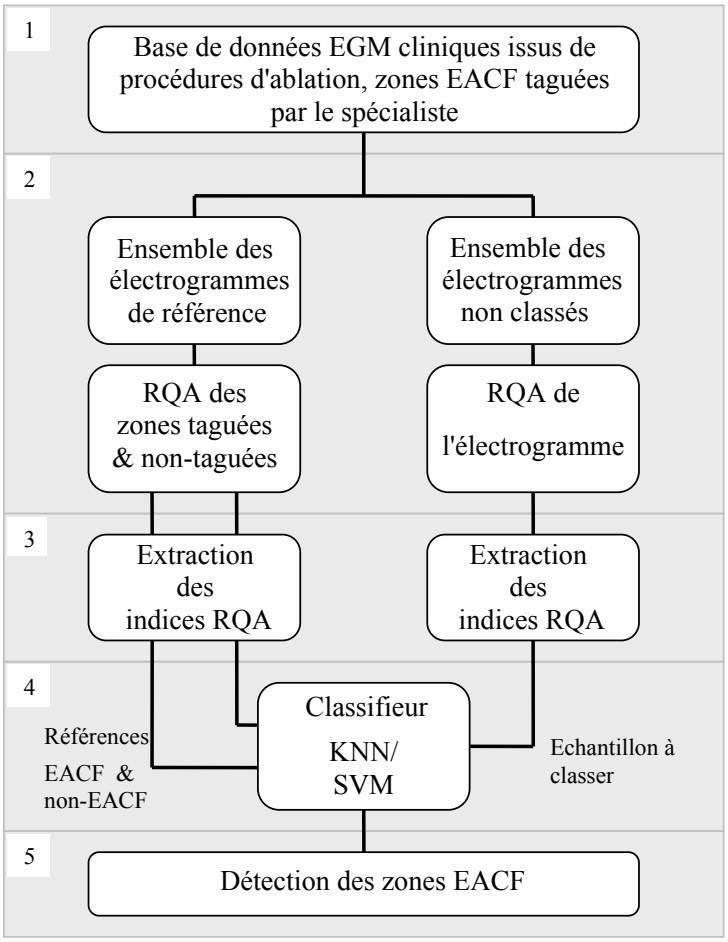

FIGURE 2.39 – Procédure de tag et de détection des zones EACF dans un signal à l'aide de l'analyse par recurrence.

pour chaque outil est faite à l'aide du groupe des signaux de référence. Les deux classes à distinguer sont *EACF* et *nonEACF*. Tous les signaux à tester sont évalués, la récurrence est quantifiée par les cinq indices pour chaque seconde de chaque signal puis est rattachée à l'une des deux classes.

5) Chaque seconde de chaque signal testé est marquée par le système comme appartenant à la classe EACF ou nonEACF. Deux représentations sont données ici pour lire les résultats de la détection automatique. La première présente un résultat de détection pour chaque indice RQA, la seconde présente les résultats de détection avec les cinq indices utilisés ensembles. Les résultats sont aussi comparés pour chacun des deux classifieurs utilisés, SVM et KNN. Les résultats sont exprimés selon une représentation commune aux résultats cliniques à savoir l'indice de fiabilité construit à partir des expressions de la sensibilité et de la spécificité.

2.4.6.2 Calcul de l'indice de fiabilité

Pour évaluer le comportement et l'efficacité de ce procédé de détection, quatre paramètres sont utilisés. Les Vrais Positifs (VP), définis par une zone détectée qui avait été taguée par le spécialiste. Les Faux Positifs (FP) qui correspondent à une zone injustement identifiée comme EACF par l'agorithme. Les Faux Négatifs (FN) sont les zones taguées EACF par le spécialiste et non reconnues par l'agorithme. Enfin les Vrais Négatifs (VN) sont les zones non taguées par le cardiologue et non détectées par l'algorithme. La figure 2.40 montre une configuration de détection possible. La pre-

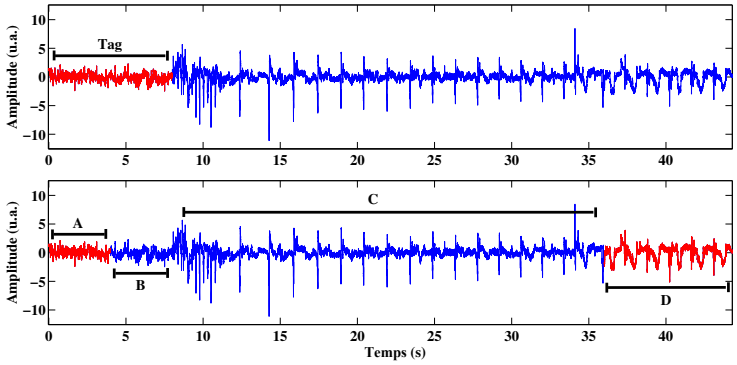

FIGURE 2.40 – Les 4 types de zones pour le calcul des indices cliniques. A pour vrai positif, B pour faux négatif, C pour vrai négatif et D pour faux positif.

mière image présente la période du signal taguée par le spécialiste (zone rouge) et identifiée comme EACF par le système. La seconde image montre les quatre cas possibles de détection. A est la partie taguée du signal correctement identifiée par l'agorithme (VP), B est la période que l'algorithme n'a pas détecté (FN). C est la période du signal correctement identifiée comme nonEACF (VN) et D est la période détectée à tort comme étant de l'EACF (FP). A partir de ces éléments, le système de détection peut être évalué selon trois caractéristiques :

- **Sensibilité :** la probabilité pour un évènement d'être présent dans un signal contenant du EACF

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{VP}}{\text{VN} + \text{FP}} \tag{2.32}$$

- **Spécificité :** la probabilité pour un évènement d'être absent dans un signal qui ne contient pas de EACF

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} \tag{2.33}$$

- **L'indice de Youden, mesure de la fiabilité, (ReI) :** il évalue la fiabilité du système de détection

$$Youden = \text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1 \tag{2.34}$$

Une mesure fiable tend vers 1 ; en-dessous de 0.5 la détection est considérée comme aléatoire [215].

2.4.6.3 Analyse des résultats

Deux outils sont utilisés pour classifier chaque pas d'une seconde des électrogrammes. La classification *k-nearest-neighbor* (ou k voisins proches) [216] est un modèle d'apprentissage basé sur les instances. La plus proche est rattachée à la classe correspondante. Cette méthode, lorsqu'elle est utilisée avec des instances voisines, est appelée *K-Nearest-Neighbor* (KNN). Le Support Vecteur Machine (SVM) [217] sélectionne quelques cas limites de chaque classe. Ces limites sont les vecteurs supports à partir desquels il détermine une fonction linéaire discriminante pour séparer les classes autant que possible. La fonction SVM n'est pas restreinte à des limites linéaires. Dans cette étude, la programmation quadratique est employée pour construire les limites de la décision.

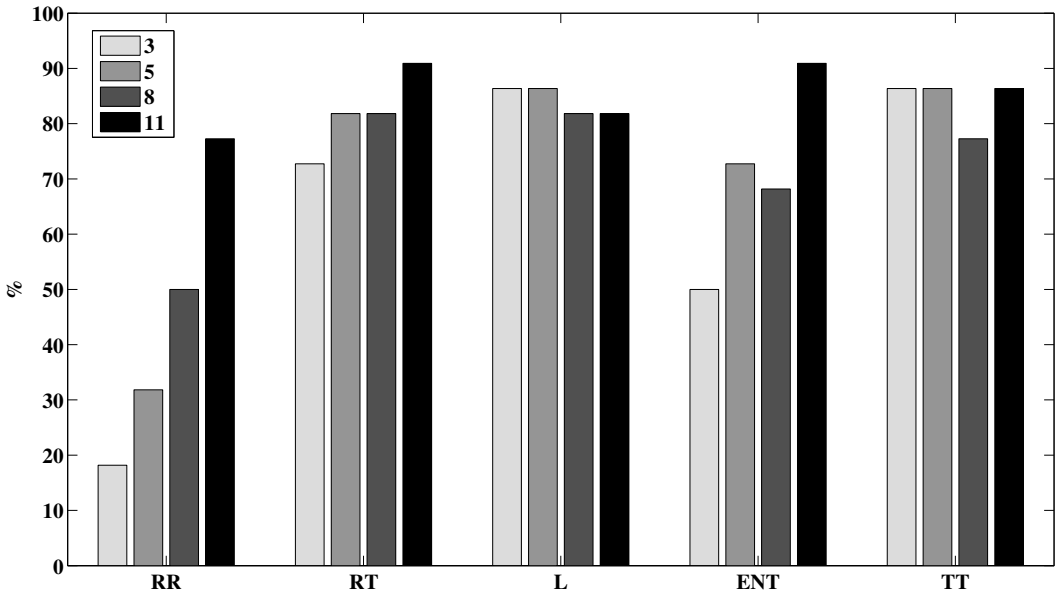

FIGURE 2.41 – Pourcentage des signaux avec un ReI supérieur à 0.7 en utilisant le classifieur KNN à partir des cinq RQA.

Les figures 2.41 et 2.42 montrent le nombre des signaux détectés avec un taux de fiabilité (indice de Youden) égal ou supérieur à 70%, exprimé en pourcentage de la base de données. Les deux classifieurs donnent des résultats différents pour la discrimination des zones EACF. La détection, qui sépare les indices RQA, a montré que RR a le plus faible indice de confiance, cependant cette valeur augmente de façon régulière avec le nombre de références utilisées pour l'apprentissage. Avec KNN, (voir figure 2.41), le nombre de signaux correctement détectés était inférieur à 20% pour trois références, ce chiffre atteint 78% pour 11 références. SVM présente aussi une détection qui s'améliore avec le nombre de références (voir figure 2.42), malgré cela, l'indice RR n'atteint pas 40% même avec 11 références. L'indice d'entropie a un comportement proche avec de meilleurs résultats. Pour KNN, la meilleure détection atteint 90% de la base de données (figure 2.41). Cette détection atteint 63% avec le classifieur SVM (figure 2.42). Le temps de récurrence, la longueur et

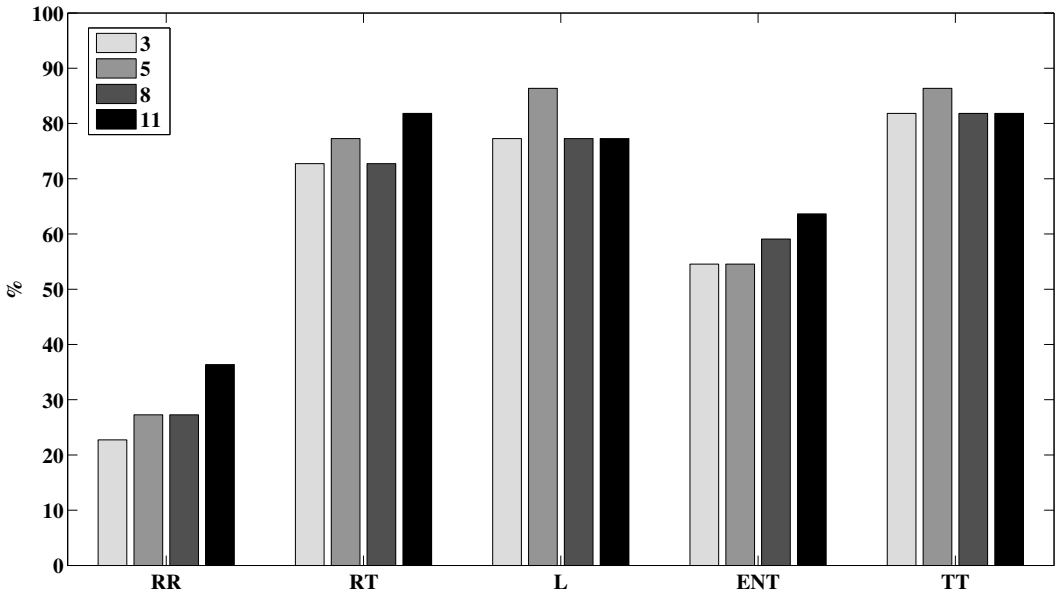

FIGURE 2.42 – Pourcentage des signaux avec un ReI supérieur à 0.7 en utilisant le classifieur SVM à partir des cinq RQA.

le temps de piège fournissent les meilleurs résultats pour les deux classifieurs, autour de 80% pour SVM et au-dessus pour KNN. Il est intéressant de noter que le nombre de références peut également réduire la qualité de la détection. Cela peut s'expliquer par la séparation floue entre les zones EACF et nonEACF. Certaines zones EACF ont pu faire partie du groupe d'échantillons nonEACF lors du tag puis de l'apprentissage et vice versa. La séparation entre les deux classes peut s'en trouver changée et modifier les conditions des limites des classifieurs. Ce phénomène a des conséquences notables, amplifiées par le faible nombre de références. Néanmoins, on peut observer que les résultats augmentent avec le nombre de références ou au moins de se stabilisent à des niveaux de fiabilité élevés. Plusieurs combinaisons d'indices RQA furent testées pour trouver le meilleur ensemble de détection. Le taux de récurrence (RR) n'a pas donné un bon indice de fiabilité avec peu de références ; toutefois l'indice évolue très favorablement pour de plus grand groupes de références. Il présente un des meilleurs contraste pour discriminer les zones EACF des zones nonEACF dans un signal. La figure 2.43 montre le nombre de signaux, exprimés en pourcentage de la base de données, détectés avec un indice de fiabilité supérieur à 0.7. Les deux classifieurs ont conduit à de fortes valeurs, supérieures à 80%. Le classifieur SVM a montré un comportement plus régulier selon le nombre de références. Plusieurs signaux ont également été détectés avec un indice de confiance de 1, c'est à dire sans aucune erreur dans la détection de la zone taguée. Respectivement, 2, 3, 6 et 9 signaux furent parfaitement identifiés pour les ensembles de 3, 5, 8 et 11 références avec KNN. Avec SVM, un seul signal a été identifié avec un indice de confiance de 1, quelque fut le nombre de références. KNN a montré des résultats plus réguliers. Une baisse significative est observée en passant de 5 à 8 références pour les indices ENT et TT. Cette baisse est compensée avec la configuration à 11 références. Cela confirme la théorie précédente qui suppose l'augmentation de l'indice de fiabilité

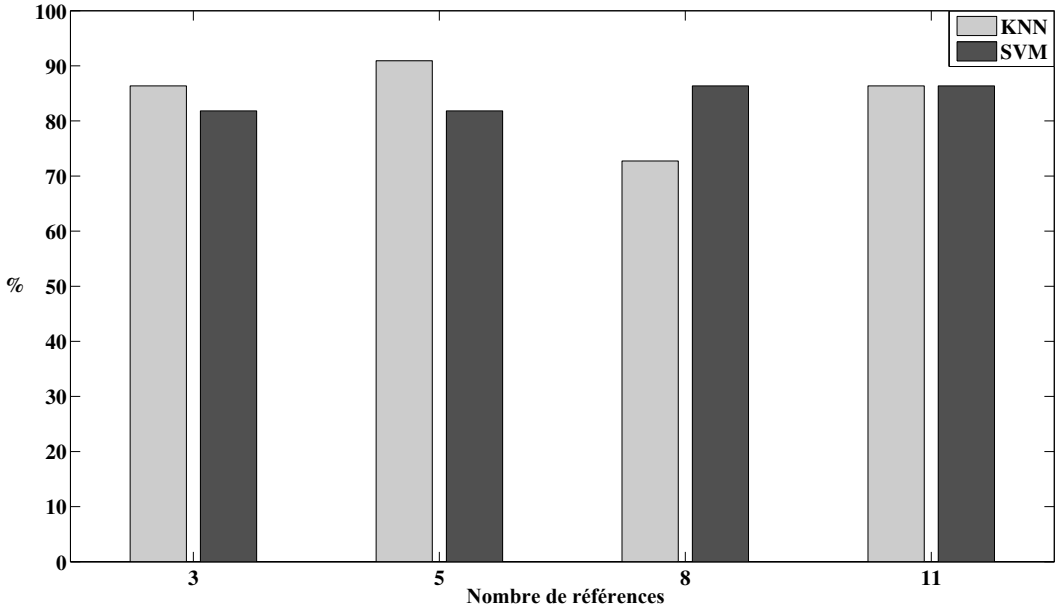

FIGURE 2.43 – Evaluation des classifications par KNN et SVM à partir des cinq indices RQA appliqués aux 22 signaux.

avec le nombre de références.

2.4.7 Discussion et conclusion sur l'étude

Cette étude présente une méthode de détection automatique des signaux EACF basée sur l'analyse par récurrence. L'objectif principal est de concevoir un outil capable de détecter les EGM responsables du maintien de la FA. Il n'y a pas ici d'exploration des mécanismes sous-jacents. L'analyse par quantification de récurrence utilise différents indices extraits des matrices de récurrence pour montrer certains des aspects non-linéaires caractéristiques des signaux. L'expérience qui conduit à l'identificaiton des EACF requiert généralement des connaissances particulières sur les mécanismes de la FA, difficiles à modéliser sur des machines. Les valeurs des cinq indices RQA correspondant aux zones EACF taguées par le spécialiste sont isolées afin de construire un groupe de référence à cinq dimensions. Un second groupe a été construit à partir des valeurs RQA des cinq indices provenants des zones non taguées des signaux. Ces deux groupes furent utilisés pour entrainer deux classifieurs dans le but d'obtenir une détection des périodes EACF à cinq dimensions couvrant plusieurs des particularités de récurrence de ces signaux. Cette méthode a montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité rendant cet outil fiable. Cependant, les limites de la classification entre EACF et nonEACF dépendent de la qualité des tags, des signaux tagués de manière imprécise réduisent la séparation déja mince entre les périodes EACF et nonEACF. Les résultats montrent que l'ensemble des cinq indices RQA combiné avec les classifieurs SVM et KNN offre un outil de détection fiable pour l'exploration des signaux. Une attention particulière doit être accordée aux signaux tagués. Des références imprécises peuvent réduire la qualité de la détection, d'autant plus avec des petits groupes

de références, et donc le potentiel de discrimination de l'algorithme. Néanmoins, nous avons pu constater que les résultats s'améliorent avec le nombre de références utilisées (ou se stablisent à des hautes valeurs), une base de données plus importante pourrait contribuer à l'amélioration des résultats de détection. La nature particulière des signaux EACF utilisés ici les rend plus rares. Lors de la procédure d'ablation, seulement un faible nombre des signaux enregistrés sont conservés. Une plus grande base de données de référence pourrait lisser l'impact des signaux mal tagués tout en augmentant la gamme des types de EACF détectables. Pour pouvoir implémenter cet algorithme de détection correctement, le choix a été fait de ne conserver que des "vrai EACF", c'est à dire seulement des EACF dont l'ablation a conduit à la restauration du rythme sinusal. Conserver uniquement ce type de signaux permet de s'assurer de l'implication du site isolé ou ablaté dans le maintien de la FA. On ne peut cependant pas ici émettre d'hypothèse sur la nature des EACF. S'agissait-il de signaux actifs ou passifs, l'effet de leur ablation est-il du à la suppression de la source d'arythmie ou seulement à leur isolation électrique ? Cette étude a donné lieu à un article pour la conférence *Engineering in Medicine and Biology* [218] ainsi qu'à une publication au journal *Transactions on Biomedical Engineering* [219].

2.5 Conclusion du chapitre

Nous avons vu dans ce chapitre quelques-uns des outils utilisés pour l'analyse des signaux EACF dans la littérature, les analyses sont majoritairement tournées vers les propriétés fréquentielles et en amplitude. Ils permettent de quantifier certains des aspects du comportement électrique d'un électrogramme mais ne constituent pas une base suffisante pour discriminer des signaux de type EACF avec fiabilité. La non prise en compte des dimensions inhérentes au système observé pose le risque d'une détection erronée, en effet, on a vu que les fréquences des activations rapides peuvent masquer les fréquences recherchées. L'étude des amplitudes pose également le problème des seuils et de la forte variabilité induite par la mesure au cathéter. Les résultats de détection et de classification des EACF issus de l'application de ces outils sont disparates et portent, aujourd'hui encore, à discussion, ils sont utilisés depuis déjà plusieurs années sans pour autant avoir donné lieu à un outil de diagnostique standardisé. L'outil intégré au dispositif Carto XP permet de mettre en relief les périodes du signal qui correspondent à des limites de durée et d'amplitude préalablement choisies par l'opérateur. Cet outil est limité car incapable d'interpréter la nature des signaux isolés. Dans la dernière partie du chapitre, nous présentons une étude qui exploite certaines propriétés non-linéaires des signaux physiologiques à savoir ici, la récurrence. Les matrices de récurrence des signaux issus de procédures d'ablation sont représentées. Alors que les matrices offrent une représentation qualitative de la récurrence des signaux, les indices RQA permettent de quantifier ces observations. Ils offrent un support pour une classification basée sur un apprentissage par des réseaux de neurones. Les résultats apportés par cette méthode de détection sont encourageants et ouvrent la voix à une potentielle implémentation matérielle. L'étude précédente s'intéresse aux propriétés intrinsèques aux signaux

EACF mais n'investigue pas les phénomènes à leur origine. Nous pouvons constater que l'utilisation des outils non-linéaires convient mieux à l'analyse des EACF, les propriétés sous-jacentes de ces signaux nécessitent de tenir compte de leurs multiples dimensions pour parvenir à une caractérisation efficace. Afin de faire le lien entre l'allure de ces signaux et les mécanismes qui se produisent à l'échelle du substrat atrial, le chapitre suivant exploite plusieurs modèles afin de simuler des scénarios d'activation et d'acquisition dans un tissu arythmique.

Chapitre 3

Modélisation des Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés

3.1 Introduction

Certains signaux ont été présentés dans la littérature comme particulièrement impliqués dans le maintien de la FA, ce sont les Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF) [12,13]. Ces signaux sont désormais utilisés dans les procédures d'ablation pour guider le cardiologue à travers les régions auriculaires, pour l'ablation ou pour l'isolement électrique des sources de FA. Cette méthode est appelée *thérapie guidée par électrogrammes* [14, 134]. Les électrogrammes enregistrés à partir des électrodes du cathéter donnent le potentiel électrique de milliers de cellules pour un instant donné, l'activité locale du substrat est moyennée par ce mode d'acquisition. En outre, la pression exercée par la pointe du cathéter sur l'endocarde modifie l'aire de la zone de contact. Pour comprendre et quantifier les mécanismes du substrat arythmogène à partir des électrogrammes en provenance du cathéter, on doit reproduire les conditions d'acquisition. Des mesures fiables nécessitent un processus d'acquisition stable et constant, mais la force d'application du cathéter est différente à chaque nouveau spot. La pression appliquée, l'angle, la surface de contact entre l'électrode métallique et le substrat sont modifiés à chaque battement du cœur. Des recherches dans des domaines médicaux étudient l'impact de la qualité de contact sur l'acquisition des électrogrammes et révèlent qu'il s'agit d'un paramètre important, à prendre en considération [220, 221]. Différentes classifications des EACF ont été proposées dans la littérature afin de regrouper la grande variété des signaux intra-auriculaires qui correspondent à leurs définitions. Ces classifications reposent principalement sur la mesure du fractionnement des signaux [219,222]. L'analyse des EACF à travers l'étude de signaux cliniques présente l'avantage du réalisme mais a l'inconvénient de n'offrir que très peu

d'informations sur le scénario d'activation qui se déroule à l'endroit et au moment de l'acquisition. Ce dernier chapitre présente les connaissances physiologiques sur la cellule et le tissu musculaire cardiaque utilisées pour modéliser et interpréter certains comportements du cœur. Une première partie présente la cellule cardiaque et introduit la membrane cellulaire à l'origine de l'activité électrique du cœur. L'analogie est faite entre la membrane et un circuit électrique. Des modèles mathématiques sont ensuite présentés. Ils permettent, à des degrés différents de complexité, de reproduire certaines caractéristiques du tissu myocardique. La mise en œuvre en deux dimensions de ces modèles permet de simuler un morceau de tissu cardiaque. On peut ainsi observer et simuler des scénarios d'activation, difficilement observables in vivo. Les modèles numériques offrent une grande liberté pour modifier les conditions d'excitation ou de propagation (potentiel d'action, hétérogénéïté, obstacles ...).

Un autre modèle, de type expérimental, est présenté. Il s'agit de cultures de cardiomyocytes sur puce MEA (*Micro Electrode Array*). Ce modèle permet de stimuler localement des groupes de cardiomyocytes pour créer des scénarios d'activation ou de fibrillation. La puce, support de la culture, permet aussi l'acquisition des champs de potentiels générés par les cellules. En complément du chapitre précédent, une approche *bottom-up* est appliquée grâce à l'utilisation d'un modèle expérimental et de modèles numériques. Ces derniers permettent d'extraire des électrogrammes des activations spatiales et temporelles. Les tracés ainsi obtenus sont directement rattachés aux cartes d'activations. On espère ainsi mieux comprendre le phénomène de fractionnement qui conduit à la genèse des EACF. Trois études viennent ensuite exploiter les modèles. La première fait la comparaison entre les motifs d'électrogrammes générés par le modèle numérique de Fitzhugh Nagumo et les motifs présents dans des électrogrammes issus de stimulations dans le modèle expérimental. Les relevés sont réalisés pour des scénarios d'activation typiques des arythmies auriculaires. La deuxième étude se focalise sur la mesure des champs de potentiels. Le relevé des électrogrammes au cathéter est modélisé sur un substrat numérique animé par les modèles de Aliev Panfilov et de Courtemanche Ramirez Nattel. Dans cette étude, on vient modifier la surface de contact entre les électrodes du cathéter et le tissu cardiaque. L'impact sur les motifs présents dans les électrogrammes est alors observé. La troisième étude évalue également l'impact de la surface de contact des électrodes mais cette fois-ci directement sur la mesure réalisée par des indices de fractionnement et ce pour trois scénarios d'activation typiques des arythmies auriculaires. On observe ainsi quels sont les indices qui permettent, malgré les variations de surface de contact, de différencier au mieux des scénarios d'activation. Les résultats issus de ces modèles permettent de faire le lien entre activations et électrogrammes, ils sont mis en parallèle avec les électrogrammes en provenance de la base de données cliniques présentée dans le chapitre 2. On souhaite pouvoir identifier, à travers les motifs issus des signaux cliniques, les types d'activations à l'origine des EACF en s'appuyant sur les liens établis grâce aux simulations numériques.

3.2 La cellule cardiaque

Le muscle cardiaque se caractérise par son aptitude à se contracter en rythme et de manière spontanée. Il est formé d'un réseau complexe de cardiomyocytes interconnectés sur trois dimensions. Le cardiomyocyte est capable de se contracter constamment sans se fatiguer pendant les quelques trois milliards de battements de cœur de la vie d'un individu. Ces cellules de forme cylindrique s'interconnectent au niveau des bifurcations qu'elles présentent à leur extrémités.

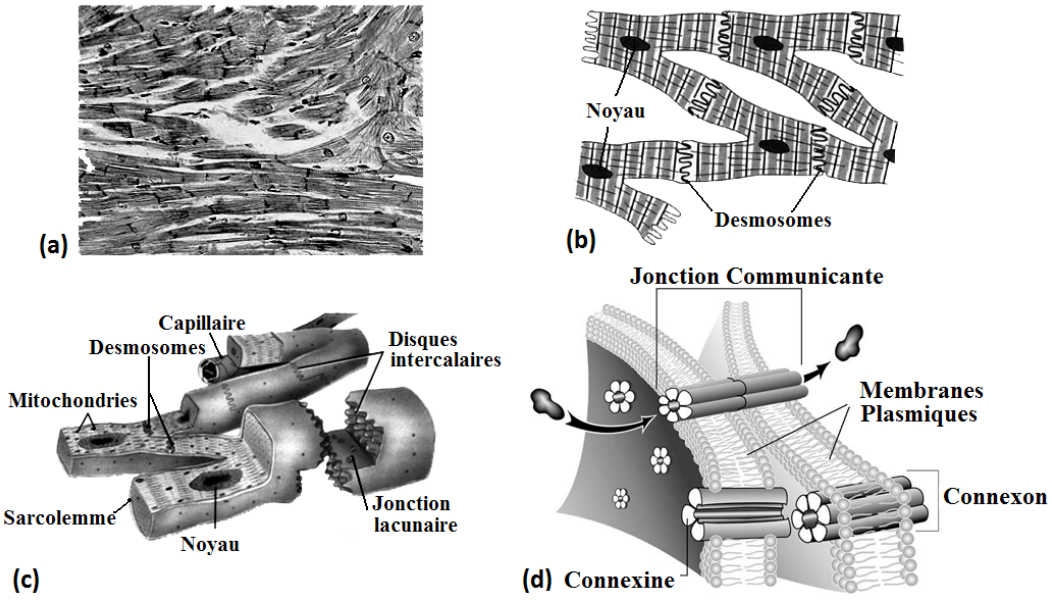

FIGURE 3.1 – (a) Vue microscopique du myocarde [223], (b) interconnexions de cardiomyocytes [224], (c) éléments des cardiomyocytes [225], (d) jonction lacunaire [226].

La figure 3.1 présente en (a) un grossissement du tissu myocardique constitué de cardiomyocytes. La vignette (b) montre l'agencement et l'interconnexion des cardiomyocytes entre-eux. Enfin la vignette (c) montre une coupe d'un cardiomyocyte et illustre l'aspect de la jonction lacunaire qui permet les échanges ioniques ainsi que la fixation entre les cardiomyocytes. (d) Structure et éléments de la jonction lacunaire entre deux cardiomyocytes. La bifurcation dans la forme des cardiomyocytes permet, en plus des connexions longitudinales, des connexions transversales avec les cellules myocardiques adjacentes. Le tissu ainsi formé est capable de conduire une excitation de manière transversale et longitudinale. Plusieurs études ont montré l'importance des connexions dans le bon fonctionnement du coeur, il a été prouvé par des expérimentations que la diminution des connexions transversales (souvent due à l'âge) est à l'origine de réentrées d'activités [227, 228].

Au niveau des jonctions lacunaires (figure 3.1 .(d)) se trouvent les jonctions communicantes également appelées jonctions GAP. Elles sont constituées de dizaines à quelques milliers de canaux regroupés en plaques jonctionnelles et traversant les deux membranes cellulaires. Les canaux sont eux formés par deux connexons, un pour chaque membrane. Les connexons sont des assemblages de

protéines appelées connexines, ils permettent le passage d'électrolytes [1] ou de métabolites [2]. L'ouverture des canaux est contrôlée par des gradients de concentrations ioniques ou électriques, ou encore par le pH. Il existe plusieurs types de canaux, ceux-ci sont perméables à un type d'ion en particulier ou bien à plusieurs (exemple : sodium, calcium, potassium). Le transport des ions contre un gradient (électrique ou de concentration) de part et d'autre de la membrane, est assuré par les pompes ioniques.

3.2.1 La membrane cellulaire

La majorité des cellules biologiques ont en commun une structure combinant trois élements de base ; un noyau, un cytoplasme et une membrane, voir figure 3.2. On distingue deux types de membranes.

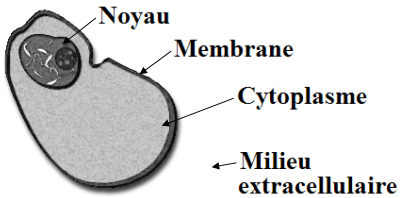

FIGURE 3.2 – Schéma simplifié d'une cellule. Adapté de [229].

Les membranes cytoplasmiques qui séparent les milieux intérieur et extérieur à la cellule et les membranes propres aux organites qui animent et composent la cellule (exemple : mitochondries, noyau...). Dans la suite, nous nous interessons uniquement à la membrane cytoplasmique.

3.2.1.1 Fonctions de la membrane plasmique

La membrane sert de frontière entre le milieu interne et le milieu externe à la cellule. Elle contrôle l'entrée des substances nutritives et la sortie des déchets cellulaires. La figure 3.3 présente une autre fonction importante de la membrane qui est de créer et de maintenir des concentrations intracellulaires d'ions spécifiques, c'est-à-dire d'atomes ou de groupes d'atomes chargés électriquement. La membrane cellulaire agit également comme un capteur de signaux provenant de l'extérieur, donnant ainsi à la cellule la possibilité de répondre aux différents stimuli qu'elle reçoit. La membrane cytoplasmique est composée d'une bicouche lipidique d'environ 5 nm d'épaisseur, elle contient aussi du cholestérol et des glycolipides. La membrane présente une perméabilité sélective aux substances solubles dans l'eau grâce à la présence d'assemblages de protéines organisées en canaux ou pompes ioniques. En se polarisant et se dépolarisant, ces protéines permettent le passage d'ions de part et d'autre de la bicouche lipidique.

1. Solution comportant des ions permettant de conduire un courant électrique.
2. Substance issue de l'utilisation ou de la transformation d'une autre substance par un organisme.

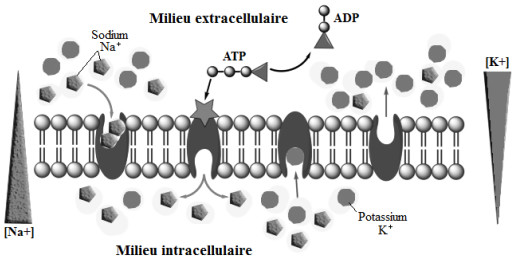

FIGURE 3.3 – Schéma de la membrane plasmique constituée d'une bicouche lipidique et présentant des pompes sodium et potassium chargées de maintenir le gradien électrique de part et d'autre de la membrane. Adapté de [230].

3.2.1.2 Le potentiel membranaire

Le potentiel de la membrane est dû aux gradients transmembranaires de concentrations des ions et à sa perméabilité quasi-exclusive au K^+ (50 à 100 fois plus) par rapport au Na^+. Il y a 10 fois plus de Na^+ dans le milieu extra-cellulaire que dans la cellule et il y a 30 fois plus de K^+ dans le milieu intra-cellulaire qu'à l'extérieur. Ces gradients sont maintenus par la pompe Na^+/K^+ qui se comporte comme une pompe électrogène. En faisant sortir trois ions Na^+ pour faire rentrer deux ions K^+, la pompe participe directement à l'électronégativité de la membrane (figure 3.4). Ce phénomène est connu sous le nom de potentiel de Goldman [231]. Un autre phénomène participe plus faiblement au potentiel transmembranaire. Il s'agit de la présence de protéines intracellulaires ionisées négativement qui créent le potentiel de Donnan à hauteur de 12 mV environ [232].

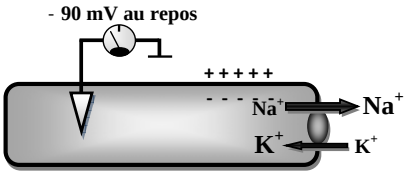

FIGURE 3.4 – Potentiel transmembranaire au repos.

Le potentiel membranaire atteint environ -90 mV au repos et change brutalement lorsque la cellule est excitée. Les changements du potentiel transmembranaire suite à une excitation décrivent une course particulière nommée potentiel d'action. Chaque cellule réagit en fonction de son état et des interactions avec les autres cellules. Lorsqu'un stimulus est donné à la cellule via un courant électrique ou des charges ioniques extracellulaires, celle-ci change d'état pour devenir excitée et déclencher un potentiel d'action (figure 3.5).

Phase 0 : Dépolarisation rapide. Lorsque la dépolarisation extracellulaire atteint une valeur seuil d'environ -70 mV, les canaux sodiques s'ouvrent et permettent un flux entrant passif et rapide des ions Na^+ dans la cellule. Cette forte perméabilité membranaire génère un courant rapide de forte

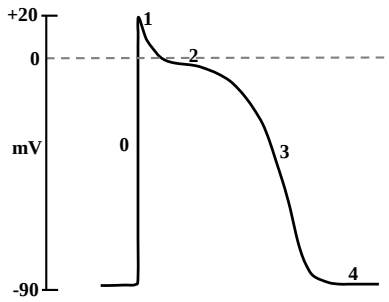

FIGURE 3.5 – Potentiel d'action d'une cellule musculaire cardiaque. On distingue quatre phases typiques : 0. Dépolarisation rapide, 1. Repolarisation rapide intiale, 2. Phase en plateau, 3. Repolarisation finale.

amplitude. Le potentiel intracellulaire passe de la valeur négative de repos à une valeur positive en quelques millisecondes.

Phase 1 : Repolarisation rapide précoce ou initiale. Cette courte période de repolarisation fait suite à la dépolarisation rapide, elle forme un pic avec la phase en plateau qui suit et est plus ou moins marquée selon le type de cellule (atriale, ventriculaire ou nodale).

Phase 2 : C'est la phase du plateau du potentiel d'action. Elle correspond à une repolarisation lente qui peut durer plusieurs centaines de millisecondes. C'est l'augmentation importante des courants entrants calcium (gCa^{2+}) en même temps que le courant potassique sortant qui ralentit la repolarisation et forme le plateau.

Phase 3 : Repolarisation finale rapide. C'est à la fois l'activation des courants potassiques sortants et l'inactivation des courants calciques entrants qui conditionnent la repolarisation rapide de la cellule.

Phase 4 : Potentiel transmembranaire de repos pour les cardiomyocytes autour de -90 mV. Ce potentiel est fortement négatif parce que les canaux potassium sont ouverts, la conductance et les courants potassiques sortants sont élevés. Dans le même temps, les canaux sodiques rapides et calciques lents sont fermés.

Pour les cellules qui ne possèdent pas la propriété d'automatisme, le potentiel d'action est principalement déterminé par les changements relatifs des courants et des conductances rapides de Na^+ et lente de Ca^{2+}. Le potentiel transmembranaire est déterminé par les conductances relatives des ions majoritaires de part et d'autre de la membrane. Le potentiel d'action des cellules atriales se produit suite à une stimulation extérieure au delà d'un certain seuil d'activation. D'autres cellules cardiaques ont des propriétés d'automatisme et sont capables d'être auto-excitées ; elles sont ainsi à l'origine d'une stimulation périodique du substrat environnant. La frontière entre les cellules excitables et auto-excitables est parfois franchie dans le cas de la fibrillation. Des groupes de cellules soumises à des activations rapides, irrégulières et répétées voient leur seuil d'activation s'abaisser, on parle alors de remodelage électrophysiologique. Ces amas de cellules peuvent devenir des régions de pacemaker et générer un rythme d'activation en conflit avec les activations sinusales.

Les propriétés électriques de la membrane plasmique autorisent une modélisation mathématique de son comportement.

3.2.1.3 Résistance membranaire au repos

Cette résistance est due à la présence de protéines transmembranaires qui définissent la perméabilité de la membrane au repos à certains ions (donc des canaux passifs). La variation est linéaire

$$I = f(V) = (1/R) \cdot V \tag{3.1}$$

où R est la résistance membranaire lorsque la cellule est au repos. Plus la résistance augmente, plus la variation de potentiel induite par un courant sera importante.

3.2.1.4 Capacité membranaire

La capacité membranaire est due à la présence des lipides, isolants naturels et constituants la membrane. Ils entraînent l'accumulation de charges opposées de part et d'autre de la membrane. Un courant membranaire charge alors le condensateur biologique pendant une durée imposée par celui-ci. Ce temps de charge influe donc sur la taille et la forme du potentiel. Le temps de charge augmente avec la surface et l'épaisseur du condensateur. Quand le diamètre de la cellule augmente, le temps de charge augmente également.

3.2.1.5 Mécanismes des canaux ioniques

Certaines cellules spécialisées (les neurones, cellules cardiaques) ont la capacité de se dépolariser brutalement quand leur potentiel de membrane a été dépolarisé au-delà d'une valeur seuil. Cette dépolarisation explosive suivie d'une repolarisation plus lente forment le Potentiel d'Action (PA). Il fait intervenir l'ouverture et la fermeture de canaux ioniques dépendants du potentiel de membrane, perméables soit au sodium ou au calcium pour la dépolarisation, soit au potassium pour la repolarisation. Pour le cas des neurones, le potentiel d'action joue un rôle essentiel dans la communication des cellules. Pour les cellules cardiaques ou musculaires, le PA sert à l'activation de processus comme la contraction ou encore la génération et la conduction de front d'activation. Les ions sont transmis d'une cellule via les canaux ioniques en raison de leur charge électrique ou du fait d'un gradient de concentration entre les milieux intérieur et extérieur à la cellule. On distingue plusieurs types de canaux ioniques :

1. Voltage-dépendants : leur ouverture dépend de la modification de la polarité membranaire,
2. Chimio-dépendants : qui s'ouvrent après activation par un ligand.

Toutefois, ce qui fait la grande diversité des canaux n'est pas tant les molécules qui les traversent que leurs modalités d'ouverture. Certains sont ouverts en permanence. D'autres s'ouvrent sous l'action d'une molécule ou d'un ion. D'autres, enfin, s'ouvrent sous une action mécanique, une variation de potentiel, une variation de température. La durée d'ouverture varie également. Des canaux peuvent rester ouverts tant que le stimulus est présent, d'autres se referment après quelques millisecondes et sont parfois suivis d'une période réfractaire pendant laquelle une nouvelle stimulation n'ouvrira pas

le canal. Ainsi, les canaux ioniques peuvent être représentés par une résistance non-linéaire et leur distribution spatiale au niveau de la membrane est variable. Par conséquent, la conductance G_{ions} des ions traversant la membrane est variable.

3.2.1.6 Courants ioniques transmembranaires

De part et d'autre de la membrane, sont présents des ions, principalement Na^+, K^+, Ca^{2+} et Cl^-, à des concentrations différentes. La différence de concentration entre les milieux induit une différence de potentiel. Dans ces conditions, on observe un courant régulier indiquant un transport constant d'ions à travers la bicouche lipidique de la membrane. Pour chaque ion, le courant est formé d'un courant de conduction répondant à la différence de potentiel transmembranaire et un courant de diffusion répondant à la différence de concentration ionique transmembranaire. Nous allons examiner ces deux courants dans ce qui suit.

3.2.1.7 Courant de conduction

En supposant qu'une tension constante V est maintenue à travers la bicouche lipidique, le champ électrique moyen dans cette membrane sera donné par l'équation :

$$E = V.d \tag{3.2}$$

où d est l'épaisseur de la membrane. Puisque ce champ électrique exerce une force sur les charges électriques des ions, il provoque un flux de courant ionique, qui s'appelle le courant de conduction. Ainsi, le courant de conduction pour un ion monovalent sera donné par :

$$I_c = q \cdot \mu_{ion} \cdot [ion] \cdot E \tag{3.3}$$

où $q = 1.602 \times 10^{19} C$ est la charge de l'électron de l'ion, μ_{ion} est la mobilité de l'ion et $[ion]$ est la concentration de l'ion par unité de volume.

3.2.1.8 Courant de diffusion

En complément du courant de conduction à travers la membrane, il existe aussi un courant de diffusion. Alors que le courant de conduction est provoqué par un champ électrique (ou le changement du potentiel électrique avec la distance), le courant de diffusion provient des changements spatiaux des concentrations ioniques. Le courant de diffusion s'exprime :

$$I_d = -q \cdot D_{ion} \cdot \frac{d[ion]}{dx} \tag{3.4}$$

où D_{ion} est la constante de diffusion de l'ion et x est orienté perpendiculairement à la membrane. Dans cette équation, le signe "$-$" apparaît car les ions se diffusent dans la direction où leurs concen-

trations diminuent. Ces courants existent pour chaque type d'ion présent dans les deux milieux. Le courant de diffusion d'un ion devient nul dès que les concentrations de cet ion sont les mêmes de part et d'autre de la membrane (osmose). De même, le courant de conduction peut être mis à zéro en annulant la différence de potentiel à travers la membrane. En d'autres termes, I_c et I_d dans la membrane cellulaire peuvent être ajustés indépendamment par les électrophysiologistes. Lorsque les courants ioniques de part et d'autre de la membrane sont égaux, un équilibre s'installe, c'est le potentiel de repos avec $I_c + I_d = 0$. Cette tension de repos correspond à une fonction de la concentration des ions. Sachant que $I_{cap} = C_m \cdot \frac{dV}{dt}$ est le courant capacitif, I_{Na} le courant sodium, I_K le courant potassium et C_m la capacité membranaire, d'une façon générale, on peut écrire :

$$I_{ion} = G_{ion} \cdot (V - V_{ion}) \tag{3.5}$$

où G_{ion} est la conductance de l'ion et $V = V_2 - V_1$ avec V_1 et V_2 représentant respectivement la tension à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane plasmique. Par exemple, les courants sodium et potassium sont de la forme :

$$\begin{cases} I_{Na} = G_{Na} \cdot (V - V_{Na}) \\ I_K = G_K \cdot (V - V_K) \end{cases} \tag{3.6}$$

Si la tension est différente de V_{Na} (resp. de V_K), un courant apparaît qui tend à retrouver la tension de repos. Il est à noter que G_{ion} n'est pas une constante mais est fonction de l'état du système, généralement électrique mais aussi parfois mécanique. Une partie infinitésimale de la membrane peut donc être modélisée par le circuit de la figure 3.6.

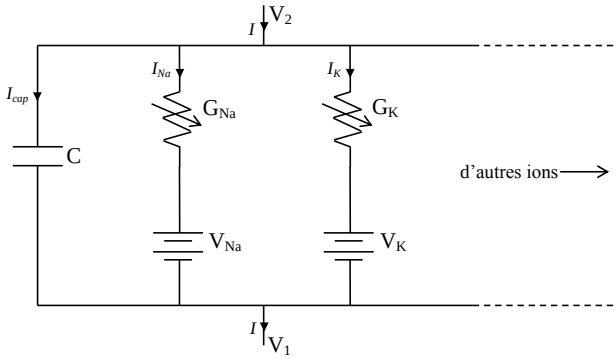

FIGURE 3.6 – Représentation électrique de la membrane plasmique.

3.3 Modélisation numérique des cellules cardiaques

La modélisation numérique des cellules biologiques permet d'appréhender certains aspects de leur activité. Ces modèles simplifient le comportement cellulaire en réduisant le nombre ou le type de mécanismes pris en compte. Au cours de l'histoire, ces modèles se sont enrichis des connaissances

acquises de l'étude des tissus et organes vivants. Leur complexité croissante est soutenue par l'évolution permanente des outils de simulation, notamment l'informatique. Dans le domaine de l'électrophysiologie, les modèles mathématiques se concentrent sur la dynamique du potentiel d'action. Les premiers modèles apparaissent au milieu du 20ème siècle et n'intègrent pas encore de notions physiologiques. Ce sont des systèmes d'équations qui fonctionnent par analogie [233–235], ou phénoménologiques [54, 236]. Ils tendent à reproduire l'allure des courbes de potentiel issues d'expérimentations. Il existe un revers à cette simplification. Le choix de ne couvrir qu'une partie des aspects de la dynamique cellulaire éloigne les modèles numériques de la réalité. La complexité est inhérente aux systèmes biologiques non-linéaires et naît d'un ensemble d'interactions. En 1952, Hodgkin et Huxley (HH) [237] développent un modèle ionique de la membrane excitable. Dans cette étude, l'initiation et la propagation d'un potentiel d'action dans l'axone géant de calmar sont décrites par une analogie de la membrane avec un circuit électrique. De nombreux modèles ioniques sont apparus après HH, ils intègrent la notion d'équilibre des courants électriques de part et d'autre de la membrane ainsi que leur nature stochastique. Leur dynamique et leur dimensionnement repose sur les résultats d'expérimentations sur les courants ioniques transmembranaires. Noble [238, 239] publie le premier modèle décrivant le potentiel d'action d'une cellule cardiaque (fibre de Purkinje) en 1954. Les décennies qui suivirent ont apporté bien d'autres modèles de sorte qu'en 2013, on compte plusieurs centaines de modèles portant sur les cellules cardiaques (ventriculaires, auriculaires, nodales). Les progrès de l'informatique autorisent aujourd'hui à prendre en compte un nombre de variables croissant.

Le tableau 3.1 présente les principaux modèles cardiaques référencés en 2012 par Binbin Xu [2].

	Modèle	**Variables**	**Type**
1952	Hodgkin - Huxley [237]		Neurone (Axone géant)
1961	FitzHugh - Nagumo [240, 241]		générique
1962	Noble [239]	4	Purkinje
1975	McAllister - Noble - Tsien [242]	10	Purkinje
1977	Beeler - Reuter [243]	8	Ventricule, générique
1980	Yanagihara - Noma - Irisawa [244]	7	Nœud sinusal (lapin)
1982	Bristow - Clark [245]	7	Nœud sinusal (lapin)
1982	Irisawa - Noma [246]		Nœud sinusal (lapin)
1984	Noble - Noble [247]	15	Nœud sinusal (lapin)
1985	DiFrancesco - Noble [248]	16	Purkinje
1987	Hilgemann - Noble [249]	15	Oreillette (lapin)
1989	Noble - DiFrancesco - Denyer [250]	14	Nœud sinusal (lapin)
1990	Rasmusson - Clark - Giles - Robinson - Clark - Shibata - Campbell [251]	16	Oreillette (grenouille - taureau)
1990	Rasmusson et al. [252]	14	Nœud sinusal (grenouille - taureau)

	Modèle	Variables	Type
1991	Luo - Rudy 1991 [253]	8	Ventricule (cochon d'Inde)
1991	Wilders - Jongsma - van - Ginneken [254]	15	Nœud sinusal (lapin)
1993	Karma [255]	2	Purkinje
1993	Nordin [256]	14	Ventricule (cochon d'Inde)
1994	Luo - Rudy 1994 [257]	15	Ventricule (cochon d'Inde)
1994	Demir - Clark - Murphey - Giles [258]	27	Nœud sinusal (lapin)
1996	Lindblad - Murphy - Clark - Giles [259]	28	Oreillette (lapin)
1996	Dokos - Celler - Lovell [260]	18	Nœud sinusal (lapin)
1996	Aliev - Panfilov [261]	2	générique (chien)
1998	Fenton - Karma [262]	3	Ventricule, générique
1998	Priebe - Beuckelmann [263]	17	Ventricule (humain)
1998	Nygren - Fiset - Firek - Clark - Lindblad - Clark - Giles [264]	29	Oreillette (humain)
1998	Courtemanche - Ramirez - Nattel [265]	21	Oreillette (humain)
1999	Winslow - Rice - Jafri - Marban - O'Rourke [266]	33	Ventricule (chien)
2000	Ramirez - Nattel - Courtemanche [267]	26	Oreillette (chien)
2000	Zhang - Holden - Kodama - Honjo - Lei - Varghese - Boyett [268]	12	Nœud sinusal (lapin)
2001	Puglisi - Bers [269]	20	Ventricule (lapin)
2001	Pandit - Clark - Giles - Demir [270]	26	Ventricule (rat)
2002	Bernus - Wilders - Zemlin - Verschelde - Panfilov [271]	6	Ventricule (humain)
2002	Fox - McHarg - Gilmour [272]	13	Ventricule (chien)
2002	Greenstein - Winslow [273]		Ventricule (chien)
2002	Kurata - Hisatome - Imanishi - Shibamoto [274]	30	Nœud sinusal (lapin)
2003	Matsuoka - Sarai - Kuratomi - Ono - Noma [275]	45	Ventricule (cochon d'Inde)
2003	Cabo - Boyden [276]	16	Ventricule (chien)
2003	Sarai - Matsuoka - Kuratomi - Ono - Noma [277]	50	Nœud sinusal (lapin)
2004	Ten Tusscher - Noble - Noble - Panfilov [278]	17	Ventricule (humain)

	Modèle	Variables	Type
2004	Iyer - Mazhari - Winslow [279]	67	Ventricule (humain)
2004	Hund - Rudy [280]	29	Ventricule (chien)
2004	Shannon - Wang - Puglisi - Weber - Bers [281]	45	Ventricule (lapin)
2004	Bondarenko - Szigeti - Bett - Kim - Rasmusson [282]	44	Ventricule (rat)
2006	Simitev - Biktashev [283]	3	Oreillette (humain)
2006	Mangoni et al. [284]	22	Nœud sinusal (rat)
2007	Cherry - Ehrlich - Nattel - Fenton [285]	4	Oreillette (chien)
2008	Bueno - Orovio - Cherry - Fenton [286]	4	Ventricule (humain)
2008	Mahajan - Shiferaw et al. [287]	27	Ventricule (lapin)
2008	Wang - Sobie [288]	32	Ventricule (rat)
2008	Sachse - Moreno - Abildskovmodèle [289]	30	Fibroblaste (rat)
2009	Inada - Hancox - Zhang - Boyett [290]	29	Nœud Atrio - Ventriculaire (lapin)
2009	Stewart - Aslanidi - Noble et al. [291]	20	Purkinje (humain)

TABLE 3.1: Principaux modèles cardiaques dans la littérature [2].

On distingue parmi ces modèles deux catégories. Les premiers appartiennent au groupe des modèles simplifiés ou dit analytiques. Il s'agit notamment des premiers modèles à avoir été créés et qui n'intègrent pas de base physiologique. Les autres appartiennent au groupe des modèles ioniques qui reproduisent avec plus de précision les propriétés de base du tissu cardiaque telles que les phases de dépolarisation et repolarisation, la phase de repos, etc. Le choix du modèle est souvent restreint par les ressources informatiques à disposition. En effet la simulation par un modèle ionique complexe d'une grande surface de substrat demande une grande puissance de calcul et/ou un temps de traitement très important. L'étude des arythmies et notamment des réentrées d'activité est confrontée à ce problème. Certains motifs d'activation exigent une surface de tissu excitable suffisante (masse critique) pour être supportés. D'autres modèles ont été développés afin de permettre de simuler de plus grandes surfaces de tissu sur de plus longues durées. Il s'agit de modèles plus simples qui reproduisent qualitativement les potentiels d'action pour une puissance de calcul nécessaire beaucoup plus faible. Nous avons utilisés deux de ces modèles au cours de cette thèse à savoir Fitzhugh-Nagumo [241] et Aliev-Panfilov [261].

Les modèles présentés jusqu'ici reproduisent essentiellement les propriétés électriques des cellules cardiaques. Les possibilités offertes par les modèles mathématiques s'étendent à d'autres propriétés physiques ; il existe des modèles mécaniques et électromécaniques de l'activité du cœur [292–294]. Il est également possible de représenter ces modèles sur plusieurs dimensions (2D, 3D). Les modèles peuvent être appliqués suivant plusieurs méthodes. Le domaine de simulation est un premier critère,

il peut être soit monodomaine et dans ce cas seul le potentiel transmembranaire est calculé, soit bidomaine avec prise en compte des potentiels intracellulaire, extracellulaire et transmembranaire. Pour des raisons de ressources informatiques nous avons utilisé la modélisation monodomaine.
Dans les paragraphes suivants, nous allons introduire quelques modèles cardiaques que nous avons utilisé durant cette thèse.

3.3.1 Modèles utilisés

D'une manière générale les cellules possèdent toutes une différence de potentiel entre leur milieu intérieur et extérieur [295]. Le modèle le plus simple pour représenter la membrane consiste à utiliser un condensateur et une résistance en parallèle. On obtient ainsi l'équation suivante :

$$C_m \cdot \frac{d[V]}{dt} = -\frac{V - V_{eq}}{R} + I_{app}, \tag{3.7}$$

où C_m est la capacité membranaire, V_{eq} le potentiel de repos, V le potentiel transmembranaire, R la résistance et I_{app} est le courant appliqué.

3.3.1.1 Le modèle de FitzHugh-Nagumo

Ce modèle découle du modèle d'Hodgkin-Huxley. Son développement débute dans les années 50 lorsque FitzHugh projète de réduire le modèle de Hodgkin-Huxley à seulement deux variables et ainsi permettre des analyses dans l'espace de phase. Partant de l'observation que les variables de portes n et h ont une cinétique lente par rapport à m et remplaçant $n + h$ par la valeur 0.8 précisée par Hodgkin-Huxley, il obtient un système à deux variables, une lente, l'autre rapide.

$$\begin{cases} C_m \cdot \frac{dV}{dt} & = -g_K \cdot n^4 \cdot (V - V_K) - g_{Na} \cdot m_\infty^3(V)(0.8 - n) \cdot (V - V_{Na}) - g_f \cdot (V - V_f) + I_a pp, \\ n_W(V) \cdot \frac{dn}{dt} & = n_\infty(V) - n. \end{cases} \tag{3.8}$$

Le modèle fournit une explication sur la formation et l'évolution d'un potentiel d'action dans l'espace de phase [296]. Une simplification supplémentaire apportée par FitzHugh fut d'approximer la nullcline n par une droite et de représenter la nullcline V par une fonction cubique et ce dans la gamme des valeurs physiologiques pour les variables. Par réduction polynomiale, le modèle devient alors :

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = V \cdot (V - \alpha) \cdot (1 - V) - W + I, \\ \frac{dW}{dt} = \varepsilon \cdot (V - \gamma W). \end{cases} \tag{3.9}$$

Ce modèle, proposé en 1961 est normalisé, sans dimension. La variable V décrit le potentiel transmembranaire (processus rapide de la courbe ascendante) et W représente la variable lente (période réfractaire due aux portes potassiques). α, γ et ϵ sont des constantes avec $0 < \alpha < 1$ et $\epsilon \ll 1$ (prenant en compte les canaux calcium de longue durée *L-type*). En 1962, Nagumo et al. construisent

un circuit en utilisant des diodes tunnel pour l'élément non-linéaire (canal) à partir des équations de FitzHugh. Ces travaux ajoutent une dimension spatiale au modèle, permettant de modéliser la propagation d'un potentiel le long d'une fibre nerveuse. Les équations issues de ces travaux constituent les équations dites de FitzHugh-Nagumo (FHN) qui, pour un milieu homogène et isotrope [241], s'expriment sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = D\Delta V - f(V) - W + I_{ex}, \\ \frac{dW}{dt} = \varepsilon(V - \gamma W), \end{cases} \tag{3.10}$$

avec $f(V) = V(V-\alpha)(V-1)$ une fonction non-linéaire qui modélise le courant sodium à travers la membrane. D est le coefficient de diffusion, Δ est l'opérateur Laplacien en milieu continu et I_{ex} est le courant externe à la cellule. Comme pour le modèle de Hodgkin Huxley, l'équation de FitzHugh-Nagumo décrit l'évolution du potentiel transmembranaire en fonction des flux ioniques de part et d'autre de la membrane.

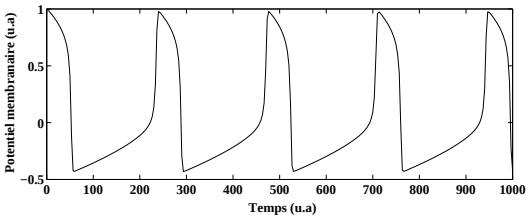

FIGURE 3.7 – Train de potentiels d'action pour une cellule du modèle FitzHugh-Nagumo.

3.3.1.2 Le modèle de Aliev-Panfilov 1996

Aujourd'hui Les modèles ioniques offrent des simulations précises du comportement électrique des cellules cardiaques et permettent des mesures qualitatives et quantitatives impossibles à obtenir avec un modèle simplifié comme FHN. Ils sont malheureusement difficiles à mettre en œuvre en raison de leur forte exigence en ressources informatiques, surtout pour des simulations spatiales sur deux ou trois dimensions pour des grands volumes. Le modèle de Aliev Panfilov fut développé pour améliorer ce problème et décrire le comportement qualitatif du tissu cardiaque par un modèle informatique léger. Il s'appuie sur le modèle de FHN et conserve sa simplicité en décrivant plus précisément la propagation des impulsions dans un ensemble de cellules cardiaques. Le modèle Aliev Panfilov 96 tend à reproduire la forme d'impulsion et les propriétés de restitution du myocarde. Il est décrit par le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = d_{i,j}\Delta V - k \cdot V(V-a)(V-1) - V \cdot W, \\ \frac{dW}{dt} = \varepsilon(V,W)(-W - k \cdot V(V-a-1)). \end{cases} \tag{3.11}$$

où $\varepsilon(V,W) = \varepsilon 0 + \frac{\mu 1 \cdot W}{\mu 1 + \mu 2}, k = 8, a = 0.15, \varepsilon 0 = 0.002, d_i j$ est le tenseur de conductivité pour le substrat cardiaque. $\mu 1$ et $\mu 2$ sont des paramètres issus de mesures expérimentales. D'après les recommandations de l'étude de Aliev et Panfilov $\mu 1 = 0.2$ et $\mu 2 = 0.3$ permettent d'obtenir l'allure la plus proche des résultats de l'étude expérimentale. Comme pour FHN il s'agit d'un modèle sans

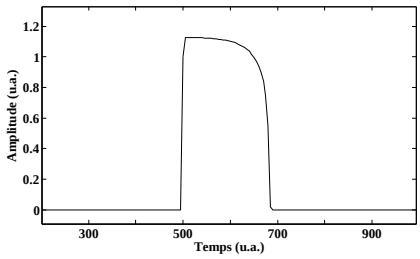

FIGURE 3.8 – Potentiel d'action du modèle Aliev Panfilov 1996

dimension ; il est toutefois possible de donner aux variables u, v et t un sens physiologique avec l'équation :

$$\begin{cases} E[mV] = 100 \cdot V - 80 \\ t[ms] = 12.9 \cdot t[t.u.] \end{cases} \tag{3.12}$$

sous conditions que le potentiel de repos E_{rest} soit de -80 mV, l'amplitude d'impulsion soit de 100 mV et que la durée de potentiel d'action (DPA) corresponde à 90% de la polarisation totale avec $DPA_0 = 330$ ms.

3.3.1.3 Le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel 1998

Il n'existe à notre connaissance que trois modèles mathématiques pour décrire les cellules atriales humaines [264,265,283]. Parmis les trois, le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel (CRN) fournit 21 variables de potentiel, 12 variables de portes pour les courants transmembranaires et 3 variables de portes pour le courant Ca^{2+} provenant du Reticulum Sarcoplasmique (SR) ; les concentrations de Ca^{2+} dans le cytoplasme, le réseau du SR et le SR jonctionnel ; ainsi que les concentrations intracellulaires en Na^+ et en K^+. Là encore l'ampleur du modèle impose de ne présenter que l'essentiel à travers l'équation principale. Pour une cellule, les variations du potentiel transmembranaire sont données par :

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{-(I_{ion} + I_{stim})}{C_m}. \tag{3.13}$$

Où I_{ion} est le courant ionique total en pA par μF et I_{stim} est le courant de stimulation, Cm est la capacité membranaire en μF par unité de surface, V_m est le potentiel transmembranaire en mV et t en millisecondes. Le potentiel d'action généré par une cellule du modèle Courtemanche est fortement dépendant de l'amplitude et de la fréquence du stimulus. Le substrat modélisé avec le modèle CRN permet de reproduire certains aspects propres à la fibrillation. Ainsi, un groupe de cellules soumis à une stimulation rapide et soutenue verra son seuil d'excitation diminuer et sa durée

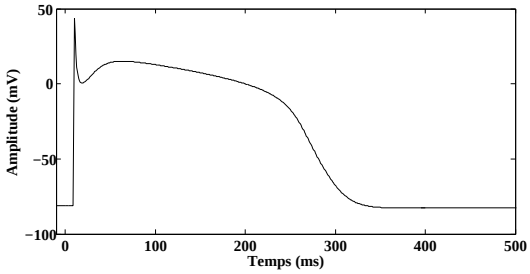

FIGURE 3.9 – Potentiel d'action transmembranaire pour le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel.

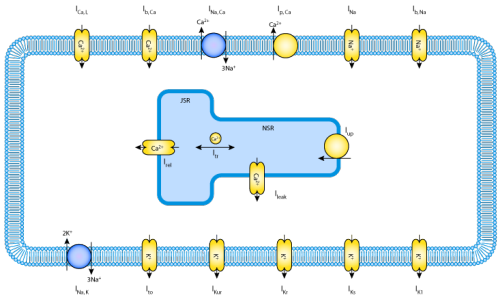

FIGURE 3.10 – Schéma des canaux modélisés dans la cellule du modèle de CRN.

de potentiel raccourcir [297].

3.3.2 La propagation

Pour permettre l'animation spatiale d'une surface de tissu cardiaque à partir du modèle d'une cellule, il faut modéliser les propriétés de propagation. La propagation de cellule à cellule est une propriété essentielle du tissu cardiaque. Comme précisé dans le chapitre 1, on peut schématiser une cellule cardiaque par un cyclindre de 30 à 100 μm de longueur et de 8 à 20 μm de largeur. Les échanges ioniques d'une cellule à une autre reposent sur les jonctions Gap.

Pour l'application en 2 ou 3 dimensions d'un modèle numérique, il est possible de modifier la conductivité locale du substrat, on joue alors sur l'homogénéité ou l'hétérogénéité de la surface. Un tissu homogène est dit isotrope lorsqu'il permet la propagation des ondes de dépolarisation dans toutes les directions avec la même qualité. Pour un tissu anisotrope la propagation est plus difficile voire impossible dans certaines régions ou certaines directions du tissu simulé, il s'agit d'un substrat hétérogène.

3.4 Le modèle expérimental des cultures de cardiomyocytes sur puce MEA

Les modèles numériques présentent de nombreux avantages tels que la reproductibilité des conditions de simulation, la modularité des paramètres. Toutefois ces modèles ont un inconvénient majeur, le fort besoin en ressources informatiques, qui conduit souvent à choisir le nombre de propriétés cellulaires qui seront assurées par le modèle. La simplification due à un nombre de variables et de paramètres restreints éloigne le modèle de son modèle original. Le modèle expérimental présenté ici découle de plusieurs années de recherche en électrophysiologie et combine des techniques empruntées à des domaines différents tels que la biologie, l'informatique ou l'électronique. La culture sur puce permet d'isoler un groupe de cellules ou un fragment de tissu et de lui imposer les conditions d'un fonctionnement basal ou pathologique [298, 299]. Les conclusions tirées des expérimentations peuvent ensuite être étendues à une surface supérieure, voire à un organe entier. Dans le cas du cœur, cette prouesse est appréciée, la géométrie du cœur et sa contraction régulière compliquent le travail d'observation des électrophysiologistes. Ce modèle aide à mieux comprendre le comportement des cellules cardiaques mais aussi à valider ou compléter certaines hypothèses. Le MEA a l'avantage d'apporter une grande précision dans les mesures et d'utiliser de véritables cellules, ce modèle vient compléter les modèles clinique et numérique.

3.4.0.1 Description

La disposition des cardiomyocytes sur le support plan de la puce leur confère une morphologie étalée. Ils possèdent un appareil contractile différencié, assuré par la présence d'actine, de myosine et d'un système tubulaire transverse. Il arrive qu'un foyer de cellules adopte un comportement de pacemaker au sein de la culture. Une activité rythmique spontanée apparaît, ce centre d'automatisme excite de façon régulière les autres cellules de la monocouche. La disposition monocouche

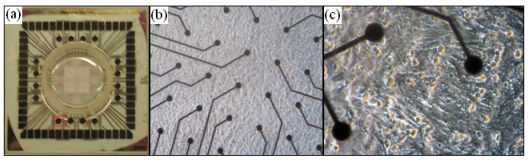

FIGURE 3.11 – Culture de cardiomyocytes sur puce MEA. [1]

des cellules permet l'observation visuelle ou par un capteur optique des contractions, enfin le fait d'avoir un fragment de substrat isolé écarte la possibilité d'une influence incontrôlée sur le rythme telle qu'elle peut avoir lieu dans un cœur complet (influence neurohumorale ou hémodynamique). Les électrodes sont réparties de manière régulière sur la puce de façon à couvrir la quasi totalité de la zone de culture. 6o électrodes gravées dans le fond de la puce récoltent les champs de potentiels des cellules en surplomb.

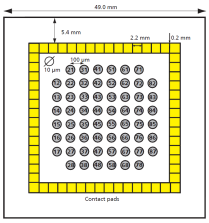

FIGURE 3.12 – Schéma de la répartition des électrodes dans le fond de la puce MEA.

3.4.0.2 Modélisation du contact électrode-substrat.

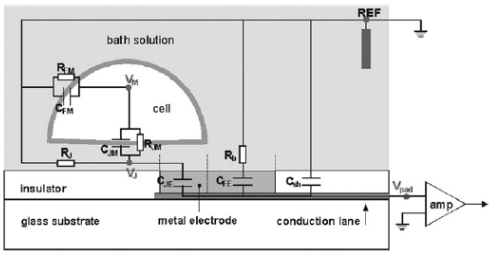

FIGURE 3.13 – Enregistrement extracellulaire de l'activité d'une seule cellule à partir d'électrodes planaires. [300].

La culture de cellules repose directement sur les électrodes. En fonction de la densité et de la répartion spatiale des cellules, certaines électrodes se trouvent sous plusieurs cellules à la fois, d'autres au contraire ne sont couvertes que par la solution externe, elle même reliée à la masse [300]. L'amplificateur en aval du dispositif enregistre la somme des potentiels en provenance des zones couvertes et non couvertes. La résistance Rb est ici négligée, on obtient le potentiel de contact $Vpad$ au potentiel capté par l'électrode Vj, il est indépendant de la fréquence d'échantillonnage :

$$V_{pad} = \frac{C_{JE}}{C_E + C_{sh}} \cdot V_J \approx \frac{A_{JE}}{A_E}, \tag{3.14}$$

où C_{JE} est la capacité de la partie de l'électrode couverte par une surface A_{JE}, C_E est la capacité totale de l'électrode de surface A_E et C_{sh} la capacité de dérivation de la voie de connexion. C_{sh} est négligeable devant C_E ($C_{sh} \ll C_E$), le ratio entre la zone couverte et la zone totale de l'électrode conditionne de façon linéaire l'amplitude du signal enregistré [300]. Les facteurs qui entrent en jeux dans l'allure des signaux acquis sont nombreux. Tous les niveaux du système sont impliqués, le ratio des surfaces de contact entre cellules et électrodes, la nature de la solution du milieu de culture, la qualité des électrodes, la géométrie de la puce, les bruits électriques environnants et le système d'amplification. Afin d'obtenir des potentiels de forte amplitude, il est préférable que les cellules étudiées soient proches des électrodes.

Après cette description des modèles, une étude sur la comparaison des électrogrammes complexes fractionnés à l'échelle cellulaire est introduite.

3.5 Comparaison des électrogrammes complexes fractionnés à l'échelle cellulaire.

Le travail suivant porte sur l'existence des pseudo-Électrogrammes Complexes Fractionnés (ECF) au niveau cellulaire. Nos hypothèses sont basées sur le fait que les ECF sont liés à la formation d'Ondes Spirales (OS). Ces dernières sont obtenues en utilisant le modèle numérique de FitzHugh Nagumo et le modèle expérimental de culture in vitro de cellules cardiaques de ratons nouveau-nés sur MEA. En étudiant les ondes spirales, nous supposons ici qu'elles participent à la formation des ECF. Dans cette étude nous souhaitons comparer de manière qualitative les pseudo-électrogrammes bipolaires résultants d'ondes spirales entre le modèle mathématique et le modèle expérimental. La zone d'observation est confinée à la région proche du centre de la spirale.

3.5.1 Simulations numériques

3.5.1.1 Génération d'une onde spirale

Les ondes spirales sont générées à partir du modèle de FHN (décrit en 3.3.1.1) qui simule une portion de substrat isotrope, borné et monodomaine. La simulation est initiée par une onde planaire sur le bord gauche du substrat numérique. A mi-chemin de la surface, les potentiels V et la variable de recouvrement W sont mis à zéro pour la moitié supérieure. Un exemple d'onde spirale stable qui tourne autour de son centre est choisi pour étudier les electrogrammes fractionnés. Selon [301, 302], le potentiel transmembranaire V est dérivé temporellement pour obtenir une approximation des potentiels extracellulaires plus proches de la mesure réalisée sur le modèle expérimental.

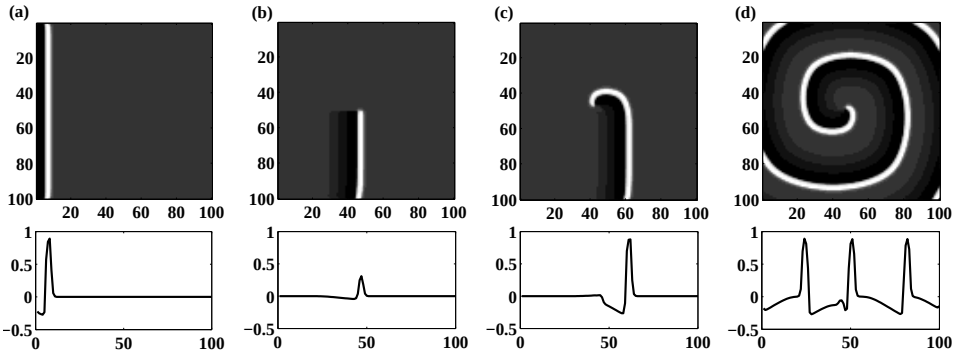

FIGURE 3.14 – Etapes dans l'initialisation d'une onde spirale avec (a) t=85 u.a ; (b) t = 505 u.a ; (c) t = 660 u.a ; (d) t = 2040 u.a. La matrice est composée de 100x100 cellules. Les figures du haut montrent une représentation en 2D de la propagation de l'onde. Les figures du bas montrent la valeur (en u.a.) du potentiel V pour la ligne de cellules centrales.

3.5.1.2 Electrogrammes complexes fractionnés dans le cas d'un rotor stable

L'analyse est centrée sur la région proche du centre de l'onde spirale (voir figure 3.15). L'hypothèse est faite que les ECF se produisent à proximité ou au niveau du foyer d'une onde spirale. Un ensemble de neuf points de mesure, localisés au niveau du foyer de l'onde ont été choisis pour extraire les electrogrammes (voir figure 3.16) de l'activité correspondante.

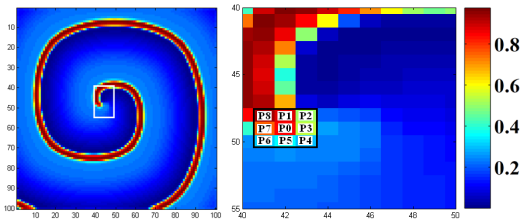

FIGURE 3.15 – Onde spirale stable à gauche. Zoom sur la zone d'acquisition des électrogrammes à droite, neuf points sont choisis. Les paramètres de simulation pour le modèle FHN sont D = 0.05 ; α = 0.25 ; ε = 0.001 ; γ = 0.003.

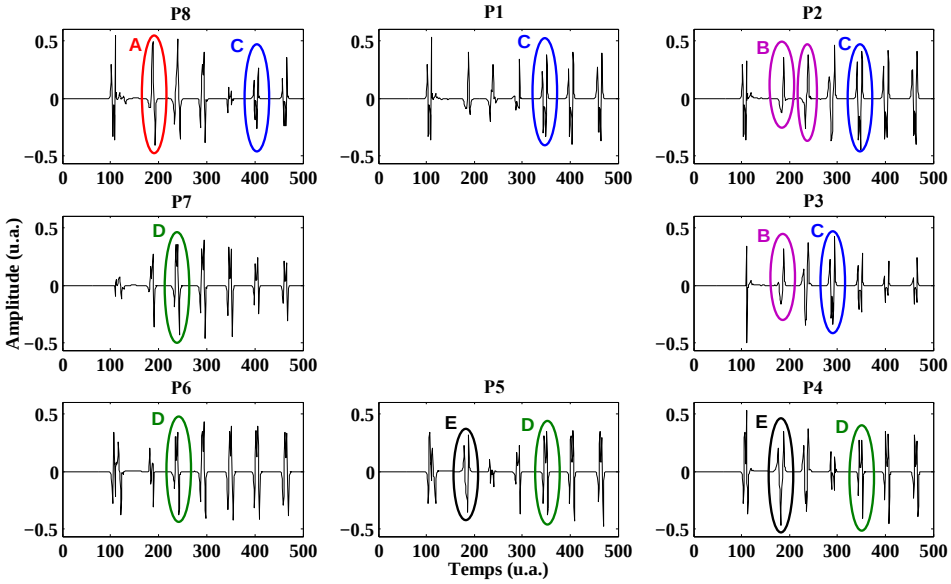

FIGURE 3.16 – Pseudo-électrogrammes bipolaires issus de l'onde spirale. Le potentiel de référence est pris au point P0. Les motifs repérés sont encerclés en couleur.

3.5.1.3 Electrogrammes complexes fractionnés dans le cas de turbulences

Les conditions initiales ont été modifiées pour induire la présence de rotors et d'ondes spirales multiples. La première configuration de simulation est une carte de potentiels contenant plusieurs foyers. Plusieurs ondes apparaissent de ces conditions, le plus souvent, une onde est brisée lorsqu'elle en percute une autre. La figure 3.17 montre un instant de la simulation du scénario des turbulences

ainsi qu'un zoom sur la zone choisie pour l'acquisition des électrogrammes. La figure 3.18 présente quelques-uns des électrogrammes issus de cette simulation.

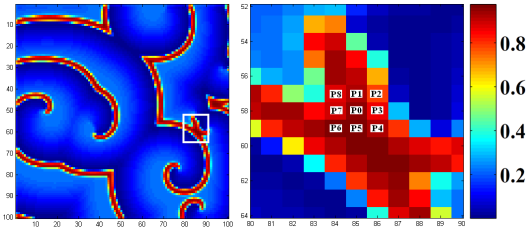

FIGURE 3.17 – Simulation de turbulences. A gauche les différentes ondes présentes, à droite un zoom sur la zone d'acquisition de 9 points pour les électrogrammes. La zone choisie ici est une zone de collisions d'ondes.

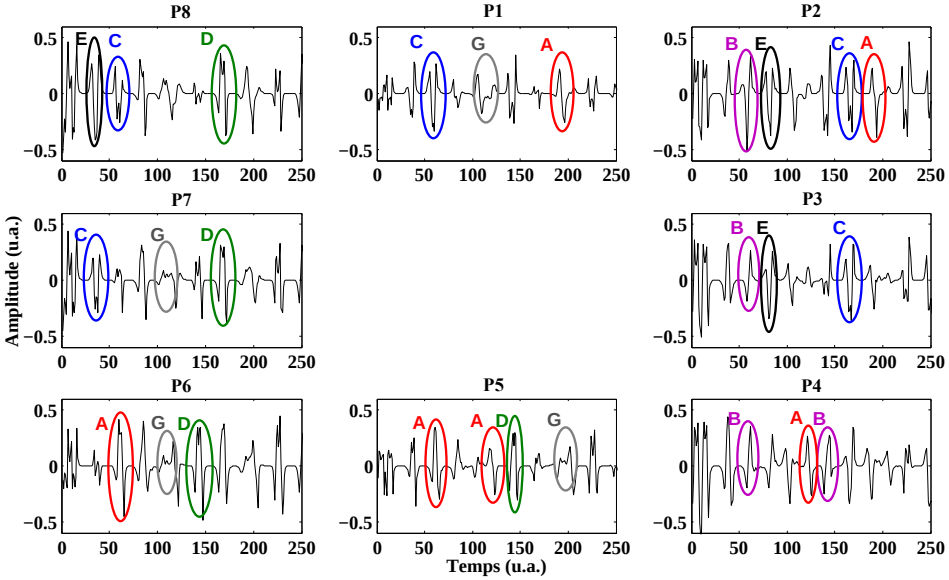

FIGURE 3.18 – Pseudo-électrogrammes bipolaires issus des collisions d'ondes. Le potentiel de référence est pris au point P0. Les motifs repérés sont encerclés en couleur.

3.5.1.4 Analyse des electrogrammes complexes fractionnés issus des simulations numériques

Les scénarios de simulation sur substrat numérique permettent de distinguer, dans leur électrogrammes correspondants, des motifs particuliers. Pour chaque motif, la figure de leur première apparition est renseignée :

Motif A : présente une déflexion positive directement suivie d'une déflexion négative, voir figure 3.16 (EGM P8).

Motif B : une déflexion négative directement suivie d'une déflexion positive, il s'agit du motif inverse au motif A, voir figure 3.16 (EGM P2).

Motif C : motif en forme de W, il présente un fractionnement en deux pics se produisant lors de la déflexion négative ; la forme en W est précédée et suivie de deux déflexions positives, voir figure 3.16 (EGM P1).

Motif D : motif inverse au motif C, il compte un fractionnement en deux pics lors de la déflexion positive, la forme centrale en M est précédée et suivie de deux pics négatifs (d'amplitudes inégales), voir figure 3.16 (EGM P4).

Motif E : ce motif présente une déflexion négative non fractionnée entourée de deux pics positifs, voir figure 3.16 (EGM P4).

Motif G : ce motif désigne les périodes du signal ou des fractionnements nombreux et de faible amplitude viennent perturber la ligne de base de l'électrogramme, voir figure 3.18 (EGM P5).

Les deux scénarios des simulations numériques révèlent des motifs d'activation fractionnés. Pour la spirale (figure 3.16), la fréquence d'apparition des motifs est régulière, ces derniers évoluent peu dans le temps et sont essentiellement issus de potentiels bipolaires uniques. Les EGM tirés du scénario des turbulences sont moins réguliers. On retrouve les motifs A, B, C et D mais leur apparition dans le temps est aléatoire. De nouveaux motifs apparaissent de façon intermittente comme décrit dans [303] et entraînent des fractionnements et des perturbations de la ligne de base (motifs G entre autres). Le comportement de ces électrogrammes est symptomatique de collisions d'ondes et d'une activité désorganisée, certaines activations sont interrompues par l'arrivée de fronts d'ondes. Dans ce qui suit, des résultats expérimentaux, obtenus à partir de culture de cellules cardiaques in vitro sont présentés.

3.5.2 Résultats expérimentaux

Des cardiomyocytes sont stressés électriquement par des chocs extérieurs consistants en une stimulation par trains d'impulsions (salve de 200 mV à 100 Hz durant 5 minutes) appliquée par une microélectrode située sur le bord du MEA (voir figure 3.11(a)). La fréquence de stimulation est volontairement choisie supérieure à la fréquence des pics de champs de potentiels afin de perturber l'activité des cardiomyocytes. Ce protocole de stimulation entraîne des altérations de l'activité électrique des cardiomyocytes qui est représentée par l'enregistrement de champs de potentiels désordonnés et irréguliers. Dans ce qui suit les cartes d'activations correspondants à différentes stimulations sont exposées.

3.5.2.1 Electrogrammes EACF dans le cas d'un rotor stable

Dans ce cas, la carte d'activation révèle la présence d'un rotor relativement stable lors d'un épisode soutenu d'arrytmie induite par une stimulation électrique extérieure. Pour la visualisation, un film en temps réel fut réalisé et quelques images correspondantes à l'évolution du rotor pour différents instants sont données en figure 3.19. Le rotor est centré autour d'un foyer et tourne dans le sens anti-horaire. Des électrogrammes extracellulaires sont mesurés à partir des données expérimentales,

les pseudo-électrogrammes bipolaires sont obtenus en faisant la différence de deux électrogrammes unipolaires. Les EGM relevés sur la puce MEA ont un aspect beaucoup plus bruité que les signaux

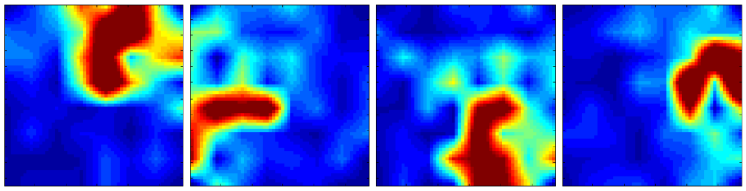

FIGURE 3.19 – Etapes de l'activité électrique sur platine MEA à différents instants. Rotor induit par stimulation électrique externe.

de simulation. Des motifs différents des précédents sont observables. On repère dans ces EGM, les motifs les plus proches des motifs déjà définis. On introduit pour l'analyse des figures 3.20 et 3.22 également des motifs dérivés des précédents qui présentent une ou plusieurs altérations mineures.

Motif A1 : La forme générale du motif est identique au A avec un fractionnement entre les déflexions positive et négative, voir figure 3.20 (EGM P1).

Motif B1 : La forme générale du motif est identique au B avec un fractionnement entre les déflexions négative et positive, voir figure 3.20 (EGM P4).

Motif D1 : Il s'agit d'un motif en forme de M, comme le motif D mais qui ne présente qu'un seul pic négatif avant ou après le double pic positif, voir figure 3.22 (EGM P7).

Motif D2 : Il s'agit d'un motif en forme de M, comme le motif D mais qui ne présente pas de pic négatif avant ou après le double pic positif, voir figure 3.22 (EGM P3).

On retrouve dans les électrogrammes expérimentaux (figure 3.20), la régularité de l'apparition des

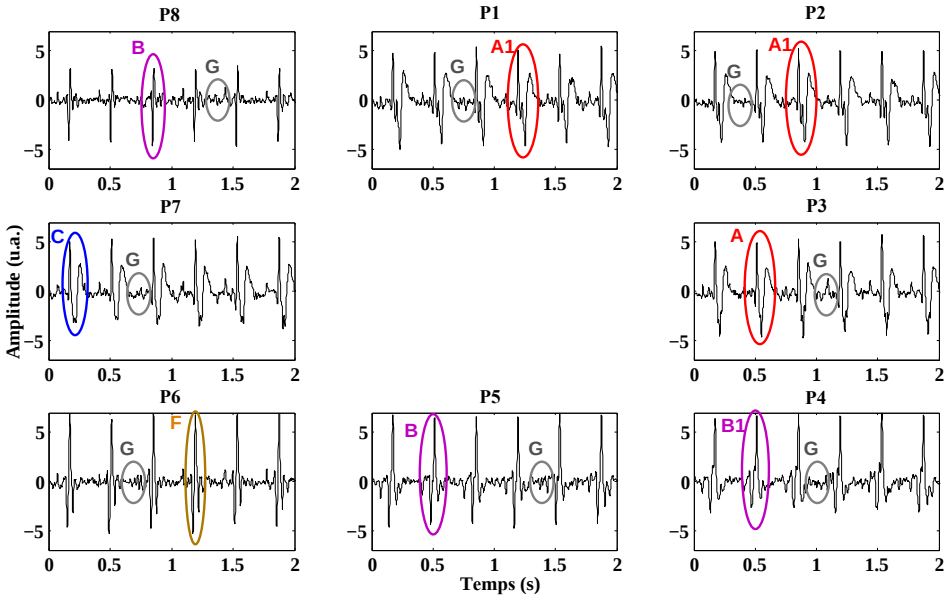

FIGURE 3.20 – Electrogrammes bipolaires pour 9 électrodes dont une référence centrale dans le cas d'un rotor stable sur MEA.

motifs et une relative constance dans leur aspect au cours du temps. Il s'agit de motifs proches de ceux définis dans le cas de la spirale, types A, B, C et des variations avec les motifs A1 et B1 qui présentent des fractionnements supplémentaires. Ces fractionnements peuvent être dus au bruit inhérent au dispositif expérimental ou au faible couplage entre les cardiomyocytes. En effet, on constate que le fractionnement diffère suivant les points de mesures (supérieur en P1 que en P8). Le motif G désigne, là encore, des zones de perturbation de la ligne de base avec un fort fractionnement de faible amplitude.

3.5.2.2 ECF dans le cas des ondes de turbulence

Dans ce cas, les cartes d'activation révèlent la présence de collisions d'ondes lors d'un épisode soutenu d'arythmie induite par une stimulation électrique extérieure. Pour la visualisation, un film en temps réel fut réalisé et quelques images correspondantes à l'évolution des turbulences sont présentées en figure 3.21. La figure 3.22 montre les électrogrammes provenant de turbulences sur MEA.

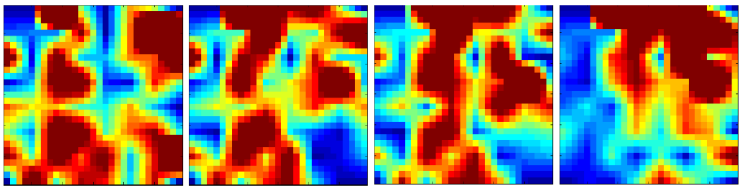

FIGURE 3.21 – Etapes de l'activité électrique sur platine MEA à différents instants. Turbulences induites par stimulation électrique externe.

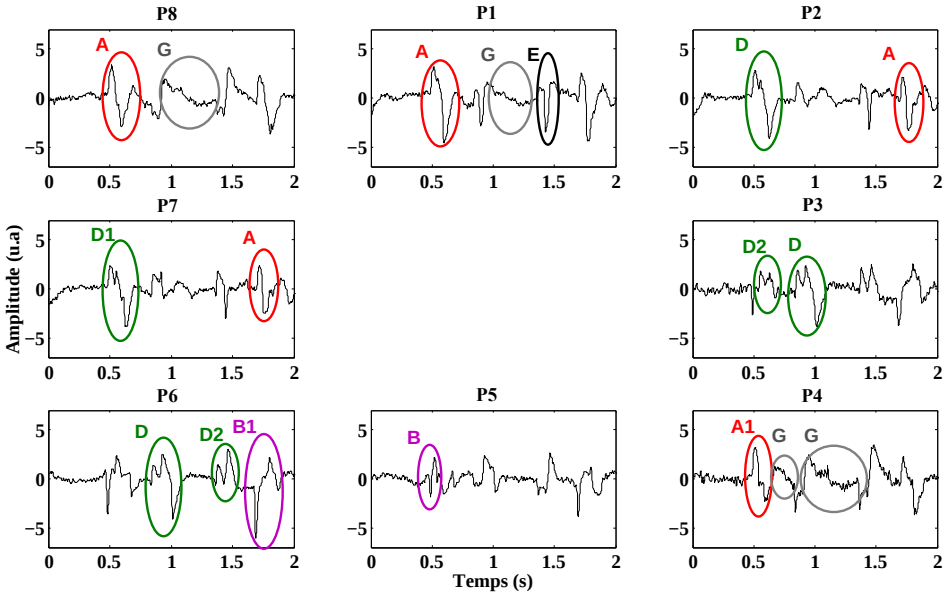

FIGURE 3.22 – Electrogrammes bipolaires pour 9 électrodes dont une référence centrale dans le cas de turbulences sur MEA.

Ces EGM ont un comportement semblable aux turbulences simulées avec FHN, l'organisation est

faible, les motifs changent fortement dans le temps et dans l'espace. On retrouve les motifs A, B et D avec leurs variations fractionnées (A1, B1, D1). Le fractionnement se retrouve sur toute la durée des signaux, les motifs de type G apparaissent à plusieurs reprises, ce type d'ECF pourrait appartenir à la classe activité électrique continue selon [303]. Ces électrogrammes sont complexes, le comportement physiologique standard des cellules cardiaques n'est pas identifiable. Il n'y a pas un motif d'activation qui ressort en particulier de ces EGM.

3.5.3 Conclusion

Les résultats numériques et expérimentaux montrent des ECF tels que présentés dans la littérature [12, 15]. Des différences apparaissent dans leur forme étant donné que les deux modèles, numérique et expérimental, sont assez éloignés. Ces différences indiquent à quel point les EACF sont difficiles à analyser. Toutefois, des points de convergence existent entre les deux modèles. De courts motifs réguliers ont été trouvés pour le cas des ondes spirales avec des doubles fractionnements. Le cas des collisions d'ondes a révélé des électrogrammes plus complexes, très irréguliers avec des fractionnements moins identifiables et un comportement apériodique. On remarque que les comportements des électrogrammes pour un même scénario d'activation sont proches entre les deux modèles. Ces similitudes appuient l'intérêt de corréler les analyses entre modèles numériques et expérimentaux dans la recherche sur les potentiels fractionnés. Les ECF trouvés dans les deux cas ne permettent pas, à première vue, de remonter aux phénomènes de leur initiation, entre onde spirale ou ondes multiples. Il serait intéressant de voir d'autres motifs pouvant être discriminants. Des études futures permettraient de renforcer le lien entre ECF et types d'ondes. En multipliant le nombre de mesures sur une zone d'ECF, l'analyse d'électrogrammes pourrait renseigner l'emplacement du foyer d'une ou plusieurs ondes mais aussi sur le type d'onde et donc éclairer le cardiologue sur la meilleure stratégie d'ablation.

3.6 Influence de la surface de contact sur l'allure des signaux acquis par le cathéter

Les électrogrammes acquis à partir des électrodes du cathéter relèvent les potentiels de plusieurs milliers de cellules à un instant donné, la mesure est donc une moyenne de l'activité du substrat. De plus la pression exercée par la pointe du cathéter sur le substrat modifie l'aire de la surface de contact. Afin de comprendre et quantifier les mécanismes du substrat arythmogène à partir des électrogrammes relevés au cathéter, ces mesures sont reproduites numériquement dans l'étude qui suit. Deux modèles différents sont utilisés ici pour simuler le comportement des cardiomyocytes atriaux. Les modèles sont appliqués à une surface à deux dimensions pour créer un morceau de substrat numérique. Ce substrat est ensuite modifié pour induire des perturbations semblables à celles rencontrées dans un tissu arythmique. Des stimulations sont appliquées pour observer les interactions

entre la propagation des ondes d'activation et le substrat. Les électrogrammes sont acquis en utilisant une représentation numérique des électrodes distales du cathéter. Les signaux résultants et leurs motifs sont ensuite comparés avec des signaux cliniques issus de procédures d'ablation.
Le premier modèle utilisé est le modèle de Aliev Panfilov décrit dans la première partie de ce chapitre. La matrice de substrat numérique compte 200x200 pixels avec un pas spatial de 0,25. Le second modèle est le modèle Courtemanche Ramirez Nattel également décrit dans la première partie de ce chapître, la matrice pour ce modèle contient 100x100 pixels avec un pas spatial de 0.1. Les deux modèles sont appliqués sur une surface monodomaine et isotrope.

3.6.1 Représentation du cathéter

Le cathéter est un modèle Thermocool avec pointe irriguée, il est distribué par Biosense Webster. Il est utilisé pour brûler les zones de substrat atrial responsables du déclenchement ou du maintien de la FA. L'extrémité du cathéter est composée de quatre électrodes métalliques utilisées pour acquérir les champs de potentiels du substrat atrial. La plupart du temps, les électrodes sont employées par paires pour produire des électrogrammes bipolaires. Les surfaces métalliques des électrodes sont

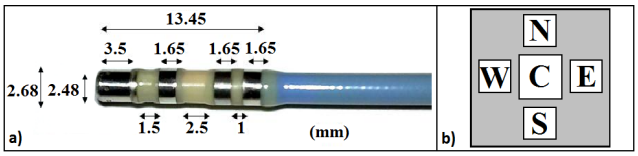

FIGURE 3.23 – a) Pointe du cathéter Thermocool, taille et distribution des électrodes. b) Disposition des électrodes sur le substrat numérique, représentant quatre positions cardinales pour des acquisitions au cathéter. C pour électrode Centrale qui désigne la première électrode distale du cathéter.

32.1 mm^2 pour la distale, 13.9 mm^2 pour les trois autres. Nous choisissons ici de ne conserver que le tiers de ces valeurs comme surface de contact moyenne avec le substrat. Les surfaces de contact sont donc 10.7 mm^2 pour l'électrode distale et 4.63 mm^2 pour les trois autres. En prenant en compte la dimension moyenne d'un cardiomyocyte de 15 μm de large par 100 μm de long, il apparait que environ 7100 cellules sont recouvertes par l'électrode distale et environ 3000 cellules pour les trois électrodes proximales. Ces quantités sont prises en compte dans les simulations ci-après. Seule la première paire d'électrodes est modélisée ici (centrale + 1ère proximale). La première dérivée temporelle du potentiel transmembranaire est calculée pour obtenir le potentiel extracellulaire à partir du potentiel transmenbranaire [301]. Le potentiel obtenu par une électrode donne un électrogramme unipolaire. Les enregistrements bipolaires sont obtenus par la différence entre deux électrogrammes unipolaires [304]. L'électrode centrale joue alors le rôle de référence. Le potentiel acquis par une électrode est définie comme étant la somme des potentiels provenant des cellules couvertes par sa surface de contact. Dans les simulations qui suivent, l'aire des électrodes est modifiée pour observer l'impact sur les motifs des électrogrammes comme dans [305]. La surface de contact des électrodes est exprimée par le ratio de la surface métallique totale de l'électrode. Par exemple le ratio $1/3$

signifie que la surface de l'électrode en contact avec le substrat correspond au tiers de sa surface totale. Cette approche entend reproduire les conditions d'acquisition d'un électrogramme intracardiaque lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence. La qualité du contact entre le cathéter et le substrat n'est pas constante et joue un rôle significatif dans l'apparence des signaux.

3.6.2 Modèle Aliev Panfilov

La première simulation avec le modèle Aliev Pafilov est une succession de deux ondes planaires. Les ondes sont initiées sur le côté gauche de la matrice et traversent le substrat de part en part (figure 3.24). On s'intéresse à l'électogramme obtenu sur une durée très courte (figure 3.25). Le motif d'ac-

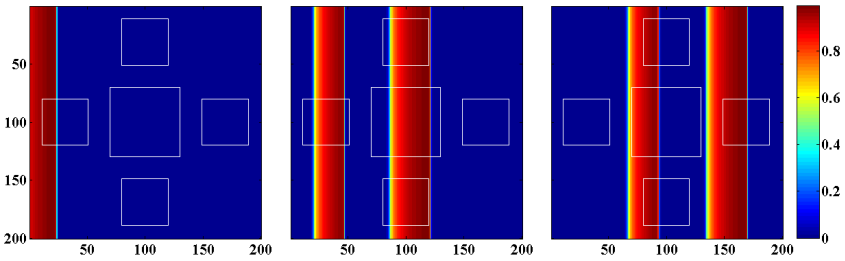

FIGURE 3.24 – Ondes planaires avec le modèle de Aliev Panfilov pour les instants 5, 15, 35.

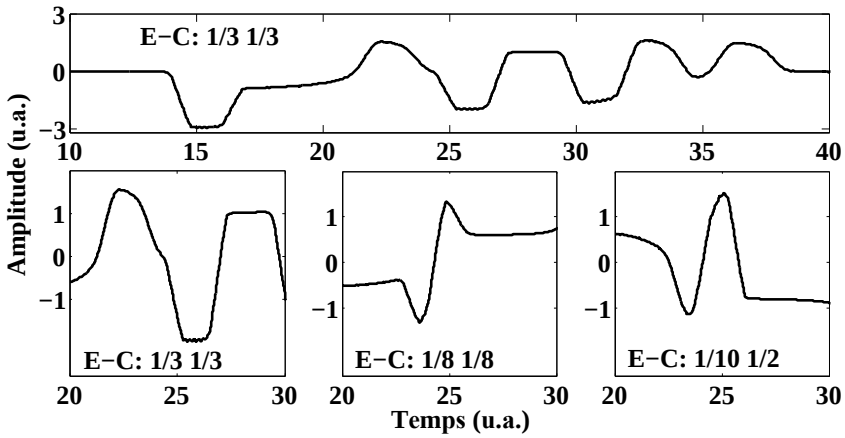

FIGURE 3.25 – Electrogramme bipolaire pour la paire d'électrodes en positions E-C avec un ratio de surface de $1/3$ pour la simulation de type ondes planaires. Les trois motifs du bas montrent l'évolution d'un des motifs du signal pour trois ratios d'électrodes différents.

tivation compris entre les temps 20 et 30 (u.a.) présente deux déflexions positives séparées par une déflexion négative pour des ratios d'électrodes de $1/3$. La même activité, captée avec des surfaces de $1/8$ donne un motif avec une déflexion négative suivie d'une seule déflexion positive. Les dépolarisations apparaissent encore plus rapidement. Enfin pour un ratio de surface asymétrique $(1/10, 1/2)$ la ligne de base avant et après le motif est modifiée avec des valeurs quasiment inverses au second motif.

La deuxième simulation est une onde spirale fixe dont le foyer est décalé par rapport à la position de

l'électrode centrale (figure 3.26). Dans la figure 3.27, on observe l'évolution d'un motif d'électro-

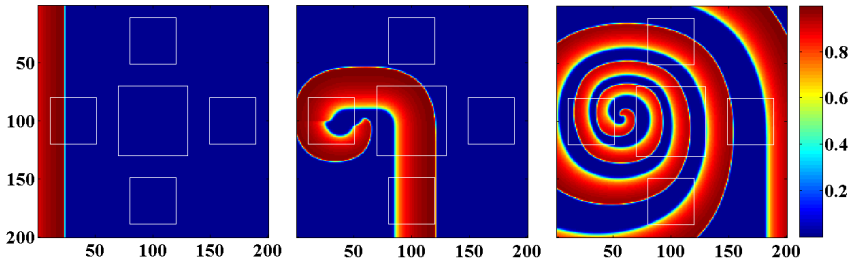

FIGURE 3.26 – Onde spirale avec le modèle de Aliev Panfilov pour les instants 5, 25, 45.

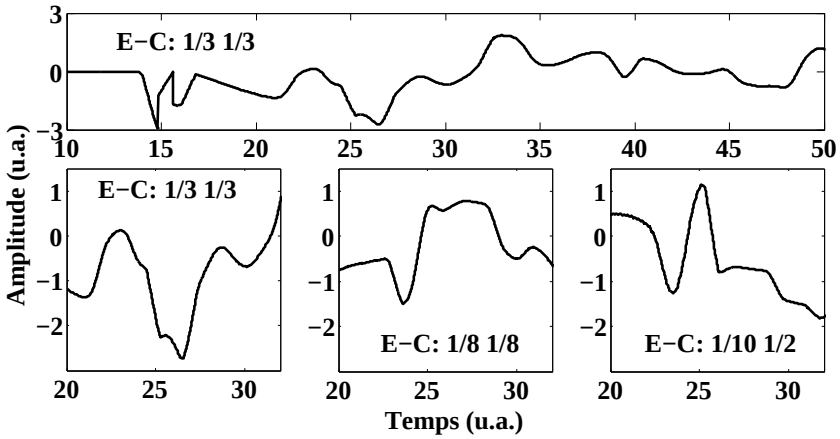

FIGURE 3.27 – Electrogramme bipolaire pour l'activité de type spirale. Electrodes en position E-C (Est - Centre) pour trois ratios de surface différents.

gramme provenant d'une onde spirale excentrée. Le ratio $1/3$ donne un potentiel négatif fractionné (au temps 25) qui apparaît comme un plateau positif avec le ratio $1/8$ ($2^{\text{ème}}$ vignette). Le 3^{e} motif est proche du dernier motif de la simulation obtenu pour les ondes planaires (voir figure 3.25). La troisième simulation avec le modèle Aliev Panfilov présente un scénario d'ondes en collisions ou turbulences (figure 3.28). Dans la figure 3.29, les électrogrammes apparaissent comme étant quasi-

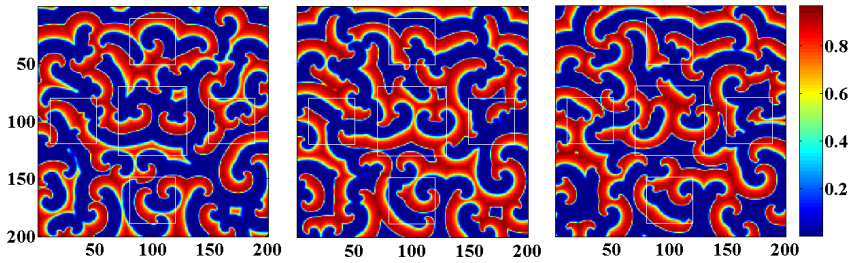

FIGURE 3.28 – Ondes en collisions avec le modèle de Aliev Panfilov pour les instants 5, 15, 35.

périodiques pour le ratio $1/3$. Cette quasi-périodicité disparaît pour les $2^{\text{ème}}$ et $3^{\text{ème}}$ motifs lorsque les deux électrodes ont des ratios différents. Ces différences s'expliquent par la synchronisation des

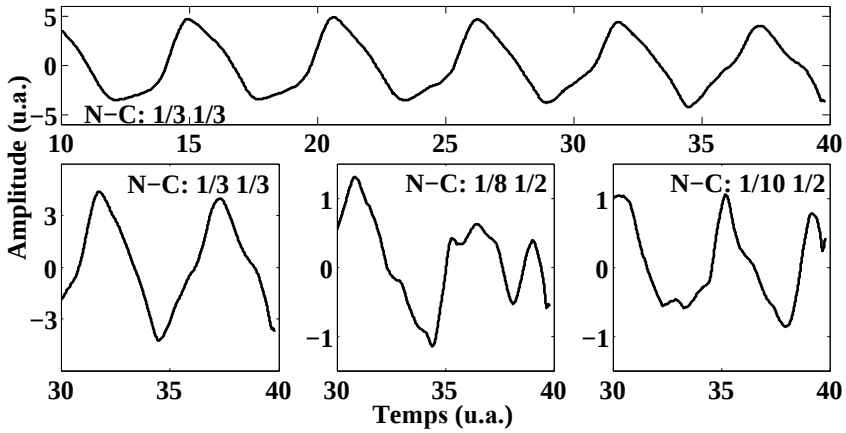

FIGURE 3.29 – Electrogramme bipolaire pour le scénario ondes en collisions. Electrodes en position N-C (Nord - Centre) pour trois ratios de surface différents.

activités perçues par les électrodes. Dans le cas d'un substrat isotrope, la longueur d'onde est la même en tout point. Pour un écart d'électrodes donné, l'activité peut apparaitre quasi-périodique (cas du ratio $1/3$) et conduire à une mauvaise interprétation du mécanisme sous-jacent. En modifiant la surface de contact, on modifie l'éloignement entre les électrodes, les ondes de dépolarisations ne sont alors plus perçues de manière synchrone.

3.6.3 Modèle CRN

La première simulation avec le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel montre une onde planaire qui traverse le substrat de gauche à droite (figure 3.30). La figure 3.31 montre une légère modifica-

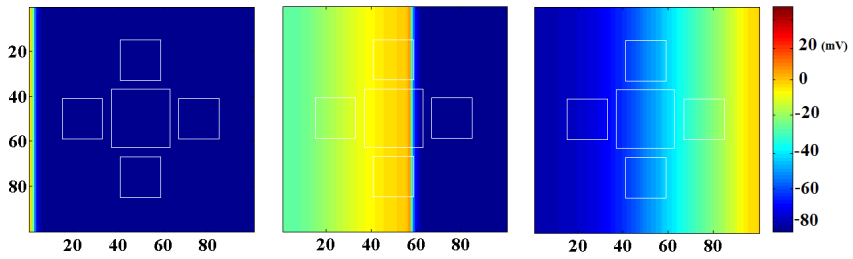

FIGURE 3.30 – Onde planaire avec le modèle de Courtemanche Ramirez Nattel pour les instants 12, 100, 200 ms.

tion du potentiel acquis entre les motifs 1 et 2 avec respectivement les ratios $1/3$ et $1/8$. Le premier motif présente une plus forte amplitude expliquée par la plus grande surface de contact des électrodes utilisées et donc l'intégration d'un plus grand nombre de potentiels. Pour le troisième motif, une inversion de polarité est observée avec les ratios $1/10$ et $1/2$.

La seconde simulation avec le modèle CRN présente une pseudo-onde spirale, c'est à dire une onde courbe. Dans la figure 3.33, on constate que la présence de certaines déflexions est liée aux ratios des contacts. Le motif central avec les ratios $1/8$ pour les deux électrodes affiche une allure lissée

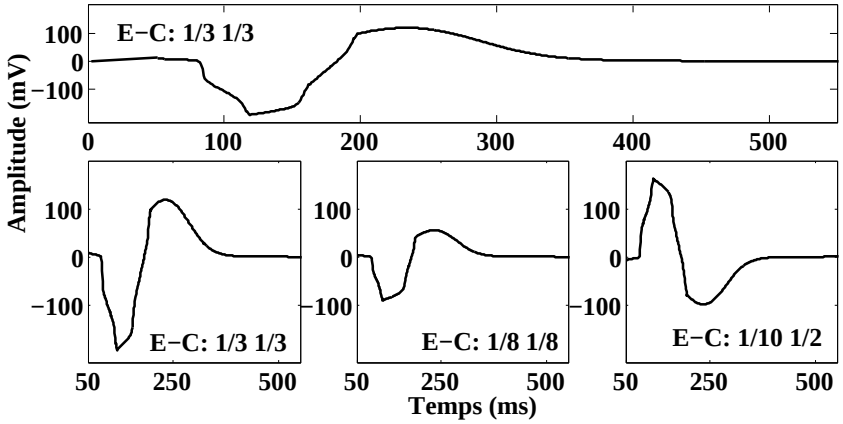

FIGURE 3.31 – Electrogramme bipolaire pour la paire d'électrodes en positions E-C avec un ratio de surface de $1/3$ pour la simulation de type onde planaire, modèle CRN. Les trois motifs du bas montrent l'évolution d'un des motifs du signal pour trois ratios d'électrodes différents.

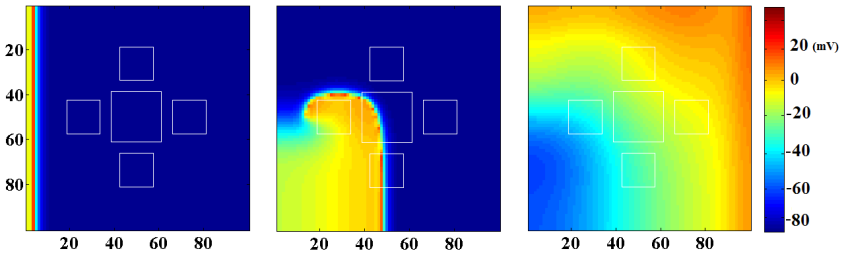

FIGURE 3.32 – Onde pseudo-spirale avec le modèle CRN pour les instants 15, 70, 150 ms.

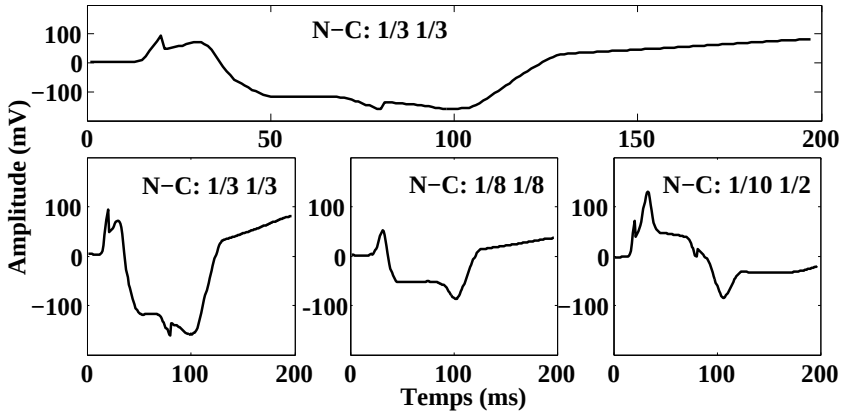

FIGURE 3.33 – Electrogramme bipolaire pour l'activité de type pseudo-spirale. Electrodes en position N-C (Nord - Centre). Les trois motifs du bas montrent l'évolution d'un des motifs du signal pour trois ratios d'électrodes différents.

en comparaison des motifs 1 et 3.

On compare, dans la figure 3.34, quelques-uns des motifs extraits des simulations précédentes avec des motifs en provenance de signaux cliniques enregistrés lors de procédures d'ablation par radiofréquences.

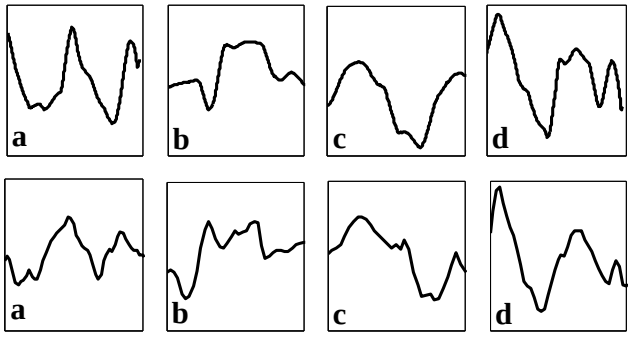

FIGURE 3.34 – Motifs extraits d'électrogrammes cliniques et de simulations. La première ligne (a-d) présente des motifs issus des simulations précédentes, la 2e ligne (e-h) montre des motifs extraits d'électrogrammes cliniques de procédure d'ablation acquis via un cathéter de type Thermocool.

3.6.4 Conclusion

Cet ensemble de motifs montre des similitudes dans l'évolution des potentiels à la fois pour les électrogrammes cliniques et numériques (voir figure 3.34). Cependant, les motifs de simulation proviennent d'électrodes dont la surface de contact avec le substrat est connue, les électrogrammes cliniques utilisés ici proviennent du cathéter dont on ignore, à l'instant de la mesure, quelle était la qualité du contact avec le tissu. Pour une activité donnée dans le tissu atrial, la surface de contact de l'électrode modifie la perception du potentiel réel. Une plus grande surface de contact tend à créer des électrogrammes plus larges, des surfaces plus petites augmentent la résolution spatiale de l'observation . Certains électrogrammes peuvent apparaître fractionnés à cause de l'activité sous-jacente du substrat ou bien comme une conséquence d'un contact particulier de l'électrode. Cette étude semble indiquer que les motifs fractionnés se produisent davantage pour des scénarios d'activité complexes comme les spirales ou les ondes en collisions. Evaluer la qualité du contact cathéter-substrat est une étape nécessaire vers l'amélioration des procédures d'ablation par radiofréquences.

3.7 Influence de la surface de contact sur les indices de mesure du fractionnement

L'étude suivante évalue l'impact de la qualité du contact électrode-substrat, non pas sur les signaux mais sur les indices utilisés pour les analyser. Plusieurs études ont proposé des classifications pour les signaux EACF dans le but de segmenter l'immense variété des signaux intracardiaques qui répondent aux définitions de la littérature. La classification la plus utilisée repose sur une mesure du fractionnement des signaux. Certains indices sont donnés, basés sur des outils de traitement du signal pour quantifier le fractionnement des motifs d'activation dans les EACF [20, 218, 222, 306, 307]. Des mesures fiables exigent une stabilité dans le procédé d'acquisition, hors la disposition du cathéter est différente pour chaque nouveau site. De plus, l'angle, la surface de contact entre l'électrode métallique

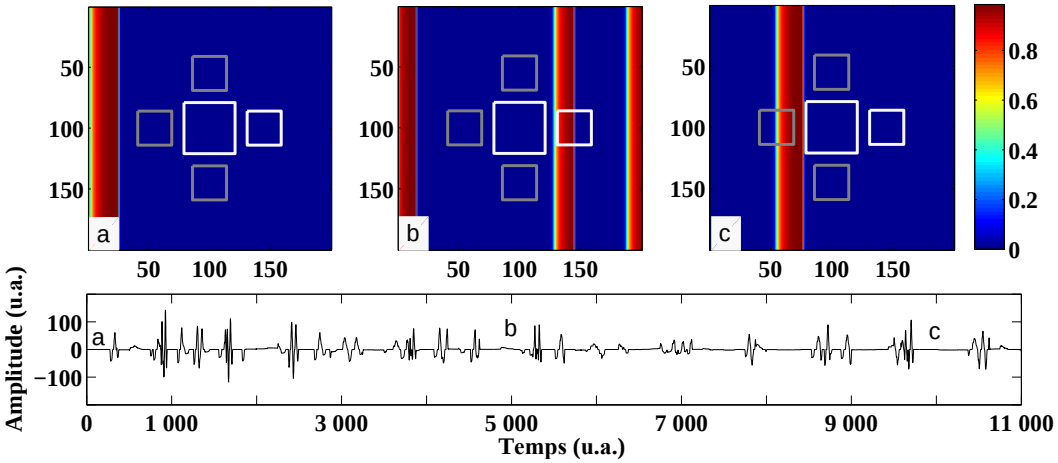

FIGURE 3.35 – Ondes planaires d'occurence aléatoire et les électrogrammes bipolaires correspondants pour les électrodes positionnées dans la configuration Est-Centre. Le ratio de surface utilisé pour cette figure est $1/3$ pour les deux électrodes. Les cartes d'activation sont présentées pour les temps 100, 5000 et 10000 (u.a.).

et le substrat changent en permanence, avec chaque battement de coeur. Des études dans différents domaines médicaux s'intéressent à la qualité du contact des électrodes sur l'acquisition des électrogrammes et révèlent qu'il s'agit d'un paramètre majeur à prendre en considération [305, 308, 309].

Ce travail présente des électrogrammes bipolaires produits à partir de la simulation numérique en 2D d'un morceau de tissu cardiaque. Des perturbations sont générées dans ce tissu pour obtenir des scénarios d'activation, typiques d'un épisode de FA. Trois indices sont ensuites appliqués pour quantifier le fractionnement sur ces électrogrammes issus des scenarios. Les indices sont l'entropie de Shannon, l'Opérateur d'Energie Non Lineaire (NLEO) et le Ratio de Pic Maximum. Nous discuterons de l'impact de la surface de contact des électrodes sur ces indices. Dans les simulations qui suivent, l'aire des électrodes est modifiée pour observer l'impact sur les indices de fractionnement. La surface de contact des électrodes est exprimée par le ratio de la surface métallique totale de l'électrode. Par exemple, le ratio $1/3$ signifie que la surface de l'électrode en contact avec le substrat correspond au tiers de sa surface totale, ce ratio est indiqué par le coefficient du dénominateur dans les courbes suivantes ; le ratio $1/3$ est donc représenté par un 3.

Comme affirmé dans l'étude précédente, la qualité du contact entre le cathéter et le substrat joue un rôle très significatif dans l'apparence des signaux et donc sur les outils de quantification des électrogrammes. A travers cette étude, on souhaite pouvoir évaluer le pouvoir de discrimination des indices afin de distinguer les scénarios à partir des électrogrammes mais également observer l'impact de la surface de contact des électrodes sur ces indices. La qualité du contact étant un paramètre difficile à assurer, la méthodologie présentée ici pourrait permettre de choisir des indices moins sensibles notamment pour l'étude des EACF cliniques.

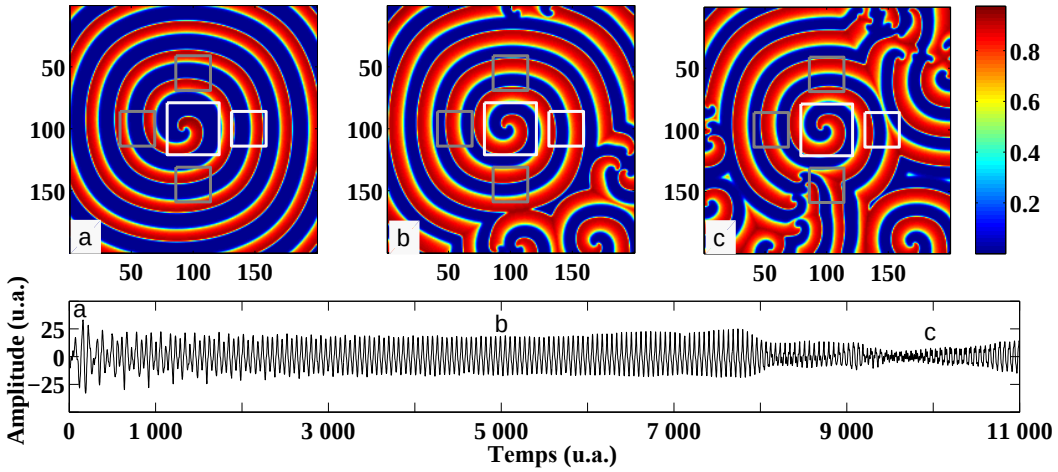

FIGURE 3.36 – Ondes spirales instables et les électrogrammes bipolaires correspondants pour les électrodes positionnées dans la configuration Est-Centre. Le ratio de surface utilisé pour cette figure est $1/3$ pour les deux électrodes. Les cartes d'activation sont présentées pour les temps 100, 5000 et 10000 (u.a.).

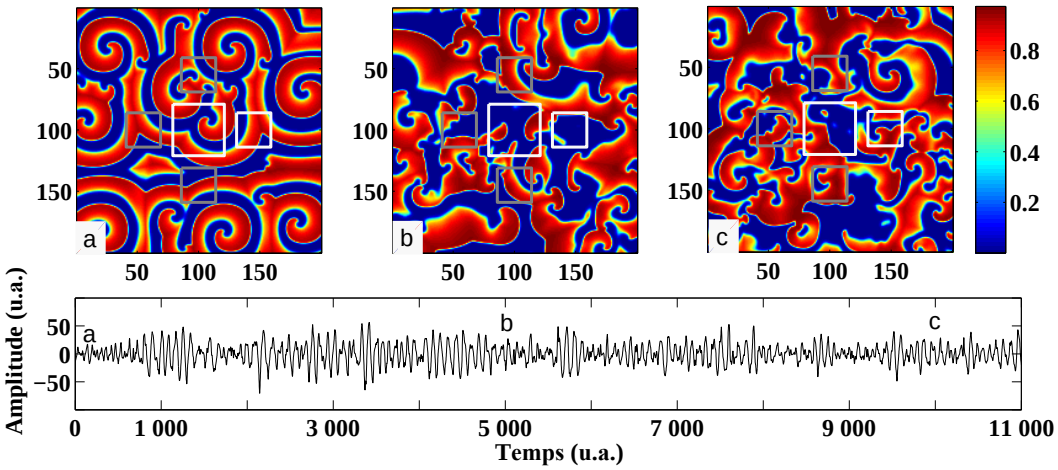

FIGURE 3.37 – Turbulences et les électrogrammes bipolaires correspondants pour les électrodes positionnées dans la configuration Est-Centre. Le ratio de surface utilisé pour cette figure est $1/3$ pour les deux électrodes. Les cartes d'activation sont présentées pour les temps 100, 5000 et 10000 (u.a.).

3.7.1 Outils d'analyse du fractionnement

Trois indices sont proposés pour discriminer les trois scénarios d'activation en utilisant différents ratios de contact des électrodes.

- **L'entropie de Shannon** [171]. Elle quantifie la dispersion des états du signal pour un instant donné.
- **L'Opérateur d'Energie Non-Linéaire (NLEO)** [173, 184]. Cet indice quantifie l'énergie néces-

saire au système pour générer des oscillations dans un signal.

- **Le Ratio de Pics Maximum (RPM)**. Deux détections de pics successives sont appliquées au signal ; les conditions de détection des pics positifs sont :

$$P_j \equiv Mn_i + \Delta \leq Mx_j \bigcap Mn_{i+1} + \Delta \leq Mx_j \tag{3.15}$$

Avec P pour le pic, Δ est le seuil fixé, Mn est le minimum local et Mx est le maximum local. Les indices i et j indiquent un échantillon arbitraire du signal. Après une première détection de pics sans seuil, une clusteurisation *kmeans* est appliquée sur les pics détectés. La seconde détection de pics utilise la valeur du plus grand centroid comme seuil. Le RPM est le ratio entre le nombre de pics de la première détection et le nombre de pics de la seconde détection.

3.7.2 Analyse des résultats

Cette section présente les trois types d'activations, avec les électrogrammes respectifs enregistrés à partir du modèle de la pointe du cathéter. Les ondes planaires sont initiées en appliquant un potentiel de stimulation sur le côté gauche de la matrice (Fig.3.35). Les ondes spirales sont générées à partir d'une onde planaire dont la partie supérieure du front d'activation est mise à zéro (Fig.3.36) lorsqu'il atteint la moitié de la matrice. Cette coupure entraîne l'enroulement de l'onde sur elle-même pour former une spirale. L'instabilité est due à l'utilisation de paramètres spécifiques pour le modèle de Panfilov ($\varepsilon = 0.005$; $a = b = 0.095$; $\mu_1 = 0.15$; $\mu_2 = 0.3$; $k = 8$). Le scénario des turbulences est mis en place par l'application d'un motif d'activation présentant plusieurs foyers d'ondes spirales (Fig.3.37). Là encore les paramètres du modèle cellulaire sont choisis pour provoquer une instabilité ($\varepsilon = 0.005$; $a = 0.08$; $b = 0.1$; $\mu_1 = 0.15$; $\mu_2 = 0.3$; $k = 8$).

La Fig.3.35 montre des motifs irréguliers avec fractionnement. Cet EGM présente des similitudes dans son fractionnement avec certains signaux typiques des EACF. L'amplitude de ce signal est plus importante que pour les deux autres configurations. La Fig.3.36 montre une grande période d'électrogrammes réguliers. Cela est du à une synchronisation temporaire dans l'acquisition des fronts d'ondes par les deux électrodes (en position Est et Centrale). L'EGM affiche cependant l'amplitude la plus faible et suggère que le mode d'acquisition bipolaire induit une annulation des potentiels provenant de chacune des électrodes. La Fig.3.37 montre une carte d'activation anarchique, il en va de même pour l'électrogramme correspondant. Ce signal alterne des périodes de quasi-sinusoïde avec des périodes très fractionnées. L'amplitude moyenne de cet EGM se situe approximativement entre les deux cas précédents.

Pour chaque électrode, la surface métallique totale est successivement divisée par 2, 3, 5 , 8 et 10. L'activité enregistrée va donc différer selon la surface de substrat couverte. 25 électrogrammes bipolaires sont enregistrés en utilisant les 25 combinaisons de ratios de surface de contact. Pour chacun des trois scénarios d'activation, les indices d'entropie, de NLEO et de RPM sont calculés. La Figure 3.38 montre que les ondes planaires sont facilement discriminées. La séparation est moins évidente

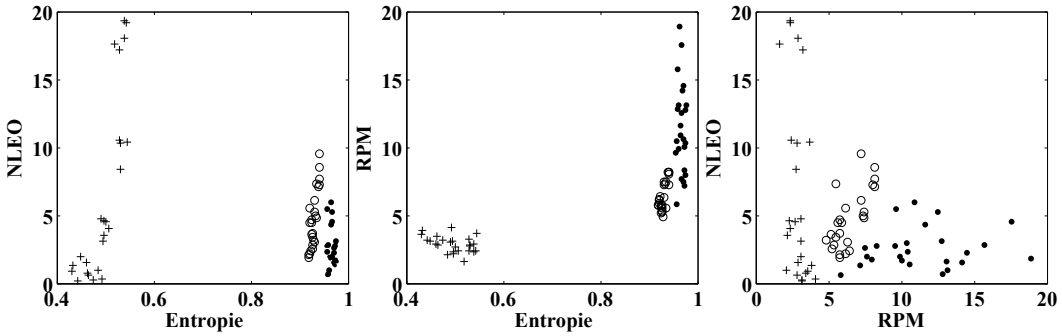

FIGURE 3.38 – Valeurs des indices pour les trois scénarios d'activation et les 25 ratios de surface de contact. (+) Planaire, (o) Collisions, (.) Spirale

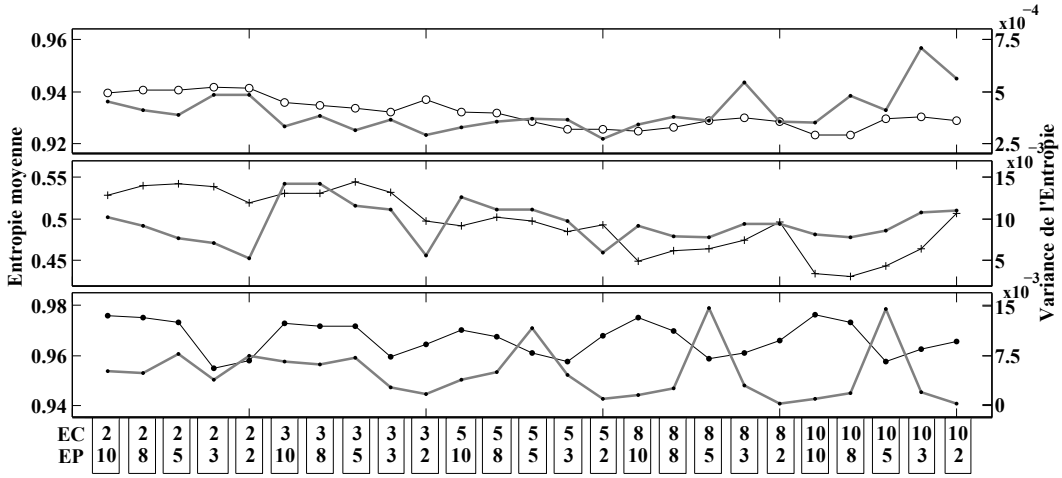

FIGURE 3.39 – (+) Planaire, (o) Collisions, (.) Spirale. Valeur moyenne de l'indice d'entropie pour chaque ratio de surface de contact. Ligne noire fine pour la moyenne et ligne grise épaisse pour la variance.

pour les configurations spirale et turbulence. L'entropie apparait comme le plus discriminant des trois indices. Les indices NLEO et RPM sont plus sensibles aux changements de ratio de surface que l'entropie.

Chaque électrogramme compte 11000 points et est analysé sur une fenêtre glissante de 1000 points, cela donne 11 valeurs pour chacun des 25 ratios et pour chaque indice. Les figures 3.39, 3.40, 3.41 présentent la valeur moyenne et la variance de l'indice pour chaque ratio d'électrode et pour chacun des scénarios. EC désigne le ratio appliqué à l'Electrode Centrale, EP le ratio pour l'Electrode Proximale.

Pour chaque ratio, l'indice d'entropie pour les turbulences est quasiment constant (voir Fig. 3.39), une augmentation régulière est observée entre chaque valeur extrême. L'entropie pour les ondes planaires est inférieure aux valeurs pour les turbulences ou la spirale et affiche une variance changeante. L'entropie moyenne pour l'onde spirale est au-dessus des valeurs précédentes mais montre des va-

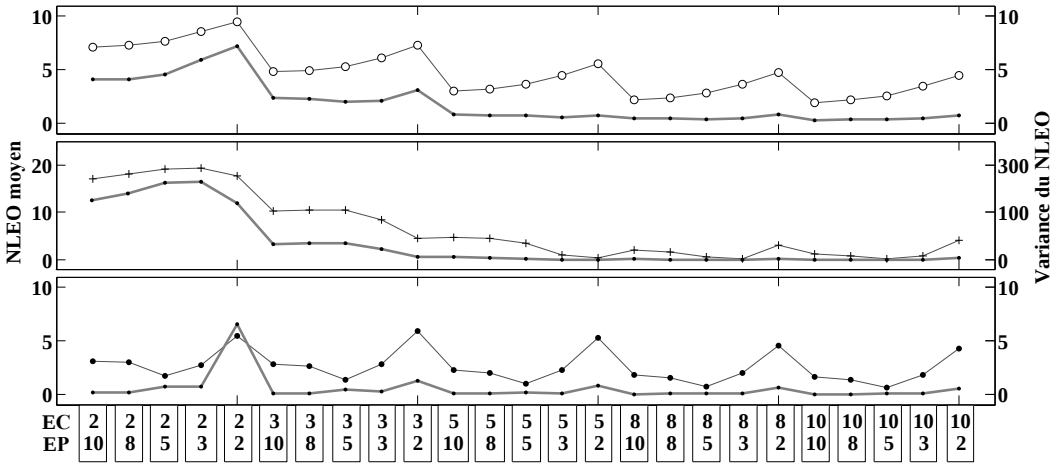

FIGURE 3.40 – (+) Planaire, (o) Collisions, (.) Spirale. Valeur moyenne de l'indice NLEO pour chaque ratio de surface de contact. Ligne noire fine pour la moyenne et ligne grise épaisse pour la variance.

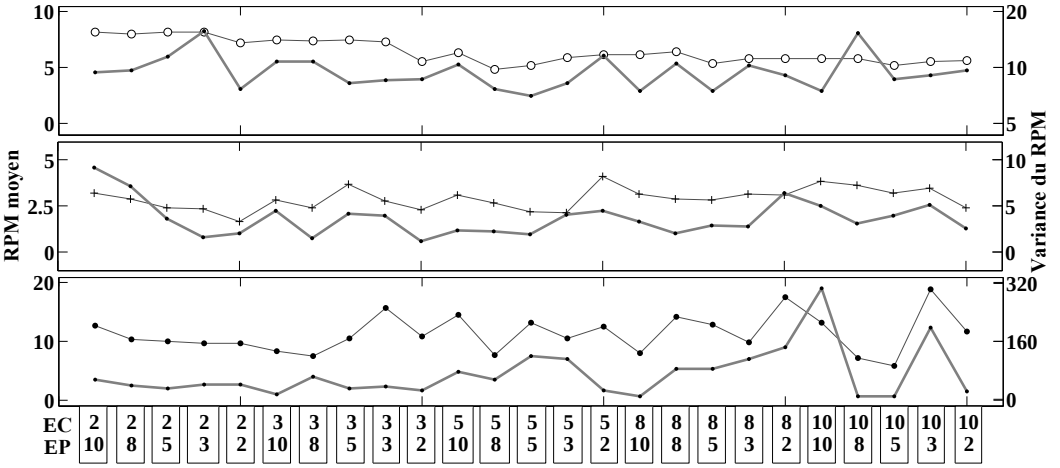

FIGURE 3.41 – (+) Planaire, (o) Collisions, (.) Spirale. Valeur moyenne de l'indice RPM pour chaque ratio de surface de contact. Ligne noire fine pour la moyenne et ligne grise épaisse pour la variance.

leurs irrégulières pour la variance en fonction des ratios. Les plus fortes variances sont observées pour les ratios $5/5$, $8/5$ et $10/5$.

Dans la figure 3.40 l'indice NLEO montre une grande variabilité selon les ratios. Le NLEO pour les collisions affiche un comportement décroissant, en dents de scie, les valeurs diminuent avec la surface de contact de l'électrode centrale et croissent avec l'augmentation de la surface de contact de l'électrode proximale. Les valeurs maximales sont observées pour les ratios $2/2$, $3/2$, $5/2$, $8/2$ et $10/2$, les valeurs minimales sont notées pour les ratios $2/10$, $3/10$, $5/10$, $8/10$ et $10/10$. La surface métallique totale de l'électrode EC est supérieure à EP, les changements de sa surface de contact ont donc un impact plus important que l'on remarque particulièrement avec l'indice NLEO.

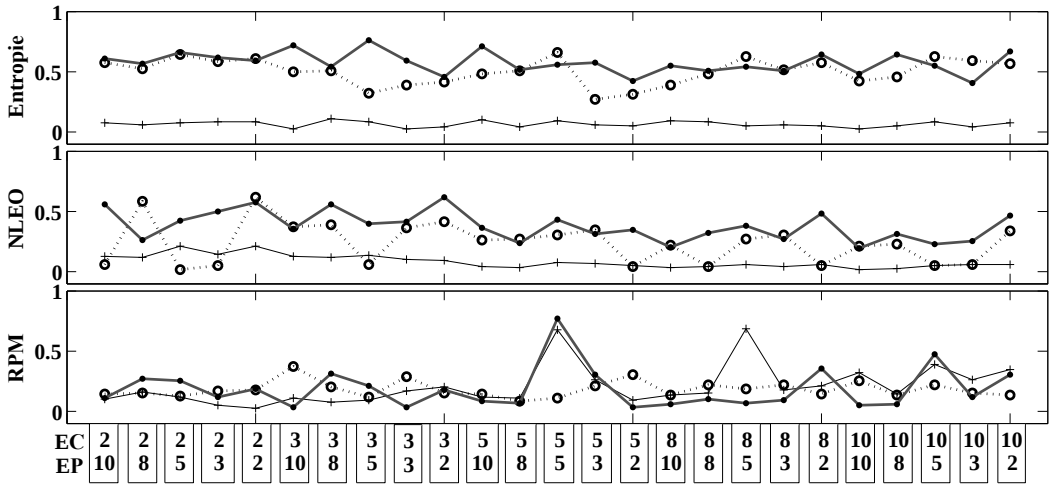

FIGURE 3.42 – (+) Planaire, (o) Collisions, (.) Spirale. Les distances Euclidiennes entre les centres des clusters de données des trois indices, Entropie, NLEO, RPM et les trois scénarios turbulences, planaire et spirales.

Les valeurs de NLEO pour les ondes planaires décroissent rapidement avec les ratios de CE et se stabilisent pour les plus faibles valeurs de CE. La variance tend également à être quasiment constante. Pour le scénario spirale, l'indice NLEO atteint des valeurs maximales pour les ratios $2/2$, $3/2$, $5/2$, $8/2$ et $10/2$. Les valeurs minimales sont notées pour les ratios $2/5$, $3/5$, $5/5$, $8/5$ et $10/5$. La variance du NLEO à des valeurs faibles excepté pour le ratio $2/2$, cela peut s'expliquer par la désynchronisation dans l'activité acquise à la fois par EC et par EP. La discrimination entre les trois scénarios semble possible pour un ratio donné (fixe), mais l'utilisation de cet indice pour la discrimination de types d'activations sans un procédé d'acquisition stable n'est pas fiable.

L'indice RPM (voir Figure.3.41) apparaît relativement constant pour le scénario des collisions d'ondes. Il décroit légèrement avec la réduction de la surface de contact de l'électrode centrale. La variance est beaucoup moins régulière. Pour le scénario des ondes planaires, les valeurs de RPM sont plus faibles que pour le cas des turbulences. Les valeurs RPM pour la spirale sont supérieures à celles des deux cas précédents. Les valeurs moyennes et la variance sont plutot stables pour les sept premiers ratios puis décroissent pour les 18 suivants. Cela est majoritairement du aux changements de la surface de contact de l'électrode centrale (EC).

La figure 3.42, indique le pouvoir discriminant de chaque indice en fonction des 25 ratios d'électrodes. Les trois scénarios représentent les trois classes dont les données des indices ont été clusteurisées par un algorithme *kmeans*. Un centroïde est déterminé pour chaque cluster. Pour un ratio d'électrodes donné, la distance euclidienne entre les données issues des trois classes est calculée et reportée sur la figure 3.42. L'indice d'entropie affiche le meilleur pouvoir discriminant pour le cas des ondes planaires, les cas spirale et turbulences ne sont pas discernables l'un de l'autre d'une manière fiable. L'indice NLEO présente une grande variabilité selon le ratio d'électrodes mais offre une meilleure discrimination entre les configurations spirale et turbulences. Le Ratio des Pics Maximum

(RPM) ne permet de distinguer que les spirales pour le ratio $3/5$ et les collisions pour le ratio $5/2$.

3.7.3 Conclusion

Dans cette étude, trois scénarios d'activation, typiques d'un substrat de FA sont simulés. Les électrogrammes bipolaires sont enregistrés à partir du substrat numérique en imitant l'acquisition au cathéter à travers 25 ratios de contact des électrodes. Les EGM sont soumis à trois indices d'analyse pour quantifier le fractionnement inhérent aux signaux comme il est généralement constaté dans les processus de classification des EACF. L'impact de la surface de contact des électrodes diffère d'un indice à l'autre. Il apparait que l'entropie de Shannon est beaucoup plus robuste et conserve un bon pouvoir discriminant entre les différents scénarios. La méthode présentée peut être utile dans le cas de l'implémentation d'un procédé de classification des signaux cliniques. Le pouvoir discriminant d'un indice tel que le RPM est en revanche très dépendant des conditions d'acquisition.

3.8 Conclusion du chapitre

Ce chapitre présente plusieurs modèles numériques et un modèle expérimental permettant de simuler le comportement normal et anormal du substrat cardiaque. Il est possible d'extraire de ces modèles une représentation graphique de l'activité électrique sous la forme d'électrogrammes. Les trois études présentées sont centrées sur les types d'activations et de mesures à l'origine des électrogrammes fractionnés. La dernière étude est également consacrée aux indices d'analyse de ce type de signaux. La première étude compare les signaux fractionnés issus d'un modèle numérique et d'un modèle expérimental à l'échelle cellulaire. Il en ressort que pour un schéma d'activation donné, le comportement des électrogrammes est proche, malgré les différences entre les modèles. L'analyse des motifs présents dans les électrogrammes a révélé qu'une onde spirale stable induit des motifs relativement stables et peu complexes (fractionnement faible). Dans les électrogrammes provenant d'un scénario de turbulences les deux modèles affichent des électrogrammes très irréguliers, apériodiques comportant un grand nombre de motifs complexes, fortement fractionnés. Dans la deuxième étude, l'intérêt est porté sur la mesure des électrogrammes. Un morceau de substrat est simulé pour deux modèles différents, des scénarios d'activations tels que ondes planaires, ondes spirales ou turbulences y sont initiés. Les relevés des électrogrammes sont réalisés en faisant varier la surface de contact entre l'électrode et le tissu. Cette étude montre l'impact conséquent de la qualité de la mesure sur les potentiels relevés. Les électrogrammes bipolaires sont sensibles à la surface de contact des électrodes, l'interprétation de l'activité sous-jacente peut être totalement erronée si l'on ne tient pas compte de ce paramètre. Dans la troisième étude, trois scénarios d'activation, typiques d'un substrat de FA sont simulés. Les électrogrammes bipolaires sont enregistrés à partir du substrat numérique en imitant l'acquisition au cathéter à travers 25 ratios de contact des électrodes. Les EGM sont soumis à trois calculs d'indice pour quantifier le fractionnement inhérent aux signaux comme il est généralement constaté dans les processus de

classification des EACF. L'impact de la surface de contact des électrodes diffère d'un indice à l'autre. Il apparaît que l'entropie de Shannon est beaucoup plus robuste et conserve un bon pouvoir discriminant entre les différents scénarios. Cette méthode de sélection des outils d'analyse des signaux peut être utile dans le cas de l'implémentation d'un procédé de classification des signaux cliniques. D'une manière générale il ressort de ces études que les potentiels fractionnés sont majoritairement présents dans les phénomènes d'activation complexes. En particulier pour le cas des turbulences ou des ondes spirales multiples. Nous avons vu dans la seconde étude que le cas de l'onde spirale stable unique peut porter à confusion dans le cas d'une mesure synchrone des fronts d'ondes par les électrodes bipolaires. Ce cas de figure est cependant peu probable dans le contexte d'une mesure réelle en raison de l'hétérogénéité du tissu cardiaque biologique. Le phénomène de fractionnement est observable à l'échelle cellulaire, à cette échelle il n'est pas possible avec un cathéter d'ablation de distinguer le cas d'un foyer ectopique d'une micro-réentrée d'activité. Le fractionnement est également observé pour des ondes planaires, c'est le cas dans la troisième étude où des électrogrammes fractionnés sont acquis. Ce dernier point tend à considérer que c'est avant tout la fréquence des activations qui conduit à l'acquisition de potentiels fractionnés. Avec la mesure habituelle des électrogrammes bipolaires, la désynchronisation entre les potentiels acquis par un couple d'électrode conduit à l'annulation de certains potentiels et à une vision tronquée de certaines ondes. La simple observation des fractionnements apparaît comme insuffisante pour discriminer les scénarios d'activation sous-jacents. La troisième et dernière étude va dans ce sens en présentant une nouvelle méthode de sélection des outils de classification. La simulation de ces électrogrammes pourrait être améliorée avec l'utilisation d'un modèle bidomaine ou d'une structure de propagation plus réaliste comme dans [310].

Conclusion et Perspectives

3.9 Conclusion

Les électrogrammes intracardiaques offrent une meilleure résolution spatiale des activations des oreillettes. Ce type d'électrogramme aide le cardiologue à détecter les sources d'arythmies lors des procédures d'ablation. Avec de l'expérience, le cardiologue est capable d'interpréter l'apparence de ces signaux en terme de schéma d'activation. Certains motifs temporels sont rattachés à des réentrées d'activités, à des ondes spirales ou encore à des turbulences. Parmi ces signaux, les électrogrammes auriculaires complexes fractionnés ont été identifiés comme étant particulièrement impliqués dans le maintien de la FA. Le phénomène de fractionnement est commun aux substrats arythmiques et des études dans ce domaine présentent des hypothèses sur leurs conditions d'apparition. Un substrat hétérogène, dont la conduction (en particulier transversale) est altérée, où des zones de conduction lente sont présentes est propice au fractionnement des signaux. Les propriétés d'amplitude et de fréquence de ces signaux sont donc directement liées à leurs conditions d'apparition et d'acquisition. Les délais et scissions des fronts d'ondes dans le tissu hétérogène accentuent le fractionnement mesuré. Les cardiologues détectent visuellement les signaux EACF et choisissent suivant leur expérience d'ablater les zones présumées arythmogènes. Cette méthode est efficace mais entraine également des ablations inutiles, dommageables à l'intégrité des oreillettes ; le temps de la procédure est de plus très long et gagnerai à être réduit. Les résultats présentés dans la littérature sur l'ablation des EACF sont disparates et il n'existe pas encore de consensus sur la classification de ces signaux ni-même sur leur interprétation. Des études suggèrent que la position est déterminante, en effet l'impact d'une source de fibrillation sur le rythme cardiaque est fortement lié aux élements structurels en périphérie des ondes arythmogènes. Dans une volonté d'harmoniser la détection et l'appréhension des EACF, de nombreuses études explorent les propriétés de ces signaux. Des outils de traitement utilisés à cet effet dans la littérature sont présentés dans le deuxième chapitre de cette thèse.

Une grande partie des recherches consacrées à l'étude des EACF se concentrent sur leurs propriétés fréquentielles et en amplitude. Des indices sont utilisés pour quantifier certains aspects du comportement électrique d'un électrogramme. Le but est, en plus d'être en mesure de détecter ces signaux, de proposer une classification basée sur des critères objectifs comme le fractionnement. Nous avons

appliqué certains de ces outils à la base de données clinique dont nous disposons. Ces signaux proviennent de procédures d'ablation par radiofréquence. Les résultats ne nous ont pas permis d'établir un système de détection et de classification fiable. Il ressort de nos travaux que ces outils de traitement du signal se concentrent sur un nombre insuffisant de propriétés. Nous avons vu notament que les fréquences des activations rapides peuvent masquer les fréquences recherchées. De même, l'amplitude de ces signaux est fortement liée à la qualité de la mesure, hors cette dernière est constamment modifée par les mouvements du cœur et des poumons. Cela pose le problème des seuils à fixer, les résultats d'une étude en amplitude peuvent varier de manière considérable. La complexité inhérente aux EACF impose une approche différente et nous avons choisi d'utiliser des outils d'analyse non-linéaire. Afin de s'assurer que la nature des signaux de la base de données justifiait l'utilisation de tels outils, nous avons appliqué des mesures de non-linéarité à l'ensemble de la base de données par la méthode des données substituts. A partir de ces substituts, trois mesures statistiques que sont, l'autocorrélation d'ordre 3, l'asymétrie due au retournement temporel et la variance de vecteur délai ont confirmé leur nature non-linéaire. L'analyse par quantification de recurrence est intégrée à un algorithme chargé de détecter les EACF parmi des enregistrements intra-cardiaques. Elle repose sur la construction de matrices de récurrence, représentation graphique non-linéaire des états du système à partir de laquelle des indices de quantification sont calculés. Les valeurs de cinq de ces indices sont conservées respectivement pour les zones taguées comme EACF par un cardiologue. Un ensemble de signaux à tester, préalablement tagués par le cardiologue, sont soumis à la détection. Les limites entre zones EACF et nonEACF sont fixées par deux réseaux de neuronnes à partir des valeurs des indices relevées sur l'ensemble des signaux d'apprentissage. La détection est efficace et sa fiabilité, mesurée à l'aide d'indices cliniques, est bonne. Il ressort de cette étude que les outils non-linéaires ont un intérêt certain dans l'analyse et la détection des signaux EACF. Les recherches que nous avons menées sur la détection des EACF confortent l'idée d'une plus grande efficacité de ces outils par rapport aux méthodes classiques recontrées dans la littérature. En plus d'explorer la non-linéarité des signaux, on s'apercoit que l'intégration simultanée de plusieurs indices offre des résultats intéressants, une détection multi-dimensionnelle apparait comme un bon support à la complexité de ces signaux. Dans ce chapitre, les signaux sont uniquement perçus comme des séries temporelles. Afin d'explorer les phénomènes à l'origine de leur apparition le chapitre 3 met en œuvre des modèles mathématiques ainsi qu'un modèle expérimental pour étudier les activations à l'échelle du substrat. L'utilisation des modèles permet de recréer les conditions d'un tissu arythmique et de générer des électrogrammes représentatifs des activations. Une brève description de la physiologie du tissu cardiaque est donnée suivie des principaux modèles mathématiques de la littérature. Enfin les trois modèles numériques qui ont été utilisés dans cette thèse sont introduits à savoir FitzHugh Nagumo, Aliev Panfilov et Courtemanche Ramirez Nattel. Le modèle expérimental de culture de cardiomyocytes de ratons sur puce est enfin décrit. Trois études succèdent à cette première partie bibliographique. La première étudie la présence d'électrogrammes fractionnés à l'échelle cellulaire à partir du modèle de FitzHugh Nagumo et du modèle expérimental. On constate alors que le fractionnement

des potentiels apparait à l'échelle microscopique. Cette étude montre également des similitudes dans les résultats en provenance des deux modèles pour des scénarios d'activation tels que ondes spirales ou turbulence. Les électrogrammes acquis de ces simulations présentent des potentiels fractionnés ainsi que des motifs complexes, en particulier pour le scénario des turbulences. La deuxième étude utilise deux modèles numériques appliqués sur des surfaces pour simuler des morceaux de substrats. Les modèles de Aliev Panfilov et de Courtemanche Ramirez Nattel sont utilisés pour générer des scénarios d'activations particuliers et notamment des ondes spirales et des turbulences généralement rencontrées lors de la FA. Les électrogrammes sont tirés des simulations sur une courte durée. Pour chaque électrogramme bipolaire, trois ratios de surface de contact avec le substrat sont utilisées. Les motifs correspondants à ces ratios sont relevés et comparés. On recherche par cette étude à observer l'impact de la qualité de contact des électrodes sur l'apparence des motifs présents dans les électrogrammes. Il est donc possible que l'activité sous-jacente, supposée lors des procédures d'ablation à partir de l'observation des électrogrammes, soit mal interprétée du fait du mauvais contact des électrodes. Enfin, une troisième étude reprend l'idée de l'impact des électrodes, non-pas sur l'apparence des signaux mais sur les valeurs de trois indices de fractionnement. La mesure du fractionnement est la plus répandue dans la littérature comme base de classification des EACF. A partir de ce constat nous avons voulu observer les conséquences des changements des surfaces de contact des électrodes sur le pouvoir discriminant de ces indices. Trois scénarios d'activation sont utilisés sur un morceau de substrat en deux dimensions animé par le modèle de Aliev Panfilov. La distiction entre les trois scénarios est plus efficace pour certains indices, on note que la sensibilité de ces derniers aux différences de surface de contact est très variable. Cette étude présente une méthode intéressante pour le choix d'indices permettant la détection et/ou la discrimination de scénarios d'activations à partir d'électrogrammes.

A travers ces trois chapitres nous avons pu constater la complexité de la fibrillation auriculaire. Le nombre conséquent des paramètres à son origine complique la compréhension du phémonène. Ainsi, les causes de la fibrillation sont regroupées en catégories, chacunes rattachées à des élements du coeur. Au niveau de la structure, le remodelage structurel est à l'orgine de perturbations dans la propagation des ondes de dépolaristion, potentiellement à l'origine de réentrées d'activité. De même des propriétés d'excitation du tissu sont suceptibles d'évoluer dans le temps pour devenir propices au maintien de la FA. A partir des électrogrammes, les spécialistes peuvent interpréter les phénomènes à l'origine de l'arythmie. Mais cette méthode de diagnostic n'est pas parfaite, le fractionnement des potentiels, aujourd'hui considéré comme symptomatique d'un dysfonctionnement dans la propagation cardiaque, peut également être le simple fait de la mesure au cathéter. Sa fiabilité est toute relative, un tri doit être fait dans le choix des indices utilisés pour détecter et caractériser les électrogrammes fractionnés. L'utilisation d'outils de traitement du signal de type non-lineaire s'est montré dans notre cas efficace, il semble que cette approche corresponde mieux à la nature multidimensionnelle de ces signaux, à leur complexité intrinsèque.

3.10 Perspectives

L'étude sur la détection des zones EACF dans les électrogrammes intracardiaques fonctionne par apprentissage. Hors, dans le cadre de nos travaux la vision transmise à l'algorithme était celle d'un seul cardiologue. Une base de données plus importante, en provenance de praticiens différents avec chacun leur vision des EACF pourrait enrichir le dispositif pour le rendre capable de détecter un plus grand nombre de ces signaux. L'algorithme de détection pourrait faire l'objet d'une implantation matérielle. En effet l'utilisation d'une technologie telle que les FPGA permettrait d'exploiter cet outil comme un support au diagnostic du praticien. Une information en temps réel lui serait transmise sur la nature du signal acquis et sur les chances de cardioversion liées à son ablation. De nouveaux cathéters sont désormais capables de mesurer et d'indiquer la force de pression exercée sur l'endocarde lors de la mesure. L'exploitation de ces informations en parallèle avec les outils d'analyse présentés ici offrirait de précieux renseignements sur l'importance et l'impact de la qualité de contact pour des signaux cliniques, acquis en conditions réelles.

Les études présentées dans le troisième chapitre pourraient être grandement améliorées. L'implémentation des modèles pourrait être reproduite en bidomaine afin de rendre directement exploitable les potentiels extra-cellulaires pour la génération d'électrogrammes. L'intégration de la nature anisotrope du tissu est également un élément important. Les ondes spirales présentées ici pour les modèles numériques ont un aspect très régulier, peu probable dans un tissu vivant, d'autant moins dans un tissu arythmique dont on a vu que la conduction transversale est souvent altérée. L'acquisition simulée du cathéter est à améliorer pour plus de réalisme. La méthode d'acquistion des potentiels est ici purement locale puisqu'elle ne prend en compte que les cellules en contact direct avec les électrodes. Il faudrait pour la suite prendre en compte les champs de potentiels situés dans un certain périmètre autour du point d'acquisition et ce sur trois dimensions. On pourrait pour cela appliquer la théorie du grand volume conducteur. Enfin, l'impact du cathéter sur le tissu est à prendre en compte, le contact métallique induit des modifications locales dans la diffusion des ions, de plus la pression exercée sur le tissu fige le tissu à un certain potentiel en dessous de l'électrode. De même le tissu envrionnant souffre, lors de la mesure, d'une contrainte mécanique inhabituelle qui agit entre-autres sur certains canaux ioniques et modifie l'excitation. Pour toutes ces raisons, l'acquisition au cathéter apporte aujourd'hui une vision modifiée des activations se produisant régulièrement chez les patients, hors du contexte de la procédure. L'utilisation de modèles mathématiques en intégrant tous ces paramètres devrait donner une vision plus complète des intéractions qui se produisent entre les électrodes et le substrat.

Liste des publications

Journal

1. N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent and S. Binczak, "Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE) using Recurrence Quantification Analysis," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering (TBME)*, IEEE Proceeding, 2013.

Conférences internationales

1. N. Navoret, B. Xu, S. Jacquir and S. Binczak, "Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 3249–3252, IEEE Proceeding, 2010.
2. N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent and S. Binczak, "Recurrence quantification analysis as a tool for complex fractionated atrial electrogram discrimination," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 4185–4188, IEEE, 2012.
3. N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent and S. Binczak, "Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations," *Computing in Cardiology (CinC)*, pp. 893–896, IEEE Proceeding, 2012.
4. N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent and S. Binczak, "Impact of bipolar electrodes contact on fractionation index measurement," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE Proceeding, 2013.

Communications nationales

1. Participation à la journée *Analyse de données et modélisation des oscillations biologiques* du 24 mai 2012, Sous l'égide de L'Association Biologie du Cancer et Dynamiques complexes (ABCD), Campus de l'Université d'Orsay. Présentation d'un poster qui a remporté le prix *Jeunes Chercheurs*.

2. Participation aux journées *Biologie, Médecine & Systèmes Complexes* du 26 au 28 Novembre 2012 à Rouen, organisées par le GdR *Dynamique et Contrôle des Systèmes Complexes* avec une présentation orale sur l'analyse non-linéaire des signaux EACF.

Divers séminaires

1. Participation aux *Journées des Jeunes Chercheurs* de l'école doctorale SPIM des 14 et 15 Juin 2012 avec une présentation orale intitulée "Study of atrial fibrillation by analysis of complex fractionated atrial electrograms".
2. Participation à la journée scientifique de l'IFR100 du mercredi 13 avril 2011, organisées par le GdR *Santé STIC*. Présentation du poster "Comparison of complex fractionated atrial electrograms at cellular scale using numerical and experimental models".

Annexe A

Dispositif Jeunes Chercheurs Entrepreneurs

En 2009, l'IAE [1] de Dijon et l'Université de Bourgogne ont développé un nouveau dispositif [311] diplômant, unique en France, pour former les futurs docteurs au management de l'innovation. La présente thèse s'inscrit dans le contexte de ce dispositif appelé *Jeunes Chercheurs Entrepreneurs*, financé par la région Bourgogne et qui permet aux doctorants d'effectuer un Master AE (Administration des Entreprises) au sein de l'IAE de Dijon. Les enseignements du MAE couvrent toutes les disciplines au cœur de la gestion des entreprises : stratégie, comptabilité, contrôle de gestion, marketing, gestion des ressources humaines, etc..., leur apportant ainsi une véritable double compétence et surtout une valorisation de leurs travaux de recherche. Les enseignements relatifs au Master 2 sont dispensés sur les 3 années du doctorat, le contenu pédagogique de ce master est enrichi de cours et d'interventions d'experts de l'ESC (Ecole Supérieure de Commerce) de Dijon ainsi qu'à l'incubateur régional Premice.

Les doctorants JCE de l'Université de Bourgogne inscrits disposent d'un rythme adapté, pour la première promotion, le planning d'enseignement fut le suivant :

- Année I : deux jours consécutifs de sept heures de cours par mois pendant huit mois avec, sur deux mois, des périodes renforcées (équivalentes à quatorze heures mensuelles) pour un total de 168 heures dans l'année ;
- Année II : deux jours consécutifs de sept heures de cours par mois pendant huit mois avec, de la même façon qu'en première année, des périodes renforcées pour un total de 168 heures dans l'année ;
- Année III : un jour, soit sept heures de cours par mois, pendant huit mois, avec deux mois renforcés, pour un total annuel de 84 heures.

1. Institut d'Administration des Entreprises

Annexe B

Interface d'ablation virtuelle

Le programme présenté ici est une interface logicielle permettant à l'utilisateur de s'essayer à l'ablation d'un substrat arythmogène. Ce "serious-game" a été développé et présenté pour la 14ème fête de la science. Dans une fenêtre centrale, un phénomène de réentrée d'activité est induit par wave-breaking. Des ondes spirales stables apparaissent. La fenêtre de représentation symbolise l'oreillette droite. Le coin supérieur gauche représente le nœud sinusal ; des ondes de dépolarisation sont régulièrement générées de ce point. Le coin inférieur droit représente le nœud auriculo-ventriculaire ; c'est à ce niveau que le programme évalue la fréquence cardiaque correspondant aux activations.

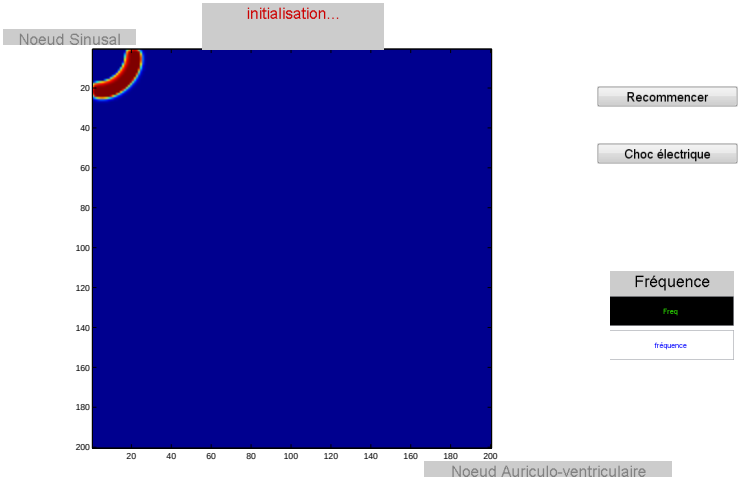

FIGURE 5.1 – Interface de simulation d'ablation. Initialisation.

Deux options sont proposées à l'utilisateur : - cardioversion électrique - ablation radiofréquence Le bouton cardioversion électrique donne une stimulation à l'ensemble du substrat, l'amplitude est fixe.

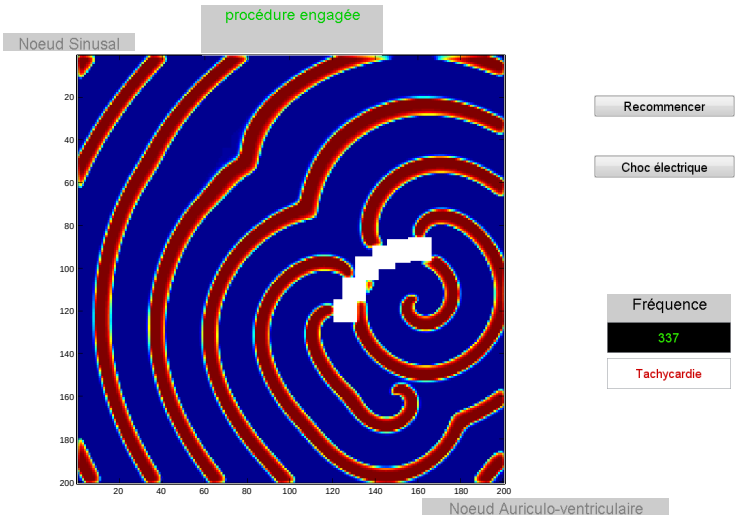

FIGURE 5.2 – Interface de simulation d'ablation. Brûlure.

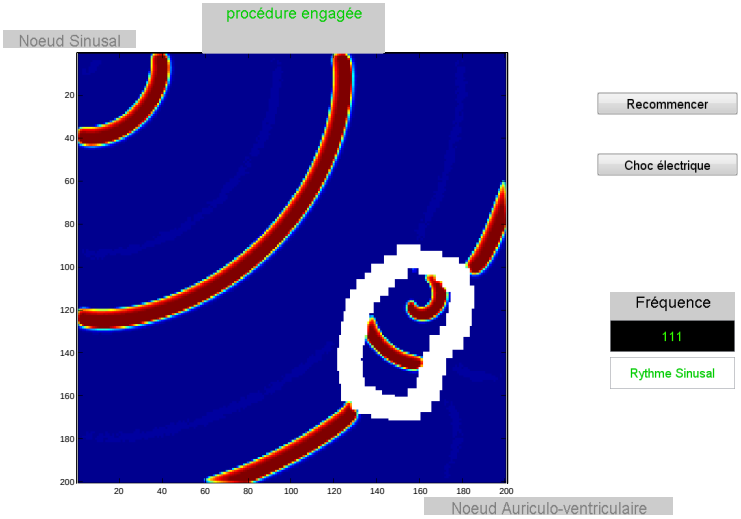

FIGURE 5.3 – Interface de simulation d'ablation. Isolation électrique du foyer d'arythmie, rythme sinusal rétabli.

En jouant sur le délai entre les stimulations il est possible de supprimer les réentrées d'activités. Le bouton ablation permet en cliquant sur le substrat de créer des zones de non conduction, symbolisant les brûlures réalisées avec le cathéter lors des procédures cliniques. En créant des lignes d'ablation, il est alors possible d'isoler électriquement (voir figure 5.3 les foyers d'arythmies et de rétablir le rythme sinusal. Un afficheur en bas à droite de la fenêtre renseigne sur l'état du cœur correspondant à la fréquence mesurée (bradycardie, rythme sinusal, tachycardie). Enfin un bouton de remise à zéro réinitialise l'interface et induit de nouveau une arythmie (voir figure 5.4).

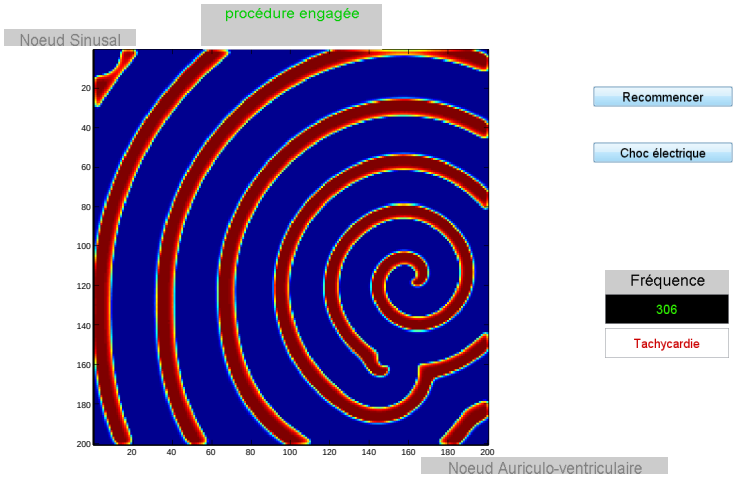

FIGURE 5.4 – Interface de simulation d'ablation. Réentrée d'activitée au sein du substrat.

Bibliographie

[1] S. Jacquir, "Systèmes dynamiques non linéaires, de la biologie à l'électronique," *Thèse de l'Université de Bourgogne*, 2006. 2, 103

[2] X. Binbin, "Étude de la dynamique des ondes spirales à l'Échelle cellulaire par modèles expérimental et numérique," *Thèse de l'Université de Bourgogne*, 2012. 2, 69, 96, 98

[3] C. Scavée, P. Jais, R. Weerasooryia, L. Macle, M. Hocini, L. Hsu, P. Sanders, and M. Haissaguerre, "Ablation de la fibrillation auriculaire. experience d'un centre de reference," *Louvain médical*, vol. 123, pp. 276–285, 2004. 3

[4] J. Le Heuzey, O. Paziaud, O. Piot, M. Ait Said, X. Copie, T. Lavergne, and L. Guize, "Cost of care distribution in atrial fibrillation patients : the cocaf study," *American heart journal*, vol. 147, no. 1, pp. 121–126, 2004. 3

[5] L. Heuzey, "Cost of care distribution in atrial fibrillation patients : the cocaf study," *Bull. Acad. Natle Méd.*, vol. 195, no. 4, pp. 953–962, 2011. 3

[6] W. Feinberg, J. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal, and R. Hart, "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation : analysis and implications," *Archives of internal medicine*, vol. 155, no. 5, p. 469, 1995. 3, 7

[7] A. Go, E. Hylek, K. Phillips, Y. Chang, L. Henault, J. Selby, and D. Singer, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 285, no. 18, pp. 2370–2375, 2001. 3, 7

[8] H. A. d. S. HAS, "Guide maladie chronique - affection de longue durée : " fibrillation auriculaire "." 2007. 3

[9] T. Z. Albrecht Schönfelder, Peter Rupp, "Etiologie et traitement médicamenteux de la fibrillation/du flutter auriculaire," *Forum Med Suisse*, vol. 6, pp. 145–153, 2006. 3

[10] R. Cappato, H. Calkins, S. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. Kim, G. Klein, D. Packer, and A. Skanes, "Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 111, no. 9, pp. 1100–1105, 2005. 4

[11] G. Hindricks, C. Piorkowski, H. Tanner, R. Kobza, J. Gerds-Li, C. Carbucicchio, and H. Kottkamp, "Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation re-

levance of asymptomatic arrhythmia recurrence," *Circulation*, vol. 112, no. 3, pp. 307–313, 2005. 4

[12] K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos, "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : mapping of the electrophysiologic substrate," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, no. 11, pp. 2044–2053, 2004. 4, 5, 22, 26, 27, 36, 37, 39, 40, 74, 87, 111

[13] M. Haïssaguerre, M. Wright, M. Hocini, and P. Jaïs, "The substrate maintaining persistent atrial fibrillation," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 1, no. 1, pp. 2–5, 2008. 4, 5, 39, 75, 87

[14] H. Estner, G. Hessling, G. Ndrepepa, J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Schmitt, C. Bary, C. Kolb, M. Karch, *et al.*, "Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation," *Europace*, vol. 10, no. 11, pp. 1281–1287, 2008. 4, 5, 26, 87

[15] K. Konings, J. Smeets, O. Penn, H. Wellens, and M. Allessie, "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1231–1241, 1997. 4, 26, 27, 30, 31, 37, 111

[16] P. Jaïs, D. Shah, M. Haïssaguerre, A. Takahashi, T. Lavergne, M. Hocini, S. Garrigue, S. Barold, P. Le Métayer, and J. Clémenty, "Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation," *The American journal of cardiology*, vol. 84, no. 9, pp. 139–146, 1999. 4

[17] K. Nademanee, E. Lockwood, N. Oketani, and B. Gidney, "Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate," *Journal of cardiology*, vol. 55, no. 1, pp. 1–12, 2010. 4, 40, 63, 74

[18] V. Kremen, P. Kordík, and L. Lhotská, "Comparison of several classifiers to evaluate endocardial electrograms fractionation in human," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2502–2505, IEEE, 2009. 4

[19] M. W. Keller, C. Schilling, A. Luik, C. Schmitt, and O. Dossel, "Descriptors for a classification of complex fractionated atrial electrograms as a guidance for catheter ablation of atrial fibrillation," *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering*, pp. 100–103, 2010. 4

[20] P. Kordík, V. Křemen, and L. Lhotská, "The game algorithm applied to complex fractionated atrial electrograms data set," *Artificial Neural Networks-ICANN 2008*, pp. 859–868, 2008. 4, 117

[21] S. Narayan, M. Wright, N. Derval, A. Jadidi, A. Forclaz, I. Nault, S. Miyazaki, F. Sacher, P. Bordachar, J. Clémenty, *et al.*, "Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping : evidence for locali-

zed drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies," *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 2, pp. 244–253, 2011. 4

[22] M. El Haddad, R. Houben, T. Claessens, R. Tavernier, R. Stroobandt, and M. Duytschaever, "Histogram analysis : a novel method to detect and differentiate fractionated electrograms during atrial fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 22, no. 7, pp. 781–790, 2011. 4

[23] I. Deisenhofer, H. Estner, T. Reents, S. Fichtner, A. Bauer, J. Wu, C. Kolb, B. Zrenner, C. Schmitt, and G. Hessling, "Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation ? a prospective, randomized study," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 20, no. 5, pp. 514–521, 2009. 5

[24] H. Oral, A. Chugh, E. Good, A. Wimmer, S. Dey, N. Gadeela, S. Sankaran, T. Crawford, J. Sarrazin, M. Kuhne, *et al.*, "Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms," *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. 2606–2612, 2007. 5

[25] K. Makati, A. Alsheikh-Ali, A. Garlitski, M. Link, M. Homoud, J. Weinstock, and N. Estes III, "Advances in mechanisms of atrial fibrillation : structural remodeling, high-frequency fractionated electrograms, and reentrant af drivers," *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, vol. 23, no. 1, pp. 45–49, 2008. 5

[26] J. Olgin, "Basic mechanisms of atrial fibrillation.," *Cardiology clinics*, vol. 22, no. 1, pp. 9–20, 2004. 5

[27] E. Crystal and S. Connolly, "Atrial fibrillation : guiding lessons from epidemiology," *Cardiology Clinics-Philadelphia-Quarterly-*, vol. 22, no. 1, pp. 1–8, 2004. 7

[28] S. Jacopin, "Anatomie du coeur." ©2006. 9

[29] "A section of the heart showing its three layers." ©2011. 10

[30] A. M. Katz, *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 9, 19, 22, 23

[31] Madhero88, "Conduction system of the heart." Wikimedia Commons. `http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Conductionsystemoftheheart.png`, 2010. 11

[32] "Cardiologie vasculaire." `http://www.medix.free.fr/sim/cardiologie-vasculaire.php`. 10

[33] P. G. O. Dr. Bertrand Boutillier, "Innervation cardiaque." `http://www.anatomie-humaine.com/Innervation-cardiaque.html`. 11

[34] J. Lin, B. Scherlag, J. Zhou, Z. Lu, E. Patterson, W. Jackman, R. Lazzara, and S. Po, "Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (cfae)," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 11, pp. 1197–1205, 2007. 11

[35] P. Schauerte, B. Scherlag, E. Patterson, M. Scherlag, K. Matsudaria, H. Nakagawa, R. Lazzara, and W. Jackman, "Focal atrial fibrillation : experimental evidence for a pathophysiologic

role of the autonomic nervous system," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 12, no. 5, pp. 592–599, 2003. 11

[36] J. Armour, D. Murphy, B. Yuan, S. MacDonald, and D. Hopkins, "Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system," *The Anatomical Record*, vol. 247, no. 2, pp. 289–298, 1999. 12

[37] R. Lemery, "Actualités dans l'ablation de la fibrillation auriculaire," *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, vol. 2, no. 3, pp. 196–199, 2010. 11

[38] "The cardiovascular system, chapter 12, the heart." ©2010. 12

[39] S. Esfahani, *Two-Dimensional Computer Model of Human Atrial Ablation*. PhD thesis, University of South Florida, 2011. 13

[40] A. Pumir, A. Arutunyan, V. Krinsky, and N. Sarvazyan, "Genesis of ectopic waves : role of coupling, automaticity, and heterogeneity," *Biophysical journal*, vol. 89, no. 4, pp. 2332–2349, 2005. 13, 16

[41] J. Eckstein, S. Verheule, N. de Groot, M. Allessie, and U. Schotten, "Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 97, no. 2, pp. 435–451, 2008. 13

[42] G. Moe and J. Abildskov, "Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.," *American heart journal*, vol. 58, no. 1, p. 59, 1959. 13, 26

[43] K. Kumagai, C. Khrestian, and A. L. Waldo, "Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model : insights into the mechanism of its maintenance," *Circulation*, vol. 95, no. 2, pp. 511–521, 1997. 13

[44] R. Mandapati, A. Skanes, J. Chen, O. Berenfeld, and J. Jalife, "Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart," *Circulation*, vol. 101, no. 2, pp. 194–199, 2000. 13

[45] J. Jalife, O. Berenfeld, and M. Mansour, "Mother rotors and fibrillatory conduction : a mechanism of atrial fibrillation," *Cardiovascular research*, vol. 54, no. 2, pp. 204–216, 2002. 13

[46] D. Scherf and R. Terranova, "Mechanism of auricular flutter and fibrillation," *American Journal of Physiology–Legacy Content*, vol. 159, no. 1, pp. 137–142, 1949. 14

[47] M. Haissaguerre, P. Jaïs, D. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, and J. Clémenty, "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 10, pp. 659–666, 1998. 14, 35

[48] S. Labarthe, Y. Coudiere, J. Henry, and H. Cochet, "A semi-automatic method to construct atrial fibre structures : A tool for atrial simulations," in *Computing in Cardiology (CinC), 2012*, pp. 881–884, IEEE, 2012. 14

[49] P. Comtois, J. Kneller, and S. Nattel, "Of circles and spirals : bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry," *Europace*, vol. 7, no. s2, pp. S10–S20, 2005. 14, 15

[50] M. A. Allessie, F. Im Bonke, and F. J. Schopman, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia," *Circulation research*, vol. 33, no. 1, pp. 54–62, 1973. 14

[51] M. Allessie, F. Bonke, and F. Schopman, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. the" leading circle" concept : a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle.," *Circulation research*, vol. 41, no. 1, p. 9, 1977. 14

[52] E. Aliot, M. Haïssaguerre, and W. Jackman, *Catheter ablation of atrial fibrillation*. Wiley Online Library, 2008. 14, 23, 31, 32, 34, 35, 41, 48

[53] S. Nattel, "New ideas about atrial fibrillation 50 years on," *Nature*, vol. 415, no. 6868, pp. 219–226, 2002. 14

[54] N. Wiener, A. Rosenblueth, *et al.*, "The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle.," *Archivos del instituto de Cardiología de México*, vol. 16, no. 3, p. 205, 1946. 14, 96

[55] M. Wieser, "Computer models and the mother wavelet hypothesis of atrial fibrillation," 15

[56] R. Zaritski and A. Pertsov, "Stable spiral structures and their interaction in two-dimensional excitable media," *Physical Review E*, vol. 66, no. 6, p. 066120, 2002. 15

[57] C. Morillo, G. Klein, D. Jones, and C. Guiraudon, "Chronic rapid atrial pacing : structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 91, no. 5, pp. 1588–1595, 1995. 15

[58] M. Wijffels, C. Kirchhof, R. Dorland, and M. Allessie, "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats," *Circulation*, vol. 92, no. 7, pp. 1954–1968, 1995. 15, 20

[59] M. Wijffels, C. Kirchhof, R. Dorland, J. Power, and M. Allessie, "Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats : roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation," *Circulation*, vol. 96, no. 10, pp. 3710–3720, 1997. 15

[60] A. Elvan, K. Wylie, and D. Zipes, "Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs : electrophysiological remodeling," *Circulation*, vol. 94, no. 11, pp. 2953–2960, 1996. 15

[61] R. Gaspo, R. Bosch, M. Talajic, and S. Nattel, "Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model," *Circulation*, vol. 96, no. 11, pp. 4027–4035, 1997. 15

[62] E. Daoud, F. Bogun, R. Goyal, M. Harvey, K. Man, S. Strickberger, and F. Morady, "Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans," *Circulation*, vol. 94, no. 7, pp. 1600–1606, 1996. 15

[63] E. Daoud, B. Knight, R. Weiss, M. Bahu, W. Paladino, R. Goyal, K. Man, S. Strickberger, and F. Morady, "Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation–induced electrical remodeling in humans," *Circulation*, vol. 96, no. 5, pp. 1542–1550, 1997. 15

[64] W. Yu, S. Chen, S. Lee, C. Tai, A. Feng, B. Kuo, Y. Ding, and M. Chang, "Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans : rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs," *Circulation*, vol. 97, no. 23, pp. 2331–2337, 1998. 15

[65] K. Kumagai, S. Akimitsu, K. Kawahira, F. Kawanami, Y. Yamanouchi, T. Hiroki, and K. Arakawa, "Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 84, no. 4, pp. 1662–1668, 1991. 15

[66] M. Franz, P. Karasik, C. Li, J. Moubarak, and M. Chavez, "Electrical remodeling of the human atrium : Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter 1," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 30, no. 7, pp. 1785–1792, 1997. 15

[67] K. Kamalvand, K. Tan, G. Lloyd, J. Gill, C. Bucknall, and N. Sulke, "Alterations in atrial electrophysiology associated with chronic atrial fibrillation in man," *European heart journal*, vol. 20, no. 12, pp. 888–895, 1999. 15

[68] W. Yu, S. Lee, C. Tai, C. Tsai, M. Hsieh, C. Chen, Y. Ding, M. Chang, and S. Chen, "Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man," *Cardiovascular research*, vol. 42, no. 2, pp. 470–476, 1999. 15

[69] G. Boriani, M. Biffi, R. Zannoli, A. Branzi, and B. Magnani, "Evaluation of atrial refractoriness and atrial fibrillation inducibility immediately after internal cardioversion in patients with chronic persistent atrial fibrillation," *Cardiovascular drugs and therapy*, vol. 13, no. 6, pp. 507–511, 1999. 15

[70] B. Brundel, I. Van Gelder, R. Henning, R. Tieleman, A. Tuinenburg, M. Wietses, J. Grandjean, W. Van Gilst, and H. Crijns, "Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 103, no. 5, pp. 684–690, 2001. 15

[71] E. Manios, E. Kanoupakis, G. Chlouverakis, M. Kaleboubas, H. Mavrakis, and P. Vardas, "Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation : relation with recurrence," *Cardiovascular research*, vol. 47, no. 2, pp. 244–253, 2000. 15

[72] Y. Tanabe, M. Chinushi, K. Taneda, S. Fujita, H. Kasai, M. Yamaura, S. Imai, and Y. Aizawa, "Recovery of the right atrial effective refractory period after cardioversion of chronic atrial fibrillation.," *The American journal of cardiology*, vol. 84, no. 10, p. 1261, 1999. 15

[73] M. Nishino, S. Hoshida, J. Tanouchi, T. Ito, J. Kato, K. Iwai, H. Tanahashi, M. Hori, Y. Yamada, and T. Kamada, "Time to recover from atrial hormonal, mechanical, and electrical

dysfunction after successful electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation," *The American journal of cardiology*, vol. 85, no. 12, pp. 1451–1454, 2000. 15

[74] A. Schönfelder, P. Rupp, and T. Zerm, "Etiologie et traitement médicamenteux de la fibrillation/du flutter auriculaire," 16

[75] E. Aliot, "Silent atrial fibrillation," *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, vol. 58, no. Suppl 1, pp. S22–24, 2009. 16

[76] J. Savineau, "Cours de physiologie, automatisme cardiaque." http://www.ufrsdv.u-bordeaux2.fr/.../coursJPSAVINEAU/Cours/20Physio20Savineau20Coeur20automatisme.pdf. 18

[77] "www.e-cardiogram.com/.". 18

[78] "www.commentguerir.com/.". 18, 21

[79] J. Slocum, A. Sahakian, and S. Swiryn, "Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiograms based on computer-detected atrial activity," *Journal of electrocardiology*, vol. 25, no. 1, pp. 1–8, 1992. 20

[80] S. Cerutti, L. Mainardi, and L. Sörnmo, *Understanding atrial fibrillation : the signal processing contribution*. Morgan & Claypool Publishers, 2009. 20, 21

[81] M. Zimmermann, "Autonomic tone and atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 14, no. 6, pp. 565–566, 2003. 20

[82] A. Bollmann, N. Kanuru, K. McTeague, P. Walter, D. DeLurgio, and J. Langberg, "Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide," *The American journal of cardiology*, vol. 81, no. 12, pp. 1439–1445, 1998. 20

[83] E. Gerstenfeld, A. Sahakian, and S. Swiryn, "Evidence for transient linking of atrial excitation during atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 86, no. 2, pp. 375–382, 1992. 20

[84] J. Slocum, A. Sahakian, and S. Swiryn, "Computer discrimination of atrial fibrillation and regular atrial rhythms from intra-atrial electrograms," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 11, no. 5, pp. 610–621, 2006. 20, 21

[85] A. Patel, D. Westveer, K. Man, J. Stewart, and H. Frumin, "Treatment of underlying atrial fibrillation : paced rhythm obscures recognition," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 36, no. 3, pp. 784–787, 2000. 21

[86] D. Rosenbaum and R. Cohen, "Frequency based measures of atrial fibrillation in man," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 1990., Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE*, pp. 582–583, IEEE, 1990. 21

[87] J. Slocum, E. Byrom, L. McCarthy, A. Sahakian, and S. Swiryn, "Computer detection of atrioventricular dissociation from surface electrocardiograms during wide qrs complex tachycardias.," *Circulation*, vol. 72, no. 5, pp. 1028–1036, 1985. 21

[88] M. Thurmann and J. Janney JR, "The diagnostic importance of fibrillatory wave size," *Circulation*, vol. 25, no. 6, pp. 991–994, 1962. 21

[89] M. Culler, J. Boone, P. Gazes, *et al.*, "Fibrillatory wave size as a clue to etiological diagnosis.," *American heart journal*, vol. 66, p. 435, 1963. 21

[90] Q. Xi, A. Sahakian, J. Ng, and S. Swiryn, "Atrial fibrillatory wave characteristics on surface electrogram," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 15, no. 8, pp. 911–917, 2004. 21

[91] C. Schmitt, H. Estner, B. Hecher, A. Luik, C. Kolb, M. Karch, G. Ndrepepa, B. Zrenner, G. Hessling, and I. Deisenhofer, "Radiofrequency ablation of complex fractionated atrial electrograms (cfae) : preferential sites of acute termination and regularization in paroxysmal and persistent atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 10, pp. 1039–1046, 2007. 22, 39

[92] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jaïs, R. Vaidyanathan, L. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, *et al.*, "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 112, no. 6, pp. 789–797, 2005. 22, 48, 51, 52

[93] "Pulmonary vein ablation procedure." ©2009. 23

[94] "www.theeplab.com/b-the-members-center/a000-electrograms/a-electrograms/d-signal-filters/da30-signal-filtering.php.". 24, 25, 43

[95] T. Rostock, M. Rotter, P. Sanders, Y. Takahashi, P. Jaïs, M. Hocini, L. Hsu, F. Sacher, J. Clémenty, and M. Haïssaguerre, "High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 1, pp. 27–34, 2006. 27, 37

[96] Y. Takahashi, M. D. O'Neill, M. Hocini, R. Dubois, S. Matsuo, S. Knecht, S. Mahapatra, K.-T. Lim, P. Jaïs, A. Jonsson, *et al.*, "Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 10, pp. 1003–1010, 2008. 27, 39, 63

[97] D. Durrer, P. Formijne, R. Van Dam, J. B ller, A. Van Lier, and F. Meyler, "The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions," *American Heart Journal*, vol. 61, no. 3, pp. 303–314, 1961. 28

[98] M. Spach, R. Barr, E. Johson, and J. Kootsey, "Cardiac extracellular potentials analysis of complex wave forms about the purkinje networks in dogs," *Circulation research*, vol. 33, no. 4, pp. 465–473, 1973. 28

[99] P. Gardner, P. Ursell, J. Fenoglio, and A. Wit, "Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts.," *Circulation*, vol. 72, no. 3, pp. 596–611, 1985. 28, 29, 30

[100] M. Spach and P. Dolber, "Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age.," *Circulation Research*, vol. 58, no. 3, pp. 356–371, 1986. 28, 30

[101] M. Spach and J. Heidlage, "The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level electrical description of myocardial architecture and its application to conduction," *Circulation research*, vol. 76, no. 3, pp. 366–380, 1995. 29

[102] R. Gourdie, C. Green, N. Severs, R. Thompson, *et al.*, "Immunolabelling patterns of gap junction connexins in the developing and mature rat heart.," *Anatomy and embryology*, vol. 185, no. 4, p. 363, 1992. 29

[103] N. Peters, N. Severs, S. Rothery, C. Lincoln, M. Yacoub, and C. Green, "Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium," *Circulation*, vol. 90, no. 2, pp. 713–725, 1994. 29

[104] T. Koura, M. Hara, S. Takeuchi, Ota, *et al.*, "Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping," *Circulation*, vol. 105, no. 17, pp. 2092–2098, 2002. 29, 30

[105] T. Kawara, R. Derksen, J. de Groot, R. Coronel, S. Tasseron, A. Linnenbank, R. Hauer, H. Kirkels, M. Janse, and J. de Bakker, "Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis," *Circulation*, vol. 104, no. 25, pp. 3069–3075, 2001. 30

[106] P. Boyden and B. Hoffman, "The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs.," *Circulation research*, vol. 49, no. 6, pp. 1319–1331, 1981. 30

[107] S. Verheule, E. Wilson, T. Everett IV, S. Shanbhag, C. Golden, and J. Olgin, "Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation," *Circulation*, vol. 107, no. 20, pp. 2615–2622, 2003. 30

[108] M. Spach and J. Boineau, "Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections ; a major mechanism of structural heart disease arrhythmias," *Pacing and clinical electrophysiology*, vol. 20, no. 2, pp. 397–413, 1997. 30

[109] H. Sugiura and R. Joyner, "Action potential conduction between guinea pig ventricular cells can be modulated by calcium current," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 263, no. 5, pp. H1591–H1604, 1992. 30

[110] R. Shaw and Y. Rudy, "Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue roles of the sodium and l-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling," *Circulation research*, vol. 81, no. 5, pp. 727–741, 1997. 30

[111] G. Ndrepepa, S. Weber, M. Karch, M. Schneider, J. Schreieck, A. Schömig, C. Schmitt, *et al.*, "Electrophysiologic characteristics of the spontaneous onset and termination of atrial fibrillation.," *The American journal of cardiology*, vol. 90, no. 11, p. 1215, 2002. 32

[112] N. d. G. de Groot, *Degree of fractionation of atrial fibrillation electrograms during acute and chronic AF*. PhD thesis, University of Netherlands, 2006. 32

[113] J. de Bakker, F. van Capelle, M. Janse, S. Tasseron, J. Vermeulen, N. de Jonge, and J. Lahpor, "Fractionated electrograms in dilated cardiomyopathy : origin and relation to abnormal conduction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 27, no. 5, pp. 1071–1078, 1996. 33

[114] S. Dillon, M. Allessie, P. Ursell, and A. Wit, "Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts.," *Circulation research*, vol. 63, no. 1, pp. 182–206, 1988. 33

[115] S. Ho, J. Cabrera, V. Tran, J. Farre, R. Anderson, and D. Sanchez-Quintana, "Architecture of the pulmonary veins : relevance to radiofrequency ablation," *Heart*, vol. 86, no. 3, pp. 265–270, 2001. 34

[116] S. Ho, R. Anderson, and D. Sánchez-Quintana, "Atrial structure and fibres : morphologic bases of atrial conduction," *Cardiovascular research*, vol. 54, no. 2, pp. 325–336, 2002. 34

[117] S. Verheule, E. Wilson, R. Arora, S. Engle, L. Scott, and J. Olgin, "Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins," *Cardiovascular research*, vol. 55, no. 4, pp. 727–738, 2002. 34

[118] Z. Shan, P. Van Der Voort, Y. Blaauw, M. Duytschaever, and M. Allessie, "Fractionation of electrograms and linking of activation during pharmacologic cardioversion of persistent atrial fibrillation in the goat," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 15, no. 5, pp. 572–580, 2004. 34

[119] M. Spach, R. Barr, and P. Jewett, "Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs," *The American journal of cardiology*, vol. 30, no. 8, pp. 844–854, 1972. 35

[120] C. Hwang, H. Karagueuzian, and P. Chen, "Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 10, no. 5, pp. 636–648, 2007. 35

[121] M. Hocini, S. Ho, T. Kawara, A. Linnenbank, M. Potse, D. Shah, P. Jaïs, M. Janse, M. Haïssaguerre, and J. De Bakker, "Electrical conduction in canine pulmonary veins," *Circulation*, vol. 105, no. 20, pp. 2442–2448, 2002. 35

[122] I. Wiener, B. Mindich, and R. Pitchon, "Fragmented endocardial electrical activity in patients with ventricular tachycardia : a new guide to surgical therapy," *American heart journal*, vol. 107, no. 1, pp. 86–90, 1984. 36

[123] W. Stevenson, J. Weiss, I. Wiener, S. Rivitz, K. Nademanee, T. Klitzner, L. Yeatman, M. Josephson, and D. Wohlgelernter, "Fractionated endocardial electrograms are associated with slow conduction in humans : evidence from pace-mapping," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 13, no. 2, pp. 369–376, 1989. 36

[124] C. Cabo, H. Schmitt, G. Masters, J. Coromilas, A. Wit, and M. Scheinman, "Location of diastolic potentials in reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia in the infarcted canine heart : Relationship to predicted critical ablation sites," *Circulation*, vol. 98, no. 23, pp. 2598–2607, 1998. 36

[125] A. El-Shalakany, T. Hadjis, P. Papageorgiou, K. Monahan, L. Epstein, and M. Josephson, "Entrainment/mapping criteria for the prediction of termination of ventricular tachycardia by single radiofrequency lesion in patients with coronary artery disease," *Circulation*, vol. 99, no. 17, pp. 2283–2289, 1999. 36

[126] F. Cosio, F. Arribas, J. Barbero, C. Kallmeyer, and A. Goicolea, "Validation of double-spike electrograms as markers of conduction delay or block in atrial flutter," *The American journal of cardiology*, vol. 61, no. 10, pp. 775–780, 1988. 37

[127] K. Okumura, V. Plumb, P. Pagé, and A. Waldo, "Atrial activation sequence during atrial flutter in the canine pericarditis model and its effects on the polarity of the flutter wave in the electrocardiogram," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 17, no. 2, pp. 509–518, 1991. 37

[128] J. Olgin, J. Kalman, and M. Lesh, "Conduction barriers in human atrial flutter," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 7, no. 11, pp. 1112–1126, 2007. 37

[129] H. Nakagawa, R. Lazzara, T. Khastgir, K. Beckman, J. McClelland, S. Imai, J. Pitha, A. Becker, M. Arruda, M. Gonzalez, *et al.*, "Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter : relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success," *Circulation*, vol. 94, no. 3, pp. 407–424, 1996. 37

[130] F. Morady, "Catheter ablation of supraventricular arrhythmias," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 15, no. 1, pp. 124–139, 2004. 37

[131] N. DE Groot, A. Kuijper, N. Blom, M. Bootsma, and M. Schalij, "Three-dimensional distribution of bipolar atrial electrogram voltages in patients with congenital heart disease," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 24, no. 9, pp. 1334–1342, 2001. 37

[132] K. Nademanee, M. Schwab, J. Porath, A. Abbo, *et al.*, "How to perform electrogram-guided atrial fibrillation ablation.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 3, no. 8, p. 981, 2006. 37

[133] O. Centurión, A. Shimizu, S. Isomoto, A. Konoe, M. Kaibara, M. Hayano, and K. Yano, "Influence of advancing age on fractionated right atrial endocardial electrograms," *The American journal of cardiology*, vol. 96, no. 2, pp. 239–242, 2005. 37

[134] M. Haissaguerre, M. Hocini, P. Sanders, F. Sacher, M. Rotter, Y. Takahashi, T. Rostock, L.-F. HSU, P. Bordachar, S. Reuter, *et al.*, "Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation : clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 16, no. 11, pp. 1138–1147, 2005. 39, 87

[135] L. Calò, F. Lamberti, M. L. Loricchio, E. De Ruvo, F. Colivicchi, L. Bianconi, C. Pandozi, and M. Santini, "Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation : a prospective and randomized study," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 12, pp. 2504–2512, 2006. 39

[136] J. H. Park, H.-N. Pak, S. K. Kim, J. K. Jang, J. I. Choi, H. E. Lim, C. Hwang, and Y.-H. Kim, "Electrophysiologic characteristics of complex fractionated atrial electrograms in patients with atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 20, no. 3, pp. 266–272, 2008. 40

[137] A. Verma, Z. Wulffhart, M. Beardsall, B. Whaley, C. Hill, and Y. Khaykin, "Spatial and temporal stability of complex fractionated electrograms in patients with persistent atrial fibrillation over longer time periods : relationship to local electrogram cycle length," *Heart Rhythm*, vol. 5, no. 8, pp. 1127–1133, 2008. 40

[138] J.-F. Roux, S. Gojraty, R. Bala, C. F. Liu, M. D. Hutchinson, S. Dixit, D. J. Callans, F. Marchlinski, and E. P. Gerstenfeld, "Complex fractionated electrogram distribution and temporal stability in patients undergoing atrial fibrillation ablation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 8, pp. 815–820, 2008. 40

[139] M. K. Stiles, A. G. Brooks, P. Kuklik, B. John, H. Dimitri, D. H. Lau, L. Wilson, S. Dhar, R. L. Roberts-Thomson, L. Mackenzie, *et al.*, "High-density mapping of atrial fibrillation in humans : Relationship between high-frequency activation and electrogram fractionation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 12, pp. 1245–1253, 2008. 41

[140] J. Ng, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 11, pp. 1295–1305, 2006. 42

[141] G. W. Botteron and J. M. Smith, "A technique for measurement of the extent of spatial organization of atrial activation during atrial fibrillation in the intact human heart," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 42, no. 6, pp. 579–586, 1995. 42, 48

[142] T. Everett, L. Kok, R. Vaughn, R. Moorman, and D. Haines, "Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 48, no. 9, pp. 969–978, 2001. 42, 48, 51

[143] A. Chugh and F. Morady, "Atrial fibrillation : catheter ablation," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 16, no. 1, pp. 15–26, 2006. 43

[144] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "Adaptive singular value cancelation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms," *Physiological measurement*, vol. 29, no. 12, p. 1351, 2008. 43

[145] S. B. Olsson, "Monophasic action potentials from right atrial muscle recorded during heart catheterization," *Acta Medica Scandinavica*, vol. 190, no. 1-6, pp. 369–379, 1971. 43

[146] M. E. Josephson and A. L. Wit, "Fractionated electrical activity and continuous electrical activity : fact or artifact ?," *Circulation*, vol. 70, no. 4, pp. 529–532, 1984. 43

[147] R. E. Ideker, G. K. Lofland, G. H. Bardy, W. M. Smith, S. J. Worley, A. G. Wallace, J. L. Cox, and J. J. Gallagher, "Late fractionated potentials and continuous electrical activity caused by electrode motion," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 6, no. 4, pp. 908–913, 1983. 43

[148] E. Good, H. Oral, K. Lemola, J. Han, K. Tamirisa, P. Igic, D. Elmouchi, D. Tschopp, S. Reich, A. Chugh, *et al.*, "Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 11, pp. 2107–2110, 2005. 43

[149] A. Savitzky and M. J. Golay, "Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures.," *Analytical chemistry*, vol. 36, no. 8, pp. 1627–1639, 1964. 44

[150] U. Egert, T. Knott, C. Schwarz, M. Nawrot, A. Brandt, S. Rotter, M. Diesmann, *et al.*, "Meatools : an open source toolbox for the analysis of multi-electrode data with matlab," *Journal of neuroscience methods*, vol. 117, no. 1, pp. 33–42, 2002. 44

[151] K. W. Lee, T. Everett IV, H. T. Ilhan, I. Linscott, and J. Olgin, "Feature extraction of the atrial fibrillation signal using the continuous wavelet transform," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS'04. 26th Annual International Conference of the IEEE*, vol. 1, pp. 275–278, IEEE, 2004. 48

[152] J. G. Akar, T. H. Everett IV, L.-C. Kok, J. R. Moorman, and D. E. Haines, "Effect of electrical and structural remodeling on spatiotemporal organization in acute and persistent atrial fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 13, no. 10, pp. 1027–1034, 2002. 48

[153] J. S. Richman and J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, 2000. 48

[154] A. Garfinkel, P.-S. Chen, D. O. Walter, H. S. Karagueuzian, B. Kogan, S. J. Evans, M. Karpoukhin, C. Hwang, T. Uchida, M. Gotoh, *et al.*, "Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation.," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 2, p. 305, 1997. 48

[155] R. Gray, J. Jalife, *et al.*, "Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are two different beasts.," *Chaos (Woodbury, NY)*, vol. 8, no. 1, p. 65, 1998. 48

[156] H. J. Sih, D. P. Zipes, E. J. Berbari, and J. E. Olgin, "A high-temporal resolution algorithm for quantifying organization during atrial fibrillation," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 4, pp. 440–450, 1999. 48

[157] A. Skanes, R. Mandapati, O. Berenfeld, J. Davidenko, and J. Jalife, "Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart," *Circulation*, vol. 98, no. 12, pp. 1236–1248, 1998. 48, 50

[158] K. Ryu, J. Sahadevan, C. M. Khrestian, B. S. Stambler, and A. L. Waldo, "Use of fast fourier transform analysis of atrial electrograms for rapid characterization of atrial activation, implications for delineating possible mechanisms of atrial tachyarrhythmias," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 2, pp. 198–206, 2005. 48

[159] F. G. Evans, J. M. Rogers, W. M. Smith, and R. E. Ideker, "Automatic detection of conduction block based on time-frequency analysis of unipolar electrograms," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 9, pp. 1090–1097, 1999. 48

[160] T. J. Lobo, M. Z. Pachon, R. N. Vargas, D. Q. Pachon, A. D. Jatene, *et al.*, "A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter rf-ablation," *Europace*, vol. 6, no. 6, pp. 590–601, 2004. 48

[161] L. Mainardi, L. Sörnmo, and S. Cerutti, "Understanding atrial fibrillation : The signal processing contribution, part ii," *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering*, vol. 3, no. 1, pp. 1–139, 2008. 50

[162] Y. Takahashi, P. Sanders, P. JaÏS, M. Hocini, R. Dubois, M. Rotter, T. Rostock, C. Nalliah, F. Sacher, J. Clémenty, *et al.*, "Organization of frequency spectra of atrial fibrillation : relevance to radiofrequency catheter ablation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 4, pp. 382–388, 2006. 50, 51

[163] F. Simón, A. Arenal, P. Laguna, and J. Martinez, "Stability and correlation of electrogram organization and synchronization indices during atrial fibrillation," in *Computers in Cardiology, 2009*, pp. 149–152, IEEE, 2009. 50

[164] S. Lazar, S. Dixit, F. Marchlinski, D. Callans, and E. Gerstenfeld, "Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 110, no. 20, pp. 3181–3186, 2004. 50

[165] S. Lazar, S. Dixit, D. Callans, D. Lin, F. Marchlinski, and E. Gerstenfeld, "Effect of pulmonary vein isolation on the left-to-right atrial dominant frequency gradient in human atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 3, no. 8, pp. 889–895, 2006. 50

[166] P. Sanders, C. Nalliah, R. Dubois, Y. Takahashi, M. Hocini, M. Rotter, T. Rostock, F. Sacher, L. HSU, A. Jönsson, *et al.*, "Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 9, pp. 965–972, 2006. 50, 51

[167] T. H. Everett IV, J. R. Moorman, L.-C. Kok, J. G. Akar, and D. E. Haines, "Assessment of global atrial fibrillation organization to optimize timing of atrial defibrillation," *Circulation*, vol. 103, no. 23, pp. 2857–2861, 2001. 51

[168] J. M. Mangrum, T. H. Everett IV, M. A. Mitchell, I. D. McRury, H. Li, and D. E. Haines, "The effects of reverse atrial electrical remodeling on atrial defibrillation thresholds," *Pacing and clinical electrophysiology*, vol. 25, no. 4, pp. 470–476, 2002. 51

[169] J. Kalifa, K. Tanaka, A. V. Zaitsev, M. Warren, R. Vaidyanathan, D. Auerbach, S. Pandit, K. L. Vikstrom, R. Ploutz-Snyder, A. Talkachou, *et al.*, "Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation," *Circulation*, vol. 113, no. 5, pp. 626–633, 2006. 52

[170] G. Fischer, M. C. Stuhlinger, C.-N. Nowak, L. Wieser, B. Tilg, and F. Hintringer, "On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, no. 1, pp. 165–169, 2007. 52

[171] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication," *ACM SIGMOBILE Mobile Computing and Communications Review*, vol. 5, no. 1, pp. 3–55, 2001. 52, 119

[172] E. Plotkin and M. Swamy, "Nonlinear signal processing based on parameter invariant moving average modeling," in *Proc. CCECE*, vol. 21, 1992. 53

[173] J. F. Kaiser, "On a simple algorithm to calculate the energy of a signal," in *Acoustics, Speech, and Signal Processing, 1990. ICASSP-90., 1990 International Conference on*, pp. 381–384, IEEE, 1990. 53, 119

[174] C. Schilling, M. Nguyen, A. Luik, C. Schmitt, and O. Dössel, "Non-linear energy operator for the analysis of intracardial electrograms," in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany*, pp. 872–875, Springer, 2010. 53, 54

[175] C.-D. Chang, C.-C. Wang, and B. C. Jiang, "Singular value decomposition based feature extraction technique for physiological signal analysis," *Journal of medical systems*, pp. 1–9, 2012. 55

[176] G. H. Golub and C. Reinsch, "Singular value decomposition and least squares solutions," *Numerische Mathematik*, vol. 14, no. 5, pp. 403–420, 1970. 55

[177] P. P. Kanjilal, S. Palit, and G. Saha, "Fetal ecg extraction from single-channel maternal ecg using singular value decomposition," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 44, no. 1, pp. 51–59, 1997. 55

[178] M. Ayat, K. Assaleh, and H. Nashash, "Fetal ecg extraction from a single abdominal ecg signal using svd and polynomial classifiers," in *Machine Learning for Signal Processing, 2008. MLSP 2008. IEEE Workshop on*, pp. 250–254, IEEE, 2008. 55

[179] B. De Moor, "The singular value decomposition and long and short spaces of noisy matrices," *Signal Processing, IEEE Transactions on*, vol. 41, no. 9, pp. 2826–2838, 1993. 55

[180] B. Todd, "An algorithm for the detection of peaks and troughs in physiological signals," 1997. 57

[181] A. Jacobson, "Auto-threshold peak detection in physiological signals," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*, vol. 3, pp. 2194–2195, IEEE, 2001. 57

[182] L. Perko, *Differential equations and dynamical systems*, vol. 7. Springer, 2000. 59

[183] K. Grzęda, S. Noujaim, O. Berenfeld, and J. Jalife, "Complex fractionated atrial electrograms : Properties of time-domain versus frequency-domain methods," *Heart Rhythm*, vol. 6, no. 10, pp. 1475–1482, 2009. 61

[184] M. Nguyen, C. Schilling, and O. Dossel, "A new approach for frequency analysis of complex fractionated atrial electrograms," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*, pp. 368–371, IEEE, 2009. 62, 119

[185] T. Balli and R. Palaniappan, "Classification of biological signals using linear and nonlinear features," *Physiological measurement*, vol. 31, no. 7, p. 903, 2010. 62

[186] C. Webber Jr, "Rhythmogenesis of deterministic breathing patterns," *Rhythms in biological systems. Berlin : Springer-Verlag*, pp. 171–191, 1991. 62, 76

[187] M. Casdagli, "Recurrence plots revisited," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 108, no. 1-2, pp. 12–44, 1997. 62, 72

[188] O. Pont, M. Haïssaguerre, H. Yahia, N. Derval, and M. Hocini, "Heartbeat dynamics from a microcanonical multifractal approach," in *Computing in Cardiology, 2011*, pp. 705–708, IEEE, 2011. 62

[189] O. Pont, M. Haissaguerre, H. Yahia, N. Derval, and M. Hocini, "Microcanonical processing methodology for ecg and intracardial potential : Application to atrial fibrillation," *Transactions on Mass-Data Analysis of Images and Signals*, vol. 3, no. 1, pp. 15–34, 2011. 62

[190] H. Poincaré, "Sur le problème des trois corps et les fluctuations de la dynamique," *Acta Mathematica*, vol. 13, pp. 1–271, 1890. 62

[191] J. Eckmann, S. Kamphorst, and D. Ruelle, "Recurrence plots of dynamical systems," *EPL (Europhysics Letters)*, vol. 4, p. 973, 1987. 62, 72, 74

[192] J. Fell, J. Roeschke, and C. Schäffner, "Surrogate data analysis of sleep electroencephalograms reveals evidence for nonlinearity," *Biological cybernetics*, vol. 75, no. 1, pp. 85–92, 1996. 63

[193] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, and J. Doyne Farmer, "Testing for nonlinearity in time series : the method of surrogate data," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 58, no. 1, pp. 77–94, 1992. 63, 64

[194] T. Schreiber and A. Schmitz, "Discrimination power of measures for nonlinearity in a time series," *Physical Review E*, vol. 55, no. 5, p. 5443, 1997. 63, 66

[195] T. Schreiber and A. Schmitz, "Surrogate time series," *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 142, no. 3, pp. 346–382, 2000. 64

[196] J. Mazaraki, *Dynamical methods for analysing and forecasting chaotic data*. PhD thesis, Honours thesis, Applied Mathematics, University of New South Wales, 1997. 64

[197] B. Henry, N. Lovell, and F. Camacho, "Nonlinear dynamics time series analysis," *Nonlinear biomedical signal processing*, vol. 2, pp. 1–39, 2001. 64

[198] T. Gautama, M. M. Van Hulle, D. P. Mandic, and K. Leuven, "On the characterisaion of the deterministic/stochastic and linear/nonlinear nature of time series," tech. rep., Technical Report, 2004. 66

[199] T. Q. Khoa, H. M. Thang, and M. Nakagawa, "Testing for nonlinearity in functional near-infrared spectroscopy of brain activities by surrogate data methods," *The Journal of Physiological Sciences*, vol. 58, no. 1, pp. 47–52, 2008. 66

[200] T. Gautama, D. Mandic, and M. Van Hulle, "Indications of nonlinear structures in brain electrical activity," *Physical Review E*, vol. 67, no. 4, p. 046204, 2003. 66

[201] S. Hou, Y. Li, and S. Zhao, "Detecting the nonlinearity in time series from continuous dynamic systems based on delay dector variance method," *Engineering and Technology*, vol. 26, pp. 470–475, 2007. 68

[202] H. Kantz, T. Schreiber, and R. Mackay, *Nonlinear time series analysis*, vol. 2000. Cambridge university press Cambridge, 1997. 68

[203] M. B. Kennel, R. Brown, and H. D. Abarbanel, "Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction," *Physical review A*, vol. 45, no. 6, p. 3403, 1992. 72

[204] A. M. Fraser and H. L. Swinney, "Independent coordinates for strange attractors from mutual information," *Physical review A*, vol. 33, no. 2, p. 1134, 1986. 72

[205] N. Mars and G. Van Arragon, "Time delay estimation in non-linear systems using average amount of mutual information analysis," *Signal processing*, vol. 4, no. 2, pp. 139–153, 1982. 72

[206] C. L. Webber Jr and J. P. Zbilut, "Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems," *Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences*, pp. 26–94, 2005. 72

[207] M. K. Stiles, A. G. Brooks, B. John, L. Wilson, P. Kuklik, H. Dimitri, D. H. Lau, R. L. Roberts-Thomson, L. Mackenzie, S. Willoughby, *et al.*, "The effect of electrogram duration on quantification of complex fractionated atrial electrograms and dominant frequency," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 3, pp. 252–258, 2008. 72

[208] H. Yang, "Multiscale recurrence quantification analysis of spatial cardiac vectorcardiogram signals," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 2, pp. 339–347, 2011. 72

[209] S. Ikegawa, M. Shinohara, T. Fukunaga, J. Zbilut, and C. Webber Jr, "Nonlinear time-course of lumbar muscle fatigue using recurrence quantifications," *Biological Cybernetics*, vol. 82, no. 5, pp. 373–382, 2000. 72

[210] J. Iwanski and E. Bradley, "Recurrence plots of experimental data : To embed or not to embed ?," *Chaos*, vol. 8, no. 4, pp. 861–871, 1998. 72

[211] J. Zbilut, A. Giuliani, C. Webber, *et al.*, "Detecting deterministic signals in exceptionally noisy environments using cross-recurrence quantification," *Physics Letters A*, vol. 246, no. 1-2, pp. 122–128, 1998. 72, 76

[212] N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, "Recurrence plots for the analysis of complex systems," *Physics Reports*, vol. 438, no. 5-6, pp. 237–329, 2007. 72, 73, 76

[213] C. Webber Jr and J. Zbilut, "Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies," *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, no. 2, pp. 965–973, 1994. 76

[214] N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and J. Kurths, "Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data," *Physical Review E*, vol. 66, no. 2, p. 026702, 2002. 76

[215] W. Youden, "Index for rating diagnostic tests," *Cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 32–35, 1950. 81

[216] D. T. Larose, "k-nearest neighbor algorithm," *Discovering Knowledge in Data : An Introduction to Data Mining*, pp. 90–106, 2005. 82

[217] L. Wang, *Support Vector Machines : theory and applications*, vol. 177. Springer Verlag, 2005. 82

[218] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Recurrence quantification analysis as a tool for complex fractionated atrial electrogram discrimination," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, pp. 4185–4188, IEEE, 2012. 85, 117

[219] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Detection of complex fractionated atrial electrograms (cfae) using recurrence quantification analysis," 2013. 85, 87

[220] D. D. C. de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, P. Znojkiewicz, N. Habel, J. G. Müller, J. H. Bates, J. S. Buzas, and P. S. Spector, "Electrogram fractionation : the relationship between spatio-temporal variation of tissue excitation and electrode spatial resolution," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, 2011. 87

[221] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations," in *Computing in Cardiology (CinC), 2012*, pp. 893–896, IEEE, 2012. 87

[222] R. J. Hunter, I. Diab, M. Tayebjee, L. Richmond, S. Sporton, M. J. Earley, and R. J. Schilling, "Characterization of fractionated atrial electrograms critical for maintenance of atrial fibrillationclinical perspective a randomized, controlled trial of ablation strategies (the cfae af trial)," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, no. 5, pp. 622–629, 2011. 87, 117

[223] "www.cours.cegepstjerome.qc.ca.". 89

[224] "www.associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be.". 89

[225] "www.archimede.bibl.ulaval.ca.". 89

[226] "www.futura-sciences.com.". 89

[227] B. Schumacher, W. Jung, H. Schmidt, C. Fischenbeck, T. Lewalter, A. Hagendorff, H. Omran, C. Wolpert, and B. Lüderitz, "Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 34, no. 2, pp. 363–373, 1999. 89

[228] W. Dun and P. A. Boyden, "Aged atria : electrical remodeling conducive to atrial fibrillation," *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, vol. 25, no. 1, pp. 9–18, 2009. 89

[229] "www.nrc-cnrc.gc.ca/fra/education/biologie/rudimentsanimale.html.". 90

[230] "www.ead.univ-angers.fr/jaspard/page2/cours/.". 91

[231] D. E. Goldman, "Potential, impedance, and rectification in membranes," *The Journal of General Physiology*, vol. 27, no. 1, pp. 37–60, 1943. 91

[232] H. Ohshima and S. Ohki, "Donnan potential and surface potential of a charged membrane," *Biophysical journal*, vol. 47, no. 5, pp. 673–678, 1985. 91

[233] E. Brauer, *Über das elektrische Verhalten des Chroms bei der Auflösung in Säuren*. Universitat Leipzig., 1901. 96

[234] B. Van der Pol and J. Van der Mark, "The heartbeat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart," *Arch. Néerl. de Physiol. de L'homme et des Animaux*, vol. 14, pp. 418–443, 1929. 96

[235] E. Zeeman, "Differential equations for the heartbeat and nerve impulse," *In Towards a theoretical biology, Edinburgh University Press*, vol. 4, pp. 8–67, 1972. 96

[236] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. A. Abildskov, "A computer model of atrial fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 67, pp. 200–220, feb 1964. 96

[237] A. Hodgkin and A. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *The Journal of physiology*, vol. 117, no. 4, p. 500, 1952. 96

[238] D. Noble, "Cardiac action and pacemaker potentials based on the hodgkin-huxley equations," *Nature*, vol. 188, pp. 495–497, 1960. 96

[239] D. Noble, "A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials," *The Journal of Physiology*, vol. 160, no. 2, p. 317, 1962. 96

[240] R. Fitzhugh, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane," *Biophysical Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1961. 96

[241] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active pulse transmission line simulating nerve axon," *Proceedings of the IRE*, vol. 50, no. 10, pp. 2061–2070, 1962. 96, 98, 100

[242] R. McAllister, D. Noble, and R. Tsien, "Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibres.," *The Journal of Physiology*, vol. 251, no. 1, p. 1, 1975. 96

[243] G. Beeler and H. Reuter, "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres," *The Journal of physiology*, vol. 268, no. 1, pp. 177–210, 1977. 96

[244] K. Yanagihara, A. Noma, and H. Irisawa, "Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments.," *The Japanese journal of physiology*, vol. 30, no. 6, p. 841, 1980. 96

[245] D. Bristow and J. Clark, "A mathematical model of primary pacemaking cell in sa node of the heart," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 243, no. 2, p. H207, 1982. 96

[246] H. Irisawa and A. Noma, "Pacemaker mechanisms of rabbit sinoatrial node cells," *Cardiac rate and rhythm : physiological, morphological, and developmental aspects. Martinus Nijhoff, London*, pp. 35–51, 1982. 96

[247] D. Noble and S. Noble, "A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the difrancesco–noble (1984) equations," *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, vol. 222, no. 1228, pp. 295–304, 1984. 96

[248] D. DiFrancesco and D. Noble, "A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, vol. 307, no. 1133, pp. 353–398, 1985. 96

[249] D. Hilgemann and D. Noble, "Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium : reconstruction of basic cellular mechanisms," *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 230, no. 1259, p. 163, 1987. 96

[250] D. Noble, D. DiFrancesco, and J. Denyer, "Ionic mechanisms in normal and abnormal cardiac pacemaker activity," *Neuronal and Cellular Oscillators*, pp. 59–85, 1989. 96

[251] R. Rasmusson, J. Clark, W. Giles, K. Robinson, R. Clark, E. Shibata, and D. Campbell, "A mathematical model of electrophysiological activity in a bullfrog atrial cell," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 259, no. 2, p. H370, 1990. 96

[252] R. Rasmusson, J. Clark, W. Giles, K. Robinson, R. Clark, E. Shibata, and D. Campbell, "A mathematical model of electrophysiological activity in a bullfrog atrial cell," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 259, no. 2, p. H370, 1990. 96

[253] C. Luo and Y. Rudy, "A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction," *Circulation Research*, vol. 68, no. 6, p. 1501, 1991. 97

[254] R. Wilders, H. Jongsma, and A. Van Ginneken, "Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node. a comparison of mathematical models," *Biophysical journal*, vol. 60, no. 5, pp. 1202–1216, 1991. 97

[255] A. Karma, "Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue," *Physical review letters*, vol. 71, no. 7, pp. 1103–1106, 1993. 97

[256] C. Nordin, "Computer model of membrane current and intracellular ca^{2+} flux in the isolated guinea pig ventricular myocyte," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 265, no. 6, p. H2117, 1993. 97

[257] C. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. i. simulations of ionic currents and concentration changes," *Circulation Research*, vol. 74, no. 6, p. 1071, 1994. 97

[258] S. Demir, J. Clark, C. Murphey, and W. Giles, "A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell," *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, vol. 266, no. 3, p. C832, 1994. 97

[259] D. Lindblad, C. Murphey, J. Clark, and W. Giles, "A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 271, no. 4, p. H1666, 1996. 97

[260] S. Dokos, B. Celler, and N. Lovell, "Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity : a new single cell mathematical model," *Journal of theoretical biology*, vol. 181, no. 3, pp. 245–272, 1996. 97

[261] R. Aliev and A. Panfilov, "A simple two-variable model of cardiac excitation," *Chaos Soliton. Fract.*, vol. 7, no. 3, pp. 293–301, 1996. 97, 98

[262] F. Fenton and A. Karma, "Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation : filament instability and fibrillation," *Chaos*, vol. 8, no. 1, pp. 20–47, 1998. 97

[263] L. Priebe and D. Beuckelmann, "Simulation study of cellular electric properties in heart failure," *Circulation research*, vol. 82, no. 11, p. 1206, 1998. 97

[264] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. Clark, D. Lindblad, R. Clark, and W. Giles, "Mathematical model of an adult human atrial cell : the role of k+ currents in repolarization," *Circulation Research*, vol. 82, no. 1, pp. 63–81, 1998. 97, 101

[265] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 275, no. 1, pp. H301–H321, 1998. 97, 101

[266] R. Winslow, J. Rice, S. Jafri, E. Marban, and B. O'Rourke, "Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, ii : model studies," *Circulation Research*, vol. 84, no. 5, p. 571, 1999. 97

[267] R. Ramirez, S. Nattel, and M. Courtemanche, "Mathematical analysis of canine atrial action potentials : rate, regional factors, and electrical remodeling," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 279, no. 4, p. H1767, 2000. 97

[268] H. Zhang, A. Holden, I. Kodama, H. Honjo, M. Lei, T. Varghese, and M. Boyett, "Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 279, no. 1, p. H397, 2000. 97

[269] J. Puglisi and D. Bers, "Labheart : an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and ca transport," *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, vol. 281, no. 6, p. C2049, 2001. 97

[270] S. Pandit, R. Clark, W. Giles, and S. Demir, "A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes," *Biophysical Journal*, vol. 81, no. 6, pp. 3029–3051, 2001. 97

[271] O. Bernus, R. Wilders, C. Zemlin, H. Verschelde, and A. Panfilov, "A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 282, no. 6, p. H2296, 2002. 97

[272] J. Fox, J. McHarg, and R. Gilmour Jr, "Ionic mechanism of electrical alternans," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 282, no. 2, p. H516, 2002. 97

[273] J. Greenstein and R. Winslow, "An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of ca^{2+} release," *Biophysical journal*, vol. 83, no. 6, pp. 2918–2945, 2002. 97

[274] Y. Kurata, I. Hisatome, S. Imanishi, and T. Shibamoto, "Dynamical description of sinoatrial node pacemaking : improved mathematical model for primary pacemaker cell," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 283, no. 5, p. H2074, 2002. 97

[275] S. Matsuoka, N. Sarai, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, "Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study," *The Japanese journal of physiology*, vol. 53, no. 2, pp. 105–123, 2003. 97

[276] C. Cabo and P. Boyden, "Electrical remodeling of the epicardial border zone in the canine infarcted heart : a computational analysis," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 284, no. 1, p. H372, 2003. 97

[277] N. Sarai, S. Matsuoka, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, "Role of individual ionic current systems in the sa node hypothesized by a model study," *The Japanese Journal of Physiology*, vol. 53, no. 2, pp. 125–134, 2003. 97

[278] K. Ten Tusscher, D. Noble, P. Noble, and A. Panfilov, "A model for human ventricular tissue," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 4, p. H1573, 2004. 97

[279] V. Iyer, R. Mazhari, and R. Winslow, "A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte," *Biophysical journal*, vol. 87, no. 3, pp. 1507–1525, 2004. 98

[280] T. Hund and Y. Rudy, "Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model," *Circulation*, p. 01, 2004. 98

[281] T. Shannon, F. Wang, J. Puglisi, C. Weber, and D. Bers, "A mathematical treatment of integrated ca dynamics within the ventricular myocyte," *Biophysical journal*, vol. 87, no. 5, pp. 3351–3371, 2004. 98

[282] V. Bondarenko, G. Szigeti, G. Bett, S. Kim, and R. Rasmusson, "Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes," *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, no. 3, p. H1378, 2004. 98

[283] R. D. Simitev and V. N. Biktashev, "Conditions for propagation and block of excitation in an asymptotic model of atrial tissue," *Biophysical journal*, vol. 90, no. 7, p. 2258, 2006. 98, 101

[284] M. Mangoni, A. Traboulsie, A. Leoni, B. Couette, L. Marger, K. Le Quang, E. Kupfer, A. Cohen-Solal, J. Vilar, H. Shin, *et al.*, "Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking cav3. 1/{alpha} 1g t-type calcium channels," *Circulation research*, vol. 98, no. 11, p. 1422, 2006. 98

[285] E. Cherry, J. Ehrlich, S. Nattel, and F. Fenton, "Pulmonary vein reentry–properties and size matter : Insights from a computational analysis," *Heart Rhythm*, vol. 4, no. 12, pp. 1553–1562, 2007. 98

[286] A. Bueno-Orovio, E. Cherry, and F. Fenton, "Minimal model for human ventricular action potentials in tissue," *Journal of theoretical biology*, vol. 253, no. 3, pp. 544–560, 2008. 98

[287] A. Mahajan, Y. Shiferaw, D. Sato, A. Baher, R. Olcese, L. Xie, M. Yang, P. Chen, J. Restrepo, A. Karma, *et al.*, "A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates," *Biophysical journal*, vol. 94, no. 2, pp. 392–410, 2008. 98

[288] L. Wang and E. Sobie, "Mathematical model of the neonatal mouse ventricular action potential," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 294, no. 6, p. H2565, 2008. 98

[289] F. Sachse, A. Moreno, and J. Abildskov, "Electrophysiological modeling of fibroblasts and their interaction with myocytes," *Annals of biomedical engineering*, vol. 36, no. 1, pp. 41–56, 2008. 98

[290] S. Inada, J. Hancox, H. Zhang, and M. Boyett, "One-dimensional mathematical model of the atrioventricular node including atrio-nodal, nodal, and nodal-his cells," *Biophysical journal*, vol. 97, no. 8, pp. 2117–2127, 2009. 98

[291] P. Stewart, O. V. Aslanidi, D. Noble, P. J. Noble, M. R. Boyett, and H. Zhang, "Mathematical models of the electrical action potential of purkinje fibre cells," *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1896, pp. 2225–2255, 2009. 98

[292] P. Hunter, A. McCulloch, and H. ter Keurs, "Modelling the mechanical properties of cardiac muscle," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 69, pp. 289–331, Mar. 1998. 98

[293] M. P. Nash and A. V. Panfilov, "Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 85, pp. 501–522, June 2004. 98

[294] C. Cherubini, S. Filippi, P. Nardinocchi, and L. Teresi, *Electromechanical Modelling of Cardiac Tissue : Mechanosensitivity of the Heart*, vol. 3. Springer Netherlands, 2010. 98

[295] "www.ncsu.edu/ msolufse/lecture6.pdf.". 99

[296] J. Keener and J. Sneyd, "Mathematical physiology : cellular physiology, interdisciplinary applied mathematics," 1998. 99

[297] C. E., "Electrophysiological properties of atrial cells simulated in matlab.". 102

[298] S. Jacquir, S. Binczak, B. Xu, G. Laurent, D. Vandroux, P. Athias, and J.-M. Bilbault, "Investigation of micro spiral waves at cellular level using a microelectrode arrays technology," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 21, no. 01, pp. 209–223, 2011. 103

[299] S. Jacquir, G. Laurent, D. Vandroux, S. Binczak, J.-M. Bilbault, P. Athias, *et al.*, "In vitro simulation of spiral waves in cardiomyocyte networks using multi-electrode array technology," *Archives of cardiovascular diseases*, vol. 102, no. 1, 2009. 103

[300] M. Fejtl, A. Stett, W. Nisch, K. Boven, and A. Möller, "On micro-electrode array revival : its development, sophistication of recording, and stimulation," *Advances in Network Electrophysiology*, pp. 24–37, 2006. 104

[301] G. T. Kovacs, "Electronic sensors with living cellular components," *Proceedings of the IEEE*, vol. 91, no. 6, pp. 915–929, 2003. 105, 112

[302] I. Cohen and R. Miles, "Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in in vitro hippocampus," *The Journal of physiology*, vol. 524, no. 2, pp. 485–502, 2000. 105

[303] Z. Lu, B. J. Scherlag, J. Lin, G. Niu, M. Ghias, W. M. Jackman, R. Lazzara, H. Jiang, and S. S. Po, "Autonomic mechanism for complex fractionated atrial electrograms : evidence by fast fourier transform analysis," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 8, pp. 835–842, 2008. 108, 111

[304] F. J. Chorro, J. Guerrero, F. Pelechano, I. Trapero, L. Mainar, J. Cánoves, L. Such-Miquel, A. García-Alberola, A. Ferrero, J. Sanchís, *et al.*, "Influence of recording mode (unipolar or bipolar) on the spectral characteristics of epicardial recordings in ventricular fibrillation. an experimental study," *Revista española de cardiología*, vol. 60, no. 10, p. 1059, 2007. 112

[305] J. M. Stinnett-Donnelly, N. Thompson, N. Habel, V. Petrov-Kondratov, D. D. Correa de Sa, J. H. Bates, and P. S. Spector, "Effects of electrode size and spacing on the resolution of intracardiac electrograms," *Coronary Artery Disease*, vol. 23, no. 2, p. 126, 2012. 112, 118

[306] J. NG, A. Borodyanskiy, E. Chang, R. Villuendas, S. Dibs, A. Kadish, and J. Goldberger, "Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 21, no. 6, pp. 649–655, 2010. 117

[307] R. Hunter, I. Diab, G. Thomas, E. Duncan, D. Abrams, M. Dhinoja, S. Sporton, M. Earley, and R. Schilling, "Validation of a classification system to grade fractionation in atrial fibrillation and correlation with automated detection systems," *Europace*, vol. 11, no. 12, pp. 1587–1596, 2009. 117

[308] D. Correa de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, P. Znojkiewicz, N. Habel, J. Müller, J. Bates, J. Buzas, and P. Spector, "Electrogram fractionation the relationship between spatiotemporal variation of tissue excitation and electrode spatial resolution," *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 4, no. 6, pp. 909–916, 2011. 118

[309] N. Navoret, S. Jacquir, G. Laurent, and S. Binczak, "Relationship between complex fractionated atrial electrogram patterns and different heart substrate configurations," *Computing in Cardiology 2012*, pp. 893–896, 2012. 118

[310] N. Virag, V. Jacquemet, C. Henriquez, S. Zozor, O. Blanc, J.-M. Vesin, E. Pruvot, and L. Kappenberger, "Study of atrial arrhythmias in a computer model based on magnetic resonance images of human atria," *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 12, no. 3, pp. 754–763, 2002. 125

[311] JCE double cursus doctorant et MAE. `http://iae.u-bourgogne.fr/images/stories/en_images/AE/double`. 132

This manuscript presents research on the analysis and the detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE). In the first part, following a presentation over Atrial Fibrillation (AF) mechanisms and bioelectrical signals, the most commonly used tools for analyzing CFAE are presented. Linear tools are initially applied to signals from AF ablation procedures, then nonlinear tools are shown and integrated into a CFAE detection algorithm. This one is based on the quantification of electrogram recurrence properties. In the second part, the cell and cardiac muscle tissue are described and simulated using mathematical models. Models such as FitzHugh Nagumo, Aliev Panfilov and Courtemanche Ramirez Nattel are implemented to reproduce the mechanisms of AF mentioned in the presentation of this disease. The acquisition of fields of potential is also reproduced using a numerical model of catheter as the one used during ablation process. Time signals thus generated are used to match the spatiotemporal activations at the substrate level with the patterns to be observed in CFAE. An experimental model completes the analysis. Cell cultures of newborn rats on MEA (Micro Electrode Array) can recreate fibrillation conditions and acquire extracellular potentials. Again, electrograms are compared with signals from computer simulations and the clinical database signals. The analysis of pattern sequence via the three types of models can attach the observed patterns in electrograms with the mechanisms occurring at the cardiac tissue level during AF. Real-time analysis would allow the practitioner to receive critical information during ablation about the nature and the location of arrhythmia sources.

Ce manuscrit présente des travaux de recherche sur l'analyse et la détection des Electrogrammes Auriculaires Complexes Fractionnés (EACF). Dans une première partie faisant suite à une présentation des mécanismes et des signaux bioélelectriques de la Fibrillation Auriculaire (FA), les outils les plus couramment utilisés pour l'analyse des signaux EACF sont présentés. Des outils linéaires sont dans un premier temps appliqués aux signaux intracardiaques issus des procédures d'ablation de la FA par radiofréquence puis des outils non linéaires sont présentés et intégrés à un algorithme de détection des EACF. Ce dernier s'appuie sur la quantification des propriétés de récurrence des électrogrammes. Dans la seconde partie, la cellule et le tissu musculaire cardiaque sont détaillés puis simulés à l'aide de plusieurs modèles mathématiques. Ceux de FitzHugh Nagumo, Aliev Panfilov et Courtemanche Ramirez Nattel sont mis en oeuvre afin de reproduire les mécanismes de la FA évoqués dans la présentation de cette pathologie. L'acquisition des champs de potentiels est également reproduite à l'aide d'un modèle numérique de cathéter tel que celui utilisé lors des procédures. Les signaux temporels ainsi générés permettent de lier les activations spatiotemporelles au niveau du substrat aux motifs observables dans les EACF. Un modèle expérimental vient compléter la partie modélisation. Les cultures de cellules de rats nouveaux nés sur puces MEA (Micro Electrode Array) permettent de recréer des conditions de fibrillation et d'acquérir des potentiels extracellulaires. Là encore, les électrogrammes sont comparés aux signaux issus des simulations numériques ainsi qu'aux signaux cliniques. L'analyse des séquences de motifs via les trois types de modèles utilisés permet de rattacher les motifs observés dans les électrogrammes aux mécanismes se produisant au niveau du tissu cardiaque lors de la FA. Une analyse en temps réel permettrait de fournir au praticien des informations déterminantes lors de l'ablation concernant la nature et la localisation des sources d'arythmie.

SPIM

■ École doctorale SPIM - Université de Bourgogne/UFR ST BP 47870 F - 21078 Dijon cedex
■ tél. +33 (0)3 80 39 59 10 ■ ed-spim@univ-fcomte.fr ■ www.ed-spim.univ-fcomte.fr

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE