



HAL
open science

Traitement et analyse du signal pour les arythmies ventriculaires

Josselin Duchateau

► **To cite this version:**

Josselin Duchateau. Traitement et analyse du signal pour les arythmies ventriculaires. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0465 . tel-02181464

HAL Id: tel-02181464

<https://theses.hal.science/tel-02181464>

Submitted on 12 Jul 2019

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.



THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

COLLÈGE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ BIOINFORMATIQUE

par Josselin DUCHATEAU

**TRAITEMENT ET ANALYSE DU SIGNAL POUR
LES ARYTHMIES VENTRICULAIRES**

travail effectué à l'IHU LIRYC
sous la direction de Michel HAÏSSAGUERRE

Thèse soutenue publiquement le 20 décembre 2018

Membres du Jury :

Monsieur Roger Marthan
Monsieur Michel Haïssaguerre
Monsieur Philippe Maury
Monsieur Maxime Sermesant

Président du jury
Directeur
Rapporteur
Rapporteur

Traitement et Analyse du Signal pour les Arythmies Ventriculaires

Josselin DUCHATEAU

Résumé

LES TECHNIQUES de traitement du signal numérique prennent une place grandissante en rythmologie clinique. Ces outils offrent de nouvelles perspectives d'amélioration de la détection d'anomalies rythmiques subtiles et d'interprétation des arythmies complexes.

Notre travail se focalise sur l'apport des techniques de traitement du signal pour les arythmies ventriculaires. Il s'intéresse à trois champs complémentaires : les signaux unidimensionnels (ECG et EGM), la cartographie non-invasive, et la cartographie invasive.

Concernant les *signaux unidimensionnels*, nous proposons tout d'abord une méthodologie d'amélioration du rapport signal sur bruit des enregistrements ECG par des méthodes de moyennage et de gating respiratoire. Cette méthodologie offre des perspectives intéressantes pour la détection de signaux anormaux de faible amplitude et pour la mesure non-invasive de l'intervalle HV.

Nous détaillons ensuite les liens entre signaux endocardiques et ECG en fibrillation ventriculaire (FV), en montrant notamment que les fréquences dominantes sont fortement corrélées et qu'une fragmentation endocardique se traduit sur l'ECG de surface par une chute de l'amplitude.

Enfin, nous démontrons par une analyse fréquentielle de 63 épisodes de FV le lien entre les caractéristiques de ces épisodes et les caractéristiques cliniques des patients qui en sont victimes. Notamment, la fréquence dominante est très corrélée à la cardiopathie sous jacente. Le mode et le site d'induction ont également un impact important sur l'arythmie, aussi bien sur les fréquences que le degré de fragmentation et la phase de l'ECG de surface.

Concernant la *cartographie non-invasive*, nous présentons une comparaison de différentes méthodes de résolution en potentiel du problème inverse. Cette comparaison démontre que la méthodologie ECGi fait partie des meilleures approches évaluées.

Nous proposons ensuite une étude de validation des cartes d'activation ventriculaires par ECGi dans un contexte clinique sur 55 patients. Cette étude retrouve une corrélation médiocre entre les cartes non-invasives et les cartes de référence. Les résultats sont hétérogènes, avec une bonne corrélation sur les rythmes avec QRS larges.

Nous proposons ensuite quelques pistes d'amélioration de ces cartes d'activation, par une analyse nouvelle de la solution fondamentale ECGi qui s'intéresse au gradient et au laplacien du potentiel et par un post-traitement des potentiels reconstruits, en combinant une évaluation des délais entre points voisin avec une mesure locale de temps d'activation. Ces deux techniques permettent une amélioration significative de la qualité des cartes reconstruites.

Concernant la *cartographie invasive*, nous nous intéressons aux domaines et aux techniques d'interpolation de mesures ponctuelles. Nous montrons l'importance de ces techniques sur le rendu final d'une carte d'activation.

Nous utilisons ensuite une de ces méthodologies pour produire des cartes améliorées chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada. Nous montrons qu'il existe chez ces patients des arguments cliniques en faveur d'un bloc partiel de conduction endo-épicardique prédominant au niveau de l'infundibulum et de la partie latérobasale du ventricule droit.

Enfin, nous montrons à l'aide d'un modèle *in silico* les conséquences arythmogènes d'une telle dissociation, qui se traduit par une inductibilité accrue lorsque le nombre de connexions fonctionnelles résiduelles diminue.

AU TOTAL, notre travail utilise les techniques de traitement du signal pour différentes applications autour des arythmies ventriculaires. Nous proposons plusieurs innovations méthodologiques permettant d'extraire et de traiter de manière nouvelle le signal électrique cardiaque. Les techniques de cartographie non-invasives doivent encore être améliorées pour tenir toutes leurs promesses. L'électrocardiographie et la cartographie de contact pourront voir leur champ d'utilisation étendu par ces innovations.

Signal processing and analysis techniques for ventricular arrhythmia

Josselin DUCHATEAU

Abstract

SIGNAL PROCESSING TOOLS are increasingly present in the electrophysiologist's daily practice. These tools have the potential to enhance the detection of small electrical anomalies, and to enable the analysis of complex arrhythmia.

Our work focuses on ventricular arrhythmia, and more specifically on how signal processing techniques can help us better understand these diseases. It is made up of three parts, focusing on different topics: uni-dimensional signal analysis (ECG and endocardial electrograms), non-invasive mapping, and invasive contact mapping.

Concerning *uni-dimensional signal analysis*, we first propose a method to enhance the signal to noise ratio of ECG recordings. We use a combination of signal averaging and respiration gating to achieve this goal, and offer interesting perspectives for the detection of abnormal low amplitude potentials and non-invasive measurement of the HV interval.

We then analyze the relationship between endocardial and ECG signals during ventricular fibrillation (VF) episodes. We demonstrate that endocardial and ECG dominant frequencies are similar, and that higher endocardial fragmentation results in a drop of the waveform amplitude on the surface ECG.

Finally, we demonstrate through frequency domain analysis of 63 VF episodes a clear correlation between VF characteristics and clinical factors. Dominant frequency is particularly useful to discriminate between different underlying causal substrates. We also demonstrate that VF characteristics depend on the induction mode and induction site, in terms of dominant frequency, amount of fragmentation and ECG phase.

Concerning *non-invasive mapping*, we compare different potential-based inverse problem resolution techniques. ECGi appears as one of the most reliable techniques.

A clinical validation study of non-invasive ventricular activation mapping using ECGi is then carried out. Fifty-five patients were included for whom non-invasive maps are compared to contact maps. We show a very poor overall correlation between non-invasive and invasive maps. Results are heterogeneous, with good correlation in patients with wide QRS activation patterns.

We then propose different techniques to improve non-invasive activation mapping. A first study uses the surface laplacian and the gradient of the inverse-computed potential as inputs to activation mapping. A second study combines estimated delays between neighboring points and local activation time estimates to create a more globally coherent solution. Both studies demonstrate a significant improvement of activation maps.

Concerning *contact mapping*, we first give an overview of interpolation domains and techniques that can be used to provide dense activation maps from sparse measures. We illustrate the influence of these techniques on the clinician's ability to make a correct diagnosis.

We then use one of these interpolation techniques to create epicardial activation maps in Brugada patients. We show that these patients harbor epicardial electrical activity compatible with partial endo-epicardial conduction block. This phenomenon predominates in the right ventricular lateral wall and outflow tract.

Finally, using an *in silico* model, we demonstrate the arrhythmogenic potential of such a dissociation. Inducibility peaks as the number of residual functional connections between endo and epicardium falls.

OVERALL, our work uses signal processing techniques for different applications concerning ventricular arrhythmia. We propose different methodological innovations that allow us to record and process cardiac electrical activity with increasing precision. Further progress is still required before non-invasive mapping can live up to its promises. The proposed methodological innovations can extend the use of electrocardiography and invasive mapping.

Remerciements

Monsieur le Professeur **Michel Haïssaguerre**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci aussi de m'avoir guidé tout au long de ces dernières années, par votre exemple et vos conseils.

Monsieur le Professeur **Roger Marthan**

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse à la dernière minute. Merci également de votre soutien aux hospitalo-universitaires notamment pendant vos années à la tête de notre école doctorale.

Monsieur le Professeur **Philippe Maury**, Monsieur le Docteur **Maxime Sermesant**

Merci d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble sur de nombreux projets dans les années à venir. C'est un honneur pour moi de vous avoir dans mon jury.

Monsieur le Docteur **Rémi Dubois**

Merci de ton soutien, de ton écoute et de ta confiance. Merci pour ton encadrement à l'ITHU et pour tout ce que tu m'as appris, pour ta relecture attentive et bienveillante de ce travail.

Merci à **ma famille**, à **mes amis**, à **mes collègues de travail** qui m'ont soutenu dans ce travail et en dehors.

À Anais et Noé, mes amours...

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Remerciements	v
Table des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Abréviations	xv
<i>i</i> Introduction	1
<i>i.1</i> Signaux en rythmologie, dimension d'un signal	2
<i>i.2</i> Signal analogique, signal numérique	4
<i>i.2.1</i> Signal analogique	4
<i>i.2.2</i> Signal numérique	5
<i>i.2.3</i> Conversion analogique-numérique	5
<i>i.2.4</i> Caractéristiques techniques des outils utilisés	6
1 Techniques électrocardiographiques	9
1.1 Introduction	9
1.1.1 Activité électrique cardiaque et genèse de l'ECG	9
1.1.2 Propagation du potentiel jusqu'à la peau	10
1.1.3 Effet filtrant du torse sur les potentiels	11
1.2 Analyse de signaux de faible amplitude : développements méthodologiques	12
1.2.1 Moyennage des signaux (<i>Signal averaging</i>)	13
1.2.2 <i>Gating</i> respiratoire	14
1.2.3 Résultats préliminaires : mesure non-invasive de l'intervalle HV	15
1.3 Analyse de signaux fibrillatoires : développements méthodologiques	17
1.3.1 Fréquence des signaux	17
1.3.2 Complexité des signaux	17
1.4 Corrélation entre ECG et EGM endocardiques en FV	21
1.4.1 Rationnel de l'étude	21
1.4.2 Méthodes	21
1.4.3 Résultats	22
1.4.4 Discussion et Interprétation	23
1.5 Déterminants cliniques des signaux en fibrillation ventriculaire	25
1.5.1 Rationnel et objectifs	25
1.5.2 Méthodes	26
1.5.3 Résultats	26
1.5.4 Discussion et Conclusions	27

2	Techniques de cartographie non-invasive	29
2.1	Imagerie ECG (ECGi) : technique, validation, utilisation	29
2.1.1	Problème direct	29
2.1.2	Différentes formulations du problème direct	30
2.1.3	Problème inverse, régularisation	32
2.1.4	Mise en œuvre pratique	33
2.1.5	Études de validation pré-cliniques	33
2.1.6	Principales utilisations cliniques	34
2.2	Évaluation de la cartographie d'activation non-invasive par ECGi	36
2.2.1	Évaluation des méthodes de résolution et de régularisation	36
2.2.2	Performance et limites en pratique clinique	39
2.3	Voies d'amélioration de la cartographie non-invasive	41
2.3.1	Développement méthodologique : reconstruction des mouvements res- piratoires à partir de l'ECG	41
2.3.2	Méthode MFS : optimisation pour les cartes d'activation	43
2.3.3	Post-traitement de la solution	45
2.3.4	Perspectives : reformulation du problème direct	47
3	Techniques de cartographie invasives	51
3.1	Cartographie invasive : considérations techniques	51
3.1.1	Méthodologie de construction d'une carte d'activation	51
3.1.2	Méthodes d'interpolation : développements techniques	52
3.2	Dissociation endo-épicardique chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada	56
3.2.1	Introduction	56
3.2.2	Constatations cliniques	59
3.2.3	Simulations numériques	60
3.2.4	Perspectives	61
	Conclusion	65
	Bibliographie	67

Table des figures

<i>i.1</i>	Analogie entre surface 3D et plan.	3
<i>i.2</i>	Galvanomètre à corde.	4
<i>i.3</i>	Filtre passe-bas analogique.	5
1.1	Dépolarisation cellulaire et génèse du signal ECG	10
1.2	Effet filtrant du torse sur les composantes haute fréquence en FV.	12
1.3	Influence de la respiration sur le signal ECG	14
1.4	Moyennage d'un QRS & impact du gating respiratoire	15
1.5	Mesure non-invasive du délai HV à partir d'enregistrement de surface optimisé.	16
1.6	ECG de fibrillation ventriculaire et spectre correspondant.	18
1.7	Signaux synthétiques et valeurs des différents marqueurs.	19
1.8	Amplitude de surface et complexité endocardique	23
2.1	Relation entre potentiel épicardique et potentiel de surface	30
2.2	Vectocardiographie	31
2.3	Méthodologie ECGi	33
2.4	Cœur isolé-perfusé (Langendorff) utilisé pour la validation pré-clinique de l'ECGi	34
2.5	Évaluation des différentes méthodologies de résolution du problème inverse sur modèle <i>in-silico</i>	37
2.6	Évaluation des différentes méthodologies de résolution du problème inverse sur modèle porcin <i>in-vivo</i>	38
2.7	Mouvements respiratoires du cœur estimés par la méthode du dipôle en mouvement.	42
2.8	Mouvements respiratoires du cœur estimés par la méthode MFS.	43
2.9	Temps d'activation local à partir de différents signaux.	45
2.10	Résolution du problème inverse avec une formulation en potentiel transmembranaire.	48
3.1	Différentes fonctions d'interpolation.	53
3.2	Différentes méthodes d'interpolation sur un rythme réentrant.	55
3.3	Orientation des fibres musculaires dans le ventricule droit.	57
3.4	Changement d'orientation des fibres musculaires dans la chambre de chasse du ventricule droit.	58
3.5	Carte d'activation épicardique chez un patient porteur d'un syndrome de Brugada.	60
3.6	Modèle <i>in-silico</i> de dissociation endo-épicardique.	61
3.7	Résultats des simulations <i>in-silico</i>	62

Liste des tableaux

1.1	Valeurs des différents marqueurs calculés sur les signaux synthétiques	18
2.1	Choix méthodologiques de l'ECGi dans la résolution du problème inverse de l'ECG.	32

Abréviations

BEM	Méthode des éléments frontières (<i>Boundary Element Method</i>)
%CEA	Pourcentage d'activité électrique continue (<i>Percentage of Continuous Electrical Activity</i>)
CRESO	<i>Composite Residual and Smoothing Operator</i>
DAVD	Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit
DF	Fréquence dominante (<i>Dominant Frequency</i>)
ECG	Électrocardiogramme
ECGi	Imagerie électrocardiographique (<i>Electrocardiographic Imaging</i>)
EGM	Électrogramme (souvent endocavitaire)
FA	Fibrillation Atriale
FV	Fibrillation Ventriculaire
HV	Intervalle entre la dépolarisation du faisceau de His et la dépolarisation ventriculaire la plus précoce
IWD	Pondération inverse à la distance (<i>Inverse Weighted Distance</i>)
LAT	Temps d'activation local (<i>Local Activation Time</i>)
MFS	Méthode des solutions fondamentales (<i>Method of Fundamental Solutions</i>)
mCL	Cycle moyen (<i>mean Cycle Length</i>)
RI	Indice de régularité (<i>Regularity Index</i>)
RMSE	Erreur quadratique moyenne (<i>Root Mean Square Error</i>)
RVOT	Chambre du chasse du ventricule droit (<i>Right Ventricular Outflow Tract</i>)
ShEn	Entropie de Shannon (<i>Shannon Entropy</i>)
SIV	Septum Inter-Ventriculaire

Travaux en rapport avec cette thèse

Travaux présentés dans ce manuscrit

- J. DUCHATEAU, M. HOCINI, A. DENIS, F. SACHER, N. DERVAL, T. PAMBRUN, P. JAÏS, P. BORDACHAR, R. DUBOIS et M. HAÏSSAGUERRE, « Clinical determinants of early ventricular fibrillation characteristics », *Heart Rhythm*, t. submitted, 2018
- J. DUCHATEAU, F. SACHER, T. PAMBRUN, N. DERVAL, J. CHAMORRO-SERVENT, A. DENIS, S. PLOUX, M. HOCINI, P. JAÏS, O. BERNUS, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Performance And Limitations Of Non-Invasive Cardiac Activation Mapping », *Heart Rhythm*, oct. 2018
- J. DUCHATEAU, Y. COUDIERE, M. HOCINI, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Virtual bipolar and laplacian electrodes for activation map construction in ECGi », in *Computing in Cardiology*, t. 42, IEEE, sept. 2015, p. 949–952
- J. DUCHATEAU, M. POTSE et R. DUBOIS, « Spatially Coherent Activation Maps for Electrocardiographic Imaging », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 64, n° 5, p. 1149–1156, juil. 2017
- J. DUCHATEAU et R. DUBOIS, « High-density mapping of atrial tachycardias : Importance of interpolation », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 29, n° 5, E7–E8, mai 2018

Les travaux présentés dans cette thèse ayant fait l'objet d'une **publication** sont indiqués par un encadré rouge et proposés en annexe.

Les travaux présentés dans cette thèse ayant fait l'objet d'une **communication orale** ou d'un **poster** sont indiqués par un encadré jaune.

Les travaux présentés dans cette thèse faisant l'objet d'une **étude clinique en cours** sont indiqués par un encadré bleu.

Travaux non-présentés en lien avec la thématique

- R. DUBOIS, A. J. SHAH, M. HOCINI, A. DENIS, N. DERVAL, H. COCHET, F. SACHER, L. BEAR, J. DUCHATEAU, P. JAIS et M. HAÏSSAGUERRE, « Non-invasive cardiac mapping in clinical practice : Application to the ablation of cardiac arrhythmias », *Journal of Electrocardiology*, t. 48, n° 6, p. 966–974, nov. 2015
- L. BEAR, M. POTSE, J. DUCHATEAU, N. ZEMZEMI, Y. COUDIERE et R. DUBOIS, « Accuracy of lead removal vs linear interpolation in non-invasive electrocardiographic imaging (ECGI) », in *2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, t. 42, IEEE, sept. 2015, p. 941–944
- R. DUBOIS, A. PASHAEI, J. DUCHATEAU et E. VIGMOND, « Evaluation of Combined Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Phase Mapping approach for Atrial Fibrillation : A Simulation Study », in *Computing in Cardiology*, t. 43, sept. 2016, p. 2–5
- C. DALLET, J. DUCHATEAU, M. HOCINI, L. BEAR, M. MEO, F. SACHER, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Combined signal averaging and electrocardiographic imaging method to non-invasively identify atrial and ventricular tachycardia mechanisms », in *Computing in Cardiology*, t. 43, 2016
- N. ZEMZEMI, C. DOBRZYNSKI, L. BEAR, M. POTSE, C. DALLET, Y. COUDIÈRE, R. DUBOIS et J. DUCHATEAU, « Effect of the torso conductivity heterogeneities on the ECGI inverse problem solution », in *Computing in Cardiology*, t. 42, 2016
- J. CHAMORRO-SERVENT, L. BEAR, J. DUCHATEAU, M. POTSE, R. DUBOIS et Y. COUDIÈRE, « Possible improvements of the method of fundamental solution to solve the ECGI problem », *IHU Liryx Workshop*, oct. 2016
- J. CHAMORRO-SERVENT, L. BEAR, J. DUCHATEAU, M. POTSE, R. DUBOIS et Y. COUDIÈRE, « Do we need to enforce the homogeneous Neuman condition on the torso for solving the inverse electrocardiographic problem ? », in *Computing in Cardiology*, t. 43, 2016
- L. BEAR, P. HUNTJENS, M. POTSE, J. DUCHATEAU, S. PLOUX et R. DUBOIS, « Application of an inverse-forward approach to derive the 12-lead ECG from body surface potential maps », in *Computing in Cardiology*, t. 44, 2017
- C. DALLET, C. RONEY, R. MARTIN, T. KITAMURA, S. PUYO, J. DUCHATEAU, C. DUMAS-POMIER, G. RAVON, L. BEAR, N. DERVAL, F. SACHER, E. VIGMOND, M. HAÏSSAGUERRE, M. HOCINI et R. DUBOIS, « Cardiac Propagation Pattern Mapping with Vector Field for Helping Tachyarrhythmias Diagnosis with Clinical Tridimensional Electro-Anatomical Mapping Tools », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018
- A. FRONTERA, G. CHENITI, C. MARTIN, M. TAKIGAWA, J. DUCHATEAU, S. PUYO, R. MARTIN, N. THOMPSON, T. KITAMURA, K. VLACHOS, M. WOLF, N. AL-JEFAIRI, G. MASSOULLIÉ, T. PAMBRUN, A. DENIS, F. SACHER, N. DERVAL, R. DUBOIS, P. JAÏS, M. HOCINI et M. HAÏSSAGUERRE, « Frontiers in non-invasive cardiac mapping : Future implications for arrhythmia treatment », *Minerva Cardioangiologica*, t. 66, n° 1, 2018

Chapitre *i*

Introduction

LES TECHNIQUES d'acquisition, de traitement et d'analyse du signal sont intimement liées à la pratique de la rythmologie. Depuis l'invention du galvanomètre, les progrès techniques dans ce domaine ont en effet permis de nombreuses avancées médicales. L'expertise du rythmologue lui-même est dans l'analyse du signal : il reconnaît des motifs, des séquences, il en déduit les perturbations pathologiques pouvant être en rapport avec les signaux enregistrés. Son cœur de métier concerne les signaux électriques d'origine cardiaque.

Alors que les premiers outils de recueil et de traitement de ces signaux étaient analogiques, leur numérisation s'est généralisée. Par cette numérisation, de nouvelles voies de traitement se sont ouvertes, prenant parti des progrès fulgurants de l'informatique de ces cinquante dernières années.

Ces nouveaux outils permettent souvent de remplacer l'opérateur humain, en effectuant un traitement automatique et rapide qui aurait nécessité une intervention manuelle fastidieuse. Ils permettent aussi de le dépasser, puisque la puissance et la rapidité de calcul des ordinateurs actuels permet de réaliser des tâches impossibles pour l'homme.

Cette part grandissante des outils numériques de traitement du signal constitue à la fois une opportunité et un risque pour le praticien. L'opportunité est celle de pouvoir disposer d'outils innovants qui l'aident à proposer le meilleur traitement possible à son patient. Le risque est celui de perdre le contrôle sur l'outil qu'il utilise et donc d'être dépendant de techniques dont il maîtrise mal les limites.

C'est dans cette optique que ce travail a été construit. Il s'intéresse à différentes techniques de traitement du signal en rythmologie, allant des signaux ECG et intracavitaires aux techniques de cartographie invasives et non-invasives. À chaque fois, le regard sur ces sujets est double : celui de l'opportunité de pouvoir mieux comprendre les phénomènes cliniques étudiés, et celui du nécessaire sens critique envers la technique employée.

La thématique de recherche est centrée sur les arythmies ventriculaires, dont on estime qu'elles sont la cause d'environ 25% des décès d'origine cardio-vasculaire. Les techniques utilisées pour étudier ces arythmies, et en particulier la fibrillation ventriculaire (FV), se recoupent beaucoup avec la fibrillation atriale (FA), mais certains aspects techniques et physiopathologiques sont spécifiques à cette thématique :

- L'impossibilité de cartographier une fibrillation ventriculaire avec une approche invasive classique pour des raisons évidentes de survie du patient
- Une amplitude importante des signaux et donc un rapport signal sur bruit à l'ECG qui est plus favorable pour la FV que pour la FA

- Une épaisseur de paroi plus importante aux niveaux des ventricules qu’au niveau des oreillettes, et donc un potentiel plus important de dissociation endo-épicardique et de mécanismes arythmiques dans l’épaisseur du myocarde
- Un tissu de conduction spécialisé (faisceau de His et réseau de Purkinje) qui crée des raccourcis entre deux points distants du muscle cardiaque. Son étude est particulièrement délicate puisqu’en plus de son architecture ramifiée, il représente un tout petit volume. Pour cette raison son activité électrique est difficilement enregistrable avec les moyens invasifs conventionnels et invisible sur un ECG de surface standard.

Les techniques de traitement du signal doivent donc relever un double défi : celui de détecter *mieux* (détecter des signaux de faible amplitude, localiser avec précision les anomalies), et celui de détecter *différemment* (donner du sens à des signaux complexes, améliorer la représentation des résultats).

Ces spécificités ont orienté ce travail de thèse qui correspond à un ensemble de travaux méthodologiques et techniques en traitement du signal.

Après une brève introduction sur les signaux en rythmologie, ce travail se divise en 3 parties correspondant à des champs thématiques différents :

- Les techniques d’analyse des signaux électriques unidimensionnels (ECG et EGM endocavitaires)
- Les techniques de cartographie électrique non-invasive (ECGi)
- Les techniques de cartographie invasive (cartographie électro-anatomique)

***i.1* Signaux en rythmologie, dimension d’un signal**

Un signal (au sens biomédical du terme) est la représentation d’une information d’origine biologique ou médicale. Cette information est généralement changeante dans le temps et/ou l’espace, et mesurée à l’aide d’un appareil dédié.

En fonction de la nature du signal enregistré, on peut définir sa dimension : une quantité qui dépend uniquement du temps est un signal unidimensionnel et peut être représenté par une courbe. Une fois numérisés, les signaux unidimensionnels peuvent être représentés par une liste de valeurs (voir section [i.2.3](#)). Les signaux ECG et les électrogrammes endocavitaires (EGM) sont des signaux unidimensionnels.

Certains signaux avec deux dimensions spatiales nous sont particulièrement familiers : il s’agit des *images*. Numérisées, celles-ci peuvent en effet être vues comme des valeurs qui sont arrangées dans un tableau ou *matrice*. Pour les images, les éléments structurants sont généralement carrés, et une case de cette matrice est appelée un *pixel*. Les techniques de cartographie invasive proposent souvent de représenter l’information extraite des signaux sur une surface définie en 3D. Cette surface est néanmoins assimilable à un objet bidimensionnel, puisque l’on peut la découper en morceaux et disposer ces morceaux sur un plan (figure [i.1](#)). Cette stratégie revient à proposer un système de coordonnées 2D à cette surface [16]. Cette analogie est bien connue des échographistes puisque la représentation en *Bull’s eye* en est un exemple. Les techniques de traitement et d’analyse de ces cartes seront donc proches des techniques de traitement de l’image.

Un *film*, est une image qui varie dans le temps, c’est donc un signal tridimensionnel. Il en va de même pour les signaux volumiques qui ont 3 dimensions spatiales, par exemple un scanner ou un IRM. Ceux-ci peuvent également être vus comme de multiples images (coupes)

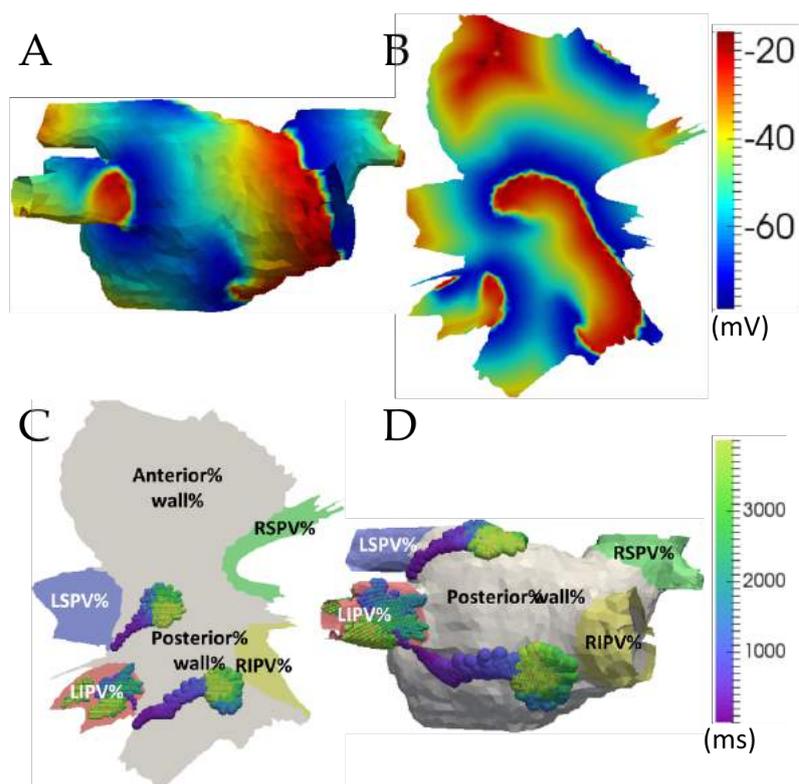


FIGURE i.1 – Analogie entre surface 3D et plan. Activité fibrillaire simulée. A.) Carte de potentiels sur une surface 3D. B.) Même carte représentée en 2D après projection dans le plan. C.) Carte 2D de trajectoires de singularité de phase. D.) Mêmes informations reprojétées sur le volume 3D.

Extrait de [17].

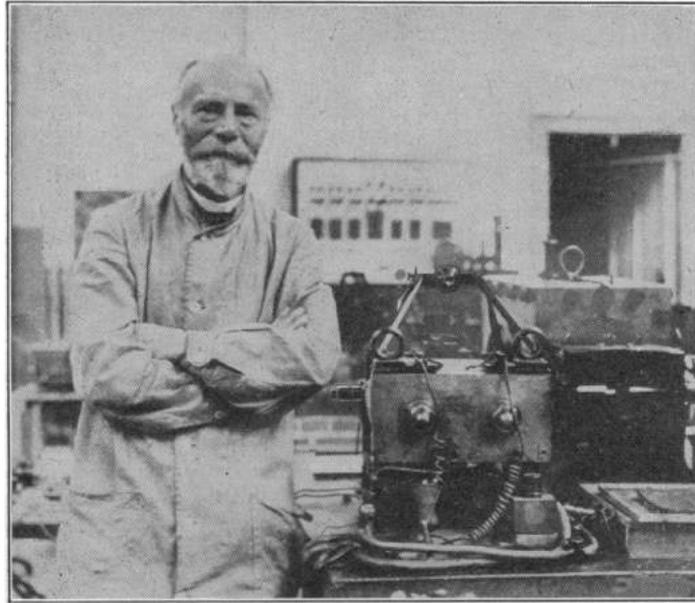


FIGURE i.2 – Willem Einthoven devant son galvanomètre à corde.
Extrait de [18]

empilées les unes sur les autres. Par analogie avec la terminologie utilisée en deux dimensions, chaque élément structurant cubique de ces données est appelé *voxel*.

Avec le développement des méthodologies d'imageries, le clinicien est de plus en plus confronté à des jeux de données en 4 dimensions, qui correspondent dans leur quasi-totalité à des données volumiques qui varient dans le temps. C'est par exemple le cas de certaines séquences IRM, du scanner 4D, de l'échographie 4D, mais également de la reconstruction en potentiel proposée par la méthode MFS (voir chapitre 2).

Les mesures obtenues lors d'explorations électrophysiologiques invasives correspondent à des mesures *ponctuelles* dans l'espace. Ces mesures ne correspondent pas à un échantillonnage régulier de l'ensemble du domaine d'intérêt, aussi on parle davantage de *nuage de point* en 3D que d'authentique signal tridimensionnel. La nature plurifocale de ces mesures implique l'utilisation de techniques de traitement du signal spécifiques.

i.2 Signal analogique, signal numérique

i.2.1 Signal analogique

Un signal *analogique* correspond à la représentation d'une entité physique par une autre entité physique de nature différente (on fait une *analogie* entre les entités). Les premiers appareils utilisés en électrocardiographie (les galvanomètres à cordes) étaient analogiques, traduisant l'infime courant électrique produit par le cœur en un déplacement d'une *corde* dans un champ magnétique (figure i.2). Jusqu'à récemment, les électrocardiographes sont restés des outils purement analogiques, permettant l'impression directe des tracés sur du papier thermique.

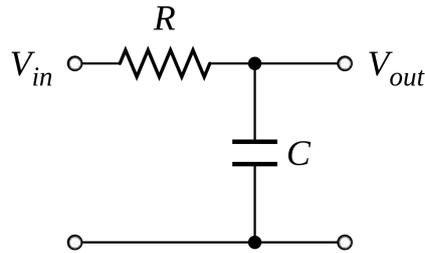


FIGURE i.3 – Filtre passe-bas analogique. Montage électronique simple permettant de filtrer le signal entrant. Les propriétés du filtre (en particulier la fréquence de coupure) dépendent de la résistance et du condensateur utilisés.

Les premières baies d'électrophysiologie étaient elles aussi analogiques, avec une évolution plus précoce vers des outils numériques en raison notamment de la quantité d'informations à traiter et à afficher.

Les processus de traitement du signal analogiques ont le plus fréquemment recours à l'électronique. Le signal étant converti en une différence de potentiel, un assemblage de bobines, condensateurs, diodes, résistances et autres composants électroniques permettent de le modifier avant affichage (exemple figure i.3).

i.2.2 Signal numérique

Un signal *numérique* est une représentation différente du signal, qui est transformé en une suite de nombres entiers. Le traitement de ces signaux ne fait plus recours à l'électronique mais plutôt à du calcul par des logiciels dédiés. Les avantages de cette approche sont nombreux :

- Versatilité des applications (un logiciel peut être modifié plus facilement qu'un montage électronique)
- Mémorisation facile
- Stockage et transmission des données faciles

En raison de ces avantages et de la diminution des coûts des outils numériques, les signaux électrophysiologiques sont actuellement tous numérisés à un moment ou un autre de leur chaîne de traitement.

Les approches de traitement numérique du signal restent néanmoins souvent moins rapides que les approches analogiques, qui permettent la plupart du temps un traitement en temps réel. Elles sont également plus gourmandes en ressources pour des tâches simples. Pour cette raison, le pré-traitement des signaux par les méthodes analogiques garde une place importante en pratique clinique (voir ci-après).

i.2.3 Conversion analogique-numérique

Pour convertir un signal analogique (qui est continu) en un signal numérique (qui est discret), deux étapes sont nécessaires après un filtrage initial :

- Une découpe du temps : l'échantillonnage
- Une découpe de l'amplitude : la quantification

Ces deux étapes sont réalisées par un convertisseur analogique-digital (ADC) et le mode de découpe des signaux va avoir une influence importante sur l'information contenu dans les données numériques.

La première étape est une étape d'*échantillonnage*. Le signal analogique est en effet continu dans le temps, mais il est impossible de stocker sa valeur précise en continu au format numérique. À la place, ce signal sera mesuré à une fréquence régulière. Chaque mesure est appelé *échantillon*, et la fréquence choisie *fréquence d'échantillonnage* f_s . Cette fréquence d'échantillonnage se mesure habituellement en Hz (nombre d'événements par seconde).

Une fréquence d'échantillonnage de 1Hz correspond à une mesure par seconde. Une fréquence d'échantillonnage de 1kHz (couramment utilisée en électrophysiologie) correspond à 1000 mesures par seconde soit une mesure par milliseconde.

La deuxième étape de numérisation est la *quantification*. L'échantillonnage a permis le passage d'un temps continu à un temps discret, et de même la quantification permet le passage d'une amplitude continue à une amplitude discrète. Chaque échantillon temporel sera stocké sur un espace mémoire dédié de taille fixe, que l'on mesure en *bits*. Un *bit* correspond à une unité du système binaire, 0 ou 1. Un encodage sur 2 octets ou 16 bits (*résolution* de 16 bits) permet $2^{16} = 65536$ valeurs d'amplitude différentes. Pour les signaux biologiques, on consacre habituellement un bit à l'encodage du signe (voltage positif ou négatif). Le pas en amplitude d'un convertisseur (l'amplitude du plus petit signal mesurable) est donc directement liée par la résolution à la gamme de voltages enregistrables. Par exemple, un signal de 0,01 mV correspondra :

- Pour un convertisseur 16 bits avec une gamme de voltage à 1mV : $0,01 \times 2^{15} = 66$ unités
- Pour un convertisseur 16 bits avec une gamme de voltage à 5mV : $0,01 \times 2^{15} / 5 = 66$ unités
- Pour un convertisseur 8 bits avec une gamme de voltage à 1mV : $0,01 \times 2^7 = 1$ unités
- Pour un convertisseur 8 bits avec une gamme de voltage à 5mV le signal ne sera pas enregistré

À l'inverse, la représentation finie du signal implique que pour une résolution donnée, un petit pas en amplitude impliquera une gamme restreinte de potentiels. Tous les signaux qui sortent de cette gamme ne pourront pas être représentés correctement et seront tronqués à la valeur maximale (*saturation*).

i.2.4 Caractéristiques techniques des outils utilisés

L'amplificateur utilisé au CHU de Bordeaux pour les explorations électrophysiologiques cliniques (Clearsign II - Boston Scientific) a les caractéristiques techniques suivantes :

- Amplification analogique du signal (gain réglable, max à 1mV soit un pas de 30,5nV)
- Filtrage analogique initial passe haut, passe bas, notch (réglables)
- Puis conversion analogique/digitale
- Échantillonnage réglable de 1kHz à 4kHz
- Numérisation en 16bits (soit une gamme de $2^{16} = 65536$ valeurs possibles)

Le système de recherche BIOSEMI (utilisé section 1.2.3) a les caractéristiques suivantes :

- Conversion analogique digitale sans pré-amplification
- Échantillonnage à 2048Hz
- Numérisation sur 24bit, pas de 31nV (soit une gamme allant jusqu'à ± 260 mV)

L'avantage de ce système est de faire une acquisition non-filtrée du signal, permettant donc un traitement tout-numérique moins sensible aux interférences extérieures. L'intérêt est principalement pour les hautes et basses fréquences, ainsi que les signaux combinant composantes de haute et basse amplitudes (voir section [1.2.3](#)).

Les caractéristiques technique de l'amplificateur CardioInsight (utilisé au chapitre [2](#)) ne sont pas publiées.

Chapitre 1

Techniques électrocardiographiques

L'ÉLECTROCARDIOGRAMME est un outil de base de la cardiologie. De par son faible coût, son accessibilité, et son caractère non-invasif, il est extrêmement répandu et a permis la caractérisation précise d'un nombre important de troubles du rythme avant même l'émergence des techniques invasives.

L'interprétation de l'ECG est encore essentiellement clinique. L'homme reste supérieur à l'ordinateur pour cette tâche dans les situations habituelles [19], alors qu'au premier abord l'interprétation d'un ECG ressemble à une simple tâche de reconnaissance de motif. Différentes raisons peuvent être avancées pour cette supériorité, mais la cause la plus probable est la prise en compte par l'humain du contexte clinique d'enregistrement, difficile voir impossible pour un ordinateur.

L'homme a un autre avantage par rapport à l'ordinateur pour l'interprétation de l'ECG : il sait comment fonctionne un cœur normal et un cœur pathologique, et sait en déduire le tracé ECG qui sera produit. Cette connaissance physiologique permet d'accélérer l'apprentissage qui ne se fait pas à l'aveugle. Bien que non formalisé, l'homme imagine donc un *modèle de fonctionnement du cœur*, et un *modèle de propagation* de l'influx électrique jusqu'à la peau.

Remplacer l'homme par un logiciel pour ces tâches de diagnostic est donc difficile. Ce travail se focalise donc sur des tâches que l'opérateur humain ne peut pas réaliser simplement, puisqu'elles font appel à des concepts physiques ou mathématiques nécessitant une puissance de calcul importante.

1.1 Introduction

1.1.1 Activité électrique cardiaque et genèse de l'ECG

L'activité électrique myocardique enregistrée à distance du cœur est la résultante de l'ensemble des activités de chaque cellule. Au repos les cardiomyocytes sont polarisés, c'est à dire qu'il existe un gradient de potentiel à travers leur membrane cytoplasmique. La charge électrique est plus négative sur le versant intra-cellulaire que sur le versant extracellulaire avec une différence de potentiel aux alentours de 90 mV [20].

L'activation cellulaire se fait par une *dépolarisation* des cellules avec une annulation puis une inversion de cette différence de potentiel qui devient positive à l'intérieur de la cellule (pic à environ 25 mV). La dépolarisation est un phénomène *propagatif*, c'est à dire que la dépolarisation d'une partie de cellule induit la dépolarisation des zones adjacentes. Le mécanisme principal responsable de cette propagation est l'ouverture de canaux sodiques et calciques

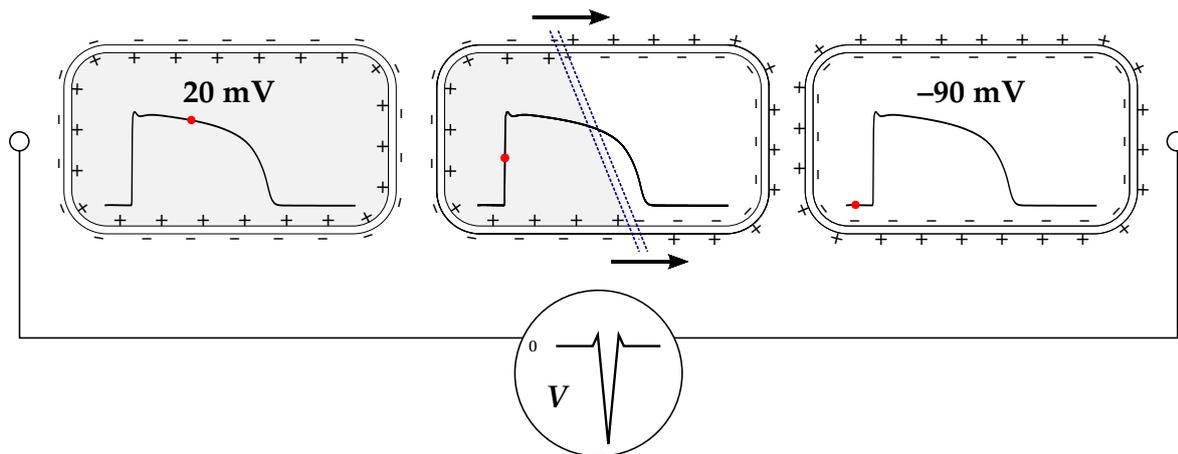


FIGURE 1.1 – Dépolarisation cellulaire et génèse du signal ECG. Le front de dépolarisation (double ligne) se propage de la gauche vers la droite (flèches). Une mesure de différence de potentiel entre les deux bornes à droite et à gauche retrouve un potentiel non-nul lorsque le front est entre les deux électrodes.

voltage-sensibles [20]. Le lien électrique entre cellules voisines se fait par des structures appelées *jonctions communicantes* qui permettent le passage d'ions directement d'un cytosol à un autre et donc la propagation de l'influx électrique.

La *repolarisation* est la phase de remise au repos de la cellule myocardique, qui retrouve alors son potentiel transmembranaire de -90 mV. Elle est le résultat de phénomènes non-propagatifs dépendants de la cinétique enzymatique de chaque cellule. Le couplage électrotonique cytosolique entre les différentes cellules assuré par les jonctions communicantes maintient néanmoins un certain degré de synchronisation inter-cellulaire au cours de cette phase [20].

Ces différents mécanismes ont pour conséquence une synchronisation de l'activité électrique et mécanique myocytaire, permettant le bon fonctionnement de la pompe cardiaque.

Lorsqu'une cellule est entièrement dépolarisée ou entièrement repolarisée, le potentiel mesuré à distance de celle-ci est nul. C'est uniquement lorsque la cellule est partiellement dépolarisée que le champ électrique induit devient non-nul. Celui-ci est alors équivalent à celui d'un dipôle (figure 1.1) [20].

Le signal ECG correspond donc aux différences de potentiel induites par l'activité électrique cardiaque et mesurées à différentes parties du corps.

1.1.2 Propagation du potentiel jusqu'à la peau

Entre le cœur et la peau où sont effectuées les mesures ECG, le signal électrique se propage à travers le torse et les différents organes qui le compose (poumons, mediastin, muscles intercostaux, côtes, graisse sous-cutanée) [10].

Ces différentes structures sont considérées comme passives, c'est à dire qu'elles n'ont pas d'activité électrique spontanée, mais sont seulement conductrices des courants d'origine

cardiaque. L'influence d'une charge q sur le potentiel V mesuré à une distance r est égale à :

$$V = \frac{q}{4\pi\sigma r} \quad (1.1)$$

Avec σ la conductivité du milieu de propagation de l'influx. À partir de cette équation, on constate que le potentiel mesuré en un point est inversement proportionnel à la distance qui le sépare de la source. Pour cette raison, les électrodes placées à la surface de la peau enregistrent chacune l'ensemble de l'activité électrique cardiaque, mais chacune avec une contribution plus ou moins forte des différentes structures myocardiques. La contribution la plus forte sera celle des structures cardiaques les plus proches. Par exemple, l'électrode V_1 enregistre préférentiellement l'activité ventriculaire droite alors que l'électrode V_6 enregistre préférentiellement l'activité de la paroi latérale du ventricule gauche.

On constate également par cette équation que l'enregistrement cutané dépend de la conductivité du torse. Le tissu graisseux ou l'air contenu dans les poumons vont modifier le potentiel électrique enregistré [10] puisque le courant électrique devra contourner ces zones de faible conductivité.

Cette équation permet de relier une distribution de potentiels épicaudiques aux enregistrements cutanés. Cependant, elle ne dit rien sur le comportement électrique du cœur lui-même. Comme expliqué ci-dessus et à la figure 1.1, un front d'activation peut être modélisé de manière satisfaisante par un dipôle électrique. À une échelle macroscopique, il a également été démontré que l'activité électrique du cœur entier peut être modélisée de manière approximative par un dipôle (voir section 2.1.2) [21]. Le potentiel ϕ produit en un point \vec{P} par un dipôle infinitésimal de moment dipolaire \vec{p} est égal à :

$$\phi(\vec{P}, \vec{p}) = \frac{\vec{p} \cdot \hat{r}}{4\pi\sigma \|\vec{r}\|^2} \quad (1.2)$$

Avec $\vec{r} = \vec{P} - \vec{X}$ et \hat{r} le vecteur unitaire de direction \vec{r} . Cette équation permet de faire deux constats intéressants :

- Un front de propagation perpendiculaire à l'électrode de recueil ne produit pas de potentiel ($\vec{p} \cdot \hat{r} = 0$)
- Le potentiel décroît avec le carré de la distance (et non plus la distance comme pour une charge isolée)

1.1.3 Effet filtrant du torse sur les potentiels

Comme décrit à la section précédente, le signal ECG mesuré en un point de la peau est donc systématiquement un mélange de l'ensemble de l'activité électrique cardiaque. Ce mélange a un effet particulièrement destructeur sur les composantes de l'activité électrique cardiaque dont la cohérence spatiale est faible. Pour comprendre cet effet, on peut constater que deux dipôles infinitésimaux (modélisant deux fronts d'activation) égaux de moment dipolaire \vec{p} orientés *en sens opposé* et à une distance $\vec{d}r$ produiront le potentiel ϕ au point \vec{P} :

$$\phi(\vec{P}, \vec{p}) = \frac{\vec{p} \cdot \vec{d}r}{4\pi\sigma \|\vec{r} + \vec{d}r\|^3} \quad \text{avec} \quad \vec{r} = \vec{P} - \vec{X} \quad (1.3)$$

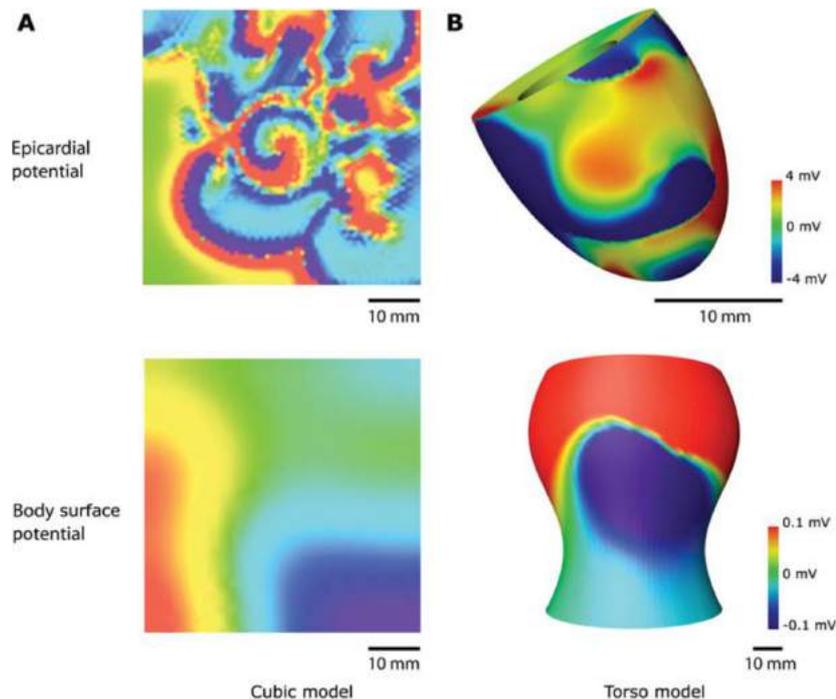


FIGURE 1.2 – Effet filtrant du torse sur les composantes haute fréquence en FV. A.) Effet de filtre passe-bas sur un modèle cubique in-silico. B.) Même effet sur un modèle plus réaliste.
Extrait de [23]

Et on constate alors que ϕ décroît avec le *cube* de la distance à la source (et non son *carré*). L'amplitude résultante sera donc rapidement très faible par rapport à des fronts cohérents.

Cet effet est particulièrement important pour les rythmes chaotiques comme la fibrillation ventriculaire (figure 1.2). En analyse de phase, on peut démontrer que cet effet filtrant simplifie de manière importante des séquences d'activation enregistrées au niveau de la peau par rapport à l'épicarde, puisque les contributions électriques des fronts qui ne sont pas orientés de manière cohérente vont s'annuler avant d'atteindre les électrodes cutanées [22].

Pourtant, les composantes haute fréquence correspondent fréquemment à des zones *clés* dans la mécanique fibrillatoire [24]–[26], rendant leur identification importante.

1.2 Analyse de signaux de faible amplitude : développements méthodologiques

La recherche de signaux de faible amplitude pose un problème essentiel en pratique clinique : celui du *rapport signal sur bruit* (SNR). En effet, un enregistrement clinique contient une part d'information utile (le signal) et une part d'interférence externe (le bruit). Ce bruit peut être de diverses origines (liste non-exhaustive) : physiologique (respiration, myopotentiels), d'origine électromagnétique (courant domestique à 50Hz) ou lié à des défauts de contact entre les électrodes et la peau.

Les signaux de faible amplitude sont noyés dans ce bruit de mesure et donc invisibles sans stratégie spécifiquement dédiée à les visualiser. L'amélioration du SNR passe avant tout

par l'amélioration de la qualité du recueil. La chaîne d'acquisition du signal est décrite à la section 1.2 et doit être optimisée dans son ensemble pour obtenir un recueil de qualité.

Dans ce travail, nous proposons deux améliorations méthodologiques de traitement du signal permettant d'augmenter le rapport signal sur bruit des acquisitions ECG.

1.2.1 Moyennage des signaux (*Signal averaging*)

Le moyennage des signaux est une technique efficace permettant une amélioration du SNR des enregistrements [27]. Le principe de la méthode est relativement simple : le signal enregistré correspond à la somme d'un signal réel et d'un bruit. Si on fait l'hypothèse que ce bruit est non-corrélé au signal et aléatoire à espérance nulle, le moyennage de plusieurs battements permet d'en réduire progressivement l'amplitude.

On peut montrer que le bruit résiduel dépend directement de l'amplitude du bruit initial et du nombre n de battements moyennés :

$$\text{Var}(N_{avg}) = \frac{\sigma^2}{n} \quad (1.4)$$

Avec σ^2 la variance du bruit de mesure.

Cette technique est donc utilisable uniquement sur des rythmes stables et répétitifs, et se base sur le principe d'une reproductibilité de l'activation d'un battement cardiaque sur l'autre.

Les étapes suivantes sont nécessaires pour moyenner le signal ECG :

1. Détection des battements
2. Tri des battements selon leur morphologie
3. Alignement temporel des battements
4. Sommation/moyennage

Les étapes de tri et d'alignement sont particulièrement importantes à l'obtention d'un résultat final de bonne qualité : un tri inefficace produira un QRS moyenné qui correspond à un mélange entre plusieurs morphologies, un alignement inefficace entraînera une disparition des composantes haute-fréquence du QRS. Un exemple de moyennage est proposé à la figure 1.4.

La recherche de potentiels tardifs ventriculaires [28] correspond à une méthode de moyennage du signal. On peut néanmoins reprocher plusieurs limites à l'approche historique utilisée en clinique :

- Elle utilise une représentation *vectocardiographique* du signal ECG (voir section 2.1.2). De par sa nature, cette représentation détruit les composantes non-dipolaires du signal ECG. Ces composantes sont un marqueur de complexité spatiale et sont fréquemment la conséquence d'une propagation anormale de l'influx électrique dans le myocarde [26].
- L'absence de *gating respiratoire* implique un lissage important des potentiels enregistrés, et donc une disparition notable des composantes les plus haute fréquence du signal, pourtant les plus fréquemment retrouvées dans les zones pathologiques du myocarde [29]. En effet, l'influence respiratoire est la principale cause de variation du signal ECG d'un battement sur l'autre.

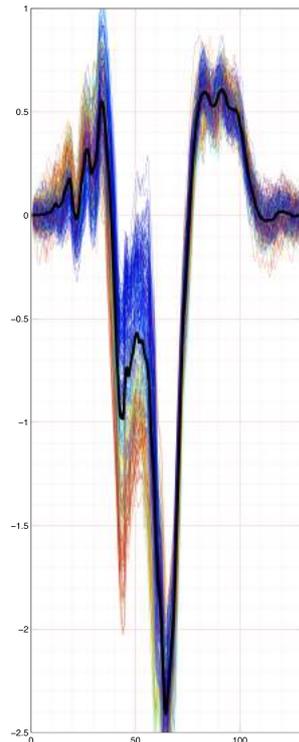


FIGURE 1.3 – Influence de la respiration sur le signal ECG. Les différents battements à moyenner sont superposés et alignés, la couleur de la trace correspondant à la phase respiratoire. La trace noire correspond au signal moyenné sur l'ensemble des battements.

Pour contourner ces problématiques, nous avons re-développé une méthodologie complète de moyennage du signal, avec un calcul fait directement sur les signaux bruts.

1.2.2 *Gating* respiratoire

Les mouvements respiratoires ont une influence importante sur le signal ECG enregistré. Le déplacement du cœur dans le thorax contribue à cette influence [30], avec une translation cranio-caudale du bord inférieur de $18,1 \pm 9,1$ mm en moyenne. Au niveau du pôle supérieur, ce déplacement n'est que de $10,5 \pm 4,8$ mm, reflet d'un étirement cranio-caudal et d'une bascule antérieure du massif cardiaque.

Les mouvements de la paroi thoracique (et donc des électrodes de recueil) sont moins amples mais restent significatifs, avec des déplacements essentiellement cranio-caudaux et dorso-ventraux pouvant atteindre le demi-centimètre [31].

Les variations d'impédance thoracique (surtout pulmonaires) d'origine respiratoire contribuent également à ces modifications [32]. La contribution respective de chacun de ces trois phénomènes aux modifications ECG est difficile à évaluer par des mesures directes, puisqu'ils sont parfaitement couplés. En raison de son amplitude, il est probable que le déplacement intra-thoracique cardiaque soit responsable d'une part importante du phénomène.

Les fluctuations ECG liées à la respiration sont montrées en exemple figure 1.3.

Quelle qu'en soit leur nature, ces variations sont responsables d'un bruit de mesure important. La stratégie que nous avons développée et implémentée consiste à limiter l'influence

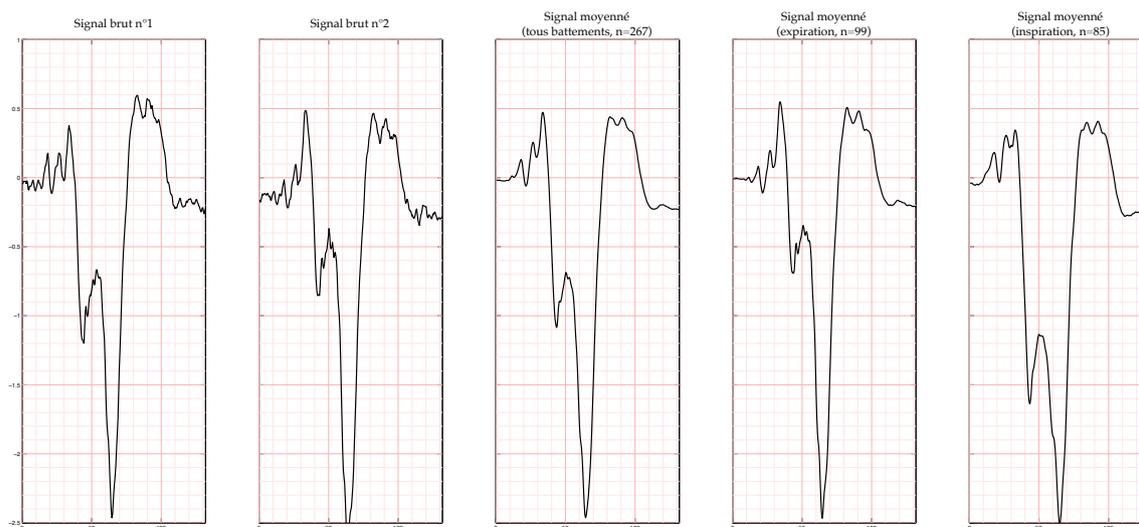


FIGURE 1.4 – Moyennage d'un QRS et impact du gating respiratoire. À gauche, deux signaux bruts, bruités. Au centre, 267 battements consécutifs moyennés. On constate la réduction du bruit de mesure mais aussi la disparition de certaines composantes haute-fréquence en raison des mouvements respiratoires. À droite, moyennage avec gating respiratoire. Le bruit est réduit et les composantes haute fréquence préservées. La différence entre les battements en inspiration et en expiration est importante.

de la respiration lors de l'acquisition en moyennant uniquement les battements qui appartiennent à la même phase du cycle respiratoire. Le signal respiratoire était donné par une ceinture de plethysmographie et acquis de manière synchrone à l'EKG haute densité.

Le résultat de l'impact de cette approche sur le signal ECG moyenné est proposé dans la partie droite de la figure 1.4.

1.2.3 Résultats préliminaires : mesure non-invasive de l'intervalle HV

Grâce aux techniques de moyennage, il est possible d'enregistrer en pratique clinique des signaux avec un SNR élevé. Nos résultats préliminaires montrent que ces signaux permettent alors une analyse affinée de l'activité électrique cardiaque de basse amplitude, supérieure encore à celle des outils cliniques de recherche de potentiels tardifs.

Ces signaux de très haute qualité ouvrent alors la porte à de nouvelles applications. Le choix d'une dérivation bipolaire combinée à un filtrage passe haut nous a permis de faire apparaître un signal de $4\mu\text{V}$ ($0,004\text{ mV}$) correspondant à l'activation du faisceau de His, de manière non-invasive (figure 1.5).

Les études **BIOSEMI** et **BIOSEMI-HV** sont actuellement en cours au CHU de Bordeaux utilisant ces techniques (collaboration avec Romain TIXIER et Nolwenn TAN). La première évalue la mesure non-invasive du délai HV, la deuxième a comme objectif d'établir une carte des potentiels ventriculaires anormaux de manière non-invasive.

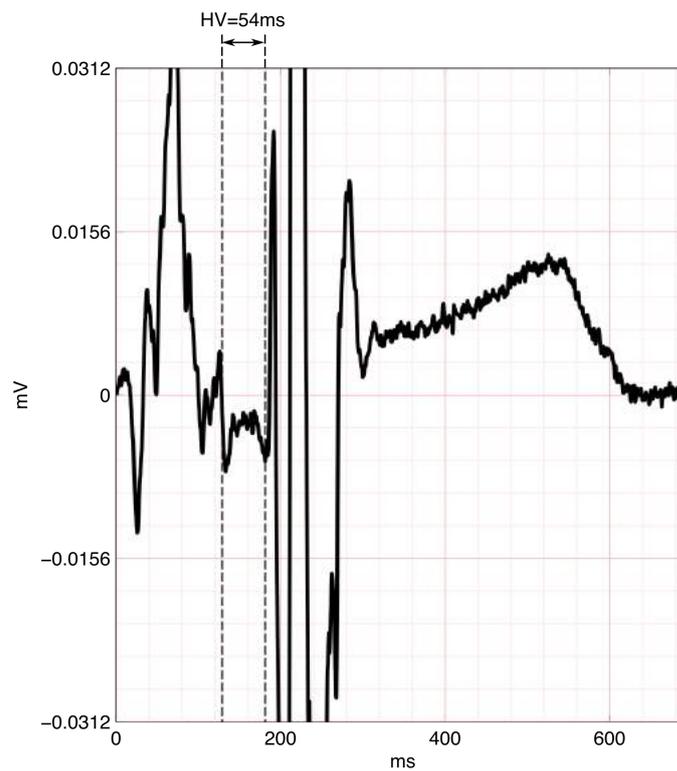


FIGURE 1.5 – Mesure non-invasive du délai HV à partir d'enregistrement de surface optimisé. Le signal est enregistré par un couple d'électrodes actives (configuration bipolaire), puis moyenné après gating respiratoire. Un filtrage passe-haut permet d'effacer les composantes basses fréquences. On note la très faible amplitude du signal ($4\mu\text{V}$), parfaitement visible et individualisable.

1.3 Analyse de signaux fibrillatoires : développements méthodologiques

Les signaux enregistrés lors d'un épisode de fibrillation sont complexes. Contrairement aux signaux correspondant à des rythmes stables, ceux-ci sont *non-répétitifs*. Contrairement aux rythmes lents, l'activation rapide et asynchrone du myocarde rend impossible la distinction temporelle entre dépolarisation et repolarisation.

Pour ces raisons, les outils d'analyse traditionnellement utilisés en électrocardiographie sont peu utiles sur la fibrillation ventriculaire. Nous avons donc développé des outils spécifiques à l'étude des ondes fibrillatoires. Notre recherche méthodologique s'est focalisée sur deux aspects importants de ces signaux : leur *fréquence* et leur *degré de complexité*.

Des travaux avaient déjà été conduits dans ce sens par différentes équipes [33], [34]. Une application possible de ceux-ci est de prédire les chances de succès d'une défibrillation, ou alors les chances de survie après réanimation.

Le premier marqueur à avoir été examiné est l'amplitude de l'onde fibrillaire [35]. Ce paramètre simple a été relié au délai depuis le début de l'arythmie, aux chances de succès de la défibrillation mais aussi à la survie post-réanimatoire.

1.3.1 Fréquence des signaux

Le recours aux techniques d'analyse spectrale permet une étude plus poussée des signaux fibrillatoires. Celle-ci consiste à représenter les signaux non plus comme une amplitude en fonction du temps, mais d'une amplitude et d'une phase en fonction d'une fréquence.

Différentes transformations peuvent être utilisées pour passer du domaine temporel au domaine fréquentiel, la plus fréquemment utilisée étant la transformée de Fourier. Un exemple de spectre obtenu à partir d'un signal de fibrillation ventriculaire est proposé à la figure 1.6.

Il est également possible de définir à l'aide de ce spectre un *indice de régularité* (RI) [24], [36] dont l'objectif est d'évaluer la partie de l'énergie du signal compris à la fréquence dominante ou à ses harmoniques.

1.3.2 Complexité des signaux

La notion de *fragmentation* correspond à un concept clinique qui décrit la complexité d'un signal endocardique. Intuitivement, la fragmentation correspond à une activité électrique localement chaotique. L'enregistrement de déflections multiples couvrant l'ensemble du cycle cardiaque en est l'exemple le plus caricatural, et reflète parfois une zone *clé* des mécanismes fibrillatoires [37]. Cette fragmentation est en fait un concept subjectif, très variable entre les opérateurs, et donc difficile à définir. Cette variabilité est également retrouvée dans les différents algorithmes proposés [38], si bien qu'aucun *gold standard* n'existe pour cette mesure.

Nous proposons deux marqueurs dont l'objectif est d'estimer le degré de fragmentation : l'entropie de Shannon (ShEn) et le pourcentage d'activité électrique continue (%CEA).

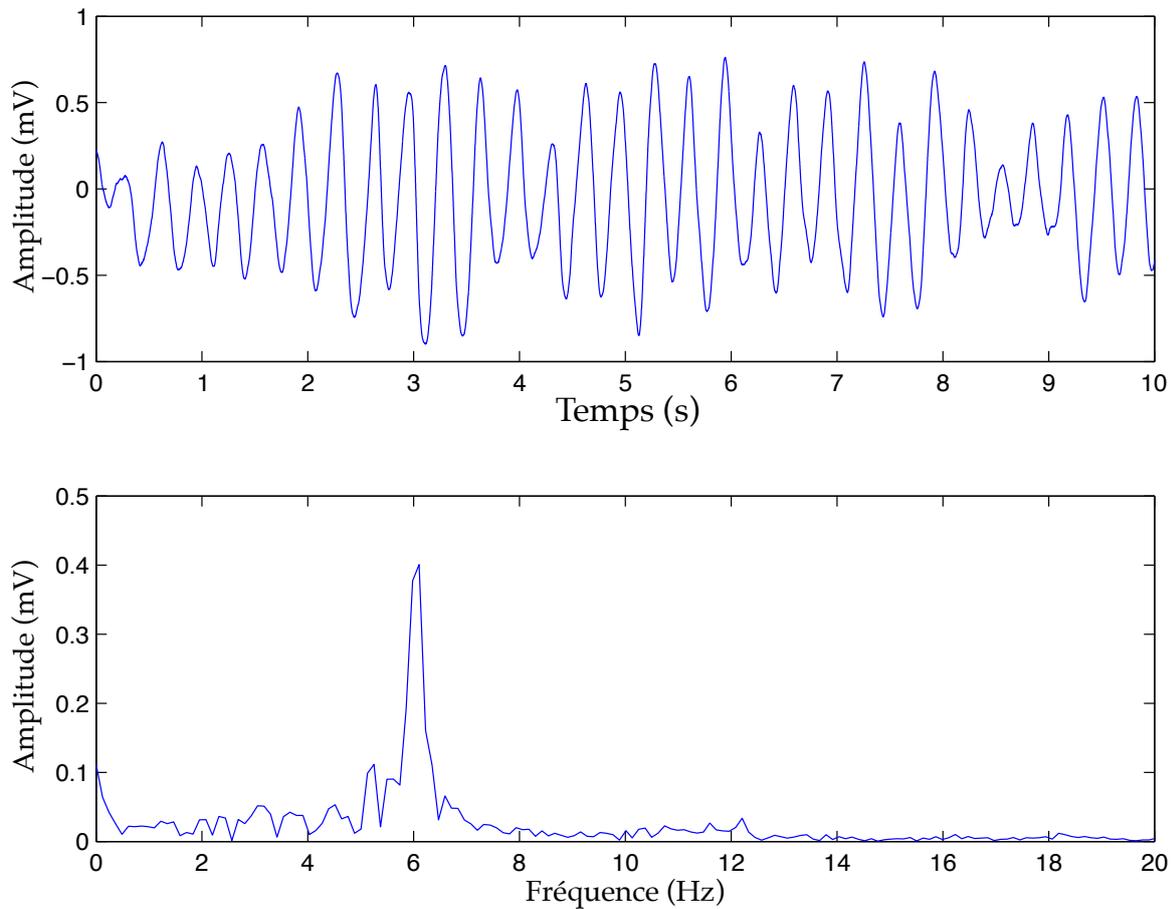


FIGURE 1.6 – ECG de fibrillation ventriculaire et spectre correspondant. On constate que le spectre à une fréquence dominante aux alentours de 6Hz (soit 360bpm).

Sig. n°	DF (Hz)	RI (%)	ShEn	CEA (%)
1	4,88	54,0	4,11	10,7
2	5,86	62,5	4,61	16,1
3	4,88	29,8	4,10	16,1
4	4,88	41,9	4,22	24,2
5	4,88	40,9	7,00	27,2

TABLE 1.1 – Valeurs des différents marqueurs sur les signaux de la figure 1.7. DF : fréquence dominante; RI : index de régularité; ShEn : entropie de Shannon; CEA : activité électrique continue.

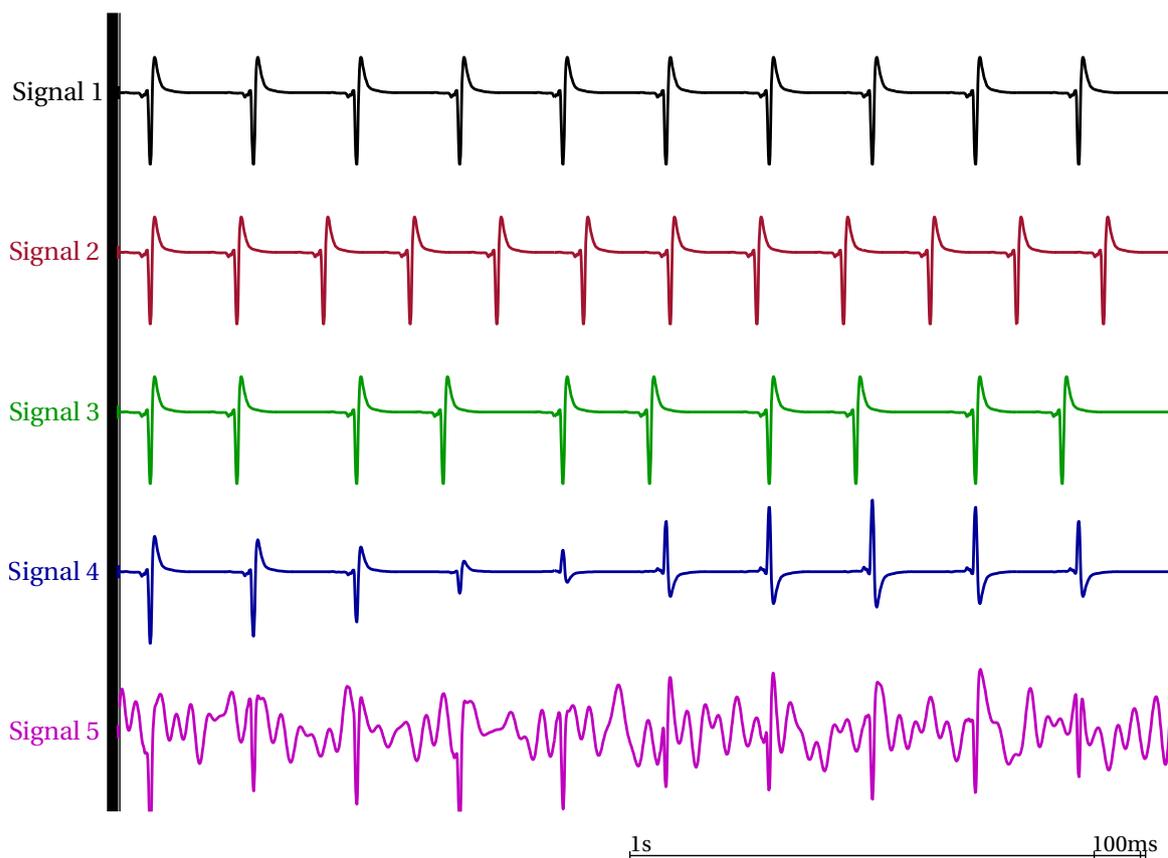


FIGURE 1.7 – Signaux synthétiques : exemples de différents phénotypes électriques et valeurs des marqueurs. La fréquence, la régularité, la morphologie et le fractionnement des signaux est variable. Le **signal 1** est une séquence non-fragmentée et régulière. Le **signal 2** est une séquence similaire de fréquence supérieure. Le **signal 3** est une séquence irrégulière. Le **signal 4** est régulier, mais avec une morphologie variable. Le **signal 5** est régulier mais présente un fractionnement important.

L'entropie de Shannon [39] est définie mathématiquement de la façon suivante :

$$\text{ShEn}(X) = -\mathbb{E}[\log_b P(X = x_i)] = \sum_{i=1}^n P_i \log_b \left(\frac{1}{P_i} \right) = - \sum_{i=1}^n P_i \log_b P_i. \quad (1.5)$$

Cette mesure découle de la théorie de l'information, et correspond à la quantité d'information contenue par une source.

Plus l'entropie est élevée, plus l'incertitude sur le contenu à venir est grande. *A contrario*, les signaux simples (ligne de base stable et pics discrets par exemple) ont une entropie faible. On remarque que cette mesure ne dépend que de deux variables d'ajustement : le logarithme de base (nous avons utilisé la base 2), et le nombre de symboles d'encodage du signal. La simplicité de ce calcul rend ce marqueur facilement reproductible.

On remarque que ce calcul néglige totalement la nature du signal considéré. En effet, il est frappant d'observer que le temps ou la séquence temporelle des événements n'intervient pas dans sa formulation, si bien que le signal est réduit à l'histogramme de ses valeurs. Il s'agit donc d'une mesure de complexité en amplitude plutôt que d'une mesure de complexité en temps.

Le *pourcentage d'activité électrique continue* (%CEA) correspond plus à une vision clinique de la fragmentation d'un signal. Son calcul est entièrement automatisé et se déroule en trois étapes distinctes, en même temps que la détection des temps d'activation locaux [40].

- Une première étape de pré-traitement (algorithme 1) permet d'obtenir un signal filtré et rectifié.
- À partir de ce signal, une deuxième étape de détection de pics permet la détection des temps d'activation sur le signal. Le délai entre deux activations locales est borné entre 80 et 1000 ms dans l'absolu, et la détection de pic se fait à l'aide d'un filtre adaptatif qui dépend de l'amplitude et du délai entre les 5 pics précédents. Les pics détectés sont considérés comme temps d'activation locaux du signal.
- Une troisième étape permet de définir la zone d'activité continue autour de chaque pic. Cette zone est définie par une amplitude supérieure à 60% de la valeur du pic voisin.

Cette mesure résulte d'une chaîne de traitement complexe et dépend donc de nombreuses variables ajustées de manière empirique. Son désavantage principal est sa non-reproductibilité, mais elle a l'avantage de prendre en compte les spécificités liées à la nature du signal enregistré (voir *ci-dessus*).

Algorithme 1 : Calcul de CEA — pré-traitement du signal

pour chaque Sig_i **faire**

$\text{PSig}_i \leftarrow \text{Sig}_i - \overline{\text{Sig}_i}$	> Soustraction de la ligne de base
$\text{PSig}_i \leftarrow \text{diff}(\text{PSig}_i)^2$	> Différenciation et rectification
$\text{PSig}_i \leftarrow \mathbb{K} * \text{PSig}_i$	> Convolution gaussienne

Avec $\{\mathbb{K}\}_i = e^{-\frac{1}{2\sigma_f^2} i^2}$; $i = [-\delta_f \dots \delta_f]$; $\delta_f = 40 \text{ ms}$ et $\sigma_f = 15 \text{ ms}$

Un exemple de signaux synthétiques ainsi que les marqueurs correspondants est proposé à la figure 1.7 et au tableau 1.1.

1.4 Corrélation entre ECG et EGM endocardiques en FV

1.4.1 Rationnel de l'étude

Les processus physiopathologiques responsables de la fibrillation ventriculaire sont mal compris. De nombreux modèles animaux ont été proposés [41]–[47], identifiant différents mécanismes pouvant participer à la fibrillation.

La compréhension physiopathologique de la FV humaine passe nécessairement par une confrontation de ces recherches sur modèle animaux à des données cliniques. Cependant, l'obtention de données de qualité chez l'homme permettant une interprétation physiopathologique pose d'important problèmes pratiques et éthiques.

Certains auteurs ont néanmoins obtenu des données dans des situations particulières, par exemple pendant une chirurgie cardiaque, ou sur un cœur humain explanté avec une configuration de type Langendorff [48], [49]. Tout comme les modèles animaux, la pertinence de ces données pour l'étude des mécanismes sous-tenant la fibrillation ventriculaire spontanée chez un sujet vigile est sujette à caution.

Les enregistrements de FV les plus simples à acquérir en clinique sont les enregistrements ECG de surface. Les enregistrements endocavitaires sont plus informatifs et renseignent davantage sur l'activité arythmique. Le lien entre ces signaux n'est pas toujours simple, et peu d'études s'y sont intéressé [34]. Notre objectif était d'étudier la corrélation entre marqueurs calculables depuis l'ECG de surface et marqueurs endocavitaires.

1.4.2 Méthodes

Une étude rétrospective de 63 épisodes de FV provenant de 36 patients différents a été conduite. Pour chaque épisode, un enregistrement endocavitaire ventriculaire droit, ventriculaire gauche et un enregistrement ECG 12 dérivations était acquis de manière simultanée.

Différents marqueurs ont été calculés sur l'ECG de surface :

- La fréquence dominante (DF)
- L'indice de régularité (RI)
- L'amplitude de l'enveloppe du signal (Eamp)

À chaque fois, ces marqueurs étaient calculés sur les dérivations droites (V_1 et V_2), et les dérivations gauches (V_5 et V_6), permettant de calculer également un gradient entre ces deux zones pour chaque couple de marqueur.

Ces marqueurs étaient comparés aux marqueurs endocardiques suivants, tous calculés à partir de signaux bipolaires :

- La fréquence dominante (DF) et le cycle moyen (mCL)
- L'indice de régularité (RI)
- L'entropie de Shannon (ShEn)
- Le pourcentage d'activité continue (%CEA)

Comme pour les tracés de surface, ces marqueurs étaient calculés sur les signaux endocardiques VD et VG, permettant également de calculer le gradient entre ces deux zones.

Les signaux enregistrés étaient découpés en segments de deux secondes, et les différents marqueurs calculés sur chaque segment. Cette méthode a comme avantage de mieux prendre

en compte l'évolution temporelle de la FV et évite certains biais de calcul des marqueurs qui dépendent du nombre d'échantillons analysés.

Les associations entre variables quantitatives étaient recherchées par une corrélation linéaire (r) ou de rang (ρ) en fonction de la distribution. Pour la comparaison entre les marqueurs de fragmentation et EAmplitude, une corrélation linéaire multiple était également effectuée afin de s'affranchir de la variabilité inter-individuelle en amplitude.

1.4.3 Résultats

Fréquences dominantes (DF) et durées de cycle (CL)

Les DF sur les dérivations $V_1 - V_2$ étaient fortement corrélées avec celles mesurées en endocavitaire au niveau du VD ($r=0,90$ [0,83–0,94]; $p<0,01$). La pente de corrélation était à $0,91\pm 0,12$. De manière similaire, la corrélation entre la DF mesurée sur les dérivations $V_5 - V_6$ et celle mesurée en endocavitaire au niveau du VG était forte ($r=0,90$ [0,82–0,94]; $p<0,01$; pente de corrélation $1,03\pm 0,15$).

Une corrélation semblable (inverse) existait entre les fréquences dominantes sur l'ECG de surface et les CL moyennes des ventricules correspondants. (VD : $\rho=0,96$; $p<0,01$ et VG : $\rho=0,89$; $p<0,01$).

Gradients de fréquence

Malgré une corrélation importante, les DF mesurées en surface ne semblaient pas avoir de valeur *localisatrice*. Le gradient de DF de surface, c'est à dire la différence des DF en $V_5 - V_6$ et $V_1 - V_2$, n'était pas corrélé à celui mesuré en endocavitaire entre VG et VD ($r=0,05$; $p=NS$) ou à la différence des moyennes de CL entre VD et VG ($\rho=0,08$; $p=NS$).

La différence absolue moyenne de DF entre VD et VG évaluée sur les enregistrements endocardiographiques était de $0,57\pm 0,62$ Hz.

Index de régularité (RI)

Les RI endocardiographiques étaient modérément corrélés avec les RI de surface correspondants (VD : $r=0,37$; $p<0,01$ et VG : $r=0,38$; $p<0,01$). Il existait un biais systématique vers les valeurs de RI plus élevées sur les mesures de surface avec une différence relative moyenne de $56\pm 39\%$ pour $V_1 - V_2$ et $67\pm 39\%$ pour $V_5 - V_6$ comparé aux mesures endocardiographiques correspondantes ($p<0,01$ pour la différence).

Amplitude de l'onde fibrillatoire (EAmplitude)

Des valeurs élevées de ShEn et CAE étaient corrélées à des faibles amplitudes d'onde (EAmplitude basses) dans les dérivations de surface correspondantes. (VD : $\rho=0,39$ et $0,36$ et VG : $\rho=0,24$ et $0,57$ respectivement. Tous $p<0,01$).

En analyse de corrélation multiple, on constatait une importante variation inter-individuelle de EAmplitude. Une fois celle-ci prise en compte, une corrélation forte était retrouvée entre les valeurs de ShEn et CAE et d'EAmplitude (VD : $r=0,80$ et $0,79$ et VG : $r=0,90$ et $0,90$ respectivement.

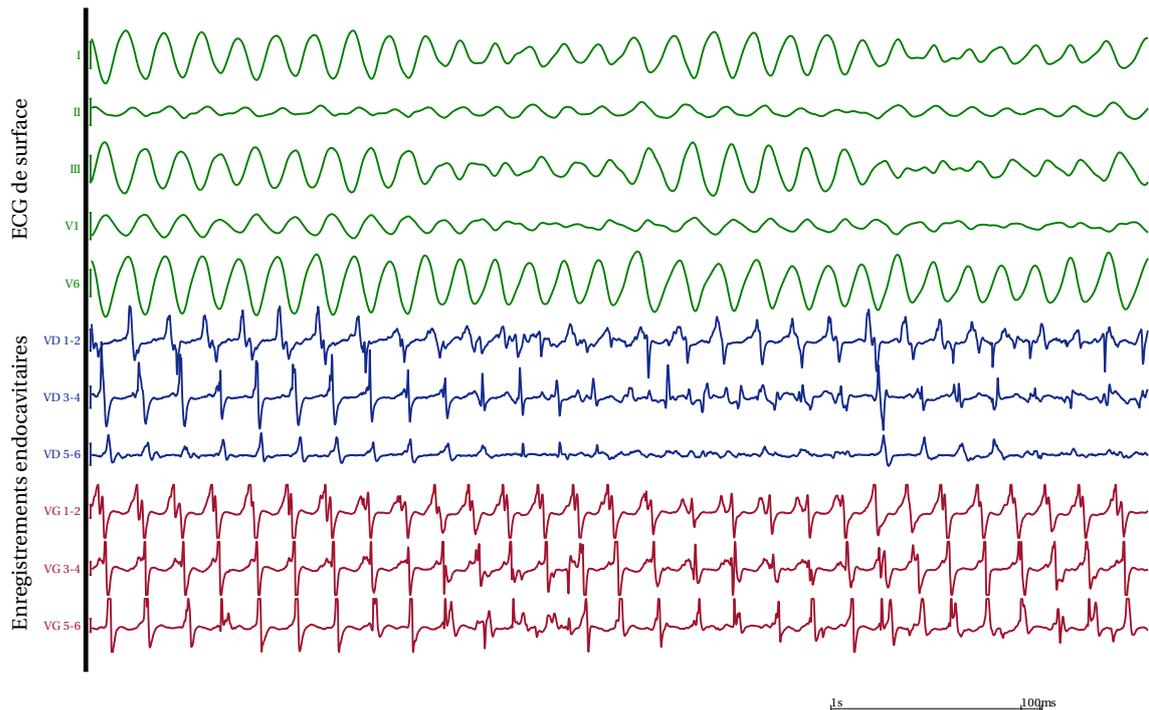


FIGURE 1.8 – Amplitude de surface et complexité endocardique. Exemple d'une FV débutante chez un patient porteur d'un syndrome de Brugada et induit par deux extrastimuli. Les EGMs du VD deviennent plus chaotiques au tiers de l'épisode environ. Cette transition se traduit par une chute de l'amplitude de fibrillation en V_1 sur l'ECG de surface. L'activité VG reste organisée et régulière, ce qui se traduit par une amplitude élevée en V_6 . La topographie du bas voltage ECG permet de localiser le ventricule le plus chaotique. VD : ventricule droit; VG : ventricule gauche.

Tous $p < 0,01$). Cette corrélation indique que les variations individuelles d'EAmplitude traduisent un changement du niveau de fragmentation dans la cavité en regard des électrodes de recueil.

Un exemple de lien entre activité endocardique fragmentée et faible voltage ECG est présenté à la figure 1.8.

1.4.4 Discussion et Interprétation

Il existe donc un lien marqué entre signaux endocavitaires et ECG pendant la fibrillation ventriculaire. Les fréquences dominantes sont semblables. Une activité endocardique fragmentée et complexe se traduit par une chute de l'amplitude de l'ECG.

Fréquences dominantes

Différents travaux ont montré que des gradients de fréquence enregistrés pendant une fibrillation atriale pouvaient être mis en évidence de manière non-invasive à partir d'enregistrements de surface de haute densité (BPSM) [22], [50]. Cette identification non-invasive permet de donner une idée des régions les plus actives. Il a récemment été suggéré qu'un ECG

de surface standard permettrait une analyse identique en FV [51]. Notre étude ne retrouve pas de lien entre les gradients de fréquence endocavitaire et les gradients de fréquence mesurés sur l'ECG de surface.

Cette absence de corrélation peut sembler paradoxale alors que la corrélation est très forte entre les DF endocavitaires et celles mesurées sur les précordiales en regard des cavités étudiées.

Ce résultat peut s'expliquer par :

- Les gradients existants au niveau myocardique et enregistrés sur nos signaux endocardiques ne parviennent possiblement pas jusqu'à la surface du torse (pour être enregistrés par ECG). Il a en effet été montré sur des simulations numériques que le torse avait un effet de *filtrage passe-bas* sur les signaux de fibrillation [23], gênant ainsi l'enregistrement de zones de haute fréquence.

- Les gradients importants de DF identifiés dans les oreillettes sont moins présents dans les ventricules. Le gradient moyen de DF (en valeur absolue) sur notre jeu de données était de 0,6 Hz. Cette valeur est jusqu'à 10 fois moindre que celle décrite dans différents travaux sur les oreillettes [24], [52].

L'explication physiologique à cette différence provient du fait que les ventricules constituent une masse contractile dont la continuité électrique est forte. Les connexions entre les différentes portions tissulaires des oreillettes (par exemple les connexions inter-atriales) sont plus focales [53].

- Il est également possible que la densité spatiale de mesures soit insuffisante pour mettre en évidence les gradients de fréquence recherchés.

Certains auteurs ayant mis en évidence de tels gradients utilisaient des méthodes de mesure haute densité, qui leur permet de couvrir des zones plus larges avec plus de précision [54]–[56]. Ce problème de densité de mesure s'applique à nos enregistrements endocavitaires et nos enregistrements de surface.

Index de régularité

La corrélation entre les valeurs de RI mesurées en surface et en endocardique était modérée, et il existait une différence systématique entre ces deux mesures.

Comme évoqué ci-dessus, les effets filtrants du torse sur le potentiel électrique ont comme effet de détruire la complexité des signaux enregistrés [23] et donc de diminuer le RI mesuré en surface par rapport à celui mesuré en endocardique.

Cette différence peut également s'expliquer par une chaîne de traitement du signal totalement différente pour les RIs endocardiques et de surface.

Les RIs obtenus à partir de l'ECG de surface sont calculés directement à partir de l'onde de fibrillation, et donne donc une idée de la proximité du signal à une onde parfaitement périodique.

Les RIs provenant des signaux bipolaires dépendent non seulement de la régularité du signal, mais également de la fréquence dominante et de la morphologie des signaux enregistrés [57]. Pour cette raison, cette mesure est considérée comme un mauvais marqueur de l'organisation endocavitaire.

Dans notre étude, les RI endocardiques étaient peu corrélés à la cardiopathie ou au mode d'induction par rapport aux autres marqueurs étudiés.

Fragmentation et entropie

Nous avons utilisé deux marqueurs différents pour décrire l'organisation et la complexité des séquences d'activation endocavitaire.

L'augmentation de la fragmentation reflétée par l'un ou l'autre de ces marqueurs produisait une baisse de l'amplitude du voltage de surface, évolution attendue lorsque l'activité devient plus chaotique.

En effet, une activité endocardique plus fractionnée et désorganisée est souvent la conséquence de collisions entre différents fronts d'ondes, d'une fragmentation d'un front d'onde ou alors d'une propagation hétérogène [58], [59]. Ces différentes situations sont directement liées au nombre de front d'onde et aux propriétés électrophysiologiques dynamiques du myocarde étudié. Ces différents facteurs et mécanismes contribuent à créer une situation d'asynchronisme macroscopique, avec un découplage entre différentes zones du myocarde, dont l'activité électrique s'annule avant d'atteindre la surface du torse.

On constate également une grande variabilité inter-individuelle dans l'amplitude des ondes fibrillatoires, comme en atteste la meilleure performance de notre modèle par régression linéaire multiple. Cette variabilité est probablement expliquée par des différences liées au morphotype du patient, à sa pathologie cardiaque et à l'épisode de fibrillation lui-même. Cette performance accrue indique qu'une baisse de l'amplitude au cours d'un même épisode est davantage prédictive d'une évolution vers une fibrillation plus complexe qu'une valeur absolue de ces marqueurs.

1.5 Déterminants cliniques des signaux en fibrillation ventriculaire

SUBSTRATE AND TRIGGER DETERMINANTS OF THE ELECTRICAL CHARACTERISTICS OF EARLY HUMAN VENTRICULAR FIBRILLATION
Josselin Duchateau, Mélèze Hocini, Arnaud Denis, Grégoire Massoulié,
Thomas Pambrun, Nicolas Derval, Frédéric Sacher, Pierre Jaïs, Michel Haissaguerre,
Rémi Dubois
HRS Annual Sessions, 2017

CLINICAL DETERMINANTS OF EARLY VENTRICULAR FIBRILLATION CHARACTERISTICS
Josselin Duchateau, Mélèze Hocini, Arnaud Denis, Frédéric Sacher, Nicolas Derval,
Thomas Pambrun, Pierre Jaïs, Pierre Bordachar, Rémi Dubois, Michel Haissaguerre
Submitted to Heart Rhythm, 2018 – Annexe ??

1.5.1 Rationnel et objectifs

La fibrillation ventriculaire correspond à une entité hétérogène dans sa présentation électrocardiographique. Cette diversité phénotypique reflète probablement une diversité de mécanismes physiopathologiques causaux. Les déterminants cliniques de cette hétérogénéité

phénotypique sont peu décrits, notamment en raison de la nature létale de la FV.

L'objectif de ce travail était de relier les caractéristiques des signaux ECG et endocavitaires en FV aux caractéristiques cliniques des patients qui en sont victimes.

1.5.2 Méthodes

Soixante-trois épisodes de fibrillation ventriculaire ont été enregistrés chez 36 patients ayant comme antécédent au moins un épisode de FV spontanée documentée. Les épisodes étaient spontanés ou provoqués par un protocole de stimulation ventriculaire. Leur durée moyenne était de 18 ± 7 secondes. Pour chaque épisode, des tracés ECG 12 dérivations, endocavitaires ventriculaire droit et ventriculaire gauche étaient enregistrés.

Différents marqueurs étaient calculés sur les signaux acquis (voir méthodologie détaillée section 1.3). Sur l'ECG de surface :

- La fréquence dominante (DF)
- L'indice de régularité (RI)
- La phase à la fréquence partagée [51]

Ces marqueurs (en dehors de la phase) étaient calculés sur les dérivations droites (V_1 et V_2), et les dérivations gauches (V_5 et V_6), permettant de calculer également un gradient entre ces deux zones pour chaque couple de marqueurs.

À partir des signaux endocardiens bipolaires étaient calculés les marqueurs suivants :

- La fréquence dominante (DF)
- L'indice de régularité (RI)
- L'entropie de Shannon (ShEn)
- Le pourcentage d'activité continue (%CEA)

Les différents marqueurs étaient calculés sur des segments de deux secondes, puis la valeur moyenne par épisode était calculée et comparée aux caractéristiques cliniques.

Les caractéristiques cliniques d'intérêt étaient la nature de la cardiopathie, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le mode et le site d'induction de la FV pour les arythmies induites, les paramètres ECG de repos.

1.5.3 Résultats

Les 4 marqueurs étudiés étaient corrélés au substrat sous-jacent. Les patients porteurs d'une cardiopathie structurale avaient une arythmie plus lente et plus organisée (DF : $5,2 \pm 0,6$ contre $6,2 \pm 1,2$ Hz; %CEA : 35 ± 4 contre 40 ± 7 ; tous $p \leq 0,01$). Les patients avec une cardiopathie non-structurale présentaient un phénotype hétérogène, avec une diversité marquée des distributions de fréquence dominante. Dans ce groupe, les FV les plus lentes étaient enregistrées chez les patients porteurs d'un syndrome du QT long ($5,1 \pm 0,2$ Hz), et les plus rapides chez les patients avec un syndrome du QT court ($9,8 \pm 0,2$ Hz).

La prise de médicaments antiarythmiques avait également un impact sur l'arythmie, avec un ralentissement des fréquences et une fragmentation moins importante.

La DF ECG était inversement corrélée aux paramètres ECG de base : la durée du QRS ($r=0,40$; $p<0,01$) et surtout l'intervalle QT corrigé ($r=0,65$; $p<0,01$). Chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, elle était inversement corrélée à la FEVG ($\rho=0,95$; $p<0,01$).

Le mode et le site d'induction avaient également un impact important sur les caractéristiques de la FV. Une induction agressive produisait une arythmie plus rapide et plus désorganisée. Une induction VD produisait un retard de phase ECG de la droite vers la gauche, absent lors des inductions VG.

1.5.4 Discussion et Conclusions

La fibrillation ventriculaire est une entité hétérogène. Ses caractéristiques électriques sont corrélées à la nature de la cardiopathie sous-jacente mais également au mode et site d'induction. Les anomalies de dépolarisation et de repolarisation ont un impact important sur ce phénotype. Cette hétérogénéité est vraisemblablement le reflet d'une diversité de mécanismes causaux.

En plus de démontrer l'impact de ces différents facteurs sur les caractéristiques électrique de la FV, cette étude nous interroge sur la pertinence de l'étude des mécanismes de FV spontanée par l'induction. Cette pertinence est déjà remise en cause par d'autres constats cliniques comme celui du faible intérêt des stimulations ventriculaires programmées pour la prédiction de la mort subite chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada [60].

La principale limite de cette étude est la résolution spatiale de nos enregistrements. Nos enregistrements ECG et endocavitaires ne permettaient pas une analyse fine de l'ensemble du myocarde ventriculaire, rendant toute analyse physiopathologique impossible. Cette limite pourrait être dépassée par le recours à des techniques proposant une meilleure résolution spatiale, comme la cartographie non-invasive [26].

Chapitre 2

Techniques de cartographie non-invasive

LA PRINCIPALE LIMITE théorique de l'ECG est sa résolution spatiale : il est difficile avec ce seul outil de localiser précisément une anomalie visualisée, et de la même manière il est difficile de visualiser des anomalies de petite taille.

La cartographie non-invasive a été développée pour tenter de dépasser cette limite, tout en conservant certains des avantages de l'ECG :

- Son caractère non-invasif
- Une visualisation large (*panoramique*) de l'activité électrique cardiaque
- Une analyse instantanée et donc battement par battement.

Différentes techniques concurrentes ont été développées avec cet objectif, toutes reposant le sur une connaissance des lois physiques reliant l'activité électrique cardiaque au signal ECG enregistré.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la cartographie non-invasive d'activation du ventricule par la méthode ECGi (voir ci-après). Après une présentation de la technique, nous comparons les cartes non-invasives à des cartes de référence obtenues de manière invasive en clinique. Nous proposons enfin plusieurs innovations méthodologiques afin d'améliorer le calcul de ces cartes.

2.1 Imagerie ECG (ECGi) : technique, validation, utilisation

2.1.1 Problème direct

Comme suggéré à la section 1.1.2, l'activité électrique cardiaque peut être résumée à une distribution de potentiels à la surface de son épicarde. C'est cette constatation qui est à la base de l'ECGi. En situation idéalisée, le potentiel mesuré en V_1 tel que sur la figure 2.1 peut alors s'écrire :

$$V_1 = \frac{E_1}{4\pi\sigma r_1} + \frac{E_2}{4\pi\sigma r_2} + \frac{E_3}{4\pi\sigma r_3} + \dots \quad V_1 = \sum_{i=1}^n \frac{E_i}{4\pi\sigma r_i} \quad (2.1)$$

Avec n le nombre de sources (fixé de manière arbitraire) sur l'endocarde. Cette même équation peut s'écrire pour chacune des électrodes à la surface de la peau pour lesquelles une mesure de potentiel est disponible [61]. On peut ré-exprimer ce système d'équations linéaires sous forme matricielle :

$$\Phi_B = A\Phi_H \quad (2.2)$$

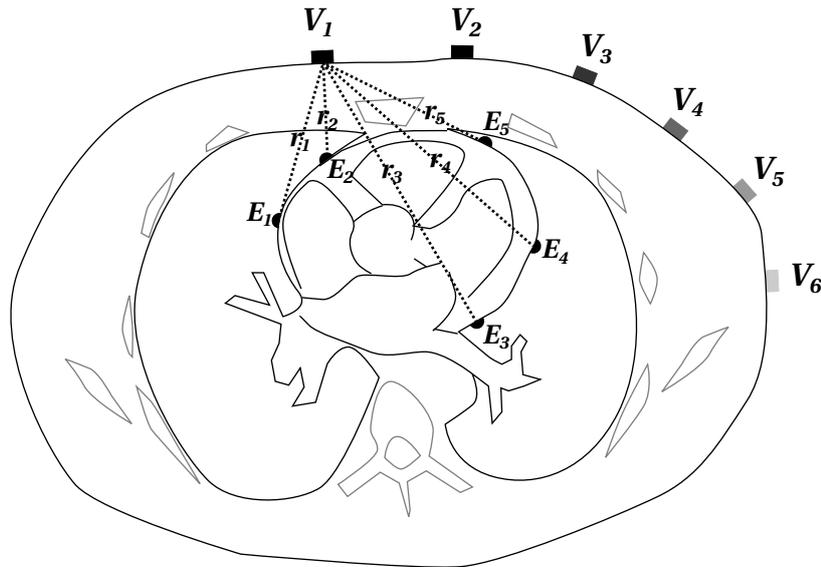


FIGURE 2.1 – Relation entre potentiel épicaudique et potentiel de surface. En faisant certaines hypothèses, le potentiel enregistré en V_1 est égal à la somme des potentiels épicaudiques ($E_1 \dots E_5$) pondérés par l'inverse de la distance qui les sépare de l'électrode de mesure.

Avec Φ_B les potentiels à la surface du corps ($V_1 \dots V_n$) et Φ_H les potentiels épicaudiques ($E_1 \dots E_n$).

Il existe donc une relation simple qui permet de calculer les potentiels de surface à partir d'une distribution de potentiels épicaudiques. Cette relation est appelée *problème direct* de l'ECG.

2.1.2 Différentes formulations du problème direct

La présentation mathématiques ci-dessus correspond en fait à une *formulation* simplifiée. Elle se base sur plusieurs hypothèses de nature physique :

- Il n'y a pas d'*effet de bords*, c'est à dire que les effets de l'air autour du corps sont négligeables. On peut prendre en compte ces effets de bords avec une méthode de résolution type éléments finis, éléments frontières, ou avec la méthode des solutions fondamentales.
- Le torse est un conducteur *homogène*, c'est à dire que le sang, les poumons, la graisse et les muscles conduisent tous de la même manière. Une segmentation de ces différents organes et leur intégration dans le modèle permettrait de prendre en compte cet aspect.
- L'activité cardiaque est considérée comme un processus *quasi-statique*, c'est à dire que les effets inductifs sont négligés.

Chacune de ces hypothèses permet de simplifier la formulation mathématique du problème (et donc sa résolution). La contre-partie étant une perte de précision par rapport à la réalité [62].

De surcroît, la formulation présentée à l'équation 2.1 exprime le lien entre le signal ECG et la distribution de potentiel épicaudiques (formulation dite *en potentiel*). Bien qu'exacte d'un point de vue physique, cette distribution n'a pas directement de sens en clinique.

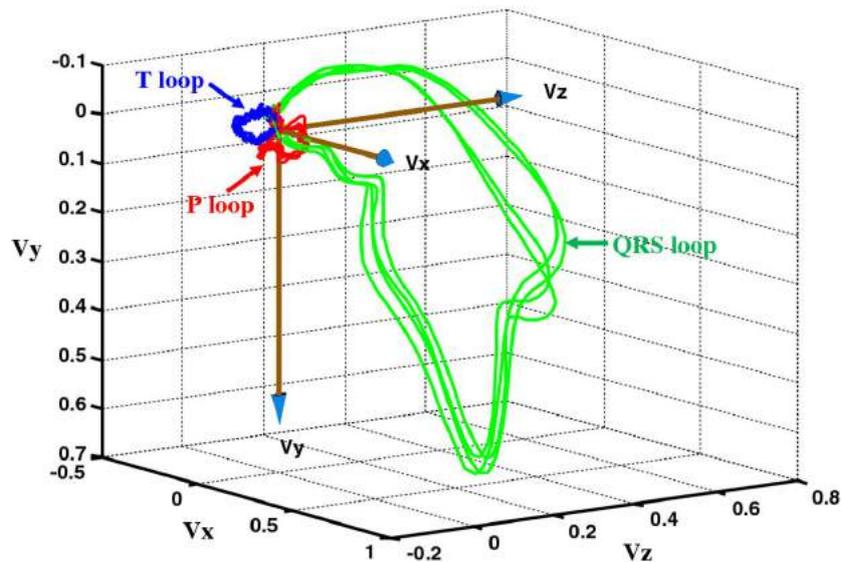


FIGURE 2.2 – Vectocardiographie. Le signal ECG enregistré à la surface de la peau est résumé à celui d'un dipôle spatialement fixe. Cette simplification permet une représentation sous forme d'un vecteur dont l'orientation et l'amplitude varie avec le temps. *Extrait de [21]*

Une solution alternative consiste à modéliser le fonctionnement électrique du cœur. Nous avons vu en introduction que l'ECG peut être résumé de manière relativement satisfaisante par un dipôle spatialement fixe et de direction et moment dipolaire variable dans le temps. Cette approche est appelée vectocardiographie (figure 2.2).

Le modèle vectocardiographique est rudimentaire, mais permet néanmoins d'extraire des informations intéressantes concernant le fonctionnement cardiaque : l'axe principal du cœur, l'axe de l'onde T, les composantes *non-dipolaires* des ondes T [21], etc.

Cependant, cette approche n'est pas intéressante pour répondre au cahier des charges de la cartographie non-invasive, qui cherche essentiellement à améliorer la résolution spatiale de l'ECG. D'autres approches ont été proposées permettant de modéliser l'activité électrique cardiaque à différents niveaux :

- Une formulation par rapport au potentiel transmembranaire myocardique dont la forme est laissée relativement libre, avec une stratégie d'optimisation de sa forme [63]–[67].
- Une formulation sur un modèle canalaire basique avec optimisation des paramètres [68].

Ces deux approches se basent de manière implicite ou explicite sur des hypothèses supplémentaires de nature électrophysiologique :

- Le cœur se comporte comme un modèle *bidomaine*, c'est à dire que les milieux intra- et extra-cellulaires sont considérés comme des continus anisotropes (les cellules individuelles ne sont pas modélisées) [69].
- Le potentiel d'action cardiaque a une *forme connue*, avec des contraintes variables (soit un modèle, soit une forme).

Une limite importante de ces approches est que ces hypothèses ne sont parfois pas vérifiées en pratique. L'exemple le plus évident est celui d'une arythmie fibrillatoire, au cours de laquelle la forme du potentiel d'action sera différente de celle d'un rythme sinusal.

	ECGi	Exemples d'alternatives
Modèle de source	Potentiels épicaudiques	Potentiels endo & épicaudiques Potentiel transmembranaire Paramètres d'un modèle ionique
Modèle de conducteur	Torse Homogène	Conducteur infini Torse hétérogène
Méthode de résolution	Méthode des Solutions Fondamentales	Méthode des éléments frontières Méthode des éléments finis
Méthode de Régularisation	Tikhonov ordre 1 sur norme L_2	Tikhonov sur laplacien surfacique Régularisation spatio-temporelle
Calcul du paramètre de Régularisation	CRESO	L-curve

TABLE 2.1 – Choix méthodologiques de l'ECGi dans la résolution du problème inverse de l'ECG.

2.1.3 Problème inverse, régularisation

La méthodologie à la base de l'ECGi est celle du chemin inverse. Dans la formulation en potentiel, cela correspond à passer du signal ECG aux potentiels épicaudiques. Ce calcul appartient à un ensemble de problèmes mathématiques de l'on appelle *problèmes inverses*. Alors que le problème direct est un problème simple, dont la solution est peu sensible au bruit, le problème inverse est mathématiquement plus complexe [70].

Ce problème n'est en effet pas *bien posé* [71], ce qui signifie que sa solution n'est pas unique, et que sa résolution sera très sensible au bruit. D'un point de vue mathématique, la matrice A du système 2.2 n'est pas inversible.

Il est donc nécessaire d'ajouter des contraintes supplémentaires au problème pour en déterminer une solution. La contrainte la plus classiquement utilisée est celle de Tikhonov. Elle remplace une minimisation aux moindres carrés classique ($\|A\Phi_H - \Phi_B\|^2 = 0$) par :

$$\|A\Phi_H - \Phi_B\|^2 + \|\Gamma\Phi_H\|^2 = 0 \quad (2.3)$$

Avec Γ la matrice de Tikhonov, qui permet de contraindre la solution.

En ECGi on applique habituellement une contrainte équilibrée sur la norme L_2 de la solution fondamentale, ce qui revient à $\Gamma = \lambda I$ avec λ un scalaire appelé *paramètre de régularisation* et I la matrice identité. Expliqué de manière intuitive, on cherche un compromis entre une solution qui produira les signaux enregistrés et une solution avec une amplitude faible (proche de 0). De cette manière, les solutions extrêmes (fluctuations rapides de potentiels de haute amplitude) sont évitées. Une des conséquences de cette méthode est un *lissage* de la solution, avec une destruction de ses composantes haute fréquence.

Le paramètre de régularisation λ décrit l'équilibre entre le lissage de la solution et sa proximité avec les données mesurées. On peut le calculer de manière automatique, avec différentes méthodes. La méthode utilisée pour l'ECGi est le *Composite Residual and Smoothing Operator* (CRESO) [72].

Les principaux choix méthodologiques de résolution du problème inverse qui sous-tendent l'imagerie électrocardiographique (ECGi) et leurs alternatives sont présentés dans le tableau 2.1.

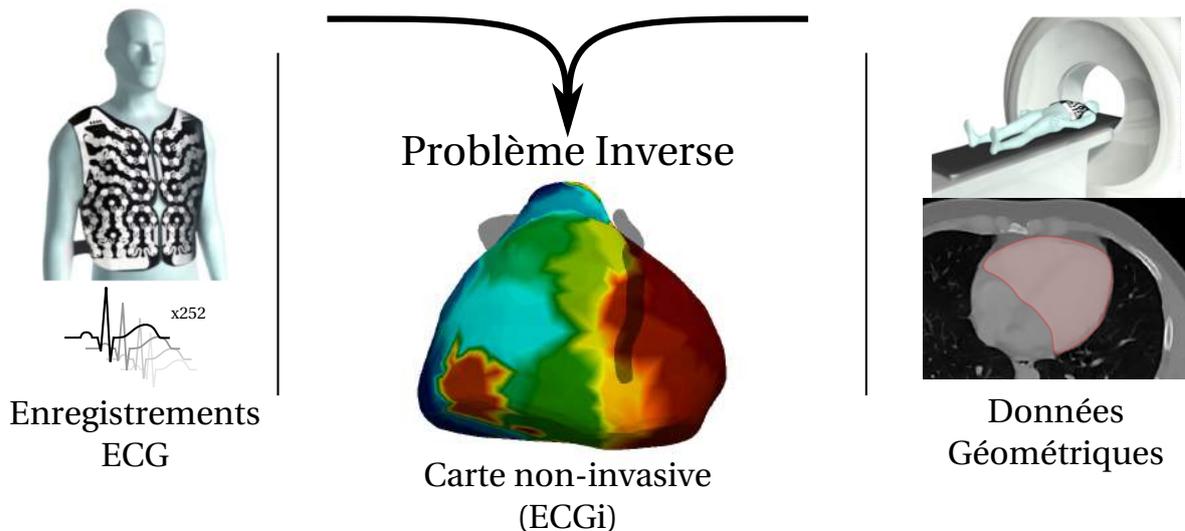


FIGURE 2.3 – Méthodologie ECGi. L'ECG de surface haute densité est combiné aux informations géométriques extraites du scanner pour obtenir une reconstruction non-invasive des potentiels épicaudiques.

2.1.4 Mise en œuvre pratique

La reconstruction de potentiels épicaudiques de manière non-invasive nécessite les données suivantes (figure 2.3) :

- Des données ECG de surface ($V_1 \dots V_n$). Les 12 dérivations standard ne suffisent pas à l'obtention d'une solution satisfaisante. Un enregistrement *haute densité* est nécessaire. Différents systèmes dédiés ont été développés et commercialisés.
- Les informations géométriques propres à l'anatomie de chaque patient ($r_1 \dots r_n$). Afin d'acquérir cette géométrie, il faut faire une imagerie permettant d'individualiser la surface épicaudique en 3D mais également de localiser chacune des électrodes. L'imagerie de choix est le scanner ou l'IRM. Une phase de *segmentation*, permet de découper les images pour en extraire la surface d'intérêt (l'épicaudique) et les électrodes.

2.1.5 Études de validation pré-cliniques

De nombreuses études ont comparé directement les données ECGi avec des mesures invasives épicaudiques *ex vivo*.

Dans une série de publications, l'équipe de Y. Rudy [73]–[76] ont comparé les potentiels reconstruits par ECGi et les cartes qui en découlent à des mesures invasives.

Leur méthodologie consistait en l'extraction d'un cœur de chien perfusé par une installation de type Langendorff et placé dans un réceptacle en forme de torse humain rempli de solution conductrice. À la surface de ce réservoir se trouvaient plus de 300 électrodes qui permettaient l'enregistrement des potentiels électriques à partir desquels était faite la reconstruction. (figure 2.4) Les potentiels reconstruits ont été comparés à des potentiels de référence obtenus par des mesures directes à l'aide de tiges rigides positionnées à proximité de l'épicaudique.

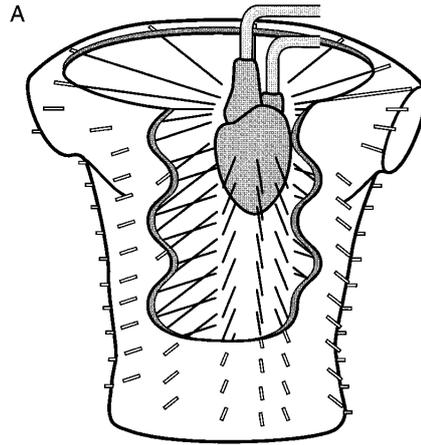


FIGURE 2.4 – Cœur isolé-perfusé (Langendorff) utilisé pour la validation pré-clinique de l'ECGi. On constate que la géométrie est parfaitement rigide et immobile (des électrodes au bout de tiges sont utilisées pour le recueil des potentiels "épicaudiques"), et le torse homogène. Les distances sont également moindres que sur un torse adulte (le torse a été moulé sur celui d'un enfant de 10 ans). *Extrait de [74].*

Leurs résultats dans des situations physiologiques et pathologiques simulées étaient excellents, avec des potentiels épicaudiques enregistrés et reconstruits très proches (coefficients de corrélation moyens à plus de 0,90 sur cœur sain [73] – plus de 0,85 sur cœur pathologique [75]), et une bonne concordance entre les cartes d'activation et de voltage.

2.1.6 Principales utilisations cliniques

Les résultats encourageant des études pré-cliniques contrastent avec la quasi-absence de données de validation dans un contexte clinique. Cependant, en raison de sa nature non-invasive, panoramique et temps réelle, la technique ECGi a rapidement été appliquée à différentes problématiques cliniques.

Études physiopathologiques descriptives à l'état stable

Sujets sains – Les premières utilisations chez l'homme de l'ECGi se sont focalisées sur l'imagerie de la séquence d'activation chez des sujets sains, dans des conditions physiologiques [77].

Canalopathies – L'utilisation de l'ECGi a ensuite été étendue à de nombreuses pathologies dont la physiopathologie est imparfaitement comprise. Des études descriptives ont notamment été menées sur les patients porteurs d'un SYNDROME DE BRUGADA [78]. Les auteurs décrivaient des anomalies de conduction et de repolarisation dans la chambre de chasse du ventricule droit chez ces patients. Ils insistaient notamment sur les phénomènes de lignes de bloc de conduction et de fort gradient de repolarisation au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit.

Une étude similaire a été réalisée sur les patients porteurs d'un SYNDROME DU QT LONG congénital [79]. Dans cette population, outre un allongement des temps de repolarisation, les auteurs décrivaient des zones de fort gradient de repolarisation chez les patients porteurs d'un syndrome du QT long.

Deux patients porteurs d'un SYNDROME DE REPOLARISATION PRÉCOCE ont également bénéficié d'une cartographie non-invasive [80]. Comme pour les patients porteurs d'un QT long ou d'un syndrome de Brugada, de forts gradients de repolarisation ont été identifiés chez ces patients.

Troubles de conduction ventriculaires et cardiopathies structurales – Très précocement, l'ECGi a été utilisé pour décrire les anomalies de substrat électrique de manière non-invasive. Les études initiales s'intéressaient principalement aux CARDIOPATHIES ISCHÉMIQUES [81], [82], en se focalisant sur les anomalies d'amplitude de voltage et les potentiels fragmentés.

D'autres auteurs se sont intéressés aux TROUBLES DE CONDUCTION INTRA-VENTRICULAIRES [83]–[87], proposant une description plus fine de la séquence d'activation ventriculaire. Ils constataient des lignes de bloc importantes, non-décrites avec des méthodes invasives sur des populations similaires [88]. Une de ces études suggérait que l'ECGi pourrait être utilisé pour prédire la réponse à la resynchronisation cardiaque [89].

Plus récemment, une étude descriptive a été menée chez des patients porteurs de DYSPLASIE ARYTHMOGÈNE DU VENTRICULE DROIT (DAVD) [90]. Cette étude retrouvait des temps de conduction et de repolarisation prolongés chez les patients porteurs d'une DAVD, des zones de potentiels fragmentés, mais également des zones de primo-dépolarisation épicaudique (*breakthrough*) anormales.

AU TOTAL, on constate que malgré la variabilité des situations cliniques étudiées avec l'ECGi, les anomalies cliniques nouvelles retrouvées par cette méthode étaient similaires :

- Des zones de bloc de conduction ou de fort gradient de repolarisation
- Une activation épicaudique avec des zones de sortie (*breakthrough*) inattendues

Pour certaines de ces constatations, il existait des discordances avec des études invasives plus anciennes, notamment sur la présence de ces lignes de bloc de conduction [88], [91].

Études descriptives d'arythmies

Arythmies atriales – Différentes études se sont intéressées au diagnostic des tachycardies atriales avec cette méthodologie [92], [93]. Plusieurs stratégies d'optimisation du traitement de signal pour cette tâche ont également été proposées [9], [14].

Arythmies ventriculaires – Plusieurs études descriptives se sont intéressées aux arythmies ventriculaires. Wang et al. ont utilisé la cartographie ECGi pour décrire l'initiation et les premiers battements d'épisodes de tachycardie ventriculaire [94]. La technique a également été utilisée pour localiser des extrasystoles ventriculaires avec une bonne efficacité [95].

Plus récemment, notre équipe a utilisé cette technique pour décrire la dynamique des fibrillations ventriculaires [26] et le lien entre cette arythmie et des altérations structurales à *minima*.

Études interventionnelles

Prise en charge de la FA – La technique ECGi a été utilisée pour guider l’ablation de FA persistante [96]. Dans cette étude, l’utilisation de cette technique permettait un arrêt de la FA per-ablation pour une durée de radiofréquence plus courte qu’avec la stratégie utilisée dans le groupe contrôle. L’efficacité à un an de cette stratégie était similaire à la stratégie contrôle.

Ablation non-invasive de TV – Plus récemment, l’ECGi a été utilisé pour l’ablation non-invasive des tachycardies ventriculaires par radiothérapie [97]. La manière dont les auteurs utilisent l’ECGi pour guider l’ablation n’était pas claire dans cette étude, et il semble que ce soit surtout les données d’imagerie structurale et fonctionnelle qui aient été utilisées pour orienter la radio-ablation.

2.2 Évaluation de la cartographie d’activation non-invasive par ECGi

Cette section se focalise sur l’évaluation de la technique ECGi. Nous comparons dans un premier temps la méthode ECGi à d’autres méthodes concurrentes de résolution en potentiel. Dans un second temps, la technique ECGi est évaluée dans un contexte clinique, comparée à des données de cartographie invasive.

2.2.1 Évaluation des méthodes de résolution et de régularisation

Objectifs et Méthodes

Ce travail préliminaire a eu comme objectif de comparer différentes méthodes de résolution et de régularisation de la formulation en potentiel du problème inverse. Pour cela, nous avons comparé 7 méthodes de résolution différentes :

- Une résolution MFS avec :
 - Régularisation sur la norme L_2 de la solution
 - Régularisation avec un lissage temporel de la solution par interpolation linéaire
 - Régularisation avec un lissage temporel de la solution par interpolation quadratique
- Une résolution par méthode des éléments frontières (BEM) avec :
 - Régularisation sur la norme L_2 de la solution
 - Régularisation avec un lissage temporel de la solution par interpolation linéaire
 - Régularisation avec un lissage temporel de la solution par interpolation quadratique
 - Régularisation sur la norme L_2 du laplacien surfacique du potentiel épicaudique

L’objectif était de comparer la qualité des reconstructions avec ces différentes méthodes. Notre évaluation était faite sur 2 paramètres différents :

- L’erreur absolue moyenne entre potentiels reconstruits et référence
- L’erreur absolue moyenne entre temps d’activation reconstruits et référence. Ces temps d’activation étaient déterminés par la méthode du $-dV/dT$ maximal.

La régularisation était systématiquement réalisée avec une méthode de Tikhonov, en explorant l’ensemble des paramètres de régularisation possibles, ce qui permet de s’affranchir d’une méthodologie de choix du paramètre de régularisation.

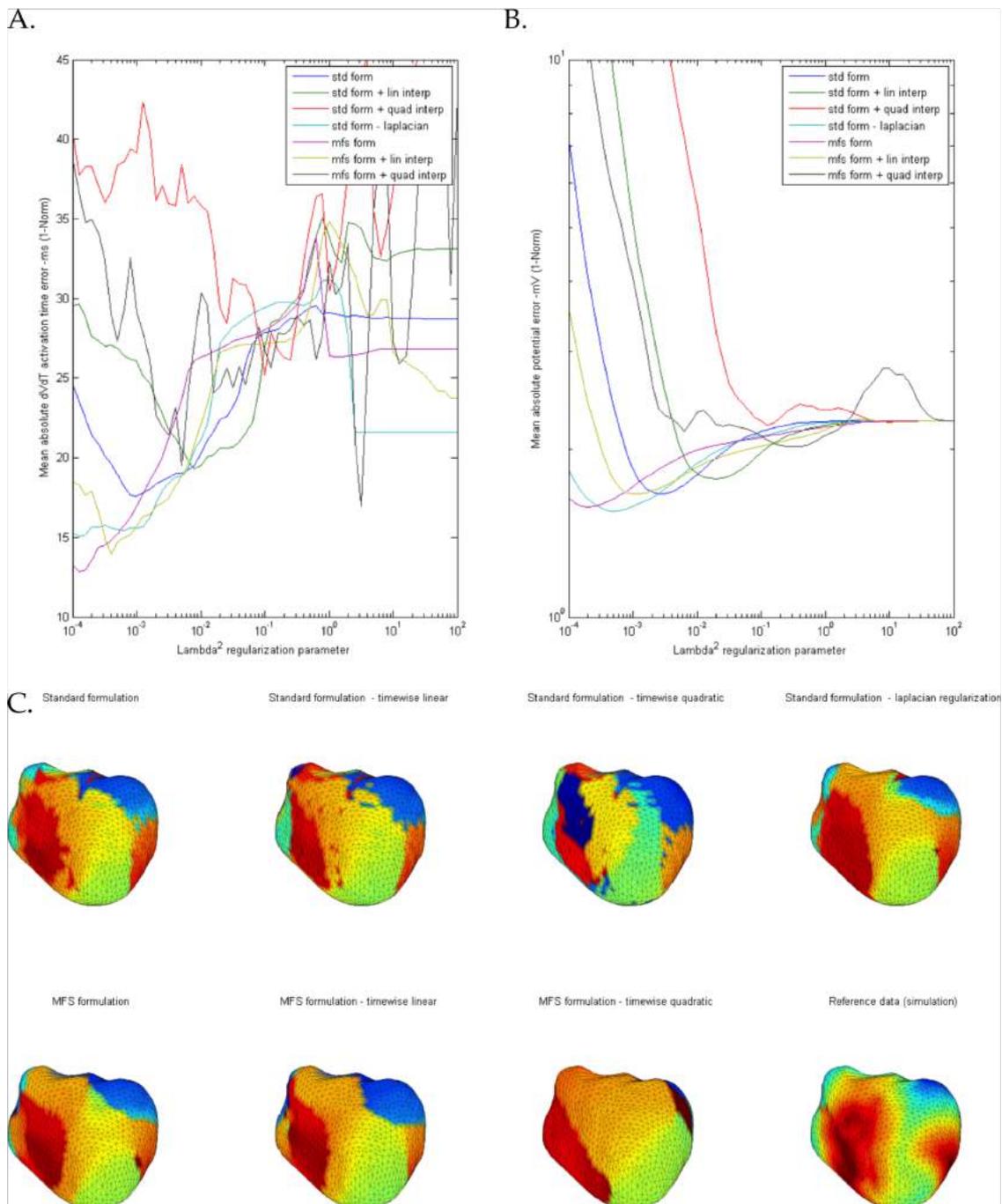


FIGURE 2.5 – Évaluation des différentes méthodologies de résolution du problème inverse sur modèle *in-silico*. A.) Erreur en potentiel en fonction de la méthodologie et du paramètre de régularisation λ^2 . B.) Erreur en temps d'activation en fonction de la méthodologie et du paramètre de régularisation λ^2 . C.) Cartes d'activation obtenues au meilleur paramètre de régularisation pour chaque méthodologie et carte de référence.

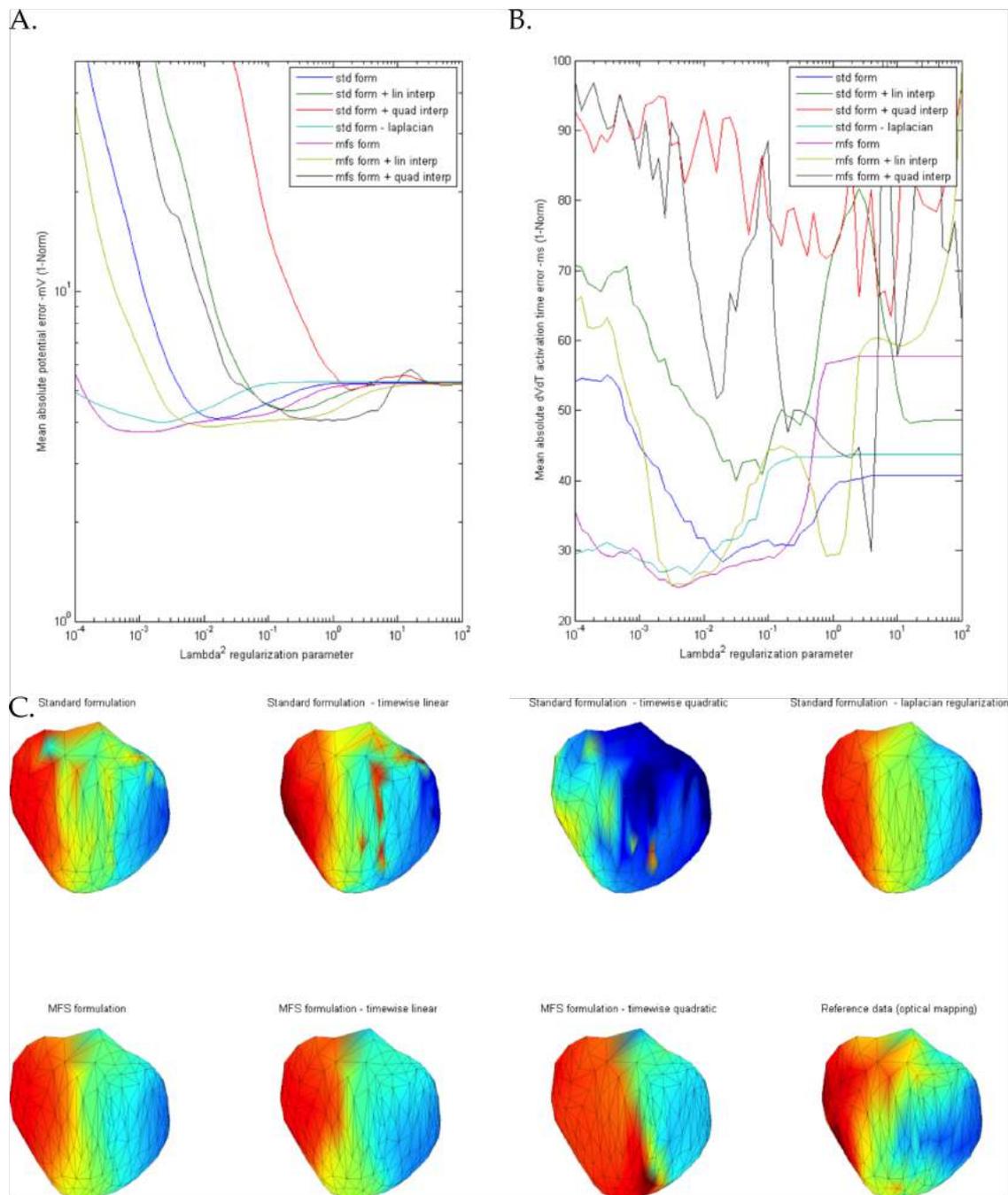


FIGURE 2.6 – Évaluation des différentes méthodologies de résolution du problème inverse sur modèle porcin *in-vivo*. A.) Erreur en potentiel en fonction de la méthodologie et du paramètre de régularisation λ^2 . B.) Erreur en temps d'activation en fonction de la méthodologie et du paramètre de régularisation λ^2 . C.) Cartes d'activation obtenues au meilleur paramètre de régularisation pour chaque méthodologie et carte de référence.

Nous avons travaillé sur deux jeux de données différents :

1. Un modèle *in-silico* [69] basé sur une simulation monodomaine dans un torse hétérogène et une propagation par la méthode des éléments finis.
2. Un modèle expérimental porcin *in-vivo* [62] avec recueil de potentiels épicaudiques par une chaussette d'électrodes et enregistrements cutanés simultanés.

Résultats et Conclusion

Les principaux résultats sont présentés dans les figures 2.5 et 2.6. Comme en attestent les vallées des différents graphes, les méthodes les plus précises étaient la méthode MFS avec une régularisation "standard" et la méthode BEM avec une régularisation sur le laplacien surfacique du potentiel épicaudique. Ces deux propositions ont comme point commun de produire un lissage spatial plus marqué que les autres solutions, ce qui évite les changements abrupts de potentiel dans l'espace. Ces méthodes sont également moins sensibles au paramètre de régularisation choisi, (fond de vallée plus large).

Ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres études [98].

En conclusion, la méthode MFS utilisée dans l'ECGi est une des méthodes les plus efficaces pour la résolution de la formulation en potentiel épicaudique du problème inverse de l'ECG.

2.2.2 Performance et limites en pratique clinique

PERFORMANCE AND LIMITATIONS OF NON-INVASIVE ACTIVATION MAPPING
Josselin Duchateau, Frédéric Sacher, Thomas Pambrun, Nicolas Derval, Judit Chamorro-Servent, Arnaud Denis, Sylvain Ploux, Méléze Hocini, Pierre Jaïs, Olivier Bernus, Michel Haissaguerre, Rémi Dubois
Heart Rhythm, 2018 [2] – Annexe ??

Introduction

Sur les 10 dernières années, la cartographie d'activation non-invasive ECGi a été utilisée en clinique dans diverses situations rythmiques. Son utilité a été décrite pour guider l'ablation par radiofréquence de la FA, l'ablation par radiothérapie des TV ischémiques, mais aussi pour prédire la réponse à la resynchronisation cardiaque chez des patients candidats.

De manière plus descriptive, elle a également été utilisée pour analyser le substrat arythmogène de diverses pathologies imparfaitement comprises : syndrome de Brugada, DAVD, syndrome de repolarisation précoce, syndrome du QT long congénital. Le caractère non-invasif de cette technique a grandement contribué à cet essor, permettant une analyse détaillée de l'activation épicaudique sans les inconvénients d'une exploration invasive.

Comme présenté ci-avant, la technique de cartographie non-invasive a été validée dans un contexte expérimental qui reste assez éloigné de la clinique. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances et les limites de cette technique en la comparant directement à une cartographie épicaudique de contact.

Méthode

Cinquante-cinq patients consécutifs du CHU de Bordeaux bénéficiant d'une cartographie non-invasive suivie d'une cartographie épiscopordique de contact ont été inclus. La cartographie épiscopordique était justifiée par la survenue récente d'arythmies ventriculaires graves (FV ou TV) avec une suspicion clinique d'anomalies épiscopordiques.

Les paires de cartes étaient acquises à l'état basal, en dehors de toute arythmie. Pour la majorité des patients (53 sur 55), cela correspond à un rythme conduit. Deux patients étaient dépendants de la stimulation et étaient donc électro-entraînés à l'étage ventriculaire. Chez 4 des 53 patients ayant une conduction préservée, une deuxième paire de cartes en stimulation VD a été acquise.

Les cartes provenant des deux systèmes ont été réalignées sur une géométrie commune (provenant d'un scanner cardiaque), permettant alors une comparaison directe point à point.

Une comparaison quantitative et qualitative des cartes a été effectuée. Nous avons comparé les séquences d'activation (erreur moyenne et coefficient de corrélation) mais également certaines caractéristiques d'intérêt : emplacement et nombre des points d'émergences (*breakthrough*) épiscopordiques, emplacement et nombre des lignes de bloc de conduction (LOB).

Résultats

Sur l'ensemble de la population, l'erreur moyenne entre les cartes était de $20,4 \pm 8,6$ ms. Le coefficient de corrélation moyen était très mauvais ($0,03 \pm 0,43$). Les résultats étaient particulièrement hétérogènes (corrélation de $-0,68$ à $0,82$) avec une corrélation nettement supérieure pour les QRS larges et les rythmes électro-entraînés.

Les erreurs étaient plus importantes dans les régions cicatricielles ($21,9 \pm 10,8$ ms vs. $17,5 \pm 6,7$ ms; $p < 0,01$). Le nombre de points d'émergences était plus faible avec l'ECGi qu'avec la cartographie de contact ($1,3 \pm 0,5$ vs. $2,3 \pm 0,7$; $p < 0,01$). Les points d'émergence primaires étaient visualisés à $75,7 \pm 38,1$ mm de distance l'un de l'autre.

Des lignes de bloc (saut de plus de 50 ms entre deux points contigus) ont été visualisées dans 27 des 59 cartes de contact, mais étaient absentes en ces endroits des cartes non-invasives. À la place, des lignes de bloc artificielles apparaissaient dans 33 des 59 cartes non-invasives, avec une distribution préférentielle vers les zones de bas voltage. La nature artificielle de ces lignes de bloc a été confirmée dans un modèle *in silico*.

Conclusions

L'accord entre cartographie conventionnelle et non-invasive est globalement médiocre. La reconstruction est de meilleure qualité pour les patients électro-entraînés ou ayant des QRS élargis. Les lignes de bloc et les points d'émergence visualisés par l'ECGi ne correspondent pas avec leur équivalent invasif. Des travaux complémentaires sont donc nécessaires pour améliorer la précision des reconstructions.

2.3 Voies d'amélioration de la cartographie non-invasive

2.3.1 Développement méthodologique : reconstruction des mouvements respiratoires à partir de l'ECG

Le problème de l'influence de la respiration sur le signal ECG a été abordé à la section 1.2.2, avec le prisme du moyennage des signaux. L'impact de la respiration sur le signal ECG peut également être analysé dans l'autre sens, afin de déduire les mouvements respiratoires à partir du signal ECG. L'extraction du signal respiratoire à partir de l'ECG a déjà fait l'objet de nombreux travaux [99], [100]. Cependant, aucune étude n'a réellement établi un lien entre le signal ECG et la position physique du cœur dans le thorax.

Nous proposons dans cette section deux approches innovantes pour extraire cette position à partir du signal ECG. Ces deux approches reposent sur les hypothèses suivantes :

- La dépolarisation cardiaque est parfaitement reproductible
- Le thorax est immobile (ainsi que les électrodes de recueil)
- Les fluctuations d'impédance thoracique sont négligeables

Cette formulation revient à résumer l'ensemble de la fluctuation respiratoire du signal ECG à sa composante liée au déplacement relatif du cœur par rapport aux électrodes de recueil. Dans cette optique, on peut envisager de recalculer le mouvement respiratoire cardiaque à partir du signal ECG.

Pour cela, on utilise une méthodologie *problème inverse - problème direct*, toutes deux nécessitant la connaissance de la position des électrodes sur le thorax. Deux formulations de cette approche sont proposées :

1. Une approche de dipôle en déplacement, proche de la vectocardiographie, qui ne nécessite pas de connaissance de l'anatomie du cœur, mais qui fournit un déplacement relatif du cœur.
2. Une approche plus complète basée sur la MFS, qui nécessite de segmenter l'anatomie cardiaque et de connaître la phase respiratoire d'acquisition du scanner, ayant l'avantage de fournir une position absolue.

Approche sans anatomie : méthode du dipôle en déplacement

Le cœur est modélisé par un dipôle infinitésimal de moment \vec{p} en mouvement à la position $(\vec{X}(t))$, et le torse est considéré comme un conducteur homogène. Les effets de bord (interface peau/air) sont négligés (conducteur infini).

Dans ce contexte, le potentiel mesuré à une électrode située au point \vec{P} et à l'instant t peut être exprimé par :

$$\phi(\vec{P}, p, t) = \frac{\vec{p}(t) \cdot \vec{r}}{4\pi\sigma\|\vec{r}\|^3} \quad \text{avec} \quad \vec{r} = \vec{P} - \vec{X} \quad (2.4)$$

Afin d'extraire la phase respiratoire, on calcule tout d'abord le dipôle équivalent à un battement moyenné ($\vec{p}_m(t)$), ainsi que sa position dans le thorax. Cette minimisation se fait en deux temps : une étape linéaire (moindres carrés) pour le moment dipolaire au cours du temps et une étape non-linéaire pour la position dans l'espace du dipôle.

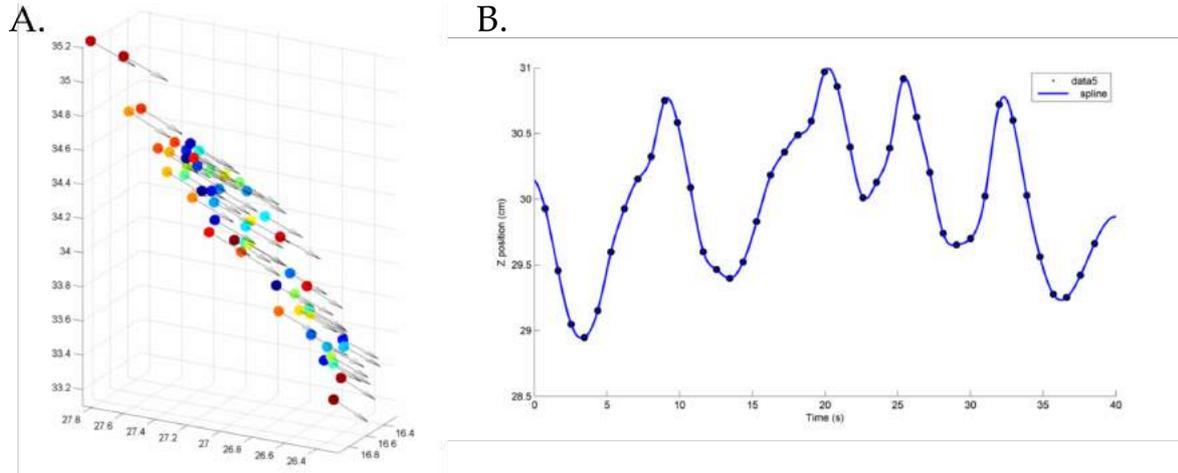


FIGURE 2.7 – Mouvements respiratoires du cœur estimés par la méthode du dipôle en mouvement. A.) Position (points) et orientation (flèche) estimée du cœur à chaque battement cardiaque. B.) Déplacement crânio-caudal estimé au cours du temps.

Pour chaque battement i survenant à l'instant τ_i , on cherche ensuite la matrice de transformation rigide \mathbf{T}_i telle que :

$$\sum_{j=1}^N (\phi(\vec{P}_j, p_i, t - \tau_i) - \psi_j(t - \tau_i))^2 = 0 \quad \text{avec} \quad p_i = \mathbf{T}_i \cdot \vec{p}_m(t) \quad (2.5)$$

Avec ψ_j l'enregistrement de l'électrode j située en \vec{P}_j .

Un exemple de résultat de cette méthode est exposé à la figure 2.7. On reconnaît sur cette figure les mouvements respiratoires du patient. L'amplitude de déplacement crânio-caudal (autour de 20mm) est similaire à celle décrite dans la littérature.

Approche avec anatomie : méthode MFS

Une approche simplifiée du MFS est utilisée dans cette section, qui néglige les conditions de Neumann (effets de bord). Des travaux préliminaires indiquent que cette négligence a peu d'impact sur la résolution du problème inverse [101], avec par contre une simplification importante de sa formulation.

On débute par la résolution du problème inverse effectué sur un battement correspondant à la phase d'acquisition du scanner. Une fois les coefficients MFS déterminés pour ce battement, on applique aux sources virtuelles la transformation rigide qui permet de minimiser l'erreur avec les enregistrements correspondants aux battements successifs.

La résolution de ce problème non-linéaire est un peu plus compliquée d'un point de vue numérique, mais l'expression formelle de la Jacobienne permet une minimisation rapide dans de bonnes conditions.

$$\phi(\vec{x}) = a_0 + \sum_{i=1}^M \frac{a_i}{\|\vec{x} - \vec{y}_i\|} \Rightarrow \nabla \phi \vec{x} = - \sum_{i=1}^M \frac{a_i (\vec{x} - \vec{y}_i)}{\|\vec{x} - \vec{y}_i\|^3} \quad (2.6)$$

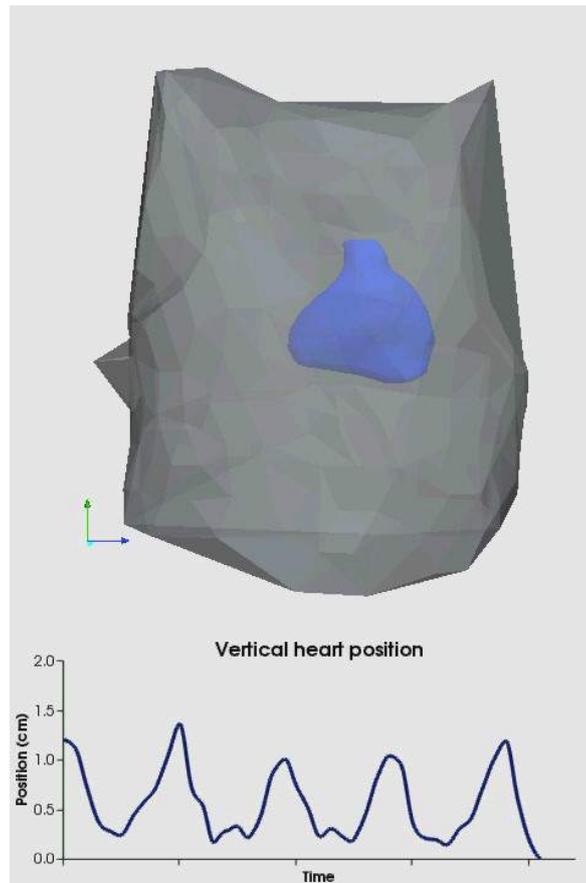


FIGURE 2.8 – Mouvements respiratoires du cœur estimés par la méthode MFS.
La courbe de bas indique le déplacement selon l'axe crânio-caudal.

Vidéo : <https://tinyurl.com/y7kxp6s5>

Avec a_n les coefficients des M sources virtuelles MFS.

Un exemple de cette reconstruction est proposé à la figure 2.8.

2.3.2 Méthode MFS : optimisation pour les cartes d'activation

VIRTUAL BIPOLAR AND LAPLACIAN ELECTRODES FOR ACTIVATION MAP CONSTRUCTION IN ECGI

Josselin Duchateau, Yves Coudière, Mélèze Hocini, Michel Haïssaguerre, Rémi
Dubois

Computing in Cardiology, 2015 [3] – Annexe ??

Objectifs et Méthodes

L'objectif de cette étude était d'examiner les possibilités d'optimisation de la méthode des solutions fondamentales dans l'optique du calcul ultérieur de cartes d'activation.

La technique MFS utilisée dans l'ECGi a plusieurs avantages techniques significatifs par rapport à une méthode plus conventionnelle de type BEM. En effet, la résolution se fait en solution fondamentale, à partir de laquelle le champ de potentiel peut être calculé à n'importe quel point \vec{P} du domaine de définition (Ω) de manière simple. Ce calcul revient à une application linéaire des M coefficients des sources virtuelles (a_i) situés aux points \vec{X}_i . Cette application linéaire dépend uniquement de la géométrie du système (les distances r_i).

$$\phi(\vec{P}) = a_0 + \sum_{i=1}^M a_i \frac{1}{\|\vec{r}_i\|} \quad ; \quad \vec{r}_i = \vec{P} - \vec{X}_i \quad ; \quad \vec{P} \in \Omega \quad (2.7)$$

La solution classique pour déterminer le temps d'activation local (LAT) en un point consiste à prendre l'instant de $-dV/dT$ maximal. Par analogie avec les techniques invasives, nous proposons de calculer le temps d'activation local à partir :

1. Du *gradient* de potentiel au niveau de l'épicarde (équivalent d'un dipole infinitesimal)
2. Du *laplacien surfacique* du potentiel au niveau de l'épicarde (équivalent d'une électrode laplacienne)

Ces champs (*gradient* ($\partial\phi/\partial\vec{n}$) et *laplacien surfacique* ($\partial^2\phi/\partial\vec{n}^2$)) peuvent être déterminés de manière formelle à partir de la géométrie du problème et constituent une application linéaire des coefficients de sources virtuelles MFS.

$$\frac{\partial\phi}{\partial\vec{n}} = - \sum_{i=1}^M a_i \frac{\vec{r}_i \cdot \vec{n}}{\|\vec{r}_i\|^3} \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial^2\phi}{\partial\vec{n}^2} = 3 \sum_{i=1}^M a_i \frac{(\vec{r}_i \cdot \vec{n})^2}{\|\vec{r}_i\|^5} \quad (2.9)$$

Nous avons ensuite comparé les cartes d'activation construites avec la méthode conventionnelle à celles construites en utilisant le gradient ou le laplacien. Les données de référence provenaient de deux sources différentes :

1. Un modèle *in-silico* [102] basé sur une simulation bidomaine dans un torse hétérogène et une propagation par la méthode des éléments finis. Sept séquences différentes étaient simulées, toutes correspondant à de la stimulation mono-site.
2. Des données *cliniques* de 10 patients différents, pour lesquels nous disposions à la fois d'une carte de contact épicaudique et de données permettant une cartographie non-invasive. La méthodologie de recalage est décrite au chapitre 2.2 [2].

Les différences avec la référence sont exprimées en erreur quadratique moyenne (RMSE). Les techniques de reconstruction étaient comparées avec un test t de Student apparié.

Résultats et conclusions

Sur les données de simulation, on constate une tendance à l'amélioration des cartes en utilisant le gradient (RMSE $25,7 \pm 4,3$ ms) ou le laplacien surfacique (RMSE $25,2 \pm 4,3$) par rapport à la résolution classique (RMSE $27,9 \pm 6,8$ ms). Sur les données cliniques, on retrouve une amélioration significative des cartes avec la méthode bipolaire (RMSE $32,5 \pm 16,9$ ms ; $p=0,04$) et

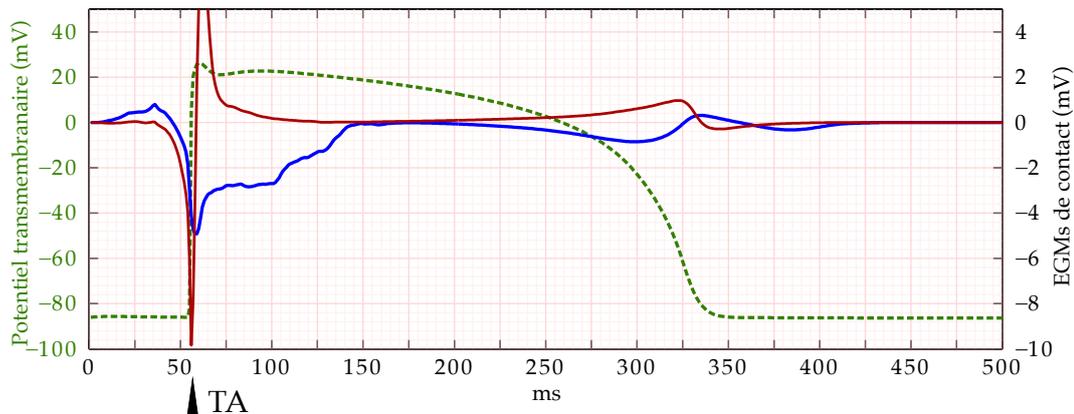


FIGURE 2.9 – Temps d'activation local à partir de différents signaux. Potentiel transmembranaire, potentiels unipolaire et bipolaire de contact.

non-significative avec le laplacien (RMSE $33,0 \pm 16,1$ ms) par rapport à la résolution unipolaire classique (RMSE $35,7 \pm 19,5$ ms).

Dans les données simulées, l'apport des méthodes bipolaire et laplacien surfacique était plus important en cas de stimulation VG qu'en stimulation VD. L'hypothèse principale est que c'est en stimulation VG que le septum interventriculaire et la paroi libre du VD s'activent de la manière la plus asynchrone. L'inspection du gradient spatial de potentiel permet une plus grande discrimination spatiale entre ces deux entités, ce qui favorise la visualisation de la paroi libre.

En conclusion, l'inspection du gradient de potentiel ou du laplacien surfacique du potentiel selon l'épicaire permettent une amélioration modeste de la qualité de reconstruction des cartes d'activation ECGi.

2.3.3 Post-traitement de la solution

SPATIALLY COHERENT ACTIVATION MAPS FOR ELECTROCARDIOGRAPHIC IMAGING

Josselin Duchateau, Mark Potse, Rémi Dubois
IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2017 [4] – Annexe ??

Objectif de l'étude

La technique ECGi permet le calcul des potentiels unipolaires à la surface épicaire. Ces signaux nécessitent classiquement d'être post-traités afin d'en extraire une information affichable et utilisable en pratique clinique. La création d'une carte d'activation est une tâche particulièrement importante en rythmologie.

La technique classique pour créer une carte d'activation à partir de signaux unipolaires de contact consiste à prendre l'instant de pente négative maximale $-dV/dT$ maximum, aussi appelée déflection intrinsécoïde [20]. Avec des signaux bipolaires de contact, on utilise habituellement le moment d'amplitude maximale [20] (voir figure 2.9). La propagation à travers le torse puis la résolution du problème inverse a un effet destructeur sur les composantes haute fréquence du signal électrique cardiaque, agissant en pratique comme un filtre passe-bas [23]. La pente maximale étant par nature une composante haute fréquence du signal, l'utilisation de ce marqueur pour la détermination du temps d'activation local (LAT) d'un signal reconstruit unipolaire est source d'erreurs [2].

L'objectif de cette étude était de proposer et d'évaluer une nouvelle méthode de calcul des cartes d'activation adaptée à l'ECCGi.

Matériel et Méthodes

Méthode de calcul des cartes d'activation – Notre méthode se base sur la combinaison de deux informations :

1. L'instant \tilde{T}_i correspondant à la déflection intrinsécoïde du signal i ($-dV/dT$)
2. Le délai $\tilde{\tau}_{ij}$ entre deux points voisins i et j .

Le délai entre deux points est estimé selon la technique décrite par Shors *et al.* [103] :

$$\tilde{\tau}_{ij} = \operatorname{argmax}_{\delta \in [0; T]} \int_{t=0}^T \left[\frac{ds_i(t + \delta)}{dt} \frac{ds_j(t)}{dt} dt \right] \quad (2.10)$$

La combinaison des deux informations peut être faite de 2 façons différentes :

1. Une pondération égale entre les deux informations
2. Une intégration pondérée par un coefficient de confiance dans l'information

Évaluation des méthodes de construction des cartes – Deux jeux de données ont été utilisés pour cette étude :

- Un modèle *in-silico* avec 8 simulations monodomaine, une propagation à travers un thorax hétérogène avec une méthode par éléments finis [69]
- Des données cliniques invasives provenant de 10 patients, avec 12 séquences d'activation différentes. Les données étaient acquises avec le système CARTO v3, avec un abord épicaudique percutané.

Les données *in-silico* ont été utilisées pour construire un modèle log-linéaire qui relie les estimations de confiance à la distribution des erreurs, aussi bien pour les estimations de déflections intrinsécoïdes \tilde{T}_i que pour les estimations de délais $\tilde{\tau}_{ij}$:

Les données cliniques ont ensuite été utilisées pour valider et évaluer la méthodologie globale de reconstruction, en utilisant les données invasives comme référence.

Résultats

Cette étude confirme plusieurs points suggérés par des travaux précédents :

- Le torse a un effet de filtre passe-bas important, comme en atteste les valeurs maximales de $-dV/dT$ des potentiels reconstruits par rapport aux potentiels unipolaires mesurés ($-0,39 \pm 0,20$ versus $-1,10 \pm 0,89 \text{ V.s}^{-1}$; $p < 0,01$).
- Les cartes reconstruites montraient fréquemment des zones de fort gradient de temps d'activation (lignes de bloc) absentes des cartes de référence.

L'intégration des délais dans la construction des cartes permet d'améliorer la précision de la reconstruction. L'erreur moyenne passe ainsi de $28,6 \pm 10,1 \text{ ms}$ à $23,2 \pm 8,4 \text{ ms}$ ($p < 0,01$) soit une réduction de l'erreur relative de $19,3 \pm 10,6\%$. Les gradients de potentiels sont aussi améliorés de manière importante, avec une réduction d'erreur moyenne de $6,0 \pm 2,7 \text{ ms}$ à $2,9 \pm 0,7 \text{ ms}$ ($p < 0,01$) en utilisant notre méthodologie, soit une réduction d'erreur de $47,2 \pm 13,7\%$.

Conclusion

L'intégration d'une estimation des délais entre points voisins par corrélation croisée entre les signaux permet une amélioration de la qualité des cartes activations construites avec l'ECGi. L'amélioration globale est modeste, mais une amélioration plus marquée est constatée pour les lignes de bloc, qui correspondent aux zones de fort gradient de temps d'activation. Ces zones se retrouvent lissées par cet algorithme.

2.3.4 Perspectives : reformulation du problème direct

Comme exposé dans la section 2.1.1, le choix de la formulation du problème direct est probablement celui qui détermine le plus le résultat d'une reconstruction non-invasive. Les approches paramétriques, qui intègrent un modèle de fonctionnement cardiaques semblent particulièrement prometteuses.

L'étude présentée à la section 2.2 montre par exemple que la technique ECGi est incapable de reconstruire correctement une carte épiscopique de rythme sinusal chez un sujet avec un QRS normal. Pour cette tâche, un expert humain serait certainement plus performant, puisqu'il a une connaissance a priori de l'anatomie et de l'électrophysiologie cardiaque, et qu'il intègre cette connaissance dans sa réflexion lors de l'analyse du tracé ECG. Il peut donc prédire que si un patient a un QRS normal, la paroi antérieure du ventricule droit sera activée en premier, alors que l'infundibulum pulmonaire et les portions les plus basales des deux ventricules seront activés en dernier.

Une telle approche a été proposée par van Dam *et al.* [66] et un exemple de rythme sinusal reconstruit est proposé à la figure 2.10. En comparant la séquence d'activation reconstruite avec cette méthode à celles reconstruites avec l'ECGi, on constate que le résultat est bien plus proche de nos connaissances sur les séquences d'activation normales.

La limite principale de cette approche est une perte de versatilité. En effet, si un patient ne rentre pas dans le cadre du modèle proposé, la reconstruction formulera un résultat erroné. C'est le cas notamment en cas d'anomalies ioniques ou canalaire qui ont un impact sur la forme du potentiel d'action transmembranaire qui ne pourra pas être représenté correctement par le modèle à 2 variables. C'est également le cas (plus fréquent) d'hétérogénéités structurelles innées ou acquises. Une zone fibrotique ne contribuera pas au potentiel d'action et nécessitera d'être segmentée à part dans cette formulation (comme un trou électrique) contrairement à l'ECGi qui ne reconstruit que des potentiels équivalents sur une surface fermée.

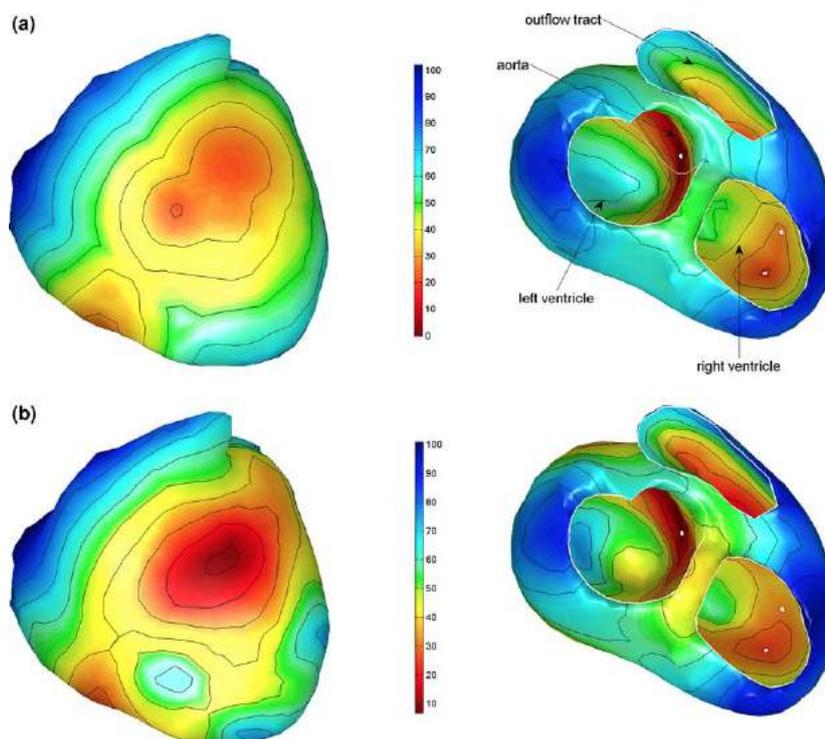


FIGURE 2.10 – Résolution du problème inverse avec une formulation en potentiel transmembranaire. La forme du potentiel transmembranaire est contrainte par un modèle paramétrique simple à 2 variables : activation et repolarisation. a.) Séquence d'activation avant optimisation non-linéaire. b.) Séquence d'activation après optimisation.

Extrait de [66]

Au total, l'intégration de contraintes électrophysiologiques et de connaissances *à priori* impliquant une résolution paramétrée semble être la voie d'amélioration du problème inverse la plus prometteuse. Cette voie implique par contre un travail préliminaire important de définition d'un modèle patient précis, intégrant notamment les anomalies structurelles acquises et innées.

Le projet **ECSTATIC**, grant ERC obtenue par Hubert COCHET (IHU Liryc) a pour objectif d'intégrer les anomalies structurelles du patient acquises par IRM cardiaque dans la résolution du problème inverse.

Chapitre 3

Techniques de cartographie invasives

LES TECHNIQUES électrophysiologiques invasives permettent une caractérisation fine de l'activité électrique cardiaque. L'utilisation de cathéters permet un recueil au plus prêt du tissu, et donc une résolution spatiale élevée, mais également des manœuvres de stimulation.

Par rapport aux techniques électrocardiographiques des chapitres précédents, la construction d'une carte d'activation avec un système de navigation électro-anatomique est une technique *point par point*. La carte ne correspond donc pas à un seul battement cardiaque, mais au cumul de plusieurs battements et repose sur le postulat que la séquence d'activation est fixe dans le temps.

Dans ce chapitre, nous commençons par décrire certains aspect méthodologiques méconnus de ces techniques de cartographie. Nous proposons ensuite des alternatives méthodologiques innovantes permettant d'obtenir des cartes plus informatives. Enfin nous utilisons ces innovations pour ré-interpréter des données de cartographie épicaudique chez des patients porteurs d'un syndrome de Brugada. Nous modélisons ensuite l'impact des phénomènes constatés sur le potentiel arythmogène chez ces patients.

3.1 Cartographie invasive : considérations techniques

3.1.1 Méthodologie de construction d'une carte d'activation

Le principe général de construction d'une carte d'activation est relativement simple. Un cathéter (de *référence*) est laissé à un emplacement fixe, et un deuxième cathéter (de *cartographie*) est déplacé pour mesurer des potentiels sur l'ensemble de la cavité cardiaque d'intérêt. Le délai entre l'activation du cathéter en mouvement et la référence est reporté sur la géométrie reconstruite de la cavité par un code couleur. Pour les rythmes ventriculaires, il est également possible d'utiliser le QRS de surface comme référence.

Cette technique permet une représentation sous forme de *carte* de la séquence d'activation dans la cavité cardiaque, plutôt que de faire appel à la mémoire des cliniciens. Les premiers systèmes de cartographie construisaient généralement une carte à partir de plusieurs *dizaines* de points, permettant la relecture individuelle de chaque signal acquis.

Avec le développement des cathéters multi-électrodes et des méthodologies d'acquisition automatique de points, les cartes d'activation sont actuellement construites à partir de *dizaines de milliers* de points. La relecture systématique des signaux acquis devient donc une

tache trop exigeante pour un opérateur humain, et le clinicien devient de plus en plus dépendant de technologies embarquées sur lesquels il a peu de contrôle.

Une bonne compréhension de la chaîne d'acquisition et de traitement du signal est pourtant nécessaire afin d'éviter de potentielles erreurs d'interprétation.

Cette chaîne d'acquisition peut être résumée aux étapes suivantes :

1. Analyse du battement (acceptation/rejet) et alignement temporel de la référence
2. Définition du temps local d'activation (LAT) sur le signal acquis
3. Filtrage (optionnel) du point
4. Projection du LAT sur la géométrie
5. Interpolation des mesures ponctuelles en une carte dense

Chacune de ces étapes fait appel à des choix arbitraires sur lesquels le clinicien n'a pas toujours la main.

3.1.2 Méthodes d'interpolation : développements techniques

L'interpolation est la dernière étape (indispensable) de la cartographie, permettant d'obtenir une carte dense à partir de données ponctuelles.

Fonction d'interpolation

**HIGH DENSITY MAPPING OF ATRIAL TACHYCARDIAS :
IMPORTANCE OF INTERPOLATION**
Josselin Duchateau, Rémi Dubois
Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2018 [5] – Annexe ??

L'interpolation consiste à combler le vide entre deux mesures. Différentes stratégies sont applicables pour atteindre ce but, avec comme effet un lissage ou au contraire une accentuation des gradients de temps d'activation. Le choix de la méthode d'interpolation est imposé par le système de cartographie. Ce choix a un impact important sur la capacité de clinicien à comprendre le mécanisme d'une tachycardie.

Les méthodes d'interpolation *linéaire* (figure 3.1-C. — SJM Velocity) et par *pondération inverse à la distance* (IWD) (figure 3.1-D. — BW Carto3) ont en commun un effet de lissage entre deux points dont le timing est différent. Les *lignes de bloc* potentiellement présentes entre deux points seront estompées. L'augmentation de la densité de points permettra de corriger ce lissage en cas d'interpolation linéaire, mais pas en cas d'interpolation IWD.

A contrario, une méthodologie de type *plus proche voisin* nous semble plus informative. Celle-ci va accentuer les lignes de bloc potentielles entre deux points. L'augmentation de la densité de points permettra de corriger un effet de marche d'escalier prononcé, visible figure 3.1-B.

Domaine d'interpolation

D'un point de vue descriptif, et sans préjuger de leur mécanisme, les tachycardies (atriales ou ventriculaires) se présentent sous deux formes différentes [104] :

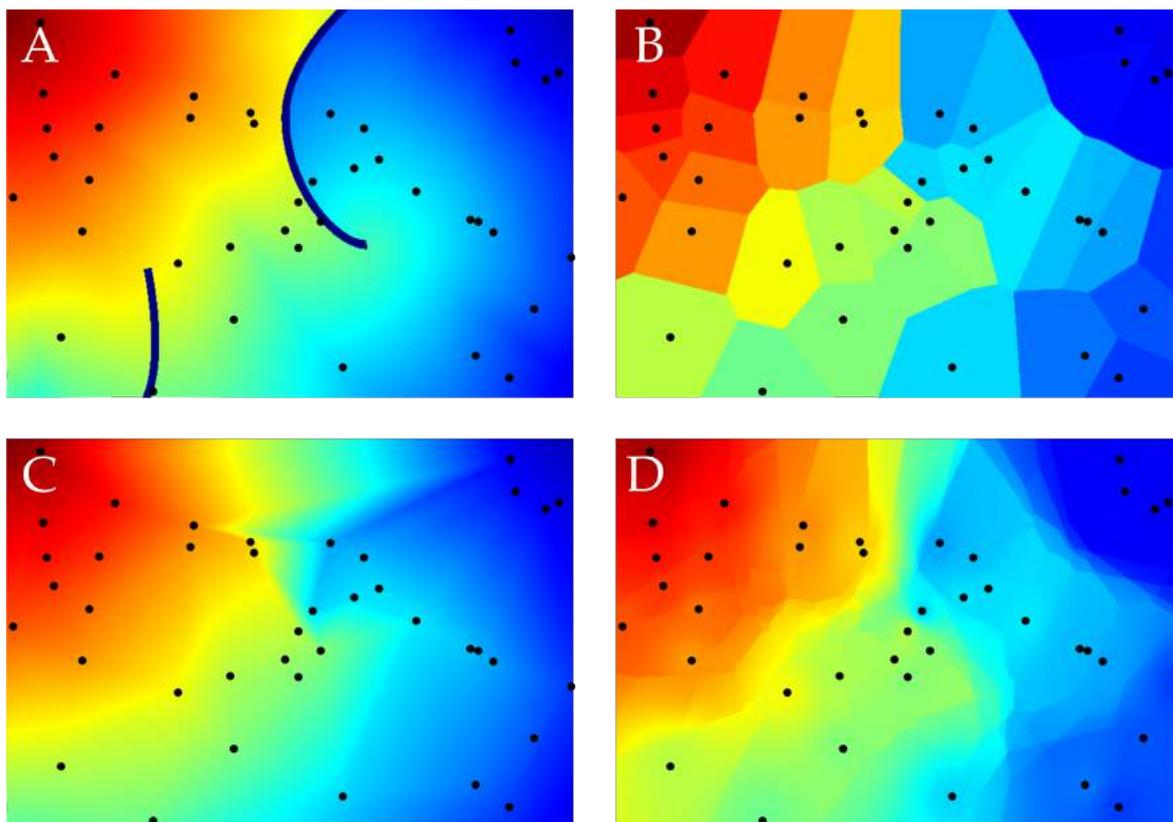


FIGURE 3.1 – Différentes fonctions d’interpolation sur le même jeu de données. A.) Données de référence et sites de mesure (points noirs). B.) Interpolation en *plus-proche voisin*. C.) Interpolation *linéaire*. D.) Interpolation par *pondération inverse à la distance*. On remarque les différences qualitatives entre les cartes, notamment aux alentours des lignes de bloc (lignes noires sur la carte A.)

- Des formes *focales*, avec une primo-dépolarisation en un point, une activation centrifuge de la cavité d'intérêt, et le plus souvent un intervalle diastolique sans activité électrique enregistrable.
- Des formes *réentrantes*, avec une activation continue de la cavité d'intérêt, constituant un circuit cartographiable dans son ensemble.

Pour l'interpolation, ces deux situations diffèrent également. Pour la première, le domaine d'interpolation logique est *linéaire*, compris entre LAT_{min} et LAT_{max} . Pour la seconde, l'activation est définie *modulo* le cycle de la tachycardie. Le domaine d'interpolation n'est donc pas linéaire mais *circulaire*, comme c'est par exemple le cas pour une carte de phase. Cette subtilité n'a pas d'impact sur la méthode d'interpolation par plus proche voisin, puisque seules sont affectées des valeurs existantes (figure 3.2, B). Pour les méthodes d'interpolation linéaire et IWD, cette constatation va créer des artefacts en bord de fenêtre (*early meets late* - figure 3.2, C et D).

Nous proposons une stratégie d'interpolation efficace pour gérer cette situation. Celle-ci consiste à redéfinir le problème dans l'ensemble des complexes C. On définit alors une fenêtre d'intérêt correspondant au cycle de la tachycardie τ et on transforme chaque mesure de temps d'activation T_i du point i de manière à construire le complexe z_i de module 1 :

$$z_i = \exp\left(2i\pi\frac{T_i}{\tau}\right) \quad (3.1)$$

L'interpolation se fait alors directement dans le plan complexe (C) selon une des techniques présentées à la section précédente. Le temps d'activation peut être recalculé à partir de l'argument des valeurs interpolées (figure 3.2, E et F) :

$$T_i = \frac{\tau}{2\pi}\arg(z_i) \quad (3.2)$$

Le module des valeurs interpolées $|z_i|$ constitue également une information intéressante, puisqu'il permet de savoir si les valeurs sources utilisées pour l'interpolation se trouvent à proximité l'une de l'autre sur le cercle complexe ou en opposition de phase (figure 3.2, G et H).

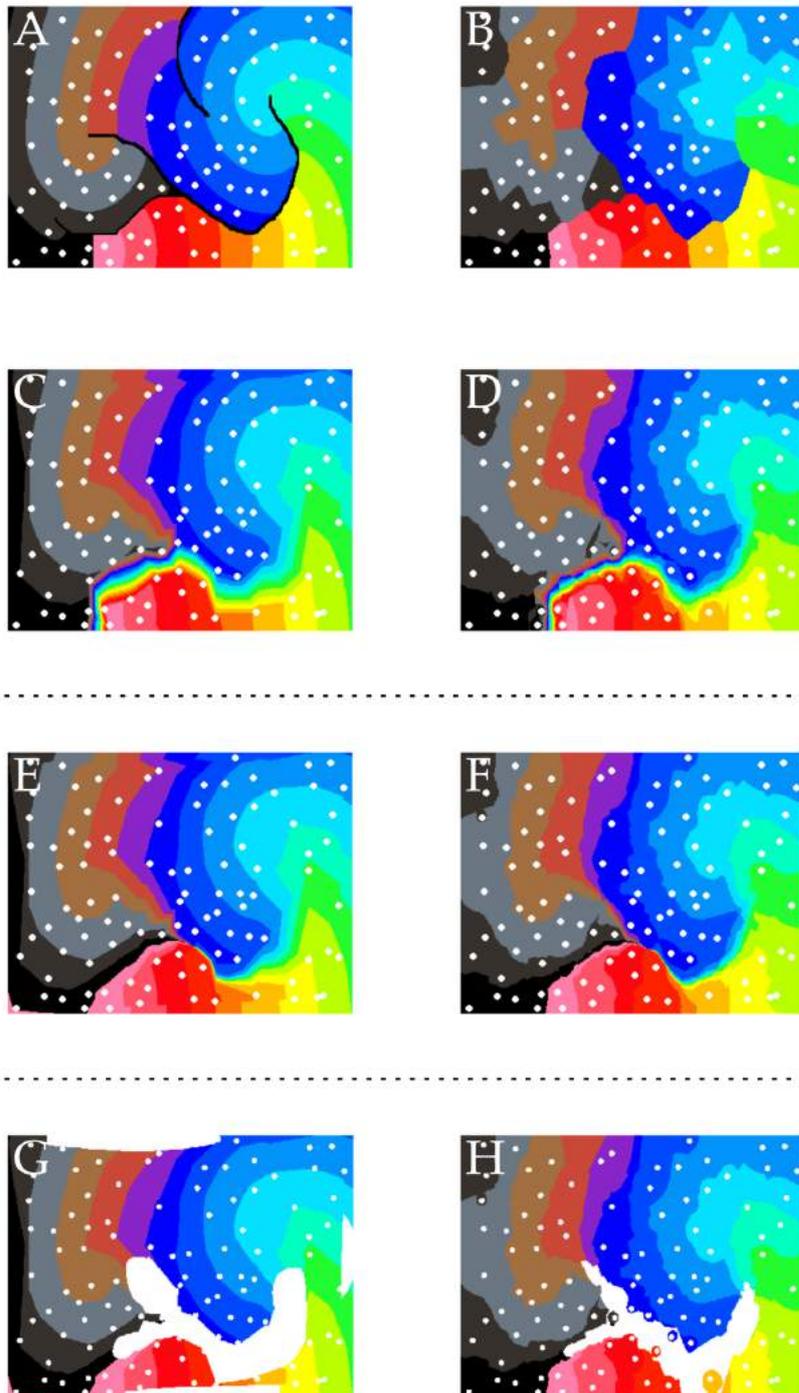


FIGURE 3.2 – Différentes méthodes d’interpolation sur un rythme réentrant (simulation). A.) Données de référence. B.) Interpolation en plus proche voisin. C.) Interpolation linéaire dans \mathbb{R} . D.) Interpolation IWD dans \mathbb{R} . E.) Interpolation linéaire dans \mathbb{C} . F.) Interpolation IWD dans \mathbb{C} . G.) Interpolation linéaire dans \mathbb{C} et masquage des valeurs avec $|z_i| < 0,9$. H.) Interpolation IWD dans \mathbb{C} et masquage des valeurs avec $|z_i| < 0,9$

3.2 Dissociation endo-épiscopardique chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada

ENDO TO EPICARDIAL ACTIVATION DELAY IN BRUGADA SYNDROME PATIENTS

Josselin Duchateau, Frederic Sacher, Ruben Coronel, Arnaud Denis, Mélèze Hocini,
Michel Haïssaguerre, Rémi Dubois
HRS Annual Sessions. 2016

ENDO-EPICARDIAL DISSOCIATION & ARRHYTHMOGENESIS IN BRUGADA SYNDROME

Josselin Duchateau, Frederic Sacher, Arnaud Denis, Thomas Pambrun, Nicolas
Derval, Pierre Jais, David Benoit, Remi Dubois, Michel Haïssaguerre
HRS Annual Sessions. 2018

3.2.1 Introduction

Syndrome de Brugada : physiopathologie

Le syndrome de Brugada est une pathologie associant sus-décalage en dôme du segment ST dans les dérivation précordiales droites et risque de mort subite. La physiopathologie de ce trouble du rythme est encore mal comprise, et sujet à controverse [105].

D'un point de vue génétique, le syndrome de Brugada est souvent associé à une perte de fonction SCN5A encodant les canaux sodiques cardiaques. La pathologie est cependant à pénétrance variable, et une mutation de SCN5A n'est retrouvée que dans 30% des cas ayant un phénotype de Brugada, illustrant l'importance de co-facteurs mal identifiés.

Une première théorie physiopathologique proposée par Antzelevitch *et al.* [106] relie cette pathologie à des anomalies de la repolarisation, avec essentiellement une perte du dôme du potentiel d'action des couches sous-épiscopardiques du myocarde. Ce raccourcissement extrême du potentiel d'action rend possible les réentrées de phase 2, et donc le démarrage spontané d'une arythmie ventriculaire.

Plus récemment, le syndrome de Brugada a été relié à des troubles discrets de dépolarisation [106]. Plusieurs éléments sont en faveur de cette hypothèse, essentiellement d'origine clinique : la présence de potentiels tardifs ventriculaires exacerbés par l'administration de bloqueurs sodiques [107], les potentiels anormaux enregistrés sur l'épicarde du ventricule droit [37], [108] et également modifiés par les bloqueurs sodiques [109]. Les anomalies semblent toucher essentiellement le versant épiscopardique de la RVOT, avec un retard à l'activation transmurale. La constatation que l'ablation de ces potentiels tardifs épiscopardiques permettait d'éviter les récives d'arythmie ventriculaire a apporté un crédit important à cette théorie [37].

Alors que ces troubles de dépolarisation épiscopardiques sont maintenant clairement identifiés, plusieurs zones d'ombre persistent. En particulier :

- Pourquoi cette canalopathie ubiquitaire s'exprime-t-elle quasi-exclusivement dans certaines portions du ventricule droit ?

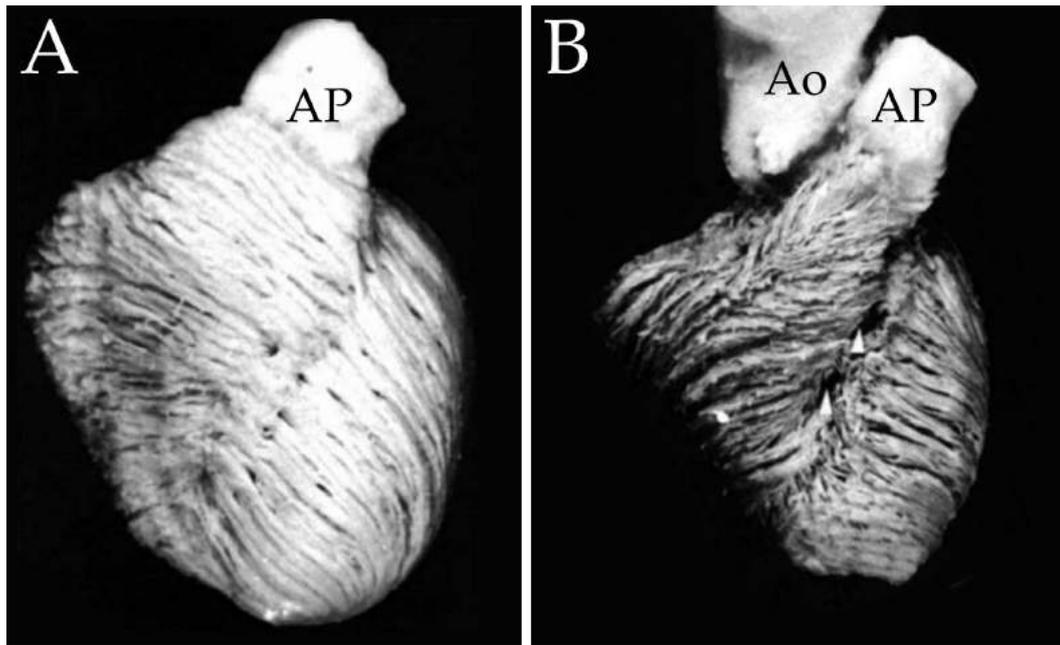


FIGURE 3.3 – Orientation des fibres musculaires dans le ventricule droit humain (vues antérieures). A.) Dissection superficielle faisant apparaître les fibres sous-épicardiques. B.) Dissection plus profonde faisant apparaître les fibres sous-endocardiques. On constate que ces fibres sont perpendiculaires les unes aux autres dans la RVOT.

Adapté de [114]

- Comment expliquer le lien entre troubles de la dépolarisation et sus-décalage du segment ST?
- Comment expliquer la survenue d'arythmies polymorphes et rapides sur ce substrat?

Particularités structurelles de l'infundibulum ventriculaire droit

Le ventricule droit diffère anatomiquement du ventricule gauche par plusieurs aspects. L'épaisseur du myocarde est moins importante (environ 4mm) et devient minimale à l'infundibulum (3mm) [110]. Chez la souris, le ventricule droit est moins compact, avec davantage de cryptes que dans le ventricule gauche [111]. Les données chez l'homme sont moins nombreuses, la résolution spatiale des méthodes d'imagerie cliniques étant insuffisante pour cette étude.

D'un point de vue embryologique, la chambre de chasse ventriculaire droite (RVOT) provient de progéniteurs légèrement différents de ceux du ventricule droit [112]. L'expression génétique est donc différente dans cette région, avec notamment une expression moindre des connexines-43 et de SCN5A. Cette expression plus faible se traduit par un impact plus important des bloqueurs sodiques sur les vitesses de conduction dans la RVOT que dans le VD [113].

L'orientation des fibres cardiaques a un agencement particulier dans la RVOT, et on peut constater que les fibres endo et épicardiques sont perpendiculaires les unes aux autres à ce niveau 3.3. Le changement d'orientation de ces fibres se fait par ailleurs de manière abrupte 3.4, avec un infiltrat collagénique à la zone de jonction.

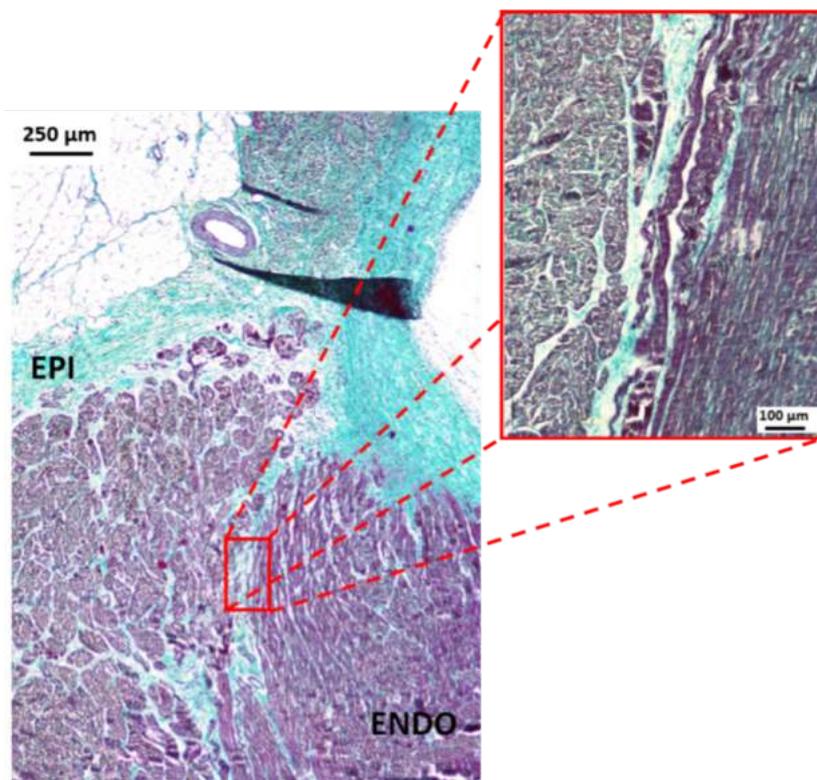


FIGURE 3.4 – Changement d'orientation des fibres musculaires dans la chambre de chasse du ventricule droit (modèle porcine). On constate un changement abrupt de l'orientation des fibres, avec un infiltrat collagénique à la zone de transition. Remerciements : David Benoist.

Hypothèse de travail

Notre hypothèse de travail était que la RVOT, de part ses particularités structurales, est une zone particulièrement propice au bloc de conduction transmural. L'équipement protéique spécifique à cette région ainsi que d'éventuelles anomalies génétiques contribuent à ces phénomènes de bloc de conduction.

3.2.2 Constatations cliniques

Méthodologie

Une analyse rétrospective de 10 patients porteurs d'un syndrome de Brugada responsable d'arythmies ventriculaires a été conduite. Pour ces 10 patients, une cartographie endocardique et épicaudique [115] de haute densité a été réalisée, avec le système de cartographie CARTO v3 (Biosense-Webster).

Les mesures de temps d'activation endo et épicaudiques ont été reprojctées sur une géométrie commune provenant d'un scanner cardiaque injecté. Des cartes de délai endo-épicaudiques ont été construites à partir de ces données. Les cartes étaient reconstruites avec une interpolation de type *plus proche voisin* (voir section 3.1.2). Les temps de conduction transmurales maximaux ont été calculés pour chaque patient.

Résultats

L'activation endocardique était non-fragmentée, aucun double potentiel n'a été enregistré. L'activation sur le versant épicaudique était hétérogène chez tous les patients, avec de nombreux doubles potentiels et potentiels fragmentés. Les anomalies étaient retrouvées dans la RVOT chez 9 et 10 patients, (avec une prédominance dans cette zone pour 8 des 9 patients) et au niveau du ventricule droit latéro-basal chez 7 des 10 patients.

Une carte représentative de l'activation épicaudique chez un patient porteur d'un syndrome de Brugada est présentée à la figure 3.5. L'analyse précise de la cartographie d'activation *plus proche voisin* est en faveur d'une activation *plurifocale* de l'épicarde, évoquant des phénomènes de bloc de conduction transmurale.

Le délai maximal d'activation entre endocarde et épicaudique était de 67 ± 17 ms, reflet d'un bloc de conduction partiel entre endocarde et épicaudique.

Interprétation

Les cartes d'activation épicaudiques des patients porteurs d'un syndrome de Brugada sont en faveur d'un *bloc de conduction transmural* entre endocarde et épicaudique, prédominant dans le ventricule droit latéobasal et la RVOT. L'activation épicaudique se fait par un nombre limité de connexions résiduelles entre endocarde et épicaudique (dissociation endo-épicaudique).

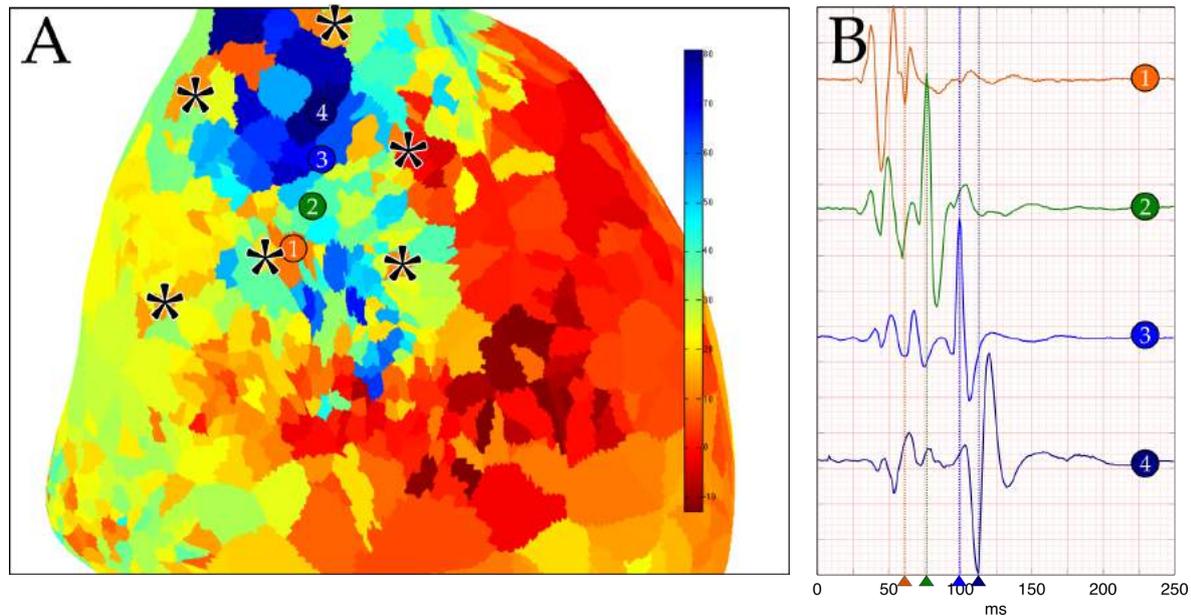


FIGURE 3.5 – Carte d'activation épiscopale chez un patient porteur d'un syndrome de Brugada. Méthodologie d'interpolation de type *plus proche voisin*, après réannotation sur la seconde composante des potentiels. A.) Carte de la partie antéro-supérieure du VD, vue antérieure. On note l'aspect déchiqueté de la séquence d'activation. B.) Signaux correspondants aux points 1 à 4 : doubles potentiels. La première composante est en phase avec l'activation endocardique adjacente. La séquence de la deuxième composante est en faveur d'une activation plurifocale épiscopale.

3.2.3 Simulations numériques

Objectifs et Méthodologie

Nos données cliniques sont en faveur d'un bloc de conduction entre endocarde et épicarde chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada. La paroi libre du ventricule droit ne se comporte alors plus comme un *continuum* mais comme une double couche reliée par un nombre limité de connexions focales. Notre objectif était d'étudier le potentiel arythmogène de cette situation et l'impact du nombre de ces connexions focales sur le risque rythmique.

Nous avons donc construit un modèle *in-silico* bicouche (endo et épicarde). Le potentiel d'action cellulaire était modélisé par un automate cellulaire à 4 états [116]. Les deux couches avaient des fibres perpendiculaires avec un ratio des vitesses de conduction de 1 :3. Les couches étaient reliées par un nombre variable de connexions focales 3.6.

La variable d'étude était le nombre de connexions, qui étaient positionnées de manière aléatoire. Pour chaque configuration, un protocole de stimulation à un angle de la couche endocardique avec une extrasystole était effectué. Le temps total d'activation ainsi que l'inductibilité étaient évalués. En cas d'induction, le cycle de la tachycardie était mesuré. L'ensemble des simulations était réalisé avec Matlab (The Mathworks Inc).

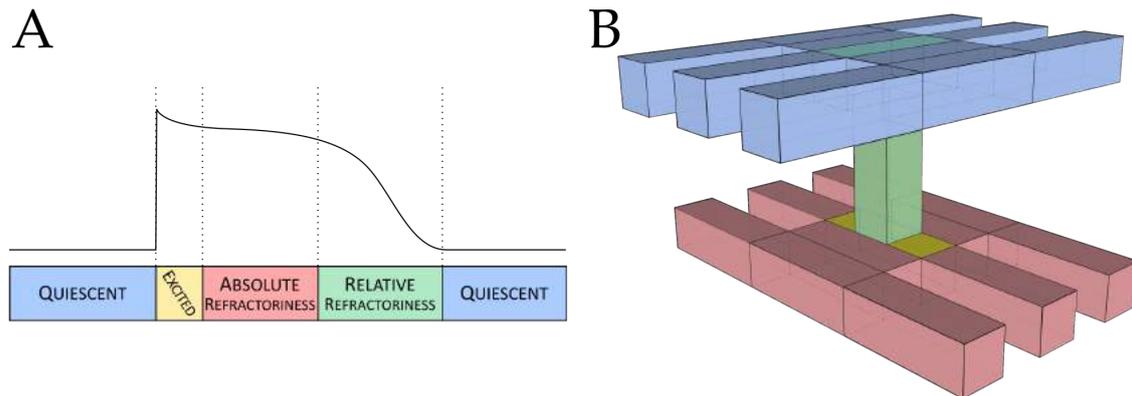


FIGURE 3.6 – Modèle *in-silico* de dissociation endo-épicaudique. A.) Modèle de potentiel d'action à 4 états pour automate cellulaire. B.) Configuration 3D du modèle : fibres perpendiculaires avec un ratio de 3 :1.

Résultats

Les résultats d'inductibilité, le cycle des tachycardies induites et un exemple de réentrée sont présentés à la figure 3.7.

Le délai endo-épicaudique augmentait avec la baisse du nombre de connexions ($p < 0,01$). L'inductibilité atteignait son maximum à 12 connexions. Elle était impossible lorsque les connexions étaient peu nombreuses (0 ou 1) et très improbable lorsque les connexions étaient très nombreuses (> 200) ($p < 0,01$ vs 5-20 connexions). Les arythmies induites étaient plus rapides lorsque le nombre de connexions était plus élevé ($p < 0,01$).

L'induction de toutes les arythmies avait lieu de la même manière : bloc fonctionnel dans une connexion endo-épicaudique puis initiation d'une réentrée endo-épicaudique.

Interprétation

Le substrat que constitue deux couches dissociées connectées en un nombre limité de points est particulièrement propice à la survenue de réentrées rapides. Un nombre de connexions trop important augmente le couplage entre les deux couches et empêche toute réentrée. De manière symétrique, un nombre insuffisant de connexions offre peu de possibilités à l'initiation d'arythmies réentrantes.

3.2.4 Perspectives

Nous avons démontré qu'il existe des arguments cliniques en faveur d'un bloc de conduction endo-épicaudique dans le syndrome de Brugada. L'activation de l'épicaudie se fait alors de manière pluri-focale plutôt que continue. Notre modèle *in-silico* démontre que les connexions résiduelles entre endocarde et épicaudie sont un substrat favorable à la survenue d'arythmies réentrantes.

Bien que non-explorée par notre simulation, une telle dissociation endo-épicaudique est également une explication plausible au sus-décalage du segment ST observé dans le syndrome

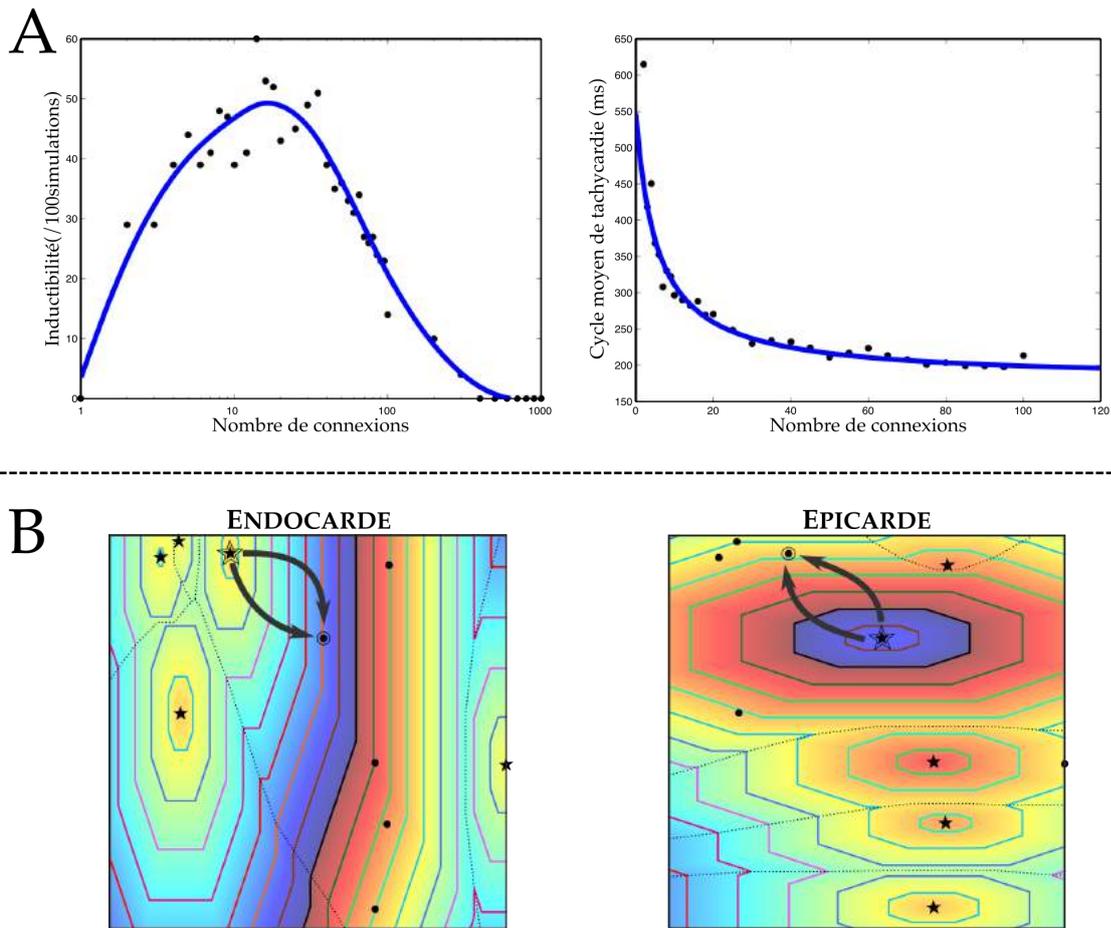


FIGURE 3.7 – Résultats des simulations *in-silico*. A.) Inductibilité et cycle moyen des tachycardies induites sur le modèle. B.) Exemple de tachycardie par réentrée endo-épicardique sur une simulation à 10 ponts.

3.2. Dissociation endo-épicardique chez les patients porteurs d'un syndrome de Brugada⁶³

de Brugada. En effet, on peut imaginer que le bloc constaté en clinique soit la résultante d'un phénomène de *current to load mismatch* [117]–[119]. Le couplage résiduel entre endocarde et épicarde provoque alors des courants passifs responsables du sus-décalage du segment ST.

Conclusion

LES TECHNIQUES de traitement du signal font partie du quotidien des rythmologues. Ces techniques peuvent améliorer le traitement des arythmies en facilitant leur diagnostic avec des outils non-invasifs ou invasifs. Utilisées sans regard critique, elles peuvent au contraire nous induire en erreur. Les voies de recherche sont encore nombreuses et prédisent une multiplication des outils à la disposition du clinicien.

Dans ce travail, les techniques de traitement du signal nous ont permis d'atteindre différents objectifs :

- Améliorer la détection de signaux ECG de faible amplitude.
- Développer une méthodologie d'analyse des signaux en fibrillation ventriculaire, et montrer le lien entre les caractéristiques des épisodes et les paramètres cliniques.
- Comparer différentes méthodologies de cartographie non-invasive, évaluer la performance clinique des outils disponibles en clinique et proposer différentes voies d'amélioration de ces derniers.
- Proposer de nouvelles méthodes d'interpolation des cartes de contact, utiliser ces méthodes pour mieux comprendre les cartes épicaudiques des patients porteurs d'un Brugada, et modéliser les conséquences des phénomènes de dissociation endo-épicaudiques observés chez ces patients.



AU DELÀ DE CES OBJECTIFS, ce travail soulève plusieurs questions :

- Notre méthode de mesure non-invasive de l'intervalle HV est-elle reproductible et fiable ?
- Celle-ci peut-elle être utilisée pour détecter et localiser des potentiels ventriculaires anormaux avec davantage de précision ?
- Les phénomènes supposés de dissociation endo-épicaudique des patients porteurs d'un syndrome de Brugada peuvent-ils être reproduits sur modèle expérimental ? Sont-ils liés au changement d'orientation des fibres ? Si oui, quelles sont les autres zones myocardiques susceptibles de présenter ce type de dissociation ?

Enfin, certains aspects spécifiques aux arythmies ventriculaires présentés en introduction n'ont pas été abordés dans ce manuscrit. En particulier, aucune des méthodes proposées ne permet d'explorer de manière satisfaisante le réseau de Purkinje, alors qu'il joue un rôle clé dans la fibrillation ventriculaire. Le développement d'outils cliniques et expérimentaux permettant un enregistrement précis de l'activité de ce réseau constitue un réel défi.

Ces différents points font l'objet de travaux en cours ou à venir, qui nous permettront d'avancer encore dans notre compréhension des arythmies ventriculaires dans les années à venir.

Bibliographie

- [1] J. DUCHATEAU, M. HOCINI, A. DENIS, F. SACHER, N. DERVAL, T. PAMBRUN, P. JAÏS, P. BORDACHAR, R. DUBOIS et M. HAÏSSAGUERRE, « Clinical determinants of early ventricular fibrillation characteristics », *Heart Rhythm*, t. submitted, 2018.
- [2] J. DUCHATEAU, F. SACHER, T. PAMBRUN, N. DERVAL, J. CHAMORRO-SERVENT, A. DENIS, S. PLOUX, M. HOCINI, P. JAÏS, O. BERNUS, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Performance And Limitations Of Non-Invasive Cardiac Activation Mapping », *Heart Rhythm*, oct. 2018.
- [3] J. DUCHATEAU, Y. COUDIERE, M. HOCINI, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Virtual bipolar and laplacian electrodes for activation map construction in ECGi », in *Computing in Cardiology*, t. 42, IEEE, sept. 2015, p. 949–952.
- [4] J. DUCHATEAU, M. POTSE et R. DUBOIS, « Spatially Coherent Activation Maps for Electrocardiographic Imaging », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 64, n° 5, p. 1149–1156, juil. 2017.
- [5] J. DUCHATEAU et R. DUBOIS, « High-density mapping of atrial tachycardias : Importance of interpolation », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 29, n° 5, E7–E8, mai 2018.
- [6] R. DUBOIS, A. J. SHAH, M. HOCINI, A. DENIS, N. DERVAL, H. COCHET, F. SACHER, L. BEAR, J. DUCHATEAU, P. JAÏS et M. HAÏSSAGUERRE, « Non-invasive cardiac mapping in clinical practice : Application to the ablation of cardiac arrhythmias », *Journal of Electrocardiology*, t. 48, n° 6, p. 966–974, nov. 2015.
- [7] L. BEAR, M. POTSE, J. DUCHATEAU, N. ZEMZEMI, Y. COUDIERE et R. DUBOIS, « Accuracy of lead removal vs linear interpolation in non-invasive electrocardiographic imaging (ECGI) », in *2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, t. 42, IEEE, sept. 2015, p. 941–944.
- [8] R. DUBOIS, A. PASHAEI, J. DUCHATEAU et E. VIGMOND, « Evaluation of Combined Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Phase Mapping approach for Atrial Fibrillation : A Simulation Study », in *Computing in Cardiology*, t. 43, sept. 2016, p. 2–5.
- [9] C. DALLET, J. DUCHATEAU, M. HOCINI, L. BEAR, M. MEO, F. SACHER, M. HAÏSSAGUERRE et R. DUBOIS, « Combined signal averaging and electrocardiographic imaging method to non-invasively identify atrial and ventricular tachycardia mechanisms », in *Computing in Cardiology*, t. 43, 2016.
- [10] N. ZEMZEMI, C. DOBRZYNSKI, L. BEAR, M. POTSE, C. DALLET, Y. COUDIÈRE, R. DUBOIS et J. DUCHATEAU, « Effect of the torso conductivity heterogeneities on the ECGI inverse problem solution », in *Computing in Cardiology*, t. 42, 2016.
- [11] J. CHAMORRO-SERVENT, L. BEAR, J. DUCHATEAU, M. POTSE, R. DUBOIS et Y. COUDIÈRE, « Possible improvements of the method of fundamental solution to solve the ECGI problem », *IHU Liryc Workshop*, oct. 2016.
- [12] J. CHAMORRO-SERVENT, L. BEAR, J. DUCHATEAU, M. POTSE, R. DUBOIS et Y. COUDIÈRE, « Do we need to enforce the homogeneous Neuman condition on the torso for solving the inverse electrocardiographic problem? », in *Computing in Cardiology*, t. 43, 2016.

- [13] L. BEAR, P. HUNTJENS, M. POTSE, J. DUCHATEAU, S. PLOUX et R. DUBOIS, « Application of an inverse-forward approach to derive the 12-lead ECG from body surface potential maps », in *Computing in Cardiology*, t. 44, 2017.
- [14] C. DALLET, C. RONEY, R. MARTIN, T. KITAMURA, S. PUYO, J. DUCHATEAU, C. DUMAS-POMIER, G. RAVON, L. BEAR, N. DERVAL, F. SACHER, E. VIGMOND, M. HAÏSSAGUERRE, M. HOCINI et R. DUBOIS, « Cardiac Propagation Pattern Mapping with Vector Field for Helping Tachyarrhythmias Diagnosis with Clinical Tridimensional Electro-Anatomical Mapping Tools », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [15] A. FRONTERA, G. CHENITI, C. MARTIN, M. TAKIGAWA, J. DUCHATEAU, S. PUYO, R. MARTIN, N. THOMPSON, T. KITAMURA, K. VLACHOS, M. WOLF, N. AL-JEFAIRI, G. MASSOULLIÉ, T. PAMBRUN, A. DENIS, F. SACHER, N. DERVAL, R. DUBOIS, P. JAÏS, M. HOCINI et M. HAÏSSAGUERRE, « Frontiers in non-invasive cardiac mapping : Future implications for arrhythmia treatment », *Minerva Cardioangiologica*, t. 66, n° 1, 2018.
- [16] J. BAYER, A. J. PRASSL, A. PASHAEI, J. F. GOMEZ, A. FRONTERA, A. NEIC, G. PLANK et E. J. VIGMOND, « Universal ventricular coordinates : A generic framework for describing position within the heart and transferring data », *Medical Image Analysis*, t. 45, p. 83–93, avr. 2018.
- [17] C. H. RONEY, K. N. TZORTZIS, C. D. CANTWELL, N. A. QURESHI, R. L. ALI, PHANG BOON LIM, J. H. SIGGERS, FU SIONG NG et N. S. PETERS, « A technique for visualising three-dimensional left atrial cardiac activation data in two dimensions with minimal distance distortion », in *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, t. 2015-Novem, IEEE, août 2015, p. 7296–7299.
- [18] S. L. BARRON, « Development of the Electrocardiograph in Great Britain », *BMJ*, t. 1, n° 4655, p. 720–725, mar. 1950.
- [19] J. SCHLÄPFER et H. J. WELLENS, « Computer-Interpreted Electrocardiograms », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 70, n° 9, p. 1183–1192, août 2017.
- [20] D. P. ZIPES et J. JALIFE, *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside*. Saunders/Elsevier, 2009.
- [21] H. YANG, S. T. BUKKAPATNAM et R. KOMANDURI, « Spatiotemporal representation of cardiac vectorcardiogram (VCG) signals », *BioMedical Engineering OnLine*, t. 11, n° 1, p. 16, 2012.
- [22] M. RODRIGO, M. S. GUILLEM, A. M. CLIMENT, J. PEDRÓN-TORRECILLA, A. LIBEROS, J. MILLET, F. FERNÁNDEZ-AVILÉS, F. ATIENZA et O. BERENFELD, « Body surface localization of left and right atrial high-frequency rotors in atrial fibrillation patients : a clinical-computational study. », *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, t. 11, n° 9, p. 1584–91, sept. 2014.
- [23] C. N. NOWAK, F. GERALD, W. LEONHARD, T. BERNHARD, N. ANDREAS, S. H. U, G. FISCHER, L. WIESER, B. TILG, A. NEURAUER et H. U. STROHMENGER, « Spatial-temporal filter effect in a computer model study of ventricular fibrillation. », *Biomedizinische Technik*, t. 53, n° 4, p. 163–73, 2008.
- [24] P. SANDERS, O. BERENFELD, M. HOCINI, P. JAÏS, R. VAIDYANATHAN, L.-F. HSU, S. GARRIGUE, Y. TAKAHASHI, M. ROTTER, F. SACHER, C. SCAVÉE, R. PLOUTZ-SNYDER, J. JALIFE et M. HAÏSSAGUERRE, « Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. », *Circulation*, t. 112, n° 6, p. 789–97, août 2005.
- [25] R. H. KELDERMANN, K. H. W. J. ten TUSSCHER, M. P. NASH, C. P. BRADLEY, R. HREN, P. TAGGART et a. V. PANFILOV, « A computational study of mother rotor VF in the human ventricles. », *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, t. 296, n° 2, H370–H379, 2009.

- [26] M. HAÏSSAGUERRE, M. HOCINI, G. CHENITI, J. DUCHATEAU, F. SACHER, S. PUYO, H. COCHET, M. TAKIGAWA, A. DENIS, R. MARTIN, N. DERVAL, P. BORDACHAR, P. RITTER, S. PLOUX, T. PAMBRUN, N. KLOTZ, G. MASSOULLIÉ, X. PILLOIS, C. DALLET, J.-J. SCHOTT, S. SCOUARNEC, M. J. ACKERMAN, D. TESTER, O. PIOT, J.-L. PASQUIÉ, C. LECLERC, J.-S. HERMIDA, E. GANDJBAKHCH, P. MAURY, L. LABROUSSE, R. CORONEL, P. JAIS, D. BENOIST, E. VIGMOND, M. POTSE, R. WALTON, K. NADEMANEE, O. BERNUS et R. DUBOIS, « Localized Structural Alterations Underlying a Subset of Unexplained Sudden Cardiac Death », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 11, n° 7, e006120, juil. 2018.
- [27] A. GAUTAM, Y.-D. LEE et W.-Y. CHUNG, « ECG Signal De-noising with Signal Averaging and Filtering Algorithm », in *2008 Third International Conference on Convergence and Hybrid Information Technology*, t. 1, IEEE, nov. 2008, p. 409–415.
- [28] P. SANTANGELI, F. INFUSINO, G. A. SGUEGLIA, A. SESTITO et G. A. LANZA, « Ventricular late potentials : a critical overview and current applications », *Journal of Electrocardiology*, t. 41, n° 4, p. 318–324, juil. 2008.
- [29] P. JAÏS, P. MAURY, P. KHAIRY, F. SACHER, I. NAULT, Y. KOMATSU, M. HOCINI, A. FORCLAZ, A. S. JADIDI, R. WEERASOORYIA, A. SHAH, N. DERVAL, H. COCHET, S. KNECHT, S. MIYAZAKI, N. LINTON, L. RIVARD, M. WRIGHT, S. B. WILTON, D. SCHERR, P. PASCALE, L. ROTEN, M. PEDERSON, P. BORDACHAR, F. LAURENT, S. J. KIM, P. RITTER, J. CLEMENTY et M. HAÏSSAGUERRE, « Elimination of local abnormal ventricular activities : A new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia », *Circulation*, t. 125, n° 18, p. 2184–2196, mai 2012.
- [30] Y. WANG, S. J. RIEDERER et R. L. EHMAN, « Respiratory motion of the heart : kinematics and the implications for the spatial resolution in coronary imaging. », *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, t. 33, n° 5, p. 713–719, 1995.
- [31] a. D. GROOTE, M. WANTIER, G. CHERON, M. ESTENNE, M. PAIVA, T. a. WILSON, A. D. GROOTE, Y. VERBANDT, M. PAIVA, P. MATHYS et a. D. E. GROOTE, « Chest wall motion during tidal breathing section deformations Chest wall motion during tidal breathing », p. 1531–1537, 2014.
- [32] B. BROWN, D. BARBER, A. MORICE et A. LEATHARD, « Cardiac and respiratory related electrical impedance changes in the human thorax », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 41, n° 8, p. 729–734, 1994.
- [33] M. J. REED, G. R. CLEGG et C. E. ROBERTSON, « Analysing the ventricular fibrillation waveform », *Resuscitation*, t. 57, n° 1, p. 11–20, avr. 2003.
- [34] G. D. LATCU, O. MESTE, A. DUPARC, P. MONDOLY, A. ROLLIN, M. DELAY et P. MAURY, « Temporal and spectral analysis of ventricular fibrillation in humans », *Journal of Intervenational Cardiac Electrophysiology*, t. 30, n° 3, p. 199–209, 2011.
- [35] W. D. WEAVER, L. A. COBB, D. DENNIS, R. RAY, A. P. HALLSTROM et M. K. COPASS, « Amplitude of ventricular fibrillation waveform and outcome after cardiac arrest. », *Annals of internal medicine*, t. 102, n° 1, p. 53–5, jan. 1985.
- [36] T. H. EVERETT IV, J. G. AKAR, L. C. KOK, J. R. MOORMAN et D. E. HAINES, « Use of global atrial fibrillation organization to optimize the success of burst pace termination », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 40, n° 10, p. 1831–1840, 2002.
- [37] K. NADEMANEE, G. VEERAKUL, P. CHANDANAMATTHA, L. CHAOTHAWEE, A. ARIYACHAIPANICH, K. JIRASIROJANAKORN, K. LIKITTANASOMBAT, K. BHURIPANYO et T. NGARMUKOS, « Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. », *Circulation*, t. 123, n° 12, p. 1270–9, mar. 2011.

- [38] D. H. LAU, B. MAESEN, S. ZEEMERING, P. KUKLIK, A. V. HUNNIK, T. A. LANKVELD, E. BIDAR, S. VERHEULE, J. NIJS, J. MAESSEN, H. CRIJNS, P. SANDERS et U. SCHOTTEN, « Indices of bipolar complex fractionated atrial electrograms correlate poorly with each other and atrial fibrillation substrate complexity », *Heart Rhythm*, t. 12, n° 7, p. 1415–1423, juil. 2015.
- [39] C. E. SHANNON, « A mathematical theory of communication », *The Bell System Technical Journal*, t. 27, n° July 1928, p. 379–423, 1948.
- [40] R. DUBOIS, « Peak Detection Algorithm and related features », ESPCI, rapp. tech., 2010.
- [41] F. X. WITKOWSKI, L. J. LEON, P. A. PENKOSKE, W. R. GILES, M. L. SPANO, W. L. DITTO, A. T. WINFREE, D. PHA, T. U. MESOSPHERE et A. PHYSICS, « Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation », *Nature*, t. 392, n° 6671, p. 78–82, mar. 1998.
- [42] J. M. DAVIDENKO, A. M. PERTSOV, R. SALOMONSZ, W. T. BAXTER et J. JALIFE, « Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. », *Nature*, t. 355, p. 349–351, 1991.
- [43] R. A. GRAY, A. M. PERTSOV et J. JALIFE, « Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. », en, *Nature*, t. 392, n° 6671, p. 75–8, mar. 1998.
- [44] R. a. GRAY, J. JALIFE, a. V. PANFILOV, W. T. BAXTER, C. CABO, J. M. DAVIDENKO, a. M. PERTSOV et R. GRAY . A., « Mechanisms of cardiac fibrillation. », *Science (New York, N.Y.)*, t. 270, n° 5239, 1222–1223, author reply 1224–1225, 1995.
- [45] K. NANTHAKUMAR, J. HUANG, J. M. ROGERS, P. L. JOHNSON, J. C. NEWTON, G. P. WALCOTT, R. K. JUSTICE, D. L. ROLLINS, W. M. SMITH et R. E. IDEKER, « Regional Differences in Ventricular Fibrillation in the Open-Chest Porcine Left Ventricle », *Circulation Research*, t. 91, n° 8, p. 733–740, oct. 2002.
- [46] R. J. DAMIANO, P. K. SMITH, H. F. TRIPP, T. ASANO, K. W. SMALL, J. E. LOWE, R. E. IDEKER et J. L. COX, « The effect of chemical ablation of the endocardium on ventricular fibrillation threshold. », *Circulation*, t. 74, n° 3, p. 645–652, 1986.
- [47] D. J. DOSDALL, P. B. TABEREAUX, J. J. KIM, G. P. WALCOTT, J. M. ROGERS, C. R. KILLINGSWORTH, J. HUANG, P. G. ROBERTSON, W. M. SMITH et R. E. IDEKER, « Chemical ablation of the Purkinje system causes early termination and activation rate slowing of long-duration ventricular fibrillation in dogs. », *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, t. 295, n° 2, H883–H889, 2008.
- [48] S. MASSÉ, E. DOWNAR, V. CHAUHAN, E. SEVAPTSIDIS et K. NANTHAKUMAR, « Ventricular fibrillation in myopathic human hearts : mechanistic insights from in vivo global endocardial and epicardial mapping. », *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, t. 292, n° 6, H2589–H2597, 2007.
- [49] K. NANTHAKUMAR, J. JALIFE, S. MASSÉ, E. DOWNAR, M. POP, J. ASTA, H. ROSS, V. RAO, S. MIRONOV, E. SEVAPTSIDIS, J. ROGERS, G. WRIGHT et R. DHOPESHWARKAR, « Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts : establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans. », *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, t. 293, n° 1, H875–80, juil. 2007.
- [50] M. S. GUILLEM, A. M. CLIMENT, J. MILLET, ? ARENAL, F. FERN ? ?NDEZ-AVIL ? ?S, J. JALIFE, F. ATIENZA et O. BERENFELD, « Noninvasive localization of maximal frequency sites of atrial fibrillation by body surface potential mapping », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 6, n° 2, p. 294–301, 2013.
- [51] D. CALVO, F. ATIENZA, J. SAIZ, L. MARTÍNEZ, P. ÁVILA, J. RUBÍN, B. HERREROS, Á. ARENAL, J. GARCÍA-FERNÁNDEZ, A. FERRER, R. SEBASTIÁN, P. MARTÍNEZ-CAMBLOR,

- J. JALIFE et O. BERENFELD, « Ventricular Tachycardia and Early Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome and Ischemic Cardiomyopathy Show Predictable Frequency-Phase Properties on the Precordial ECG Consistent With the Respective Arrhythmogenic Substrate », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 8, n° 5, p. 1133–1143, 2015.
- [52] J. PEDRÓN-TORRECILLA, M. RODRIGO, A. M. CLIMENT, A. LIBEROS, E. PÉREZ-DAVID, J. BERMEJO, Á. ARENAL, J. MILLET, F. FERNÁNDEZ-AVILÉS, O. BERENFELD, F. ATIENZA et M. S. GUILLEM, « Noninvasive Estimation of Epicardial Dominant High-Frequency Regions During Atrial Fibrillation », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 27, n° 4, p. 435–442, avr. 2016.
- [53] S. I. SAKAMOTO, T. NITTA, Y. ISHII, Y. MIYAGI, H. OHMORI et K. SHIMIZU, « Interatrial electrical connections : The precise location and preferential conduction », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 16, n° 10, p. 1077–1086, 2005.
- [54] a. V. ZAITSEV, O. BERENFELD, S. F. MIRONOV, J. JALIFE et a. M. PERTSOV, « Distribution of Excitation Frequencies on the Epicardial and Endocardial Surfaces of Fibrillating Ventricular Wall of the Sheep Heart », *Circulation Research*, t. 86, n° 4, p. 408–417, mar. 2000.
- [55] M. VALDERRÁBANO, M. H. LEE, T. OHARA, A. C. LAI, M. C. FISHBEIN, S. F. LIN, H. S. KARAGUEUZIAN et P. S. CHEN, « Dynamics of intramural and transmural reentry during ventricular fibrillation in isolated swine ventricles. », *Circulation research*, t. 88, n° 8, p. 839–848, 2001.
- [56] K. UMAPATHY, S. MASSE, E. SEVAPTSIDIS, J. ASTA, H. ROSS, N. THAVANDIRAN, K. NAIR, T. FARID, R. CUSIMANO, J. ROGERS, S. KRISHNAN et K. NANTHAKUMAR, « Regional frequency variation during human ventricular fibrillation », *Medical Engineering and Physics*, t. 31, n° 8, p. 964–970, 2009.
- [57] G. FISCHER, M. C. STÜHLINGER, C. N. NOWAK, L. WIESER, B. TILG et F. HINTRINGER, « On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 54, n° 1, p. 165–169, 2007.
- [58] T. INO, M. C. FISHBEIN, W. J. MANDEL, P. sheng CHEN et H. S. KARAGUEUZIAN, « Cellular mechanisms of ventricular bipolar electrograms showing double and fractionated potentials », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 26, n° 4, p. 1080–1089, 1995.
- [59] E. J. CIACCIO, H. ASHIKAGA, J. COROMILAS, B. HOPENFELD, D. O. CERVANTES, A. L. WIT, N. S. PETERS, E. R. MCVEIGH et H. GARAN, « Model of bipolar electrogram fractionation and conduction block associated with activation wavefront direction at infarct border zone lateral isthmus boundaries », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 7, n° 1, p. 152–163, 2014.
- [60] J. SROUBEK, V. PROBST, A. MAZZANTI, P. DELISE, J. CASTRO HEVIA, K. OHKUBO, A. ZORZI, J. CHAMPAGNE, A. KOSTOPOULOU, X. YIN, C. NAPOLITANO, D. J. MILAN, A. WILDE, F. SACHER, M. BORGGREFE, P. T. ELLINOR, G. THEODORAKIS, I. NAULT, D. CORRADO, I. WATANABE, C. ANTZELEVITCH, G. ALLOCCA, S. PRIORI et S. A. LUBITZ, « Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome : A Pooled Analysis », *Circulation*, CIRCULATIONAHA.115.017885, 2016.
- [61] Y. WANG et Y. RUDY, « Application of the method of fundamental solutions to potential-based inverse electrocardiography. », *Annals of biomedical engineering*, t. 34, n° 8, p. 1272–88, août 2006.
- [62] L. R. BEAR, L. K. CHENG, I. J. LEGRICE, G. B. SANDS, N. A. LEVER, D. J. PATERSON et B. H. SMAILL, « Forward Problem of Electrocardiography », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 8, n° 3, p. 677–684, juin 2015.

- [63] L. K. CHENG, J. M. BODLEY et A. J. PULLAN, « Comparison of potential- and activation-based formulations for the inverse problem of electrocardiology », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 50, n° 1, p. 11–22, 2003.
- [64] L. WANG, H. ZHANG, K. C. L. WONG, H. LIU et P. SHI, « Physiological-model-constrained noninvasive reconstruction of volumetric myocardial transmbrane potentials. », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 57, n° 2, p. 296–315, 2010.
- [65] D. POTYAGAYLO, E. G. CORTÉS, W. H. W. SCHULZE et O. DÖSSEL, « Binary optimization for source localization in the inverse problem of ECG. », *Medical & biological engineering & computing*, t. 52, n° 9, p. 717–28, sept. 2014.
- [66] P. M. van DAM, T. F. OOSTENDORP, A. C. LINNENBANK et A. van OOSTEROM, « Non-invasive imaging of cardiac activation and recovery. », *Annals of biomedical engineering*, t. 37, n° 9, p. 1739–56, sept. 2009.
- [67] P. OOSTERHOFF, V. M. MEIJBOG, P. M. van DAM, P. F. van DESSEL, C. N. BELTERMAN, G. J. STREEKSTRA, J. M. de BAKKER, R. CORONEL et T. F. OOSTENDORP, « Experimental Validation of Noninvasive Epicardial and Endocardial Activation Imaging », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 9, n° 8, e004104, août 2016.
- [68] G. RAVON, R. DUBOIS, Y. COUDIÈRE et M. POTSE, « A parameter optimization to solve the inverse problem in electrocardiography », in *FIMH*, Toronto, 2017.
- [69] M. POTSE, B. DUBÉ, J. RICHER, A. VINET et R. M. GULRAJANI, « A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 53, n° 12 Pt 1, p. 2425–35, déc. 2006.
- [70] R. MACLEOD et D. BROOKS, « Recent progress in inverse problems in electrocardiology », *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, t. 17, n° 1, p. 73–83, 1998.
- [71] J. HADAMARD, « Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique », *Princeton University Bulletin*, 1902.
- [72] P. R. JOHNSTON et R. M. GULRAJANI, « A new method for regularization parameter determination in the inverse problem of electrocardiography. », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 44, n° 1, p. 19–39, jan. 1997.
- [73] H. S. OSTER, B. TACCARDI, R. L. LUX, P. R. ERSHLER et Y. RUDY, « Noninvasive Electrocardiographic Imaging : Reconstruction of Epicardial Potentials, Electrograms, and Isochrones and Localization of Single and Multiple Electrocardiac Events », *Circulation*, t. 96, n° 3, p. 1012–1024, août 1997.
- [74] H. S. OSTER, B. TACCARDI, R. L. LUX, P. R. ERSHLER et Y. RUDY, « Electrocardiographic Imaging », *Circulation*, t. 97, n° 15, p. 1496–1507, avr. 1998.
- [75] J. E. BURNES, B. TACCARDI et Y. RUDY, « A noninvasive imaging modality for cardiac arrhythmias. », *Circulation*, t. 102, n° 17, p. 2152–2158, 2000.
- [76] J. E. BURNES, B. TACCARDI, P. R. ERSHLER et Y. RUDY, « Noninvasive electrocardiographic imaging of substrate and intramural ventricular tachycardia in infarcted hearts », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 38, n° 7, p. 2071–2078, 2001.
- [77] C. RAMANATHAN, P. JIA, R. GHANEM, K. RYU et Y. RUDY, « Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, t. 103, n° 16, p. 6309–14, avr. 2006.
- [78] J. ZHANG, F. SACHER, K. HOFFMAYER, T. O’HARA, M. STROM, P. CUCULICH, J. SILVA, D. COOPER, M. FADDIS, M. HOCINI, M. HAISSAGUERRE, M. SCHEINMAN et Y. RUDY, « Cardiac Electrophysiological Substrate Underlying the ECG Phenotype and Electrogram Abnormalities in Brugada Syndrome Patients », *Circulation*, t. 131, n° 22, p. 1950–1959, juin 2015.

- [79] R. VIJAYAKUMAR, J. N. A. SILVA, K. A. DESOUZA, R. L. ABRAHAM, M. STROM, F. SACHER, G. F. VAN HARE, M. HAÏSSAGUERRE, D. M. RODEN et Y. RUDY, « Electrophysiologic substrate in congenital Long QT syndrome : noninvasive mapping with electrocardiographic imaging (ECGI). », *Circulation*, t. 130, n° 22, p. 1936–43, nov. 2014.
- [80] S. GHOSH, D. H. COOPER, R. VIJAYAKUMAR, J. ZHANG, S. POLLAK, M. HAÏSSAGUERRE et Y. RUDY, « Early repolarization associated with sudden death : Insights from noninvasive electrocardiographic imaging », *Heart Rhythm*, t. 7, n° 4, p. 534–537, avr. 2010.
- [81] P. S. CUCULICH, J. ZHANG, Y. WANG, K. A. DESOUZA, R. VIJAYAKUMAR, P. K. WOODWARD et Y. RUDY, « The Electrophysiological Cardiac Ventricular Substrate in Patients After Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 58, n° 18, p. 1893–1902, oct. 2011.
- [82] Y. RUDY, « Noninvasive electrocardiographic imaging of arrhythmogenic substrates in humans. », *Circulation research*, t. 112, n° 5, p. 863–74, mar. 2013.
- [83] R. ESCHALIER, S. PLOUX, J. LUMENS, Z. WHINNETT, N. VARMA, V. MEILLET, P. RITTER, P. JAÏS, M. HAÏSSAGUERRE et P. BORDACHAR, « Detailed analysis of ventricular activation sequences during right ventricular apical pacing and left bundle branch block and the potential implications for cardiac resynchronization therapy », *Heart Rhythm*, t. 12, n° 1, p. 137–143, 2015.
- [84] R. ESCHALIER, S. PLOUX, P. RITTER, M. HAÏSSAGUERRE, K. A. ELLENBOGEN et P. BORDACHAR, « Nonspecific intraventricular conduction delay : Definitions, prognosis, and implications for cardiac resynchronization therapy. », *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, t. 12, n° 5, p. 1071–9, mai 2015.
- [85] N. VARMA, « Left ventricular electrical activation during right ventricular pacing in heart failure patients with LBBB : Visualization by electrocardiographic imaging and implications for cardiac resynchronization therapy », *Journal of Electrocardiology*, t. 48, n° 1, p. 53–61, 2015.
- [86] P. JIA, C. RAMANATHAN, R. N. GHANEM, K. RYU, N. VARMA et Y. RUDY, « Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure : Observation of variable electrophysiologic responses », *Heart Rhythm*, t. 3, n° 3, p. 296–310, 2006.
- [87] N. VARMA, P. JIA, C. RAMANATHAN et Y. RUDY, « RV electrical activation in heart failure during right, left, and biventricular pacing », *JACC : Cardiovascular Imaging*, t. 3, n° 6, p. 567–575, 2010.
- [88] C. R. WYNDHAM, T. SMITH, M. K. MEERAN, R. MAMMANA, S. LEVITSKY et K. M. ROSEN, « Epicardial activation in patients with left bundle branch block », *Circulation*, t. 61, n° 4, p. 696–703, 1980.
- [89] S. PLOUX, J. LUMENS, Z. WHINNETT, M. MONTAUDON, M. STROM, C. RAMANATHAN, N. DERVAL, A. ZEMMOURA, A. DENIS, M. DE GUILLEBON, A. SHAH, M. HOCINI, P. JAÏS, P. RITTER, M. HAÏSSAGUERRE, B. L. WILKOFF et P. BORDACHAR, « Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy : beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 61, n° 24, p. 2435–43, juin 2013.
- [90] C. M. ANDREWS, N. T. SRINIVASAN, S. ROSMINI, H. BULLUCK, M. ORINI, S. JENKINS, A. PANTAZIS, W. J. MCKENNA, J. C. MOON, P. D. LAMBIASE et Y. RUDY, « Electrical and Structural Substrate of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Determined Using Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Late Gadolinium

- Magnetic Resonance Imaging », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 10, n° 7, e005105, 2017.
- [91] D. DURRER, R. T. van DAM, G. E. FREUD, M. J. JANSE, F. L. MEIJLER et R. C. ARZBACHER, « Total excitation of the isolated human heart. », *Circulation*, t. 41, n° 6, p. 899–912, 1970.
- [92] P. S. CUCULICH, Y. WANG, B. D. LINDSAY, M. N. FADDIS, R. B. SCHUESSLER, R. J. DAMIANO, L. LI et Y. RUDY, « Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. », *Circulation*, t. 122, n° 14, p. 1364–72, 2010.
- [93] A. J. SHAH, M. HOCINI, O. XHAET, P. PASCALE, L. ROTEN, S. B. WILTON, N. LINTON, D. SCHERR, S. MIYAZAKI, A. S. JADIDI, X. LIU, A. FORCLAZ, I. NAULT, L. RIVARD, M. E. F. PEDERSEN, N. DERVAL, F. SACHER, S. KNECHT, P. JAIS, R. DUBOIS, S. ELIAUTOU, R. BOKAN, M. STROM, C. RAMANATHAN, I. CAKULEV, J. SAHADEVAN, B. LINDSAY, A. L. WALDO, M. HAISSAGUERRE, P. JAÏS, R. DUBOIS, S. ELIAUTOU, R. BOKAN, M. STROM, C. RAMANATHAN, I. CAKULEV, J. SAHADEVAN, B. LINDSAY, A. L. WALDO et M. HAISSAGUERRE, « Validation of novel 3-dimensional electrocardiographic mapping of atrial tachycardias by invasive mapping and ablation : A multicenter study », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 62, n° 10, p. 889–897, sept. 2013.
- [94] Y. WANG, P. S. CUCULICH, J. ZHANG, K. A. DESOUZA, R. VIJAYAKUMAR, J. CHEN, M. N. FADDIS, B. D. LINDSAY, T. W. SMITH et Y. RUDY, « Noninvasive Electroanatomic Mapping of Human Ventricular Arrhythmias with Electrocardiographic Imaging », *Science Translational Medicine*, t. 3, n° 98, 98ra84–98ra84, août 2011.
- [95] M. HOCINI, A. J. SHAH, T. NEUMANN, M. KUNISS, D. ERKAPIC, A. CHAUMEIL, S. JAMIL-COPLEY, P. B. LIM, P. KANAGARATNAM, A. DENIS, N. DERVAL, R. DUBOIS, H. COCHET, P. JAIS et M. HAISSAGUERRE, « Focal Arrhythmia Ablation Determined by High-Resolution Noninvasive Maps : Multicenter Feasibility Study », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 26, n° 7, p. 754–760, juil. 2015.
- [96] M. HAISSAGUERRE, M. HOCINI, A. DENIS, A. J. SHAH, Y. KOMATSU, S. YAMASHITA, M. DALY, S. AMRAOUI, S. ZELLERHOFF, M.-Q. PICAT, A. QUOTB, L. JESEL, H. LIM, S. PLOUX, P. BORDACHAR, G. ATTUEL, V. MEILLET, P. RITTER, N. DERVAL, F. SACHER, O. BERNUS, H. COCHET, P. JAIS et R. DUBOIS, « Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation », *Circulation*, t. 130, n° 7, p. 530–538, 2014.
- [97] P. S. CUCULICH, M. R. SCHILL, R. KASHANI, S. MUTIC, A. LANG, D. COOPER, M. FADDIS, M. GLEVA, A. NOHERIA, T. W. SMITH, D. HALLAHAN, Y. RUDY et C. G. ROBINSON, « Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia », *New England Journal of Medicine*, t. 377, n° 24, p. 2325–2336, 2017.
- [98] L. R. BEAR, I. J. LEGRICE, G. B. SANDS, N. A. LEVER, D. S. LOISELLE, D. J. PATERSON, L. K. CHENG et B. H. SMAILL, « How Accurate Is Inverse Electrocardiographic Mapping? », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 11, n° 5, e006108, mai 2018.
- [99] D. LABATE, F. L. FORESTA, G. OCCHIUTO, F. C. MORABITO, A. LAY-EKUAKILLE et P. VERGALLO, « Empirical mode decomposition vs. wavelet decomposition for the extraction of respiratory signal from single-channel ECG : A comparison », *IEEE Sensors Journal*, t. 13, n° 7, p. 2666–2674, 2013.
- [100] E. HELFENBEIN, R. FIROOZABADI, S. CHIEN, E. CARLSON et S. BABAEIZADEH, « Development of three methods for extracting respiration from the surface ECG : A review », *Journal of Electrocardiology*, t. 47, n° 6, p. 819–825, nov. 2014.
- [101] J. CHAMORRO-SERVENT, L. BEAR, J. DUCHATEAU, C. DALLET, Y. COUDIÈRE, R. DUBOIS, I. H. U. LIRYC et B. UNIVERSITÉ, « Adaptive placement of the pseudo-boundaries

- improves the conditioning of the inverse problem », in *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 2016, IEEE, 2016, p. 705–708.
- [102] K. ARAS, W. GOOD, J. TATE, B. BURTON, D. H. BROOKS, J. COLL-FONT, O. DÖSSEL, W. SCHULZE, D. POTYAGAYLO, L. WANG, P. van DAM et R. MACLEOD, « Experimental data and geometric analysis repository - EDGAR », *Journal of electrocardiology*,
- [103] S. M. SHORS, A. V. SAHAKIAN, H. J. SIH et S. SWIRYN, « A method for determining high-resolution activation time delays in unipolar cardiac mapping », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 43, n° 12, p. 1192–1196, déc. 1996.
- [104] N. SAOUDI, F. COSÍO, A. WALDO, S. A. CHEN, Y. IESAKA, M. LESH, S. SAKSENA, J. SALERNO et W. SCHOELS, « A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases : A statement from a joint expert group from the working group of arrhythmias of the European society of cardiology and the », *European Heart Journal*, t. 22, n° 14, p. 1162–1182, 2001.
- [105] C. ANTZELEVITCH, G.-X. YAN, M. J. ACKERMAN, M. BORGGREFE, D. CORRADO, J. GUO, I. GUSSAK, C. HASDEMIR, M. HORIE, H. HUIKURI, C. MA, H. MORITA, G.-B. NAM, F. SACHER, W. SHIMIZU, S. VISKIN et A. A. WILDE, « J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge », *Heart Rhythm*, t. 13, n° 10, e295–e324, oct. 2016.
- [106] A. a. M. WILDE, P. G. POSTEMA, J. M. DI DIEGO, S. VISKIN, H. MORITA, J. M. FISH et C. ANTZELEVITCH, « The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome : depolarization versus repolarization. », *Journal of molecular and cellular cardiology*, t. 49, n° 4, p. 543–53, oct. 2010.
- [107] P. G. POSTEMA, P. F. H. M. van DESSEL, J. A. KORS, A. C. LINNENBANK, G. van HERPEN, H. J. RITSEMA VAN ECK, N. van GELOVEN, J. M. T. de BAKKER, A. A. M. WILDE et H. L. TAN, « Local Depolarization Abnormalities Are the Dominant Pathophysiologic Mechanism for Type 1 Electrocardiogram in Brugada Syndrome. A Study of Electrocardiograms, Vectorcardiograms, and Body Surface Potential Maps During Ajmaline Provocation », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 55, n° 8, p. 789–797, 2010.
- [108] P. ZHANG, R. TUNG, Z. ZHANG, X. SHENG, Q. LIU, R. JIANG, Y. SUN, S. CHEN, L. YU, Y. YE, G. FU, K. SHIVKUMAR et C. JIANG, « Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome », *Heart Rhythm*, t. 13, n° 11, p. 2151–2158, 2016.
- [109] F. SACHER, L. JESEL, P. JAIS et M. HAÏSSAGUERRE, « Insight into the mechanism of Brugada syndrome : Epicardial substrate and modification during ajmaline testing », *Heart Rhythm*, t. 11, n° 4, p. 732–734, 2014.
- [110] S. Y. HO et P. NIHOYANNOPOULOS, « Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions », *Heart*, t. 92, n° suppl_1, p. i2–i13, avr. 2006.
- [111] A. KELLY, S. SALERNO, A. CONNOLLY, M. BISHOP, F. CHARPENTIER, T. STØLEN et G. L. SMITH, « Normal interventricular differences in tissue architecture underlie right ventricular susceptibility to conduction abnormalities in a mouse model of Brugada syndrome », *Cardiovascular Research*, t. 114, n° 5, p. 724–736, avr. 2018.
- [112] B. J. BOUKENS, R. CORONEL et V. M. CHRISTOFFELS, « Embryonic development of the right ventricular outflow tract and arrhythmias », *Heart Rhythm*, t. 13, n° 2, p. 616–622, 2016.
- [113] B. J. BOUKENS, M. SYLVA, C. DE GIER-DE VRIES, C. A. REMME, C. R. BEZZINA, V. M. CHRISTOFFELS et R. CORONEL, « Reduced Sodium Channel Function Unmasks Residual Embryonic Slow Conduction in the Adult Right Ventricular Outflow Tract », *Circulation Research*, t. 113, n° 2, p. 137–141, juil. 2013.

- [114] M. A. FERNANDEZ-TERAN et J. M. HURLE, « Myocardial fiber architecture of the human heart ventricles », *Anat Rec*, t. 204, n° 2, p. 137–147, 1982.
- [115] F. SACHER, K. ROBERTS-THOMSON, P. MAURY, U. TEDROW, I. NAULT, D. STEVEN, M. HOCINI, B. KOPLAN, L. LEROUX, N. DERVAL, J. SEILER, M. J. WRIGHT, L. EPSTEIN, M. HAISSAGUERRE, P. JAIS et W. G. STEVENSON, « Epicardial Ventricular Tachycardia Ablation », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 55, n° 21, p. 2366–2372, mai 2010.
- [116] R. H. MITCHELL, A. H. BAILEY et J. ANDERSON, « Cellular automaton model of ventricular fibrillation. », *IEEE transactions on bio-medical engineering*, t. 39, n° 3, p. 253–9, 1992.
- [117] M. G. HOOGENDIJK, M. POTSE, B. J. BOUKENS, J. W. FIOLET, J. M. de BAKKER et R. CORONEL, « ST Elevation by Sodium Channel Blockade in Structurally Discontinuous Myocardium : Excitation Failure by Current-to-Load Mismatch », *Heart Rhythm*, t. 6, n° 11, p. 1690–1691, nov. 2009.
- [118] M. G. HOOGENDIJK, M. POTSE, A. VINET, J. M. T. de BAKKER et R. CORONEL, « ST segment elevation by current-to-load mismatch : an experimental and computational study. », *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, t. 8, n° 1, p. 111–8, jan. 2011.
- [119] M. G. HOOGENDIJK, M. POTSE, A. C. LINNENBANK, A. O. VERKERK, H. M. den RUIJTER, S. C. M. van AMERSFOORTH, E. C. KLAVER, L. BEEKMAN, C. R. BEZZINA, P. G. POSTEMA, H. L. TAN, A. G. REIMER, A. C. van der WAL, A. D. J. TEN HARKEL, M. DALINGHAUS, A. VINET, A. A. M. WILDE, J. M. T. de BAKKER et R. CORONEL, « Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease : excitation failure by current-to-load mismatch. », *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, t. 7, n° 2, p. 238–48, jan. 2010.