



HAL
open science

Amélioration des techniques d'ablation pour le traitement des arythmies cardiaques : nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques par ultrasons

Francis Bessière

► To cite this version:

Francis Bessière. Amélioration des techniques d'ablation pour le traitement des arythmies cardiaques : nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques par ultrasons. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1225 . tel-02448084

HAL Id: tel-02448084

<https://theses.hal.science/tel-02448084>

Submitted on 22 Jan 2020

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 DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de

L'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale ED205

École Doctorale Interdisciplinaire Science-Santé

Spécialité de doctorat : Ingénierie Biomédicale

Discipline : Acoustique Thérapeutique

Soutenue publiquement le 6 novembre 2019, par

Francis BESSIERE

Amélioration des techniques d'ablation pour le traitement des arythmies cardiaques: nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques par ultrasons

Devant le jury composé de :

Elisa KONOFAGOU, Professeure, université de Columbia, New York City, Rapporteuse

Hélène THIBAUT, Professeure, Hôpital Louis Pradel, Lyon, Examinatrice

Gail TER HAAR, Professeure, Institute of cancer research, Londres, Examinatrice

Frédéric SACHER, Professeur, Hôpital Haut Lévêque, Bordeaux, Rapporteur

Cyril LAFON, Directeur de recherche, INSERM LabTau U1032, Lyon, Directeur de thèse

Philippe CHEVALIER, Professeur, Hôpital Louis Pradel, Lyon, Co-directeur de thèse

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. le Professeur Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTÉ

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques VINCIGUERRA	Directeur : Mme la Professeure C.
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine Directeur :	Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon Polytech Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. G. PIGNAULT
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education MOUGNIOTTE	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur A.
	Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Ce travail s'est articulé autour d'une collaboration intense et prolongée, initiée en 2012, entre l'unité Lyonnaise INSERM LabTau et le service d'électrophysiologie et de stimulation cardiaque de l'hôpital cardiologique Louis Pradel des Hospices Civils de Lyon. La rencontre entre le Pr Philippe Chevalier, chef du service de cardiologie et le Dr Cyril Lafon, directeur de recherche du LabTau a été l'acte fondateur de ces réflexions partagées. Grâce à leurs visions, complémentaires, ainsi qu'à leur confiance, j'ai pu garder l'esprit ouvert et prendre pleine part à la réalisation de cette thèse doctorale. Je les en remercie.

Je tiens aussi à remercier pour leur aide, précieuse et constante :

- le Dr Ali Zorgani, Mme Jade Robert, Mme Elodie Cao ainsi que Mr Loic Daunizeau, qui ont permis la conduite de ces travaux en assurant un soutien technique et scientifique, indispensable.
- le Dr Apoutou N'Djin, qui m'aura accompagné dans mes réflexions et mes voyages expérimentaux
- le Dr Jean Yves Chapelon, chercheur visionnaire, à l'origine de l'utilisation des ultrasons en thérapeutique médicale au laboratoire
- les Drs Stéphane Catheline, et Françoise Chavrier, pour leurs conseils et soutiens

Ma Reconnaissance se porte vers les membres de l'IHU LIRYC (Drs Bruno Quesson et Fanny Vaillant) pour leur bienveillance et leur support lors des phases expérimentales. Je remercie enfin l'école vétérinaire de Lyon, et la station CNRS UPS 846 de primatologie de Rousset sur Arc (Dr Romain Lacoste).

Ce sujet de recherche a vu le jour au LabTau sous l'impulsion du Dre Elodie Constanciel et a été prolongé par le Dr Paul Greillier. C'est leurs travaux que j'ai poursuivis et qui ont permis l'aboutissement de cette thèse d'université.

Résumé

A la croisée des chemins entre médecine et physique des ultrasons, ce travail de thèse s'est intéressé à l'apport de solutions diagnostiques et de thérapeutiques novatrices dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque.

Un système capable de délivrer des ultrasons focalisés dans le cœur par voie transoesophagienne sous guidage par ultrasons a été développé et testé in vivo chez 6 porcs. Les tirs HIFU ont été délivrés sur les oreillettes et les ventricules. Lors de l'autopsie, une analyse visuelle a démontré la présence de lésions thermiques dans les zones ciblées chez 3 animaux. Ces lésions ont été confirmées par analyse histologique (taille moyenne: 5,5 mm² x 11 mm²). Aucune lésion thermique œsophagienne n'a été observée. Un animal a présenté une bradycardie due à un bloc auriculo-ventriculaire, ce qui a permis de confirmer une réelle interaction entre les tirs HIFU et le tissu nodal cardiaque. Nous avons cependant observé un manque de précision, principalement lié aux mouvements cardiaques ainsi qu'aux structures anatomiques situées entre les zones ciblées et le transducteur de thérapie. Ces difficultés ont été principalement reliées à l'anatomie du modèle porcin, loin de celle de l'être humain. La recherche d'un meilleur modèle a conduit à des tests d'imagerie concluants sur des babouins.

Des expériences supplémentaires ont été conduites afin d'améliorer la cartographie des arythmies ventriculaires et le suivi de la formation de lésions pendant l'ablation.

Des expériences ont été menées sur les ventricules gauches de quatre coeurs de porcs en mode travaillant. Le protocole visait à démontrer que différents modèles d'activation mécanique pouvaient être observés, que le ventricule soit en rythme sinusal, stimulé depuis l'épicarde ou

l'endocarde. Des acquisitions d'imagerie de déformation électromécanique (EWI) ont été enregistrées sur les faces antérieures, latérales et postérieures du ventricule gauche. Elles ont été ensuite analysées à l'aveugle par deux lecteurs indépendants.

Les interprétations des séquences EWI étaient correctes dans 89% des cas. Le taux de concordance globale entre les deux lecteurs était de 83%. Dans un ventricule stimulé, l'origine du front d'onde était focale et provenait de l'endocarde ou de l'épicarde stimulé. En rythme sinusal, le front d'onde était activé depuis tout l'endocarde, en direction de l'épicarde, à une vitesse de $1,7 \pm 0,28$ m.s⁻¹. Les vitesses du front d'onde ont été mesurées respectivement lorsque l'endocarde ou l'épicarde étaient stimulés à une vitesse de $1,1 \pm 0,35$ m.s⁻¹ et $1,3 \pm 0,34$ m.s⁻¹ (p = NS).

Nous avons aussi démontré sur des échantillons ex-vivo que l'imagerie trans oesophagienne par analyse des ondes de cisaillement (élastographie) pouvait cartographier l'étendue des lésions HIFU.

Des tirs HIFU ont été réalisés à l'aide de la sonde trans oesophagienne sur des échantillons de blanc de poulet (n = 3), puis sur un modèle porcin ex vivo d'oreillette (gauche, n = 2) et de ventricule gauche (n = 1). L'élastographie a fourni des cartes de rigidité des tissus avant et après l'ablation. Les zones des lésions ont été obtenues par analyse et quantification des changements de couleur des tissus puis ont été comparées aux images par élastographie.

Dans le blanc de poulet, la rigidité est passée en moyenne de 4.8 ± 1.1 kPa à 20.5 ± 10.0 kPa (ratio 5.0 ± 3.2). Dans le ventricule gauche, la rigidité est passée en moyenne de 21.2 ± 3.3 kPa à 73.8 ± 13.9 kPa (ratio 3.7 ± 1.2). Dans l'oreillette gauche, la rigidité est passée en moyenne de 12.2 ± 4.3 kPa à 30.3 ± 10.3 (ratio 3.2 ± 2.0). En histologie, la taille des lésions variait de 0.1 à 1.5 cm² dans la zone du plan d'imagerie. Les caractéristiques morphométriques étaient similaires entre histologie et élastographie.

Abstract

At the crossroads of medicine and physics, this work aimed to provide innovative diagnostic and therapeutic tools based on ultrasound, in the field of cardiac electrophysiology.

A system capable of delivering HIFU into the heart by a transesophageal route using ultrasound (US) imaging guidance was developed and tested in vivo in six male pigs. HIFU exposures were performed on atria and ventricles. At the time of autopsy, visual inspection identified thermal lesions in the targeted areas in three of the animals. These lesions were confirmed by histologic analysis (mean size: 5.5 mm² x 11mm²). No esophageal thermal injury was observed. One animal presented with bradycardia due to an atrio-ventricular block, which provides real-time confirmation of an interaction between HIFU and the electrical circuits of the heart. There was still a lack of accuracy, mainly related to cardiac motion, and to anatomical structures in between the targets and the transducer. It was mainly related to the in vivo model and its anatomy, far from the human's. The search for a better model led to conclusive imaging tests on baboons.

Additional experiments were conducted in order to improve the mapping of ventricular arrhythmias and the monitoring of lesion formation during ablation.

First, experiments were conducted on left ventricles of four isolated working mode swine hearts. The protocol aimed at demonstrating that different patterns of mechanical activation could be observed whether the ventricle was in sinus rhythm, paced from the epicardium, or from the endocardium. Electromechanical wave imaging (EWI) acquisitions were recorded on the anterior, lateral, and posterior segments of the left ventricle. Loop records were blindly assigned to two readers.

EWI sequences interpretations were correct in 89% of cases. The overall agreement rate between the two readers was 83%. When in a paced ventricle, the origin of the wave front was focal and originating from the endocardium or the epicardium. In sinus rhythm, wave front was global and activated within the entire endocardium towards the epicardium at a speed of 1.7 ± 0.28 m.s⁻¹. Wave front speeds were respectively measured when the endocardium or the epicardium were paced at a speed of 1.1 ± 0.35 m.s⁻¹ vs 1.3 ± 0.34 m.s⁻¹ (p=NS).

Lastly, we investigated the feasibility of a dual therapy and imaging approach with the same transoesophageal device. We demonstrated on ex-vivo samples that transoesophageal shear wave imaging (SWE) can map the extent of the HIFU lesions.

HIFU ablation was performed with the transoesophageal probe on ex-vivo chicken breast samples (n=3), then atrium (left, n=2) and ventricle (left n=1, right n=1) of swine heart tissues. SWE provided stiffness maps of the tissues before and after ablation. Areas of the lesions were obtained by tissue color change with gross pathology and compared to SWE.

Shear modulus of the ablated zones increased from 4.8 ± 1.1 kPa to 20.5 ± 10.0 kPa (ratio 5.0 ± 3.2) in the chicken breast, from 12.2 ± 4.3 kPa to 30.3 ± 10.3 (ratio 3.2 ± 2.0) in the atria and from 21.2 ± 3.3 kPa to 73.8 ± 13.9 kPa (ratio 3.7 ± 1.2) in the ventricles. On gross pathology, the size of the lesions ranged from 0.1 to 1.5 cm² in the imaging plane area and morphometric characteristics were fitting with elasticity-estimated depths and widths of the lesions.

Table des matières

CHAPITRE I : ETAT DE L'ART

1) L'électrophysiologie cardiaque

A. Généralités

B. Le couplage excitation-contraction

C. Contraction cardiaque physiologique

D. Physiopathologie des arythmies cardiaques

a. Anomalies de la formation de l'influx : activités focales

1. Automaticité normale et augmentée

2. Automaticité anormale

3. Activités déclenchées

a) Post-dépolarisations précoces (EAD : early after-depolarizations)

b) Post-dépolarisations en fin de phase 3

c) Post-dépolarisations tardives (DAD : delayed after-depolarizations)

b. Anomalies de la propagation de l'influx : réentrées

1. Réentrées circulaires autour d'un obstacle anatomique

2. Réentrées circulaires autour d'un obstacle fonctionnel

3. Réentrées de phase II

E. Traitement des arythmies cardiaques

- a. Principes
- b. Pronostics et limites
- c. Comment améliorer les résultats des procédures d'ablation complexe ?
 - 1. Sur le plan thérapeutique
 - 2. Sur le plan diagnostique
 - 3. Quelles pistes ?

2) Les ultrasons, une énergie prometteuse ?

A. Les ultrasons et le cardiovasculaire

- a. Historique
- b. L'échocardiographie clinique
- c. Quelles nouveautés ultrasonores dans le monde de la cardiologie ?

3) Références

CHAPITRE II : CARTOGRAPHIE DE DEFORMATION

TISSULAIRE

1) Principe de la cartographie de déformation tissulaire

2) Problématique clinique

3) Méthodologie et concept d'expérimentation

4) Résultats

5) Perspectives

A. Constat

B. Problèmes techniques et observations

C. L'imagerie d'activation électro mécanique est elle corrélée à la structure du myocarde?

D. Limites

6) Conclusions

7) Références

CHAPITRE III : TRAITEMENT PAR ULTRASONS

FOCALISES DES ARYTHMIES CARDIAQUES

- 1) Problématique clinique
- 2) Principe physique des ultrasons focalisés
- 3) Méthodologie et concept d'expérimentation
 - A. Equipement
 - B. Expérimentation in vivo
- 4) Résultats
 - A. Guidage anatomique par ultrasons
 - B. Traitements HIFU
 - C. Monitoring des animaux durant les procédures
 - D. Marqueur biologique et histopathologie des lésions HIFU
- 5) Perspectives
 - A. Faisabilité
 - B. Défis
 - C. Monitoring des lésions
 - D. Monitoring électrophysiologique
 - E. Sécurité
 - F. Perspectives futures
- 6) Conclusions
- 7) Références

CHAPITRE IV : ANALYSE LESIONNELLE PAR ELASTOGRAPHIE TISSULAIRE

- 1) Problématique clinique
- 2) Principe
- 3) Méthodologie
 - A. Sonde
 - B. Cartographie des vitesses d'ondes de cisaillement
 - C. Méthode d'expérimentation
 - D. Imagerie
 - E. Thérapie
 - F. Etude histologique
- 4) Résultats
- 5) Perspectives
- 6) Conclusions
- 7) Références

CHAPITRE V : CONCLUSIONS

CHAPITRE I

Etat de l'art

1) L'électrophysiologie cardiaque

A. Généralités

Le fonctionnement du cœur implique deux systèmes, qui, imbriqués l'un avec l'autre, permettent d'assurer la circulation de sang à travers le corps humain:

- le premier système, hémodynamique, assure un réceptacle au sang arrivant via le système veineux cave et pulmonaire (cavités cardiaques –oreillettes et ventricules), un sens unique de circulation (appareil valvulaire) et une voie de sortie (artère pulmonaire et aorte) tant pour la petite que la grande circulation (pulmonaire et systémique).
- Le second système, électrophysiologique, met en vie le premier en assurant la contraction de l'organe. C'est en effet parce que le cœur est traversé d'un courant électrique qu'il entre en mouvement et que la circulation sanguine a lieu. Lorsque la production ou la conduction de l'influx électrique au travers du myocarde est dysfonctionnelle, on observe le phénomène d'arythmie cardiaque.

B. Le couplage excitation-contraction

La contraction du cœur est initiée et régulée par une activité électrique variant selon les besoins physiologiques. Le potentiel d'action (PA), correspondant à l'activité électrique au niveau d'une cellule, est généré par l'activité combinée de canaux ioniques transmembranaires situés à la surface des cardiomyocytes. Le PA est enregistré grâce à la méthode du Patch Clamp (Figure 1).

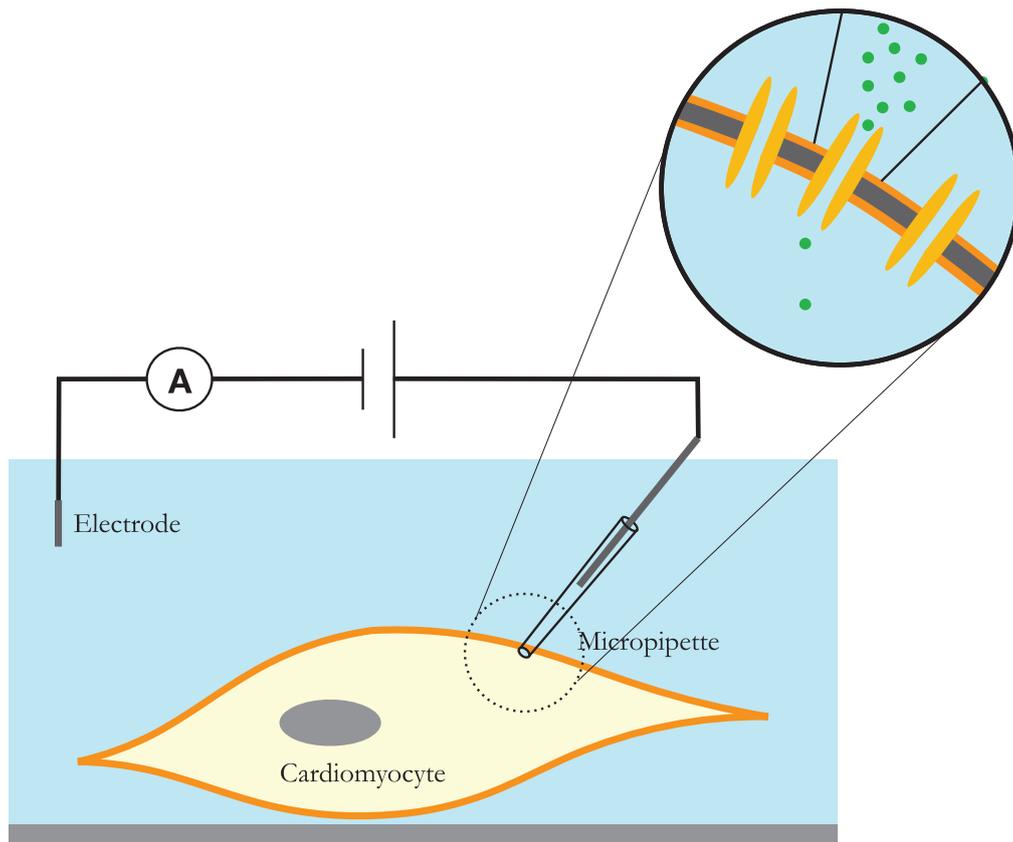


Figure 1 : Méthode du Patch Clamp permettant l'enregistrement d'un potentiel d'action cardiaque

On distingue 5 phases (Figure 2) : phase 0, dépolarisation rapide, médiée par les canaux sodiques ; phase 1, repolarisation rapide et transitoire, médiée par les canaux potassiques (I_{to}) ; phase 2, plateau, médiée par les canaux calciques ; phase 3, repolarisation, médiée par les canaux potassiques ; phase 4, repos, médiée par les pompes, échangeurs et canaux potassiques. Les phases 0 à 3 sont dites passives puisqu'il n'existe pas de consommation d'énergie pour générer le PA, mais uniquement l'utilisation d'un différentiel de concentration entre les milieux intra et extra cellulaires pour générer le flux d'électrolytes au travers des canaux. La phase 4 a pour but de régénérer le déséquilibre de concentration électrolytique entre les milieux intra et extra cellulaires. Pour cela, de l'énergie est consommée par les pompes Na^+/Ca^{2+} et Na^+/K^+ ATPase.

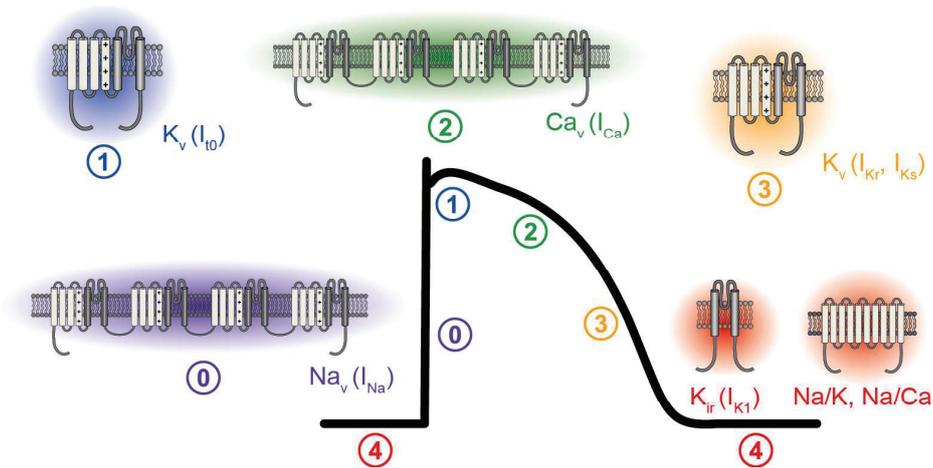


Figure 2 : Potentiel d'action cardiaque : canaux sodiques (Na_v), potassiques (K_v), Calciques (Ca_v) et pompes Na^+/K^+ et Na^+/Ca^{2+}

Cette activité électrique, exprimée sous la forme d'un potentiel d'action traversant de cellule en cellule le muscle cardiaque est quasi instantanément transformée en activité mécanique : c'est le couplage excitation-contraction. Ce couplage est obtenu par interaction entre les ions calcium intra cellulaires en provenance du milieu extra cellulaire et du réticulum sarcoplasmique (intra cellulaire), et les myofilaments du cytosquelette (actine et myosine) qui voient leur conformation changer pour se raccourcir dans le sens de la longueur de la cellule. L'ensemble entraine par effet de sommation la contraction du muscle (Figure 3) : il s'agit de la systole. Comme cité plus haut, la recapture du calcium intra cellulaire, et la consommation d'énergie via des pompes ATPase pour restaurer les gradients de concentration ioniques entre milieu intra et extra cellulaire s'accompagnent d'une relaxation du muscle cardiaque : la diastole.

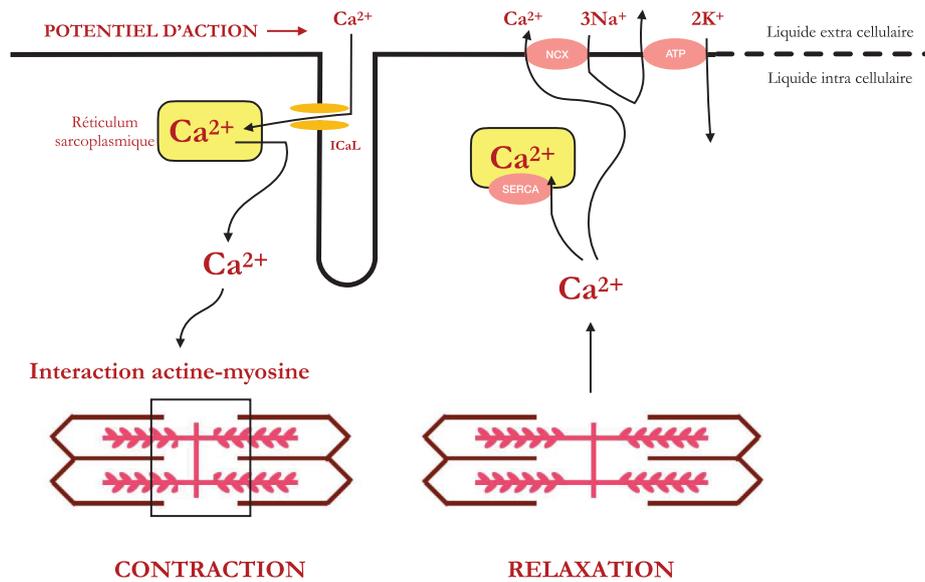


Figure 3 : Cascade intra cellulaire permettant couplage électro mécanique

C. Contraction cardiaque physiologique

L'activité cardiaque initiale provient physiologiquement du nœud sinusal, structure hétérogène située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite. Le nœud sinusal possède des propriétés d'automaticité, signifiant sa capacité à initier de manière autonome un PA *via* une dépolarisation diastolique lente spontanée durant la phase 4. L'automaticité est la caractéristique principale des cellules nodales. Ce phénomène dépend de deux « horloges », modulées par le système nerveux autonome par l'intermédiaire de l'AMPc (Adenosine Mono-Phosphate cyclique). Une horloge dite de « voltage », médiée par le courant entrant I_f dépendant des canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels) activés par l'hyperpolarisation membranaire et une horloge dite « calcique » où la libération intracellulaire spontanée de calcium, notamment par le récepteur à la Ryanodine (RyR) au niveau du réticulum sarcoplasmique,

permettant l'entrée de sodium *via* l'échangeur NCX (sarcolemmal sodium/calcium exchanger)(Lakatta et al. 2010).

Le PA produit par le nœud sinusal est ensuite transmis de cellule en cellule via des jonctions inter cellulaires à l'ensemble du massif atrial via le tissu nodal, entraînant la contraction cardiaque (figure 4); c'est la systole atriale, qui permet le transport du sang des oreillettes vers les ventricules. Alors que le sang circule, l'onde électrique est concentrée au niveau de la jonction auriculo ventriculaire, au niveau du seul point de passage physiologique vers les ventricules : le nœud auriculo ventriculaire. Ce nœud permet de freiner la transmission de l'influx électrique vers les ventricules ce qui permet ainsi au sang dans les oreillettes de circuler dans les ventricules.

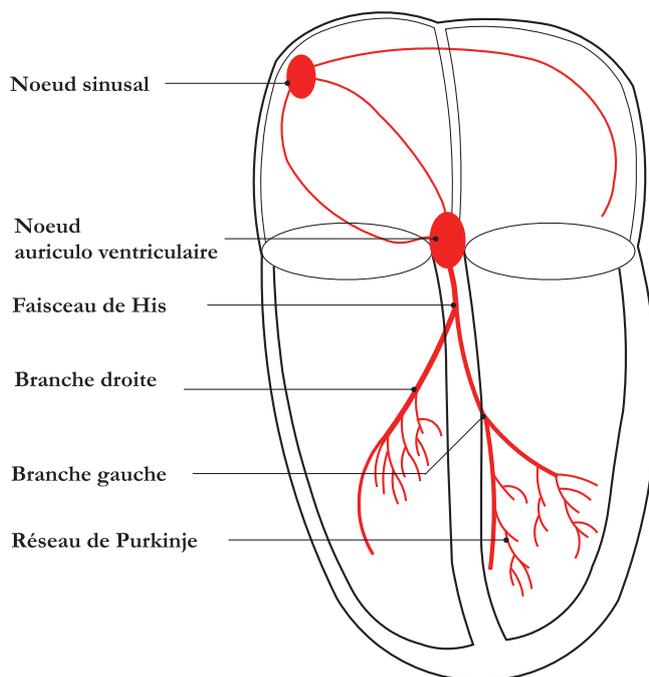


Figure 4 : Disposition du tissu de conduction intra cardiaque

L'activation du massif cardiaque se poursuit par l'activation du faisceau de His qui assure une transmission et une distribution de l'influx dans l'ensemble des deux ventricules par le biais du tissu de Purkinje, qui correspond à l'arborescence distale du faisceau de His. L'activation électrique permet ainsi au sang contenu dans ces cavités ventriculaires d'être expulsé dans l'aorte et l'artère pulmonaire pour assurer les circulations sanguines systémique et pulmonaire.

Le phénomène se répète entre 50 et 200 fois par minute selon que le cœur batte au repos ou à l'effort. L'activité générée puis conduite au sein du tissu cardiaque peut être analysée via l'électrocardiogramme, dont le principe repose sur l'amplification et la filtration de l'ensemble des potentiels d'action captés à la surface du corps. Grâce à l'apposition de multiples électrodes sur le thorax, une analyse des vecteurs d'activation s'additionne à l'analyse de leur amplitude et de leur morphologie afin de déterminer avec précision si le muscle présente une activation physiologique ou pathologique.

D. Physiopathologie des arythmies cardiaques

Les arythmies peuvent être liées à l'intrication de trois acteurs : une anomalie du tissu traversé par l'influx électrique ou substrat (anatomique ou fonctionnel), un élément déclenchant ou gâchette (extrasystole ou variation de la fréquence cardiaque) et la dérégulation d'un facteur habituellement modulateur (ex : système nerveux autonome, concentration en électrolytes, ischémie). Différents mécanismes permettent ensuite la naissance d'une arythmie: les anomalies de la formation de l'influx, celles de sa propagation et les anomalies combinées. Ces mécanismes peuvent s'observer à l'étage atrial ou ventriculaire. Un foyer situé dans les oreillettes engendrera des arythmies supra ventriculaires, cliniquement invalidantes mais n'engageant que très rarement le pronostic vital à

court terme. Un foyer ventriculaire sera à l'origine d'arythmies ventriculaires, souvent graves car altérant le débit cardiaque de façon aiguë.

a. Anomalies de la formation de l'influx : activités focales

1. Automaticité normale et augmentée

La fréquence de survenue du PA est déterminée par le potentiel seuil (correspondant à la valeur de potentiel à laquelle les canaux ioniques s'ouvrent afin de laisser passer sélectivement l'ion perméant), le potentiel de repos (dépendant des perméations ioniques à un potentiel donné : ici, aux valeurs hyperpolarisées) et la pente de dépolarisation (dépendant du nombre de canaux ioniques et de leur conductance unitaire). La modification d'un de ces facteurs est susceptible d'entraîner un automatisme augmenté (Figure 5) ou une bradycardie.

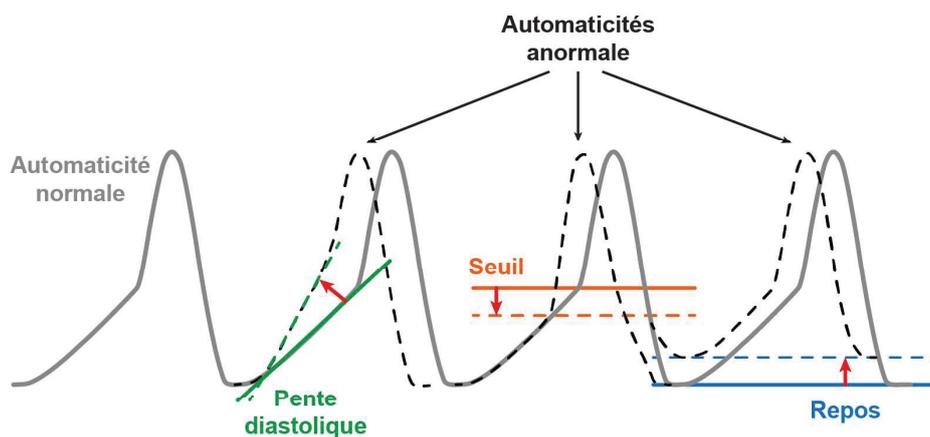


Figure 5 : Mécanismes d'une augmentation de l'automatisme cellulaire : pente de dépolarisation spontanée plus raide, seuil de dépolarisation plus bas, ou baisse de négativité du potentiel de repos

La fréquence propre des cellules nodales décroît selon un gradient inverse du nœud sinusal aux cellules du réseau de Purkinje. La fréquence cardiaque est celle des cellules se dépolarisant le plus rapidement (physiologiquement celles du NS). Elles imposent leur cadence aux autres cellules nodales par un mécanisme d'« overdrive-suppression ». Il y a alors hyperpolarisation cellulaire via une activation de la pompe Na/K ATPase (Gadsby and Cranefield 1979). En cas de défaillance des cellules nodales ou de bloc de conduction, la levée de l'« overdrive » permet, après un réchauffement initial, la survenue d'un rythme d'échappement. La cadence est d'autant plus basse que le groupe de cellules est situé à distance du nœud sinusal. Sa dépendance à l'innervation sympatho-vagale diminue aussi au fur à mesure de l'éloignement du site de stimulation physiologique.

2. Automaticité anormale

Des cellules myocardiques non automatiques à l'état physiologique peuvent être partiellement dépolarisées dans certaines conditions pathologiques. Elles ne reviennent pas à leur potentiel de repos. Une dépolarisation diastolique spontanée très rapide peut aussi survenir. Ces cellules sont résistantes à l'overdrive suppression.

3. Activités déclenchées

Ce sont des activités dépendantes de la dépolarisation, donc survenant après celle-ci, pendant les phases 2 à 4 du PA (Antzelevitch and Burashnikov 2011).

- a) Post-dépolarisations précoces (EAD : early after-depolarizations)

Les EAD apparaissent durant la repolarisation, en fin de phase 2 ou début de phase 3 du PA (Figure 5). Elles sont favorisées par le retard de la repolarisation (augmentation de la durée de l'intervalle QT corrigé sur l'électrocardiogramme). Ce phénomène peut être lié à une baisse de la réserve de repolarisation par diminution des courants potassiques repolarisants et à une augmentation des courants dépolarisants sodiques entraînant une surcharge de sodium intracellulaire responsable d'une surcharge calcique par activation de l'échangeur NCX. L'augmentation des courants dépolarisants calciques peut aussi être impliquée. Les EAD sont bradycardie-dépendantes et peuvent être prévenues par une stimulation supérieure à leur cadence spontanée.

b) Post-dépolarisations en fin de phase 3

Elles apparaissent en fin de phase 3, et tronquent la fin de la repolarisation (Burashnikov and Antzelevitch 2003). Elles sont liées à une surcharge calcique intracellulaire raccourcissant le PA. Dans ce cas, la période réfractaire cellulaire peut être achevée et si la dépolarisation membranaire atteint des valeurs suffisantes, le potentiel d'activation des canaux sodiques peut être atteint. Ainsi, une nouvelle dépolarisation est immédiatement déclenchée.

c) Post-dépolarisations tardives (DAD : delayed after-depolarizations)

Les DAD apparaissent après la fin de la repolarisation, en diastole, en phase 4 (Figure 6). Elles sont secondaires à une surcharge calcique intracellulaire qui déclenche un courant entrant indifférencié. Les DAD sont tachycardie-dépendantes et peuvent être reproduites par stimulation cardiaque.

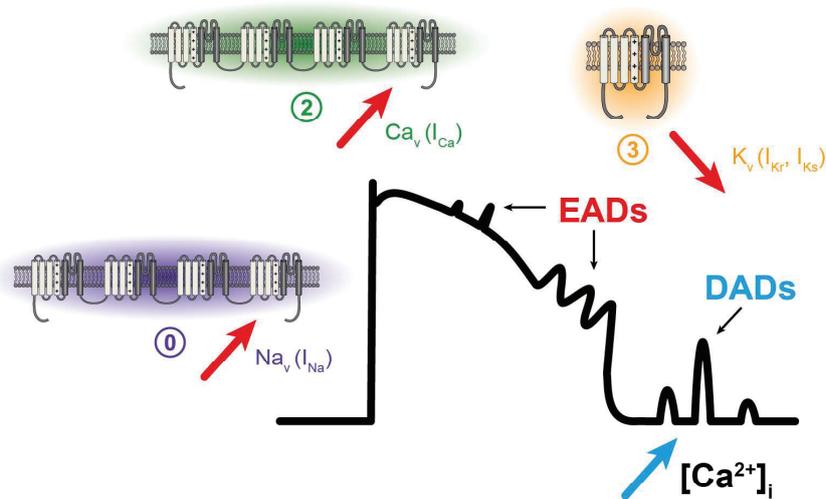


Figure 6: Activités déclenchées

b. Anomalies de la propagation de l'influx : réentrées

1. Réentrées circulaires autour d'un obstacle anatomique

Les réentrées circulaires autour d'un obstacle anatomique constituent le mécanisme le plus fréquent des arythmies. Le circuit est constitué d'un bloc unidirectionnel et d'une voie à conduction lente. L'arythmie survient après activation rétrograde de la zone de bloc unidirectionnel puis dépolarisation de nouveau de la première voie sortie de sa période réfractaire (Mines 1913). Le jeu des périodes réfractaires crée une fenêtre d'excitabilité, seule zone accessible à la dépolarisation et permettant la progression de la propagation électrique. L'obstacle vient alors contrecarrer un processus protecteur naturel : la période réfractaire. Dans le cadre d'un PA, la période réfractaire dépend notamment des propriétés biophysiques des canaux ioniques et notamment des canaux sodiques Na_v . Un potentiel d'action peut être initié si le potentiel membranaire atteint le seuil d'activation de ces canaux, entraînant alors l'entrée de sodium et donc une dépolarisation rapide. S'en suit l'inactivation des canaux, les rendant non

conducteurs. Une nouvelle stimulation ne permettra pas l'activation des canaux, aucune dépolarisation rapide ne sera possible. Le recouvrement de l'inactivation rapide correspond au temps de restauration des capacités d'activation cellulaire. En condition physiologique, ce recouvrement de l'inactivation constitue la période réfractaire et assure la conduction unidirectionnelle de l'influx électrique. Il protège le muscle cardiaque de la tétanisation. En condition pathologique, le différentiel des périodes réfractaires entre un tissu sain et un tissu pathologique entrainera la possibilité d'un mécanisme de réentrée (Figure 7). Les cavités atriales et ventriculaires peuvent posséder une hétérogénéité des périodes réfractaires capable de créer des réentrées (macro ou microscopiques). Des réentrées peuvent aussi être observées à la jonction atrio ventriculaire, lorsqu'il existe en plus de la voie rapide du nœud auriculo ventriculaire une autre voie de conduction entre ces deux étages. Il peut s'agir d'un faisceau accessoire ou d'une dualité nodale.

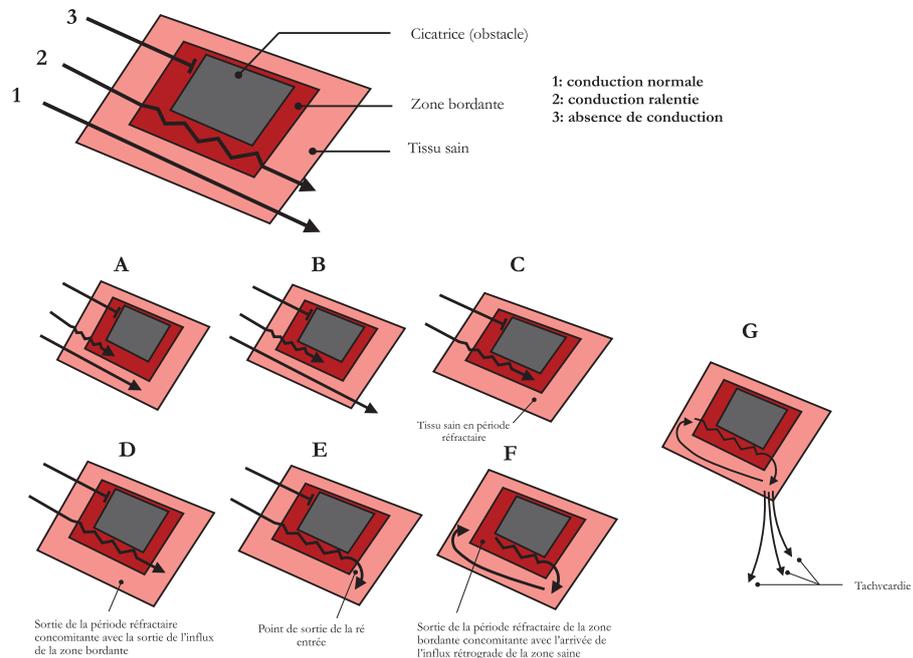


Figure 7 : Principe d'une réentrée

L'interruption du circuit de réentrée entraîne un arrêt de la tachycardie. Un stimulus délivré précisément au milieu de la fenêtre d'excitabilité, par collision bilatérale des influx antérograde et rétrograde, interrompt la boucle réentrante. Ce phénomène est mis à profit lors de la stimulation anti-tachycardique. A l'inverse, un stimuli délivré en fin de fenêtre excitable entraîne un « reset » de la tachycardie : il entre en collision d'un côté avec le front d'onde mais ne rencontre de l'autre côté aucune période réfractaire. Il circulera ainsi de façon antérograde dans le circuit de réentrée. C'est le principe des manœuvres d'entraînement.

2. Réentrées circulaires autour d'un obstacle fonctionnel

Le circuit étant créé par une dispersion de périodes réfractaires(Allessie et al. 1977), il peut exister un bloc unidirectionnel fonctionnel et donc une propagation circulaire d'un influx prématuré au travers des zones avec périodes réfractaires les plus courtes. Le centre du circuit est rendu inexcitable par la collision perpétuelle d'ondes centripètes. Il n'y a pas de fenêtre d'excitabilité.

Les réentrées par ondes en spirales ou rotors correspondent à un mouvement d'enroulement autour d'un point. Cette zone peut être fixe, ou bien mobile à l'intérieur du myocarde. Le mouvement circulaire peut se faire en 2 ou 3 dimensions(Pandit and Jalife 2013). Lorsque le centre est fixe, les circuits d'activation électriques sont responsables d'arythmies monomorphes ; s'il se déplace, les arythmies sont polymorphes.

3. Réentrées de phase 2

Dans certaines conditions pathologiques, la perte du dôme de repolarisation par certaines populations cellulaires va générer une hétérogénéité et un gradient de repolarisation(Lukas and Antzelevitch 1996) : les cellules à PA court ayant perdu leur dôme de repolarisation vont pouvoir

être ré-excitées par les cellules contiguës l'ayant conservé, créant ainsi un phénomène auto-entretenu.

E. Traitement des arythmies cardiaques

a. Principes

Le traitement des arythmies repose sur deux principales modalités :

- L'option médicamenteuse, consistant en l'administration de molécules capables de réguler le fonctionnement des zones arythmogènes par blocage ou modulation du fonctionnement de certains canaux transmembranaires. Leurs actions permettent de stopper la production ou la conduction anormale d'électricité au sein de zones pathologiques du tissu cardiaque (Figure 8).

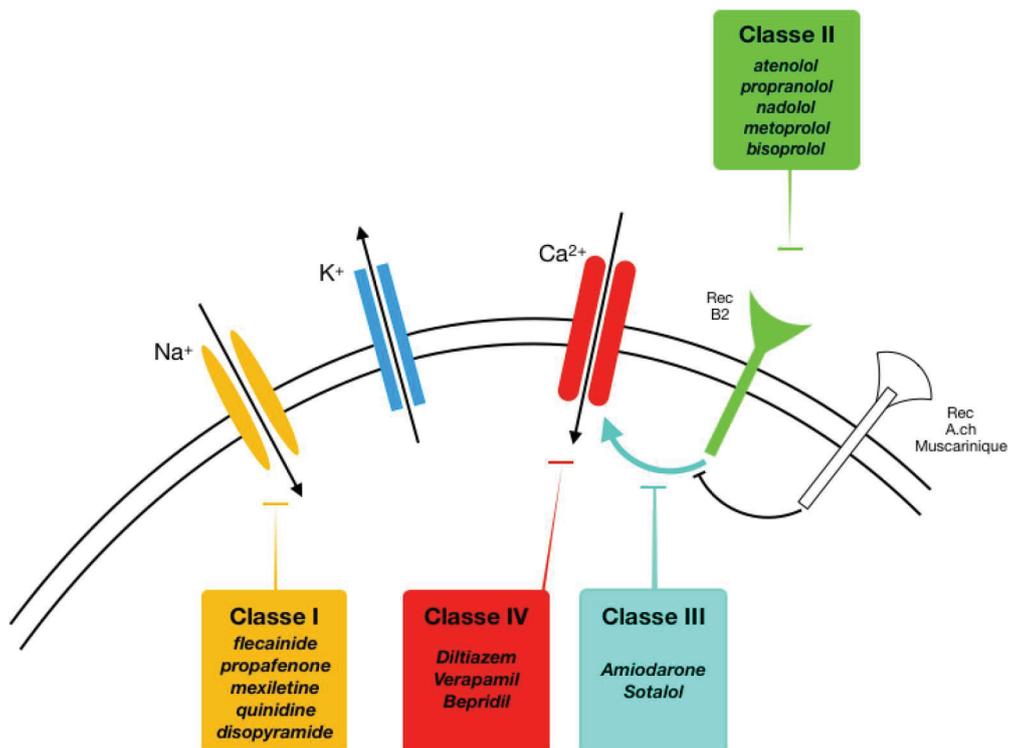


Figure 7 : Principaux mécanismes des médicaments anti arythmiques sur les canaux trans membranaires des cardiomyocytes : classe I : inhibiteurs sodiques (bloquent l'initiation de la dépolarisation), classe II, inhibiteurs des récepteurs B2 adrénergiques (B bloquants), classe III : inhibiteurs indirects de l'entrée de calcium intra cellulaire, classe IV : inhibiteurs directs de l'entrée de calcium intra cellulaire

Alors que les mécanismes des drogues anti arythmiques sont bien décrits et classés à l'échelle d'une cellule (mesure des variations de PA par méthode de patch clamp), ils sont beaucoup plus obscures une fois rapportés à l'échelle d'un organisme entier. Ainsi, la combinaison d'une distribution hétérogène de la molécule dans le coeur, de canaux transmembranaires de spécificité et de densité variable selon la génétique de l'individu, ainsi que de mécanismes de régulation autonome encore ignorés, rendent les arythmies parfois réfractaires aux traitements médicamenteux (Katrtsis and Camm 1994).

- L'ablation, basée sur la destruction physique des zones arythmogènes. Cette technique, née à la fin des années 1980 (Manolis et al. 1994) (Bartlett and Friedman 1993) (Kay et al. 1988), initialement réalisée via une chirurgie cardiaque consistait à réséquer ou à isoler le foyer arythmogène par incision-suture (Cox et al. 1991) (Fontaine et al. 1986) (Svenson et al. 1987). Le repérage des sources d'arythmie était néanmoins complexe car les méthodes de cartographie peu développée du fait de la faiblesse des outils informatiques à cette époque. La nécessité d'une circulation extra corporelle pour réaliser l'intervention rendait le repérage électrique uniquement possible avant le geste d'ablation. La morbidité du geste, liée à l'aspect invasif limitait son utilisation à des cas extrêmement invalidants d'arythmies cardiaques. Les techniques d'ablation sont désormais pratiquées par cathétérisme interventionnel. L'objectif est d'appliquer au contact du tissu pathologique de la chaleur (radiofréquence) ou du froid extrême (cryothérapie) pour détruire, par

diffusion d'énergie, le tissu pathologique situé à l'extrémité d'un cathéters insérés dans le cœur via les vaisseaux sanguins. Le tissu pathologique peut être représenté par des myocytes impliqués dans la genèse de l'arythmie (hyper automatisme) ou encore dans des mécanismes de micro ou macro réentrée (genèse de lignes isolantes bloquant les isthmes critiques)(Ernst 2017).

Les zones pathologiques sont toujours initialement repérées à l'aide de l'électrocardiogramme (ECG) de surface. Durant l'intervention, le diagnostic est affiné par l'apposition de cathéters intra cardiaques (étude électrophysiologique in situ) permettant le recueil et l'amplification des potentiels électriques au contact du cathéter. Dans les cas les plus complexes, l'extrémité du cathéter de cartographie est repéré dans un espace (x ; y ; z) par un système couplant le guidage magnétique et la modulation d'impédance. Chaque potentiel local est alors encodé dans une coordonnée x ; y ; z, pour réaliser une carte en 3 dimensions de l'électricité intra cardiaque au sein de l'anatomie de l'organe (Figure 9)(Ernst 2017).

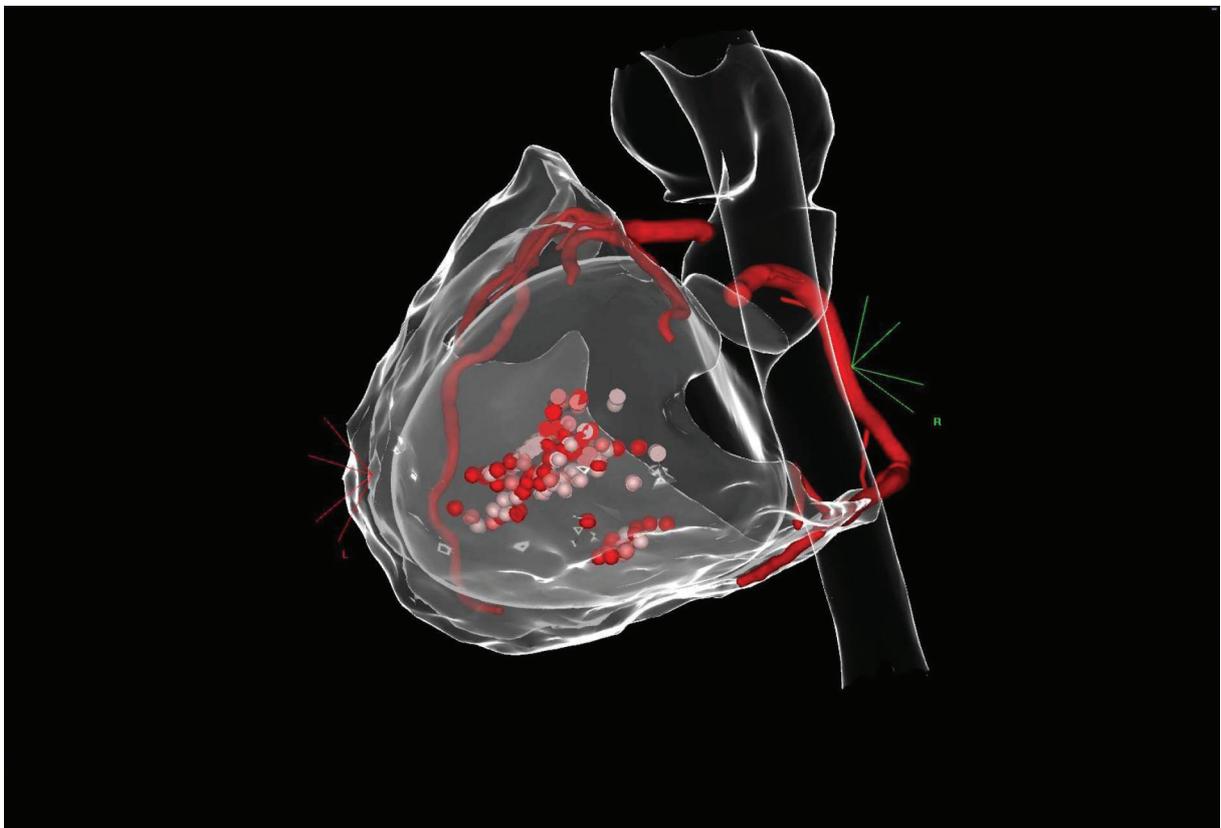


Figure 9 : Carte anatomique réalisée par cathétérisme intra cardiaque, couplée à une segmentation de l'anatomie cardiaque obtenue par scanner injecté synchronisé. Ablation de tachycardie ventriculaire épicaudique réalisée par système Biosense (Biosense Webster, Johnson & Johnson) – les points teintés de rouge à rose pale correspondent à des marques identifiants les zones ablatées par radiofréquence

b. Pronostic et limites

Le succès clinique des techniques l'ablation modernes est variable en fonction des types d'arythmies visées, variant de 40 à plus de 95% d'efficacité selon que l'arythmie soit focale et éliminée complètement par la brûlure ou dépendante d'un substrat complexe et évolutif dans le temps(Dukkipati et al. 2017b)(Dukkipati et al. 2017a)(Razminia et al. 2017).

L'échec de telles procédures peut en effet s'expliquer par:

- une zone ciblée trop large et donc difficile à détruire à l'aide d'un seul cathéter ; la zone détruite « cicatrise » et les anomalies électriques reprennent; cette zone peut aussi être partiellement ou totalement inaccessible, trop profondément enfouie dans l'épaisseur du tissu cardiaque et donc indestructible par diffusion d'énergie depuis le cathéter vers la dite cible.
- une pathologie plus globale du myocarde, évolutive, responsable de la genèse de nouveaux foyers arythmogènes (ex : nouvel infarctus) rendant ainsi l'effet d'une procédure s'étant intéressée à un autre segment obsolète.
- un diagnostic imparfait du mécanisme de l'arythmie clinique, lié à une insuffisance technologique des systèmes actuels de cartographie électro anatomique.

c. Comment améliorer les résultats des procédures d'ablation complexe?

Comme décrit précédemment, les défis rencontrés sont les suivants :

1. Sur le plan thérapeutique

⇒ Réaliser de meilleures lésions dans le muscle cardiaque

Il est difficile de réaliser une lésion efficace lorsque la zone ciblée est trop épaisse (ex : ventricule gauche) puisque la création d'une lésion thermique est basée sur la diffusion d'énergie au sein d'un tissu au contact du cathéter (Gianni et al. 2017). Sachant qu'une lésion en radiofréquence irriguée permet la création d'une lésion thermique par diffusion d'énergie au maximum à 7-8mm de profondeur (Nakagawa et al. 1995), une paroi de plus de 16mm ne pourra pas être détruite sur sa trans muralité.

⇒ Assurer un contrôle direct de l'apparition d'une lésion sur la zone ciblée

Il n'existe aucun moyen de visualisation en temps réel des lésions effectuées; tous les indices à disposition pour évaluer l'apparition en aigu d'une lésion lors de l'ablation ne s'intéressent qu'à l'analyse des modifications locales des potentiels électriques (baisse d'impédance, réduction des signaux bi et unipolaires), ainsi qu'aux caractéristiques de stabilité du cathéter et de force de contact appliquée contre la cible. La présence d'une lésion est donc déduite indirectement grâce à des algorithmes issus d'études dosimétriques obtenues sur des modèles animaux. Le refroidissement lié à une circulation sanguine locale elle-même dépendante des anfractuosités cavitaires, l'angulation du cathéter, ou les modifications des propriétés mêmes du tissu cible au cours de l'ablation ne sont pas intégrées (Kawaji et al. 2019).

2. Sur le plan diagnostique

⇒ Mieux détecter le mécanisme et l'origine anatomique de l'arythmie

Les techniques de cartographie les plus modernes ne prennent en considération que l'enregistrement local des signaux électriques collectés à l'extrémité du cathéter intracardiaque (Carbucicchio et al. 2013). Il s'agit donc d'une analyse des signaux captés sur le versant endocardique ou épicaudique d'une cavité cardiaque, correspondant à la sommation des potentiels d'action présents dans l'épaisseur de la paroi ; en aucun cas d'une analyse des phénomènes électriques ayant au sein de la paroi du muscle.

⇒ Mieux intégrer les caractéristiques tissulaires dans l'interprétation des signaux électriques

Les propriétés du substrat (ex : fibrose sur cicatrice d'infarctus) ne sont pas intégrées dans les modélisations informatiques de propagation de l'influx électrique au sein du myocarde. Malgré de récents progrès permettant d'intégrer la localisation des anomalies de substrat dans la géométrie 3D de l'anatomie cardiaque extraite par scanner ou IRM dédiée, aucun de ces éléments ne sont automatiquement intégrés avec le calcul du voltage local, ni avec la propagation du front d'onde électrique (Mahida et al. 2017).

3. Quelles pistes ?

Le développement d'énergies alternatives permettant de traiter efficacement un volume important de tissu pathologique sera capital pour améliorer le pronostic des procédures d'ablation. Il s'agira notamment de permettre le traitement de tachycardies ventriculaires qui lorsqu'elles sont développées sur le versant gauche du cœur circulent dans un muscle dont

l'épaisseur dépasse les 10 mm, et au sein duquel il n'est parfois pas possible de réaliser de lésion transmurale. Opter pour un système focalisant l'énergie plutôt que la diffusant semble être pertinent pour traiter ces zones jusqu'à présent difficiles d'accès. Selon les caractéristiques de l'émetteur, la source pourrait être intra ou même extra cardiaque, ce qui limiterait par-là même les risques de complication de ces procédures, notamment traumatiques et thrombo emboliques.

Il semble aussi capital d'axer le développement des systèmes sur des méthodes d'analyse des lésions d'ablation en temps réel ainsi que sur des solutions complémentaire à l'analyse offerte par la cartographique électrophysiologique, en intégrant les propriétés tissulaires de la zone concernée par le phénomène d'arythmie.

2) Les ultrasons, une énergie prometteuse?

A. Les ultrasons et le cardiovasculaire

a. Historique

La découverte des ultrasons date de la fin du 18^{ème} siècle(Pye 1960) mais ce n'est qu'en 1917 que Paul Langevin(Lelong) met au point le premier générateur ultrasonore s'inspirant de l'effet piezo électrique découvert en 1880 par les frères Pierre et Jacques Curie(Curie 1984) et dédié à l'exploration aquatique. Grace à l'application d'un signal électrique sinusoïdale à des cristaux de piezo céramique (historiquement le Quartz) et par effet de résonance, une onde mécanique est générée. La gamme de fréquence ultrasonore, comprise entre 16 000 et 10 000 000 Hz, est trop élevée pour être perçue par l'oreille humaine. A basse fréquence, les ultrasons sont

habituellement utilisés pour induire des modifications chimiques et mécaniques (décapage de pièces, dégazage) lorsqu'ils sont de basse fréquence. A plus haute fréquence, ils sont utilisés pour leurs propriétés diagnostiques (imagerie médicale).

C'est bien sûr l'application médicale ultrasonore qui a été explorée dans ce travail.

L'usage médical des ultrasons est initié en 1951 par les Drs John Julian Wild et John M. Reid (Glaser 2009) (Wild and Reid 1952) qui cherchent à étudier la structure de tumeurs cancéreuses par échographie. Connaissant la vitesse de propagation des ultrasons dans les tissus ($1500\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), et considérant qu'à chaque changement de milieu, les ultrasons sont en partie absorbés et en partie réfléchis, il est ainsi possible en captant l'écho de l'onde ultrasonore de déterminer la distance d'une structure par rapport à la sonde d'échographie (rôle d'émetteur et de récepteur), ainsi que ses propriétés tissulaire (ratio émission-réflexion). In fine, c'est bien une image qu'il est possible de reconstruire grâce à ce système de sonar, permettant ainsi un diagnostic radiologique.

Les avantages des ultrasons tiennent à l'absence d'émission de radiations ionisantes, ainsi qu'aux capacités d'analyses dynamiques qu'ils offrent. Dès lors que les tissus vivants permettent aux ultrasons de se propager en leur sein, une imagerie en temps réel est possible.

b. L'échocardiographie clinique

En cardiologie, c'est d'abord le mode M (Motion-mode) qui se développe permettant la caractérisation de pathologies valvulaires cardiaques et donc un diagnostic plus précis avant même la réalisation d'une chirurgie à cœur ouvert. Cette modalité, offrant une bonne définition temporelle, est, dès les années 1960 (Satomura 1957), épaulée par l'imagerie en 2 dimensions (2D-

mode). C'est bien sûr l'intégration du mode Doppler, basé sur les travaux de Bernoulli à la fin du 18^{ème} siècle(Schuster 2005), qui permet dès la fin des années 1970, d'obtenir l'examen d'échographie cardiaque standard encore pratiqué aujourd'hui(Anavekar and Oh 2009). Il combine les composantes morphologiques et hémodynamiques en offrant une analyse des cavités cardiaques, des valves cardiaques, ainsi que des flux sanguins s'écoulant entre les chambres cardiaques, ou les vaisseaux cardiaques afférents et efférents.

c. Quelles nouveautés ultrasonores dans le monde de la cardiologie ?

De nouvelles modalités voient encore le jour, permettant désormais une analyse de la déformation tissulaire (strain) ou encore la réalisation d'images en 3 voir 4 dimensions(Poon et al. 2019). Le deep learning permet une analyse automatisée des images (Kusunose et al. 2019). L'augmentation de la cadence d'acquisition des images liée à l'amélioration des systèmes informatiques permet désormais l'acquisition à haute fréquence et donc l'analyse détaillée des ondes de compression (onde P), mais aussi des ondes de cisaillement (onde S) (Figure 10) traversant les tissus(Villemain et al. 2018)(Greillier et al. 2018).

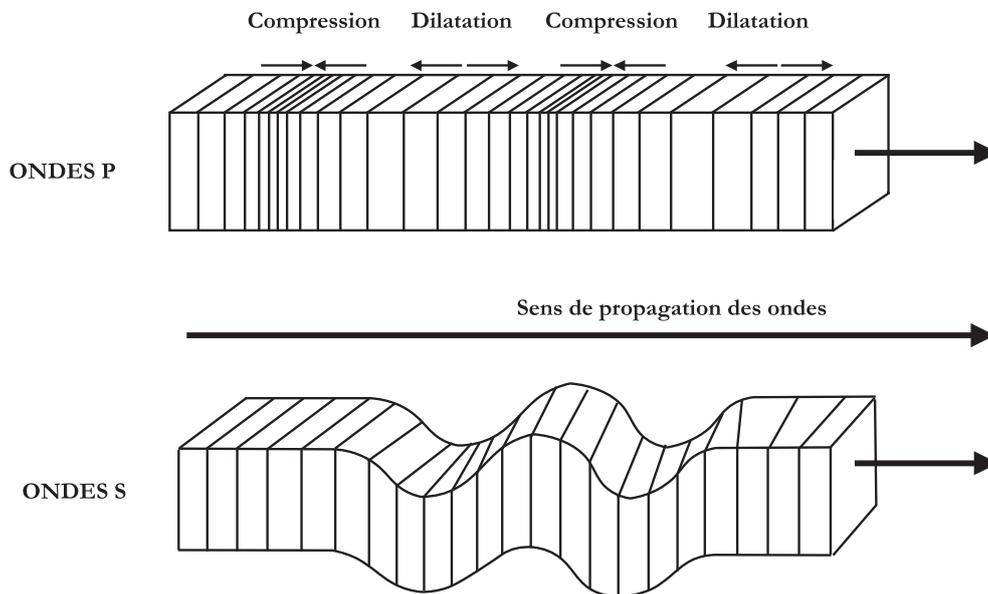


Figure 10 : Schéma des ondes de cisaillement et de compression

En parallèle des applications diagnostiques, les ultrasons peuvent être utilisés en thérapie. Ils sont en effet capables de déposer de l'énergie dans les tissus par la vibration tissulaire qu'ils entraînent. La plupart du temps, c'est la focalisation des ultrasons sur un volume restreint qui permettra un dépôt d'énergie maximal et donc l'échauffement attendu. L'usage des ultrasons thérapeutiques ne concerne pas la pratique clinique actuelle en cardiologie. Néanmoins, ils ont déjà été utilisés en vue d'isoler les veines pulmonaires, d'abord via une application par ballon (ProRhythm, Ronkonkoma, NY)(Schmidt et al. 2007). Cette utilisation a été finalement abandonnée à la suite de plusieurs cas de fistules atrio œsophagiennes, complication grave probablement liée à un dépôt de l'énergie transmise du cœur vers l'oesophage. Un cathéter d'isolation chirurgical destiné à traiter la fibrillation atriale (Epicor, St. Jude Medical, Maple Grove, MN) a aussi été mis au point(Ninet et al. 2005). Sa commercialisation a finalement été abandonné par la compagnie

détentrices du brevet malgré de bons résultats. Aucune explication n'a été donnée mais le manque de polyvalence de l'instrument est probablement impliqué dans cette décision. En parallèle à l'usage cardiologique, des applications existent en urologie (traitement non invasif des cancers de la prostate)(Gelet et al. 1993)(Chapelon et al. 2016), en neurologie (ouverture de la barrière hémato encéphalique, traitement non invasif de tumeurs cérébrales)(Idbaih et al. 2019), en ophtalmologie (traitement des glaucomes chroniques à angle ouvert)(Aptel et al. 2016), ou en gynécologie (traitement du fibrome utérin et de l'endométriose)(Dubernard et al. 2018)).

Alors que l'échographie cardiaque est principalement diagnostique et apporte une analyse morphologique (valves, contractilité), ce travail a cherché à évaluer de nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques par ultrasons, ainsi que leurs applications à un pan entier de la discipline encore très peu exploré par les techniques d'échocardiographie : l'électrophysiologie.

Seront ainsi passées en revue pour ce travail de thèse :

- une modalité d'imagerie diagnostique : l'imagerie électro mécanique
- une modalité thérapeutique : les HIFU
- une modalité de suivi lésionnel : l'élastographie

3) Références

- Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9–18.
- Anavekar NS, Oh JK. Doppler echocardiography: A contemporary review. *J Cardiol* 2009;54:347–358.
- Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3:23–45.
- Aptel F, Denis P, Rouland J-F, Renard J-P, Bron A. Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2016;94:e268-277.
- Bartlett TG, Friedman PL. Current management of the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Card Surg* 1993;8:503–515.
- Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation* 2003;107:2355–2360.
- Carbucicchio C, Ahmad Raja N, Di Biase L, Volpe V, Dello Russo A, Trivedi C, Bartoletti S, Zucchetti M, Casella M, Russo E, Santangeli P, Moltrasio M, Tundo F, Fassini G, Natale A, Tondo C. High-density substrate-guided ventricular tachycardia ablation: role of activation mapping in an attempt to improve procedural effectiveness. *Heart Rhythm* 2013;10:1850–1858.
- Chapelon J-Y, Rouvière O, Crouzet S, Gelet A. Prostate Focused Ultrasound Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016;880:21–41.

Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP.

The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569–583.

Curie P (1859-1906) A du texte. Oeuvres de Pierre Curie / publ. par les soins de la société française de physique. 1984 [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2282p>

Dubernard G, Gelet A, Lafon C, Guillen N, Chavrier F, Chapelon J-Y, Huissoud C, Philip C-A. Transrectal high-intensity focused ultrasound as focal therapy for posterior deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:145–146.

Dukkipati SR, Choudry S, Koruth JS, Miller MA, Whang W, Reddy VY. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts: Indications, Strategies, and Outcomes-Part I. *J Am Coll Cardiol* 2017a;70:2909–2923.

Dukkipati SR, Koruth JS, Choudry S, Miller MA, Whang W, Reddy VY. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: Indications, Strategies, and Outcomes-Part II. *J Am Coll Cardiol* 2017b;70:2924–2941.

Ernst S. Catheter Ablation: General Principles and Advances. *Card Electrophysiol Clin* 2017;9:311–317.

Fontaine G, Tonet JL, Frank R, Touzet I, Farenq G, Dubois-Rande JL, Baraka M, Abdelali S, Grosogeat Y. [Treatment of resistant ventricular tachycardia with endocavitary ablation combined with anti-arrhythmia agents]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986;79:1152–1159.

Gadsby DC, Cranefield PF. Electrogenic sodium extrusion in cardiac Purkinje fibers. *J Gen Physiol* 1979;73:819–837.

- Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillère Y, Gorry F, Souchon R, Bouvier R. High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1993;23 Suppl 1:44–47.
- Gianni C, Mohanty S, Trivedi C, Di Biase L, Al-Ahmad A, Natale A, David Burkhardt J. Alternative Approaches for Ablation of Resistant Ventricular Tachycardia. *Card Electrophysiol Clin* 2017;9:93–98.
- Glaser V. John Wild, 95, a Developer of Ultrasound in Cancer Diagnoses, Dies. *N Y Times* 2009 [cited 2019 Jun 24]; Available from: <https://www.nytimes.com/2009/10/07/health/07wild.html>
- Greillier P, Ankou B, Bour P, Zorgani A, Abell E, Lacoste R, Bessière F, Pernot M, Catheline S, Quesson B, Chevalier P, Lafon C. Myocardial Thermal Ablation with a Transesophageal High-Intensity Focused Ultrasound Probe: Experiments on Beating Heart Models. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2625–2636.
- Idbaih A, Canney M, Belin L, Desseaux C, Vignot A, Bouchoux G, Asquier N, Law-Ye B, Leclercq D, Bissery A, De Rycke Y, Trosch C, Capelle L, Sanson M, Hoang-Xuan K, Dehais C, Houillier C, Laigle-Donadey F, Mathon B, André A, Lafon C, Chapelon J-Y, Delattre J-Y, Carpentier A. Safety and Feasibility of Repeated and Transient Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;
- Katritsis D, Camm AJ. Antiarrhythmic drug classifications and the clinician: a gambit in the land of chaos. *Clin Cardiol* 1994;17:142–148.
- Kawaji T, Hojo S, Kushiya A, Nakatsuma K, Kaneda K, Kato M, Yokomatsu T, Miki S. Limitations of lesion quality estimated by ablation index: An in vitro study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;

- Kay GN, Buben RS, Epstein AE, Plumb VJ. Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;62:741–744.
- Kusunose K, Abe T, Haga A, Fukuda D, Yamada H, Harada M, Sata M. A Deep Learning Approach for Assessment of Regional Wall Motion Abnormality From Echocardiographic Images. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;
- Lakatta EG, Maltsev VA, Vinogradova TM. A coupled SYSTEM of intracellular Ca²⁺ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. *Circ Res* 2010;106:659–673.
- Lelong B. Paul Langevin et la detection sous-marine, 1914-1929. Un physicien acteur de l'innovation industrielle et militaire (Epistemologiques, 2001). [cited 2019 Jun 24]; Available from: https://www.academia.edu/1182631/Paul_Langevin_et_la_detection_sous-marine_1914-1929._Un_physicien_acteur_de_l_innovation_industrielle_et_militaire_Epistemologiques_2001_
- Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996;32:593–603.
- Mahida S, Sacher F, Dubois R, Sermesant M, Bogun F, Haïssaguerre M, Jaïs P, Cochet H. Cardiac Imaging in Patients With Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2017;136:2491–2507.
- Manolis AS, Wang PJ, Estes NA. Radiofrequency ablation of slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Do arrhythmia recurrences correlate with persistent slow pathway conduction or site of successful ablation? *Circulation* 1994;90:2815–2819.

- Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349–383.
- Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995;91:2264–2273.
- Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, Jegaden O, Wellens F, Wolner E, Vedrinne C, Gottardi R, Orrit J, Billes M-A, Hoffmann DA, Cox JL, Champsaur GL. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803–809.
- Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res* 2013;112:849–862.
- Poon J, Leung JT, Leung DY. 3D Echo in Routine Clinical Practice - State-of-the-Art in 2019. *Heart Lung Circ* 2019;
- Pye JD. A Theory of Echolocation by Bats*. *J Laryngol Otol* 1960;74:718–729.
- Razminia M, Willoughby MC, Demo H, Keshmiri H, Wang T, D'Silva OJ, Zheutlin TA, Jibawi H, Okhumale P, Kehoe RF. Fluoroless Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A 5-Year Experience. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 2017;40:425–433.
- Satomura S. Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *J Acoust Soc Am* 1957;29:1181–1185.
- Schmidt B, Antz M, Ernst S, Ouyang F, Falk P, Chun JKR, Kuck K-H. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2007;4:575–584.
- Schuster PM. *Moving the Stars: Christian Doppler, His Life, His Works and Principle, and the World After*. Living Edition, STARNA Ges.m.b.H., 2005.

Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, Robicsek F. Neodymium:YAG laser photocoagulation: a successful new map-guided technique for the intraoperative ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 1987;76:1319–1328.

Villemain O, Correia M, Mousseaux E, Baranger J, Zarka S, Podetti I, Soulat G, Damy T, Hagège A, Tanter M, Pernot M, Messas E. Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;

Wild JJ, Reid JM. Application of Echo-Ranging Techniques to the Determination of Structure of Biological Tissues. *Science* 1952;115:226–230.

CHAPITRE II

Cartographie de déformation tissulaire

1) Principe de la cartographie de déformation tissulaire

Alors que l'influx électrique généré par le tissu nodal traverse le cœur par conduction intercellulaire, le couplage excitation contraction se met en place par l'entrée dans l'espace intracellulaire de calcium. C'est l'interaction de cet ion avec les filaments d'actine et de myosine qui permet une modification de conformation du cytosquelette et qui entraîne un raccourcissement de la cellule. La sommation de ce phénomène de couplage électro mécanique à l'échelle du muscle entraîne sa contraction et donc la circulation du sang chassé des cavités cardiaques.

L'objectif de l'imagerie électro mécanique est de décomposer la déformation tissulaire pour en déduire le ou les points de passage de l'influx électrique. En connaissant le premier point du muscle se déformant, on en déduit le premier point se dépolarisant. En appliquant cela dans le cadre d'une arythmie, on imagine une méthode capable par l'analyse détaillée d'un battement « arythmique » de déduire par raisonnement inverse l'origine de cette dernière en analysant la déformation du muscle(Provost et al. 2011).

Plus intéressant encore, cette modalité d'imagerie permettrait une analyse de la déformation tissulaire dans l'épaisseur des parois du muscle cardiaque. Alors que les systèmes de cartographie électro anatomique utilisés en pratique clinique ne fonctionnent que grâce à l'enregistrement de potentiels locaux captés sur le versant endo ou épicaudique (et donc pas dans l'épaisseur), l'imagerie de déformation électromécanique offrirait une analyse intra myocardique, permettant par là même de mieux appréhender le mécanisme intra myocardique d'une arythmie ventriculaire.

2) Problématique clinique

De nombreuses options existent pour analyser et déduire les substrats électrophysiologiques et anatomiques d'une tachycardie ventriculaire. L'électrocardiogramme (ECG) est le plus ancien (Figure 1). Les analyses de la durée, de la polarité et de la morphologie du complexe QRS à partir du tracé de surface 12 dérivations fournissent des indices sur la localisation de l'arythmie. Malgré les bénéfices de cet examen, il reste encore difficile de distinguer aisément la provenance de certains foyers, et notamment de faire la différence entre un foyer endocardique et un foyer épicaudique(Fernandez-Armenta and Berruezo 2014).

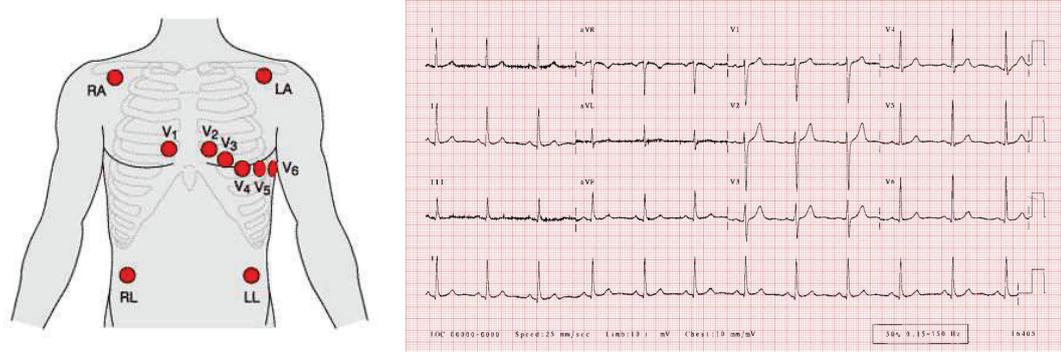


Figure 1 : ECG 12 dérivations et positionnement des électrodes à la surface du corps

Récemment, la cartographie extra-cardiaque à haute densité a été développée(Haissaguerre et al. 2013). Une acquisition électrocardiographique de surface, réalisée avec 252 électrodes, et fusionnée sur une reconstruction cardiaque tridimensionnelle fournit une cartographie d'activation en temps réel ce qui permet de localiser la source d'arythmie au sein de l'aire cardiaque. Bien que prometteuse, cette méthode est onéreuse et manque de précision, car l'acquisition à la surface corporelle ne permet pas non plus de distinguer la provenance de signaux électriques endocardiques de signaux épicaudiques(J Shah et al. 2013)(Revishvili et al. 2015)(Erkagic et al. 2015) (Figures 2 & 3).



Figure 2 : ECG haute densité composé de 252 électrodes (Medtronic Inc.)

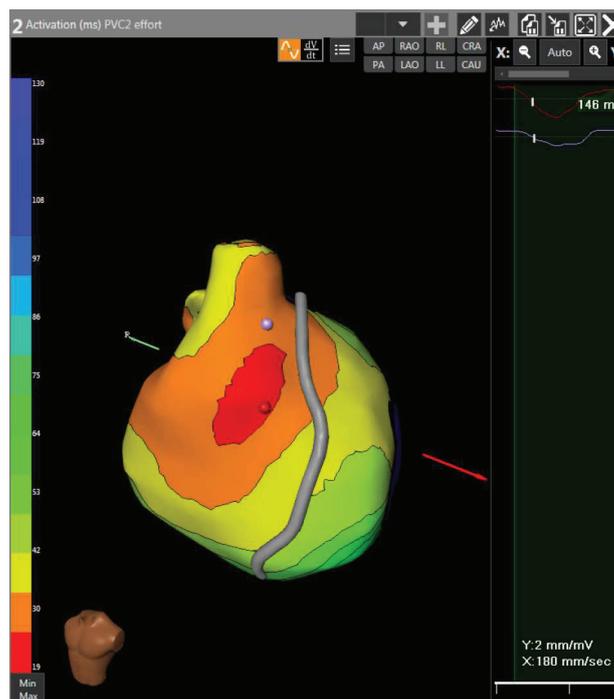


Figure 3 : Carte d'activation obtenue par ECG haute densité (Medtronic Inc.) ; On observe ici la face antérieure du ventricule droit et l'émergence d'une extrasystole infundibulaire (en rouge : la zone d'activation précoce)

La réalisation d'une cartographie électro anatomique par cathéter, combinant un enregistrement de l'endocarde à un enregistrement de l'épicarde est la seule technique capable de fournir indirectement cette donnée. Cependant, cette technique diagnostique est longue et constitue la majorité du temps consacré à une procédure d'ablation par cathéter. Le temps de traitement est alors réduit pour limiter les complications per opératoires liées à une durée de procédure trop longue. Par ailleurs, la déduction des circuits empreintés dans l'épaisseur du muscle cardiaque est réalisée par la confrontation des points d'activation enregistrés sur l'épicarde et l'endocarde. L'addition d'une analyse tridimensionnelle du substrat grâce à des logiciels de segmentation d'IRM cardiaque aide à déterminer l'activation théorique du muscle (Figures 4 & 5). Une ablation extensive et large de la zone critique permet alors de bloquer l'arythmie mais aucun examen ne permet en pratique clinique la démonstration de la zone anatomique directement impliquée dans l'arythmie.

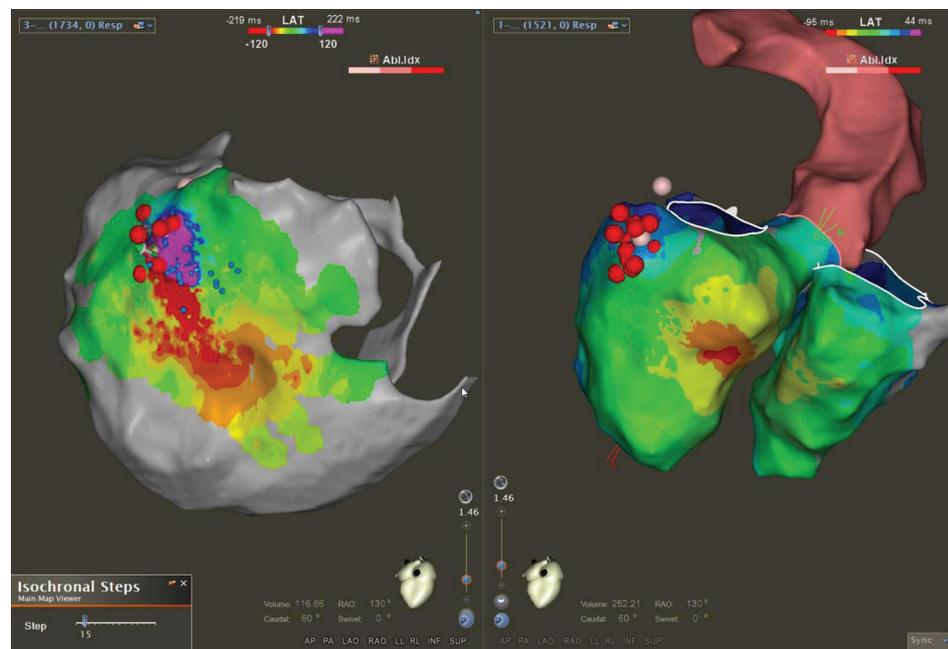


Figure 4 : Cartographie d'activation endo et épiscopardique : système CARTO Biosense (ventricule gauche, vue postérieure : 2 points de sortie différents témoignant d'un isthme oblique dans l'épaisseur du myocarde (en rouge les zones de primo activation)

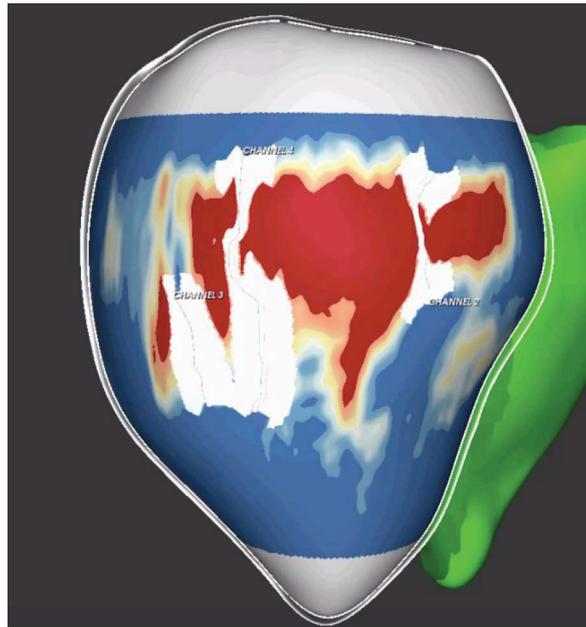


Figure 5 : Segmentation IRM démontrant chez le même patient au sein de la cicatrice fibreuse (en rouge) des isthmes (en blanc), dont un correspondent effectivement au trajet emprunté par la tachycardie ventriculaire cartographiée. En bleu, le tissu sain. En vert le ventricule droit. Vue postérieure du ventricule gauche.
(Système Galgo, Barcelone, Espagne).

Récemment, une analyse du cœur globale par échographie ultra rapide a permis l'obtention de cartes de l'activation mécanique en rythme sinusal(Melki et al. 2017)(Melki et al. 2019), ainsi que lorsque le cœur était stimulé (Bunting et al. 2017). Cette méthode a été testé sur des cœurs sains, infarctés, et ablatés par radiofréquence(Pernot et al. 2007)(Costet et al. 2016; Costet et al. 2017)(Papadacci et al. 2017). La curiosité soulevée par cette nouvelle modalité d'imagerie est contre balancée par l'impérieuse nécessité de ne pas faire doublon avec les techniques déjà disponibles et assez performantes. Ainsi, bien que l'imagerie de déformation soit capable à l'échelle du cœur entier de jouer le rôle d'un électrocardiogramme, c'est à dire de décomposer la contraction cardiaque au point que l'on sache quelle partie a été activée en premier par le passage de l'influx électrique, cet axe de développement ne semble pas répondre pas à un besoin clinique

fondamental. Heureusement, cette nouvelle technique basée sur les ultrasons semble démontrer des capacités d'analyse plus fine, permettant la distinction des foyers d'activation endocardiques de foyers épicaux. A l'heure, aucune donnée publiée n'a pu démontrée la reproductibilité de la méthode. De plus, la déformation tissulaire locale n'a jamais été décrite avec une haute résolution, puisque la seule méthodologie publiée distingue les différents types d'activation par une analyse globale du mouvement de déformation du cœur. Enfin, les propriétés de déformation correspondantes au couplage excitation contraction des différents segments du ventricule gauche n'ont pas été particulièrement étudiées, alors que l'on imagine l'influence possible sur les micro déformations tissulaires de l'anatomie et des tensions exercées par l'appareil valvulaire mitral, selon que la paroi étudiée soit antérieure, latérale ou postérieure.

3) Méthodologie et concept de l'expérimentation

Après avoir validé sur l'homme le concept d'une acquisition à haute fréquence (Pulse Repetition Frequency de 3000 à 5000 images/sec) et à 3MHz synchronisée sur le signal ECG de surface (Figure 6), nous nous sommes intéressé à la description de l'activation électrique effective dans l'épaisseur des parois d'un ventricule gauche.

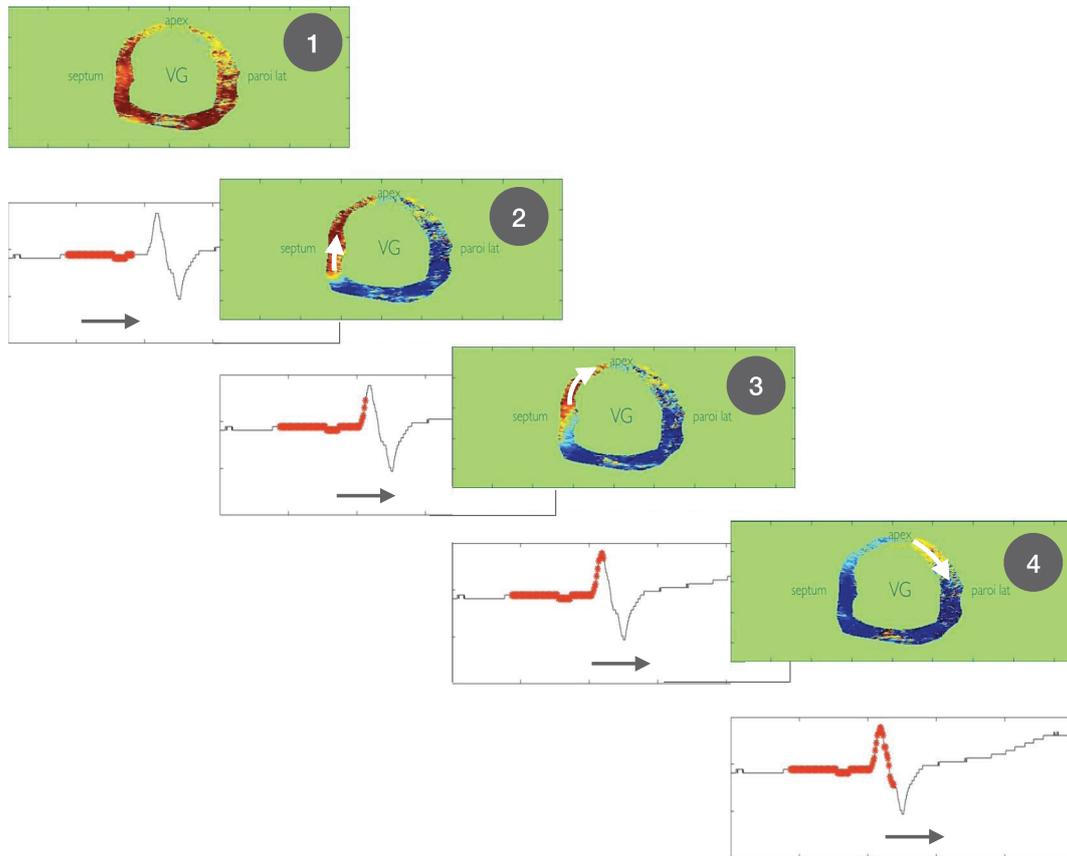


Figure 6 : Imagerie d'échographie cardiaque trans thoracique ultra rapide en 4 cavités synchronisé sur le signal ECG. Les parois du ventricule gauche ont été extraites pour permettre une analyse visuelle plus aisée. Au fur et à mesure que l'ECG se déroule, on observe au moment de la systole ventriculaire un front d'onde mécanique qui traverse le septum inter ventriculaire pour cheminer vers l'apex puis la paroi latérale. Ce front d'onde correspond à l'activation mécanique secondaire à l'activation électrique qui empreinte le tissu nodal (faisceau de His puis réseau de Purkinje).

Afin d'établir la démonstration, un modèle de cœur travaillant isolé et perfusé a été préféré à une manipulation in vivo (Vaillant et al. 2016) (Figures 7 & 8). Ce modèle nous a offert la possibilité de placer dans différentes parties du muscle des sondes de pacemaker (Abbott, Minneapolis, MN) à la fois sur les versants endo et épicaux.

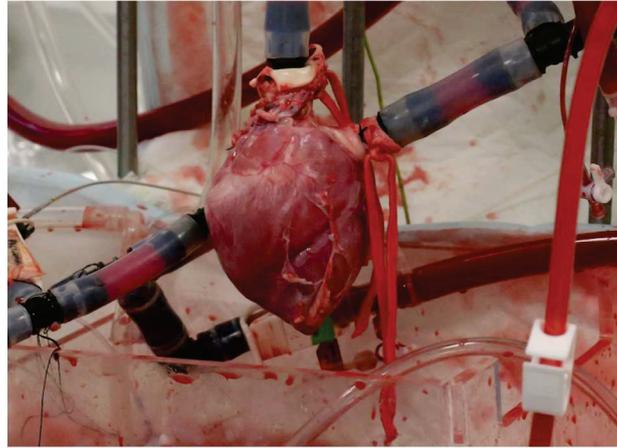


Figure 7 : Photographie de cœur travaillant sur paillasse

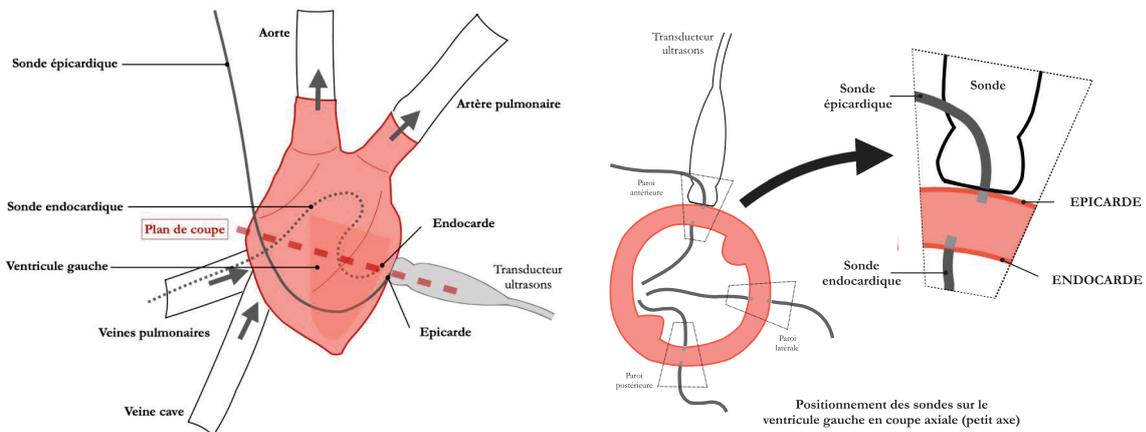


Figure 8 : Disposition globale du montage expérimental démontrant le positionnement de la sonde d'échographie et les sondes de stimulation épiscopordiques et endocardiques sur les parois antérieure, postérieure et latérale

L'absence de barrière acoustique pouvant perturber l'acquisition des images ultrasonores a été un autre avantage du modèle. L'objectif a été axé sur la mise au point d'une méthodologie permettant la distinction efficace d'une activation focale endocardique par rapport à une activation épiscopordique. L'emphase a aussi été portée sur la caractérisation de l'activation mécanique dans l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche de la vitesse et du schéma de propagation du front d'onde d'activation mécanique. L'analyse tissulaire locale a été réalisée grâce à une sonde 15MHz (Vermon, Tours, France) tandis que la cadence d'acquisition des images

pour réaliser l'imagerie de déformation était de 4000/seconde (PRF). L'ensemble des boucles d'échographie ont été acquises par synchronisation avec le signal électrique local traversant le muscle, capté par 2 électrodes encadrant la sonde d'échographie (DAM 50, WPI, USA) et enregistré à l'aide d'un oscilloscope (PicoScope 3000, Pico Technology, UK).

Au total, 4 cœurs isolés ont été analysés (cœur porcins ; poids moyen des animaux : 40Kg). Les expériences sur les 2 premiers cœurs ont été réalisées pour valider la preuve de concept et effectuer une caractérisation de l'activation échographique lorsque l'activation électrique provenait de l'épicaarde, de l'endocarde et aussi en rythme sinusal. Sur la base des observations issues des 2 premiers cœurs, les 2 derniers cœurs ont permis d'évaluer la capacité du système à détecter le type d'activation mécanique en aveugle du type d'activation électrique. Trois segments du ventricule gauche ont été analysés successivement: la paroi antérieure, la paroi latérale et la paroi postérieure (6 sondes de stimulation par cœur). Pour chaque segment et mode d'activation, les boucles ultrasonores ont été enregistrées trois fois. L'objectif de ces enregistrements répétés et synchronisés sur le signal électrique local était de distinguer les ondes de pression hémodynamiques des ondes électromécaniques. Deux lecteurs distincts ont analysé à l'aveugle l'activation électrique privilégiée d'un segment et se sont prononcés en faveur d'une activation conforme à un rythme sinusal, à une stimulation endocardique ou à une stimulation épicaardique. La séquence (série de 3 enregistrements) était considérée comme en faveur d'un type d'activation lorsque au moins 2 des 3 boucles correspondaient aux typologies de déformation tissulaire enregistrées sur les deux premiers cœurs.

Les vitesses de propagation axiale ont été calculées par une méthode de sismographie (méthode des temps de vol recueillis dans l'épaisseur de la paroi du myocarde)(Nguyen et al. 2014) (Figure 9). Les variables quantitatives (moyenne \pm écart type) et qualitatives (%) ont été recueillies. Les

corrélations des interprétations entre les deux lecteurs ont été réalisées à l'aide de l'indice Kappa de Cohen.

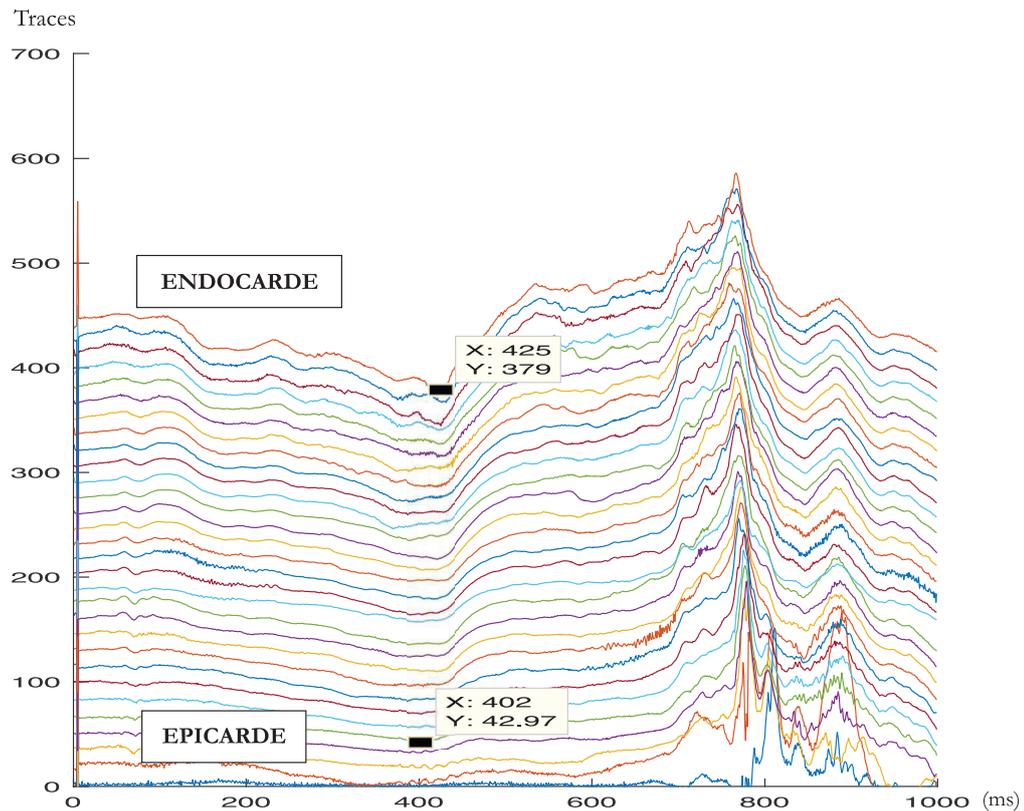


Figure 9 : Sismogramme d'activation mécanique durant une stimulation épiscopardique permettant le calcul de la vitesse de propagation du front d'onde mécanique dans le plan d'imagerie (coupe transversale du cœur) ; chaque ligne correspond à un enregistrement du déplacement (ordonnée) d'un pixel (appelé trace) en fonction du temps (abscisse). Ainsi la trace la plus haute représente les mouvements d'un pixel proche de l'endocarde tandis que la trace la plus basse est correspond aux mouvements d'un pixel proche de l'épicarde. Par corrélation avec l'ECG, on note que le nadir de la courbe correspond à l'initiation de la contraction dans la zone analysée (ici l'épicarde). Ce nadir est observé plus tard pour les traces proches de l'endocarde que pour celles proches de l'épicarde. Le différentiel de distance entre les nadirs des deux traces rapporté au

temps permet l'obtention de la vitesse du front d'onde mécanique se propageant de l'épicarde à l'endocarde. On observe une trace épiscopardique artéfactée, qui témoigne du bruit mécanique enregistré à la surface du cœur.

4) **Résultats**

Grace aux deux premiers cœurs, 6 séquences (1 séquence = 3 enregistrements au même endroit) de déformation tissulaire ont été collectées et analysées: 2 en rythme sinusal, 2 lors d'une stimulation épiscopardique et 2 lors d'une stimulation endocardique (= 18 enregistrements au total). En rythme sinusal, l'analyse qualitative visuelle du front d'onde démontrait systématiquement une activation large, en bande en provenance de l'endocarde et progressant vers l'épicarde (Figure 10). Lors des stimulations épiscopardiques et endocardiques, l'analyse qualitative du front d'onde démontrait une naissance focale survenant après capture du signal électrique local bipolaire. Lorsqu'elle était bien visible, l'origine focale de la déformation tissulaire correspondait à l'emplacement des sondes de stimulation épiscopardiques ou endocardiques (Figures 11 & 12).

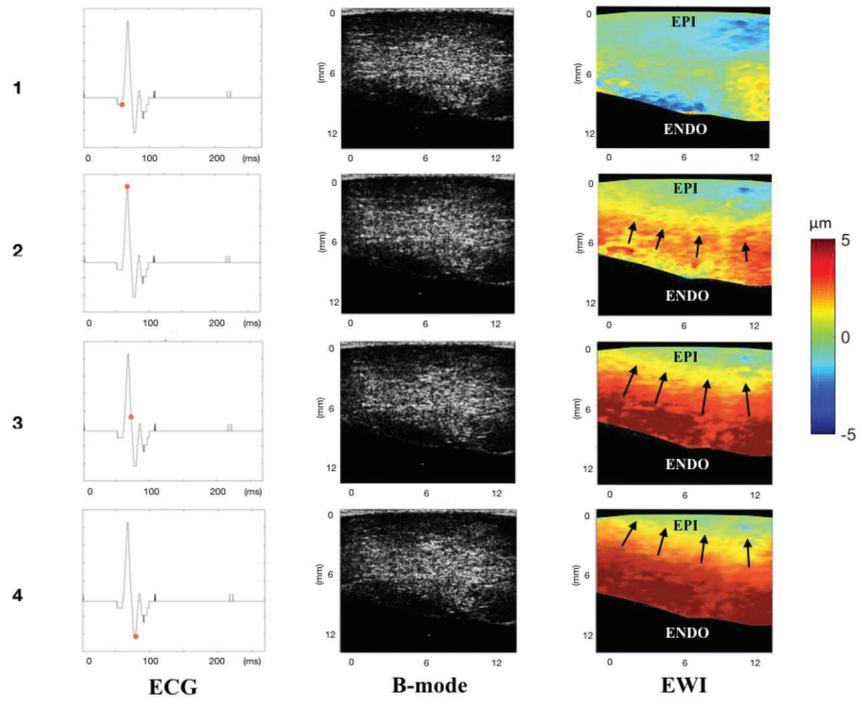


Figure 10 : Carte d'activation mécanique en rythme sinusal ;

Le point rouge situé sur le signal électrique bipolaire (colonne de gauche) correspond à l'instant auquel les images ont été acquises (durant la phase de contraction locale).

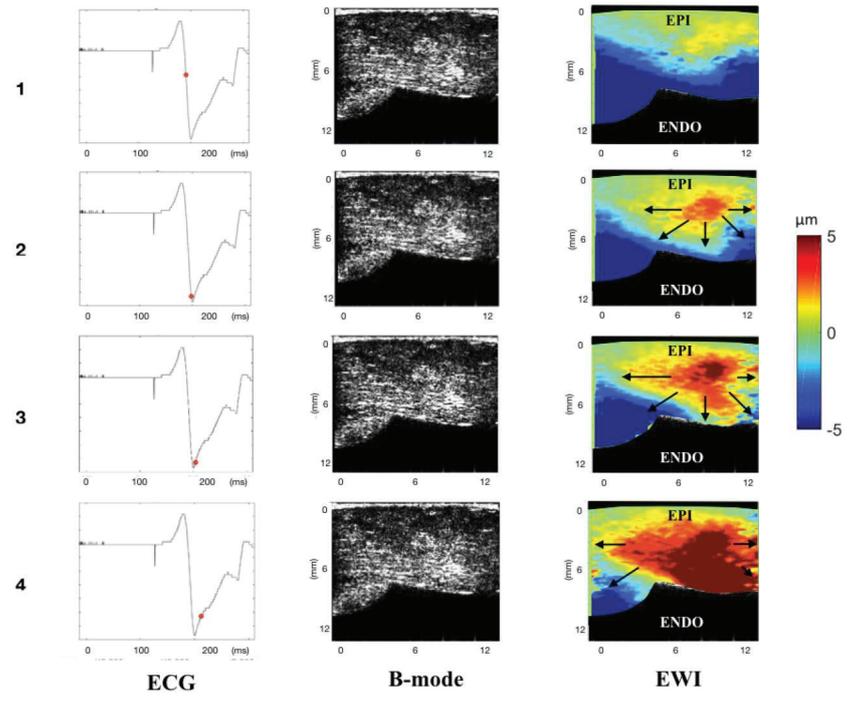


Figure 11 : Carte d'activation mécanique en stimulation épiscopardique ;

Le point rouge situé sur le signal électrique bipolaire correspond à l'instant auquel les images ont été acquises.

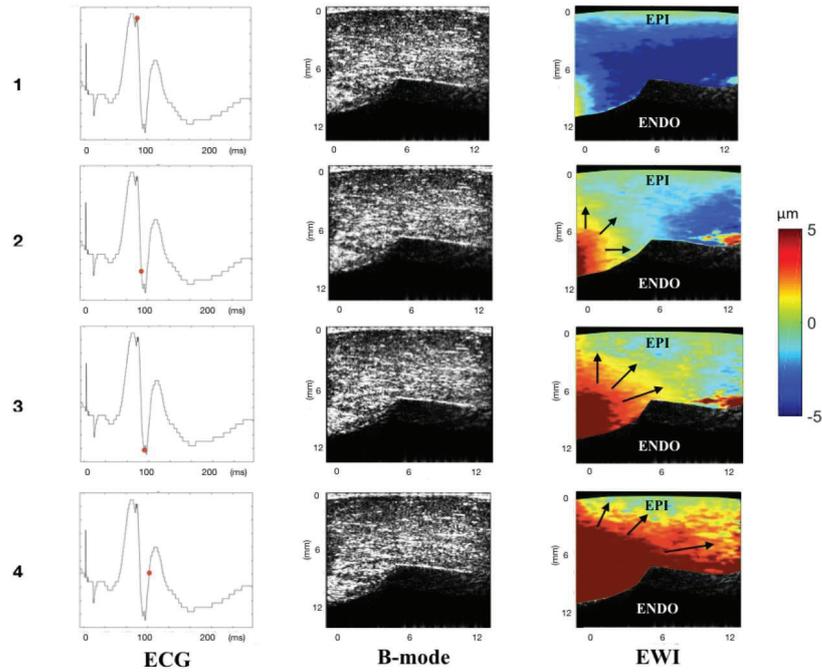


Figure 12 : Carte d'activation mécanique en stimulation endocardique ;

Le point rouge situé sur le signal électrique bipolaire correspond à l'instant auquel les images ont été acquises.

Grace aux deux derniers cœurs, 18 séquences EWI ont été recueillies: 6 en rythme sinusal, 6 lors d'une stimulation épiscopardique et 6 lors d'une stimulation endocardique (= 54 enregistrements au total). Chaque séquence en rythme sinusal, en stimulation épiscopardique et en stimulation endocardique a été collectée respectivement 2 fois sur la paroi antérieure, 2 fois sur la paroi latérale et 2 fois sur la paroi postérieure. Deux lecteurs ont analysé indépendamment toutes les

séquences pour analyser la reproductibilité des interprétations (36 lectures de 108 enregistrements au total).

En rythme sinusal, la fréquence cardiaque moyenne était de 119 ± 6 bpm; les fréquences de stimulation de l'épicarde et de l'endocarde (effectuées 20 bpm au dessus de la fréquence cardiaque spontanée) étaient en moyenne de 138 ± 9 bpm.

Les analyses des interprétations réalisées à l'aveugle ont été correctes dans 89% des cas (Tableau 1). L'accord global entre les deux lecteurs était de 83%.

L'ensemble des analyses est résumées dans le tableau 1.

Mode d'activation du myocarde			EPICARDE	ENDOCARDE	RYTHME SINUSAL	TOTAL
PAROI	LATERALE	n	3/4	3/4	4/4	10/12
		%	75 %	75 %	100 %	83 %
	POSTERIEURE	n	4/4	4/4	4/4	12/12
		%	100 %	100 %	100 %	100 %
	ANTERIEURE	n	4/4	2/4	4/4	10/12
		%	100 %	50 %	100 %	83 %
	TOTAL	n	11/12	9/12	12/12	32/36
		%	92 %	75 %	100 %	89 %

Tableau 1 : Détails des interprétations correctes des séquences de déformation tissulaire des deux lecteurs

100% des activations mécaniques en rythme sinusal ont pu être détectées, sur les parois antérieure, latérale et postérieure. La vitesse de propagation moyenne du front d'onde en rythme sinusal, dans l'épaisseur du muscle, était en moyenne de $1,7 \pm 0,3 \text{ m.s}^{-1}$.

La détection de l'activation épiscopardique a été efficace dans 92% des cas. Sur les parois postérieure ou antérieure, les analyses ont été correctes dans 100% des cas. Sur la paroi latérale, les analyses ont été correctes dans 75% des cas (Tableau 1). La vitesse de propagation du front d'onde évoluant de l'épicarde vers l'endocarde était en moyenne de $1,3 \pm 0,4 \text{ m.s}^{-1}$.

La détection de l'activation endocardique a été efficace dans 75% des cas. Sur la paroi postérieure, l'analyse a été correcte dans 100% des cas, contre 75% au niveau de la paroi latérale et seulement 50% sur la paroi antérieure (tableau). La vitesse du front d'onde se propageant de l'endocarde vers l'épicarde était en moyenne de $1,1 \pm 0,4 \text{ m.s}^{-1}$.

5) Perspectives

Constat

L'évaluation de l'activation mécanique par l'analyse de la propagation du front d'onde mécanique au travers de la paroi s'est avérée efficace: les stimulations endocardiques et épiscopardiques ont été clairement distinguées en localisant la primo activation et la direction de propagation du front d'onde. Le rythme sinusal a pu être distingué de stimulation grâce à la forme du front d'onde. L'expérimentation conduite a aussi pu fournir des données sur la vitesse du front d'onde dans l'épaisseur du muscle et les artéfacts ont bien été distingués du front d'onde grâce à l'enregistrement de 3 boucles à chaque acquisition. Bien que cette description soit encore expérimentale, la cartographie d'activation mécanique semble être prometteuse car la localisation dans l'épaisseur du myocarde est une information pertinente et non disponible par le biais des systèmes de cartographie actuels. Cette technologie pourrait fournir des informations en temps réel en liant la vitesse du front d'onde aux caractéristiques histologiques du substrat et être ainsi

complémentaire aux systèmes de cartographie électro-anatomique déjà disponibles. L'objectif est donc mixte : détecter de l'origine d'une TV dans l'épaisseur du muscle (endocardique ou épicaudique) et déterminer le mécanisme sous-jacent (arythmie focale ou par réentrée).

Problèmes techniques et observations

Afin de placer facilement les sondes de stimulation sur les versants endocardiques et épicaudiques des trois zones du ventricule gauche, les expériences ont été menées sur un modèle de cœur travaillant. Grâce à cette installation, la sonde d'échographie a pu être disposée sans interpositions de tissus anéchogènes, qui auraient créés des barrières acoustiques et compromis l'enregistrement de séquences interprétables. Chaque enregistrement a été effectué sur moins de 200ms. Ainsi, le mouvement global du cœur n'a jamais pu compromettre la visualisation de la primo activation électro mécanique, qui se déroule en moins de 50ms. La sonde de 15 MHz limitait la profondeur d'analyse tout en offrant une très bonne définition spatiale. Etant au contact direct du muscle cardiaque, il n'apparaissait pas utile de travailler à une bonne diffusion des ultrasons dans les tissus, puisque cela aurait été fait au prix d'une baisse de la définition des images. Le groupe New Yorkais de Konofagou (Columbia University) a bien démontré une corrélation entre l'activation mécanique et l'activation électrique globale d'un ventricule, et rythme sinusal ou stimulée (Melki et al. 2019) (Costet et al. 2016) (Costet et al. 2017) (Costet et al. 2018) (Grondin et al. 2016) (Provost et al. 2011). Plus récemment, cette équipe rapporte une distinction efficace des stimulations épicaudiques et endocardiques dans 86% des cas (Costet et al. 2018). Néanmoins, l'analyse des vitesses du front d'onde mécanique dans le muscle n'a pas été publiée. Notre expérience a pu confirmer les capacités de distinction quasi similaires, mais a aussi pu offrir une analyse des vitesses des fronts d'onde dans l'épaisseur de la paroi similaires à celles mesurées par électrophysiologie.

L'imagerie d'activation électro mécanique est elle corrélée à la structure du myocarde?

Différentes vitesses des fronts d'onde mécanique ont été mesurées. Ces vitesses intra-pariétales sont supérieures aux vitesses mesurées par électrophysiologie (environ 0,5 m.s-1)(Durrer et al. 1970). Cela laisse penser qu'une fois l'activation initiée par l'activité électrique, ces fronts d'onde sont plus largement le reflet des propriétés tissulaires. Ces changements des vitesses des fronts d'onde mécanique pourraient être liés à l'orientation des fibres du myocarde qui suivent des directions différentes.

Malheureusement, la résolution spatiale des images ultrasonores obtenues lors de nos expérimentations et présentées dans notre étude a empêché une analyse à haute résolution de la forme et de la vitesse du front d'onde activé. L'obtention de telles informations pourrait permettre de corréler in vivo les propriétés d'anisotropie des tissus ciblés par l'ablation(Deng et al. 2012)(Garcia-Bustos et al. 2017)(Yamada et al. 2004).

Limites

Quelques limites sont présentes dans ce travail préliminaire. Tous les cœurs étaient sains et aucun substrat pathologique n'a pu être intégré à l'analyse ultrasonore. Toutes les images d'activations mécaniques ont été obtenues à partir d'enregistrements en 2 dimensions ce qui empêchaient parfois de voir clairement l'initiation du front d'onde au sein du tissu. La propagation des ondes électromécaniques semblait homogène, et n'interférait pas avec de la fibrose ce qui sera probablement le cas sur un modèle de cœur pathologique. Pour autant, l'équipe de Columbia rapporte la faisabilité de cartes électromécaniques réalisées en rythme sinusal sur des modèles de cœurs infarctés ou ablatés et l'applicabilité clinique semble ainsi réaliste(Costet et al. 2017)(Papadacci et al. 2017). Enfin, les schémas d'activation de tachycardies ventriculaires par réentrée sont plus complexes que des mécanismes d'activation focale mimant un hyper automatisme. De futures expériences seront nécessaires via l'utilisation d'échographie 3D sur des modèles de cœur pathologiques.

Etant donné l'aspect purement diagnostique de la technologie, les recherches seront rapidement orientées vers l'acquisition d'images lors de procédures d'ablation par cathéter chez l'homme. Il s'agira de confronter cette analyse avec les autres données obtenues par le biais de systèmes électro anatomiques conventionnels. Dans cette optique, un prototype de sonde intra cardiaque a été mis au point. Il permettra sans qu'aucune barrière acoustique ne gêne l'interprétation une analyse des déformations tissulaires conséquentes à la présence d'arythmies ventriculaires plus complexes.

6) Conclusions

La cartographie d'activation mécanique permet d'évaluer la déformation de la paroi du ventricule gauche sur des cœurs sains travaillant en mode isolé perfusé. La stimulation endocardique et épicaudique est facilement distinguée de l'activation sinusale et les vitesses des fronts d'onde induits peuvent être analysées. Cette technique pourrait être prometteuse pour aider à la localisation d'arythmies endocardiques ou épicaudiques. Les expériences futures devront être menées sur des modèles cœurs pathologiques présentant des arythmies fonctionnant par réentrées cicatricielles. Des données cliniques humaines seront rapidement nécessaires pour corréler les données électrophysiologiques disponibles aux modèles d'activation mécanique.

7) Références

- Bunting E, Lambrakos L, Kemper P, Whang W, Garan H, Konofagou E. Imaging the Propagation of the Electromechanical Wave in Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 2017;40:35–45.
- Costet A, Melki L, Sayseng V, Hamid N, Nakanishi K, Wan E, Hahn R, Homma S, Konofagou E. Electromechanical wave imaging and electromechanical wave velocity estimation in a large animal model of myocardial infarction. *Phys Med Biol* 2017;62:9341–9356.
- Costet A, Wan E, Bunting E, Grondin J, Garan H, Konofagou E. Electromechanical wave imaging (EWI) validation in all four cardiac chambers with 3D electroanatomic mapping in canines in vivo. *Phys Med Biol* 2016;61:8105–8119.
- Costet A, Wan E, Melki L, Bunting E, Grondin J, Garan H, Konofagou E. Non-invasive Characterization of Focal Arrhythmia with Electromechanical Wave Imaging in Vivo. *Ultrasound Med Biol* 2018;
- Deng D, Jiao P, Ye X, Xia L. An image-based model of the whole human heart with detailed anatomical structure and fiber orientation. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:891070.
- Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899–912.
- Erkagic D, Greiss H, Pajitnev D, Zaltsberg S, Deubner N, Berkowitsch A, Möllman S, Sperzel J, Rolf A, Schmitt J, Hamm CW, Kuniss M, Neumann T. Clinical impact of a novel three-dimensional electrocardiographic imaging for non-invasive mapping of ventricular arrhythmias-a prospective randomized trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2015;17:591–597.

- Fernandez-Armenta J, Berruezo A. How to recognize epicardial origin of ventricular tachycardias? *Curr Cardiol Rev* 2014;10:246–256.
- Garcia-Bustos V, Sebastian R, Izquierdo M, Molina P, Chorro FJ, Ruiz-Sauri A. A quantitative structural and morphometric analysis of the Purkinje network and the Purkinje-myocardial junctions in pig hearts. *J Anat* 2017;230:664–678.
- Grondin J, Costet A, Bunting E, Gambhir A, Garan H, Wan E, Konofagou EE. Validation of electromechanical wave imaging in a canine model during pacing and sinus rhythm. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2016;
- Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, Derval N, Sacher F, Jais P, Dubois R. Noninvasive Panoramic Mapping of Human Atrial Fibrillation Mechanisms: A Feasibility Report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:711–717.
- J Shah A, Hocini M, Pascale P, Roten L, Komatsu Y, Daly M, Ramoul K, Denis A, Derval N, Sacher F, Dubois R, Bokan R, Eliatou S, Strom M, Ramanathan C, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M. Body Surface Electrocardiographic Mapping for Non-invasive Identification of Arrhythmic Sources. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2013;2:16–22.
- Melki L, Costet A, Konofagou EE. Reproducibility and Angle Independence of Electromechanical Wave Imaging for the Measurement of Electromechanical Activation during Sinus Rhythm in Healthy Humans. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:2256–2268.
- Melki L, Grubb CS, Weber R, Nauleau P, Garan H, Wan E, Silver ES, Liberman L, Konofagou EE. Localization of Accessory Pathways in Pediatric Patients With Wolff-Parkinson-White Syndrome Using 3D-Rendered Electromechanical Wave Imaging. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:427–437.
- Nguyen T-M, Song S, Arnal B, Huang Z, O'Donnell M, Wang RK. Visualizing ultrasonically induced shear wave propagation using phase-sensitive optical coherence tomography for dynamic elastography. *Opt Lett* 2014;39:838–841.

- Papadacci C, Bunting EA, Wan EY, Nauleau P, Konofagou EE. 3D myocardial elastography and electromechanical wave imaging in vivo. *IEEE Trans Med Imaging* 2017;36:618–627.
- Pernot M, Fujikura K, Fung-Kee-Fung SD, Konofagou EE. ECG-gated, mechanical and electromechanical wave imaging of cardiovascular tissues in vivo. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1075–1085.
- Provost J, Lee W-N, Fujikura K, Konofagou EE. Imaging the electromechanical activity of the heart in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8565–8570.
- Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, Lemes C, Deiss S, Metzner A, Kalinin VV, Sopov OV, Labartkava EZ, Kalinin AV, Chmelevsky M, Zubarev SV, Chaykovskaya MK, Tsiklauri MG, Kuck K-H. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2015;17:1282–1288.
- Vaillant F, Magat J, Bour P, Naulin J, Benoist D, Loyer V, Vieillot D, Labrousse L, Ritter P, Bernus O, Dos Santos P, Quesson B. Magnetic resonance-compatible model of isolated working heart from large animal for multimodal assessment of cardiac function, electrophysiology, and metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H1371-1380.
- Yamada KA, Kanter EM, Green KG, Saffitz JE. Transmural distribution of connexins in rodent hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:710–715.

CHAPITRE III

Traitement par ultrasons focalisés des arythmies cardiaques

1) Problématique clinique

Les ablations par cathéter de fibrillation auriculaire ou de tachycardie ventriculaire sont des procédures complexes. Des complications sont présentes dans près de 6% des cas ablations de FA(J Shah et al. 2013) et entre 2% et 10% des cas d'ablations de TV(Cronin et al. 2019; Mallidi et al. 2011; Reddy et al. 2003). Elles sont directement liées à l'aspect invasif de ces opérations. Le taux de succès à long terme des ablations de TV cicatricielle est en moyenne de 40%(Mallidi et al. 2011) tandis qu'un maintien en rythme sinusal à long terme n'est observé que dans 50% des cas après une ablation de FA(Ganesan et al. 2013). L'obtention d'une isolation électrique efficace et durable tant avec les cathéters cryo que RF reste difficile en raison des difficultés rencontrées pour positionner correctement les sources d'énergie au contact des parois cardiaques à traiter(Cesario et al. 2007). Une méthode de traitement moins invasive avec une énergie plus efficace est donc nécessaire pour réaliser ces procédures complexes et obtenir une meilleure efficacité.

2) Principe des ultrasons focalisés

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) permettent de créer dans des tissus profonds une lésion thermique grâce à la focalisation d'énergie tout en préservant les tissus situés entre la zone à traiter et le transducteur ultrasonore. Deux dispositifs utilisant les HIFU ont déjà été développés pour le traitement de la FA. Le cathéter ballon orientable (Prorhythm Inc., Ronkonkoma, NY, USA) permettait la création de lésions circonférentielles autour des veines pulmonaires en utilisant un accès endocardique(Schmidt et al. 2007). En raison de la survenue d'une complication grave durant la phase test du cathéter (fistule atrio oesophagienne liée à la diffusion de l'énergie du cœur vers l'œsophage), l'usage de ce dispositif a été abandonné(Borchert et al. 2008). Le système chirurgical d'ablation épicaire Epicor Medical (Saint Jude Medical,

Saint Paul, Minnesota, États-Unis) permettait la génération de lésions linéaires sur l'oreillette gauche avec pour principe la génération d'une box postérieure(Mitnovetski et al. 2009)(Ninet et al. 2005)(Schopka et al. 2010). La commercialisation de dispositif a finalement été interrompue puisqu'il n'était utilisable que pour cibler les FA, qui pouvait alternativement être traitée par une approche endovasculaire moins invasive. Plus récemment, la faisabilité d'une approche transœsophagienne et l'utilisation de l'énergie HIFU ont été réévaluées(Pichardo and Hynynen 2007)(Hotaik Lee 2010)(Werner et al. 2010). Chez l'homme, l'œsophage situé en arrière et au contact direct du cœur offre une excellente fenêtre acoustique. Le ciblage de zones telles que l'oreillette gauche ou le ventricule gauche via cet accès semble ainsi réaliste. Au cours d'une même procédure endoscopique, la focalisation dynamique du faisceau HIFU émis via l'œsophage en direction du cœur peut ainsi permettre de cibler les versants épocardiques et endocardiques d'une même zone à traiter. De plus, le mid-myocarde des ventricules peut être atteint, permettant le traitement de certaines arythmies ventriculaires réfractaires.

Un dispositif HIFU endo-oesophagien inspiré des sondes destinées à traiter les cancers de la prostate par voie transrectale a été mis au point. Ce dispositif était combiné à une sonde d'imagerie par ultrasons permettant d'orienter en direct les traitements HIFU.

Les travaux conduits initialement ont permis de démontrer la capacité d'un tel système à induire des lésions HIFU sur l'oreillette gauche et sur le ventricule gauche ex vivo(Constancier et al. 2013a)(Constancier et al. 2013b).

Une étude pilote en aigu a ensuite été conduite sur modèle porcine avec pour objectif de montrer en condition in vivo la possibilité d'induire une lésion thermique intra cardiaque sans qu'aucun dispositif intravasculaire ne soit en place au sein des cavités.

3) Méthodologie et concept de l'expérimentation

Équipement

La sonde combinant des propriétés d'imagerie et de thérapie était constituée d'un transducteur thérapeutique comportant 8 éléments piézo composites (Imasonic, Voray sur l'Ognon, France et Vermon, Tours, France) fonctionnant à une fréquence de 3 MHz et un transducteur d'imagerie trans oesophagien commercial situé au centre de la sonde (5 MHz) (PA5.0 / 64, Vermon, Tours, France). Le calibre de la sonde était basé sur les dimensions d'un oesophage humain. Le diamètre du transducteur était de 18 mm et sa longueur était de 50 mm (Figure 1 et 2).



Figure 1 : Vue d'ensemble de la sonde trans oesophagienne

Le pilotage était assuré par un amplificateur (Image Guided Therapy, Pessac, France) pouvant générer une puissance allant jusqu'à 20 W par canal. Des circuits électriques ont été construits pour permettre une adaptation d'impédance de 50 Ohms entre l'amplificateur et chaque élément de thérapie du transducteur.

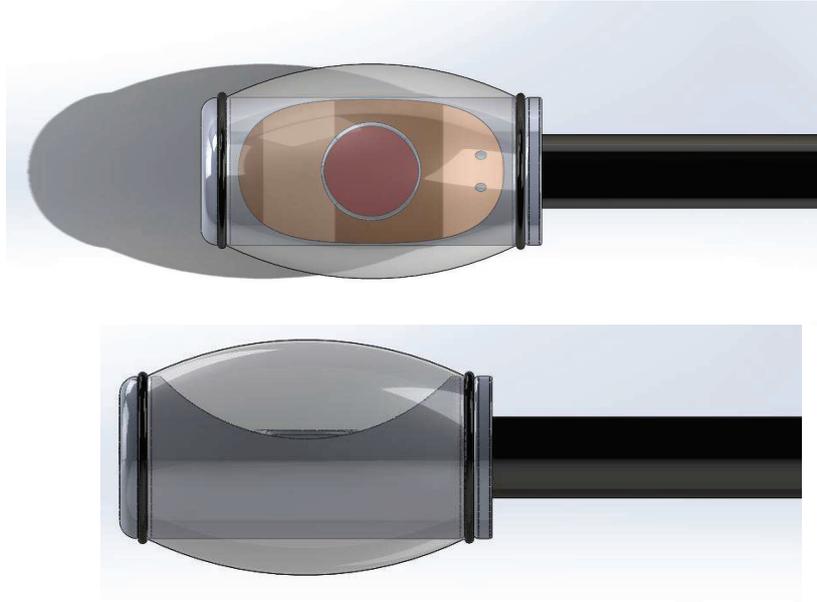


Figure 2 : Gros plan sur le transducteur ; la partie rouge, centrale correspond au transducteur d'échographie ; la partie orange correspond au transducteur HIFU (concave)

Calibration de la sonde

Les mesures de puissance acoustique ont été effectuées par la méthode de la balance acoustique. Une balance (CPA 64, Sartorius AG, Goettingen, Allemagne) et un wattmètre (NAP Z8, Rhodes & Schwarz, Munich, Allemagne) ont été utilisés. La sonde était placée dans un réservoir d'eau dégazée à température ambiante 35 mm sous une surface absorbante (Aptflex F28, Precision Acoustics Ltd., Dorchester, Royaume-Uni) suspendue au balancier (Figure 3). La puissance acoustique a été mesurée selon l'amplitude du signal d'excitation relevé lorsque chacun des anneaux fonctionnait simultanément et en phase.

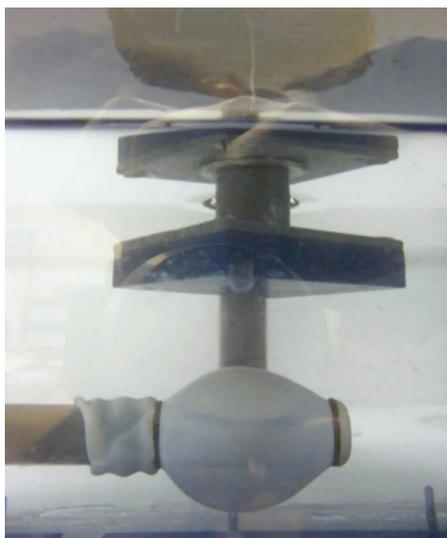


Figure 3 : Mesure de puissance acoustique par balance ; un ballonnet est disposé à l'extrémité de la sonde, permettant de réaliser le refroidissement des transducteurs.

L'intensité acoustique à la surface du transducteur a été calculée comme le rapport entre la puissance acoustique et la surface totale du transducteur, qui était de 3 cm^2 . Le prototype était capable de délivrer une intensité de 13 W/cm^2 .

Des mesures de champ de pression ont été effectuées pour vérifier l'emplacement des points focaux dans un réservoir d'eau dégazée à température ambiante (20° C) en utilisant un hydrophone de $200 \mu\text{m}$ (HGL-0200, Onda Corp., Sunnyvale, CA), son préamplificateur (AH - 2010, Onda Corp.), un oscilloscope numérique (WaveSurfer 422, LeCroy Corp., Chestnut Ridge, NY) et un contrôleur micrométriques 3D (MM4006, Newport Corp., Irvine, CA). La distance focale naturelle des transducteurs était de 42 mm . La technique de focalisation dynamique a permis de déplacer la zone focale longitudinalement sur des distances allant de 15 à 55 mm sans déplacer le transducteur (Figure 4).

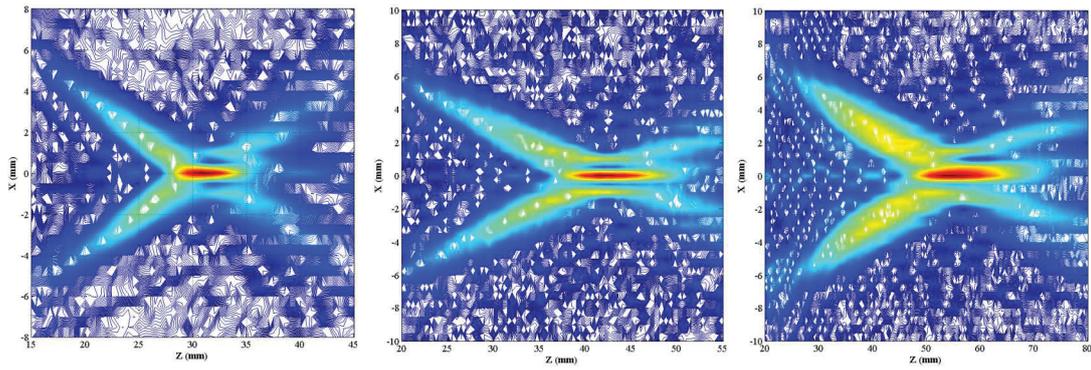


Figure 4 : Champs de pression en coupe sagittale, focalisation dynamique (image de gauche et de droite, respectivement à 31 et 55mm du transducteur), focalisation naturelle à 42mm du transducteur (image du centre)

La focalisation dynamique associée à la rotation mécanique et à la translation de l'endoscope a été utilisée pour cibler les parois cardiaques grâce au guidage offert par le transducteur d'échographie diagnostic. La température sur la face arrière du transducteur HIFU était fournie en temps réel par 2 thermistances. Pour maintenir la température en dessous de 60 ° C pendant les tirs HIFU, de l'eau refroidie et dégazée (15 ° C) circulait en continu à l'extrémité du transducteur dans un ballonnet, à l'aide d'une pompe péristaltique (Masterflex L / S 7518-60, Cole-Parmer, Vernon Hills, IL, USA). Ce système permettait un couplage acoustique avec les parois de l'oesophage tout en évitant une surchauffe des transducteurs et prévenait ainsi une éventuelle lésion thermique de l'oesophage. Les transducteurs échographiques fournissaient une vue axiale du coeur.

Validation de la calibration par expérimentation ex vivo

Après calibration de la sonde, des essais ont été conduits sur des cœurs explantés, afin de réaliser sur organe fixe, immergé en aquarium, des lésions tissulaires (Figure 5).

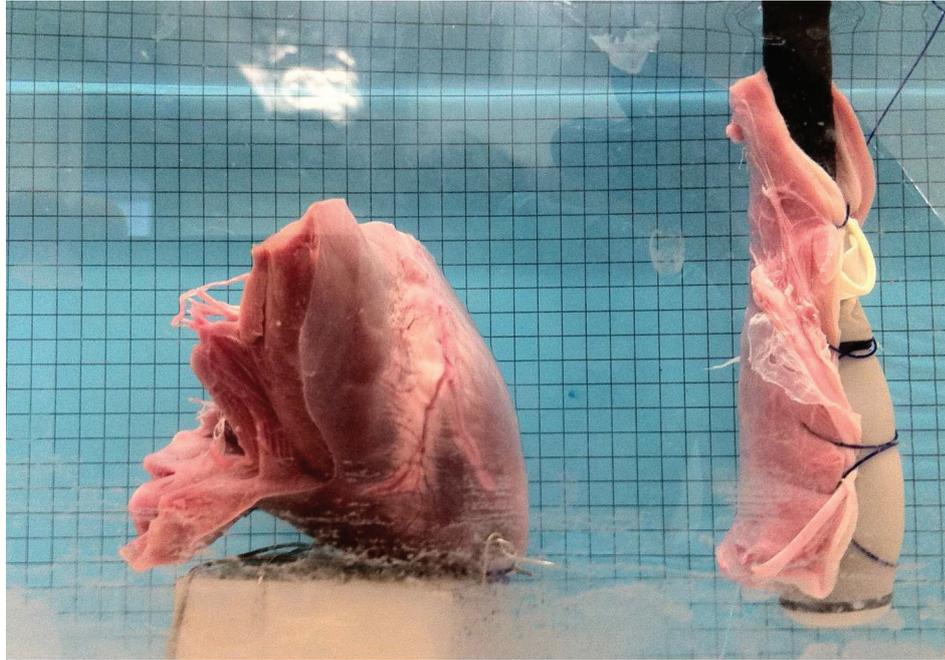


Figure 5 : Positionnement du cœur dans le bac d'eau, fixé à un socle. Sonde de thérapie lui faisant face, comportant en son extrémité du tissu oesophagien suturé et s'interposant entre le transducteur et la cible cardiaque.

Ces expérimentations ont permis de démontrer que des lésions précises pouvaient être réalisées en lieu et place de la focale dynamique choisie sans que l'interposition d'une paroi œsophagienne n'ait de conséquence sur le dépôt d'énergie (Figure 6).

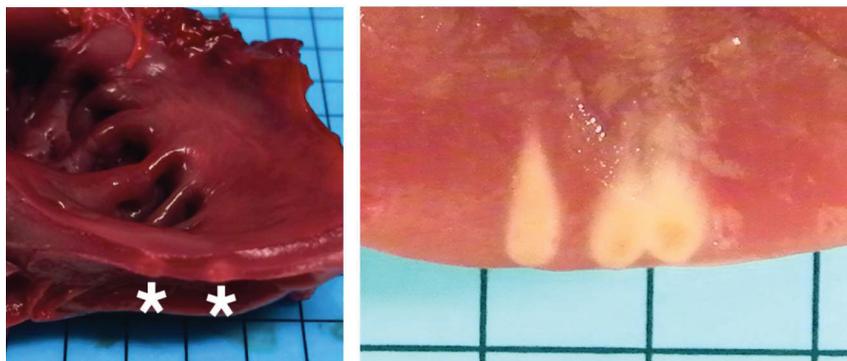


Figure 6 : Lésions tissulaires réalisées dans l'oreillette gauche (image de gauche) et dans la ventricule gauche (image de droite). Caractéristiques : 3MHz, 13W/cm², tirs de 3 secs.

Expérimentation in vivo

Après approbation par le comité d'éthique de l'école vétérinaire de Lyon, des expériences ont été conduites sur 6 porcs adultes pesant en moyenne 93 ± 3 kg, sous anesthésie générale induite par injection intraveineuse de kétamine et entretenue par gazs halogénés sous assistance respiratoire mécanique (ALPHA 100, Minerve, France). Le monitoring des paramètres vitaux tels que l'ECG (Patient monitor-M30, Mediana, Corée du Sud) et l'efficacité de la sédation ont été surveillés pendant toute la procédure. L'anticoagulation a été réalisée grâce à l'injection intraveineuse d'héparine (50 UI / kg) en début de procédure. Un vidéo-gastroscope (GIF-Q145, Olympus, Tokyo, Japon) connecté à une tour d'endoscopie (CLV-U20 + CV-140, Olympus, Tokyo, Japon) ont été utilisés pour insérer un fil de guidage (RSTF-18-300, Cook, Bloomington, IN, USA) dans l'œsophage et l'enrouler dans l'estomac. Cette technique assistée par vidéo a été utilisée pour éviter les traumatismes du diverticule situé au début de l'œsophage chez le porc. Après avoir retiré le vidéo-gastroscope, la sonde HIFU a été insérée dans l'œsophage et positionnée juste derrière du cœur, afin de fournir la fenêtre acoustique optimale pour visualiser l'oreillette gauche et le ventricule gauche (Figure 7).

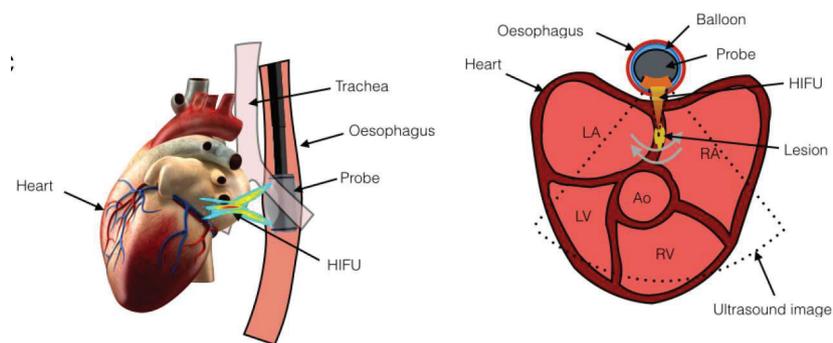


Figure 7 : Positionnement théorique de la sonde au sein du thorax. A gauche, la sonde est disposée dans l'œsophage, et transmet les HIFU dans la fenêtre acoustique permettant l'accès au cœur, en dessous de la bifurcation bronchique.

Chez 3 des 6 animaux (porcs 2, 3 et 5), une tomodensitométrie cardiaque (tomodensitomètre Brightspeed CT à 16 barrettes, GE Healthcare) a été réalisée avant les ablations HIFU afin de fournir une compréhension tridimensionnelle de l'anatomie et des rapports entre cœur, poumon et oesophage (Figure8).

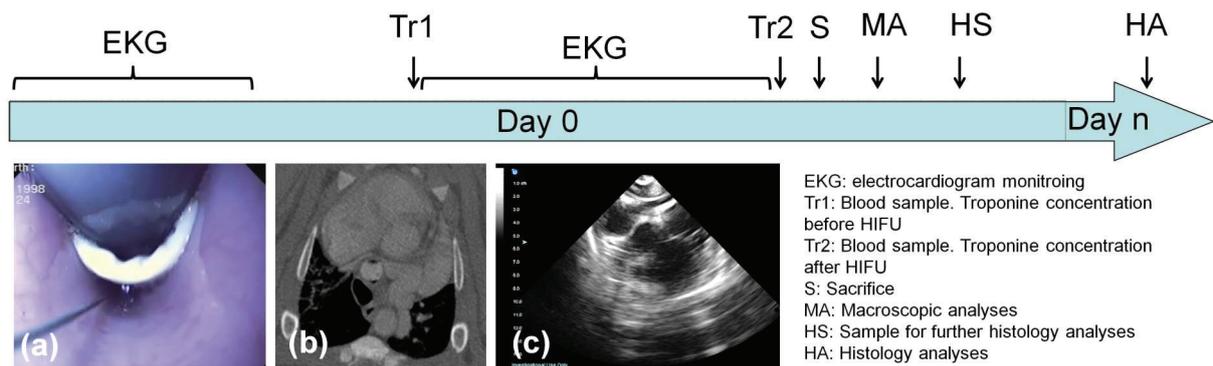


Figure 8 : Frise chronologique démontrant le déroulé de l'expérimentation animale ; insertion de la sonde sous vidéoscopie (a), scanner thoracique pour analyse des rapports anatomiques (b), corrélation anatomique entre scanner et échographie cardiaque pour planification du traitement (c). Un dosage de troponine est réalisé avant et après le traitement par HIFU. Une fois l'animal sacrifié, des analyses tissulaires sont conduites (macroscopiques puis microscopiques).

Les sites ciblés ont été sélectionnés selon que les structures apparaissant accessibles sur les images d'échographie trans oesophagienne. Sur le porc n° 1, les conditions d'exposition étaient similaires à celles appliquées ex vivo et déterminées par méthode de modélisation numérique (Constanciel et al. 2013a). Pour les porcs n° 2 à 6, la puissance acoustique, la durée et le nombre d'expositions élémentaires ont été augmentés pour objectiver plus aisément les lésions thermiques. Les études préliminaires numériques et ex vivo ne tenant pas compte du mouvement cardiaque ni du débit sanguin, nous avons estimé cette démarche nécessaire. Des dosages

sanguins de troponine I ont été prélevés avant et immédiatement après l'exposition à HIFU afin de déterminer indirectement l'intensité de l'ablation. En fin d'intervention, la sonde était retirée de l'œsophage et l'animal sacrifié par injection intraveineuse de pentobarbital. Le bloc cœur-poumon-œsophage était ensuite explanté pour des examens macroscopiques. Des analyses anatomopathologiques ont été effectuées sur des sites présentant les lésions attendues. Tous les échantillons de tissus ont été envoyés au service de d'anatomo pathologie pour des études en microscopie optique, après coloration standard (hématoxyline et éosine) et une immunochimie utilisant des anticorps anti-myoglobine pour préciser le degré des lésions de nécrose.

4) **Résultats**

Guidage anatomique par ultrasons

Les fenêtres acoustiques offertes par l'accès trans œsophagien chez les porcs étaient réduites par rapport à celles habituellement disponibles chez l'homme. Les scanners cardiaques ont démontré que la carène bronchique était située entre la sonde d'échographie et le massif cardiaque. Ce qui gênait la propagation des ultrasons de l'œsophage vers le cœur (Figure 9). La manipulation appuyée de l'extrémité du transducteur permettait le déplacement de l'œsophage dans sa configuration axiale et l'ouverture d'une fenêtre acoustique permettant la localisation des cibles à traiter. Néanmoins, la fenêtre acoustique et la qualité dégradée des images disponibles étaient altérées par rapport à la qualité des images habituellement observée chez l'homme (Figure 10 a&b).

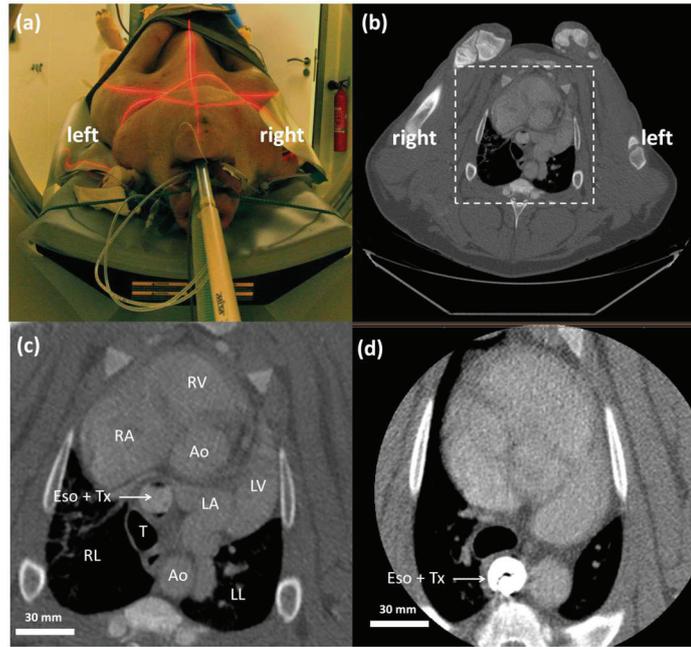


Figure 9 : Réalisation d'un scanner thoracique injecté après insertion de la sonde dans l'œsophage (a & b). Une contrainte devait être exercée avec l'extrémité de la sonde pour se retrouver en arrière du cœur (c) et non en arrière des bronches, ce qui empêchait la bonne propagation des ultrasons (d).

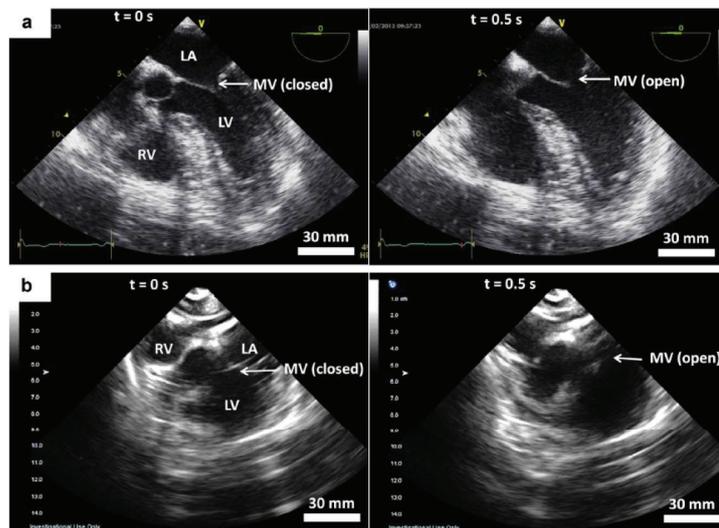


Figure 10 : Comparaison des images échographiques obtenues en systole (colonne de gauche) et en diastole (colonne de droite) chez l'homme (a) et le porc (b).

Des structures cardiaques, telles que le septum inter-auriculaire, la paroi libre de l'oreillette gauche et le septum interventriculaire ont pu être identifiées. Il existait néanmoins une interposition systématique des bronches entre l'œsophage (sonde HIFU) et le cœur qui ont empêché l'utilisation ultérieure de ce modèle animal pour des études précliniques et cliniques avancées s'intéressant à la précision du système.

Traitements HIFU

Pour suivre la courbure des parois cardiaques et délivrer les traitements HIFU au sein du muscle, les expositions ont été réalisées en temps réel grâce à un guidage ultrasonore obtenu par la sonde écho embarquée. Les tirs HIFU ont été délivrés en déplaçant de manière dynamique le point de focalisation entre 31 et 49 mm. Cela a permis aux zones cardiaques précédemment citées (septum inter atrial, paroi latérale de l'oreillette gauche et septum inter ventriculaire basal) d'être atteintes. L'intensité des tirs délivrés et leur nombre étaient basés sur les études préliminaires issues des simulations, et des expériences ex vivo. Au cours de l'expérimentation, les paramètres de tirs ont été adaptés aux conditions in vivo. En effet, les mouvements cardiaques et la circulation sanguine ayant lieu dans les cavités, de même que l'interposition de la bifurcation trachéale et des tissus conjonctifs et adipeux entre l'oesophage et le cœur avaient pour conséquence, une élévation de la puissance acoustique nécessaire à la génération de lésions thermiques. L'énergie déposée dans les tissus était ainsi supérieure à celle utilisée ex vivo (Constancier et al. 2013b). L'objectif était d'obtenir des lésions thermiques visibles dans les parois cardiaques minces, pouvant être détectées macroscopiquement lors de l'analyse anatomopathologique macroscopique. Le tableau 1 résume les sites ciblés et les conditions d'exposition. L'énergie acoustique totale (puissance délivrée x temps de tir) transmise était de 36 ± 35 kJ (allant de 6 à 101 kJ). Pendant le traitement, la température de la sonde HIFU a augmenté du fait de l'échauffement lié à la vibration des cristaux piezo composites (de 17 ± 3 ° C à 60 ± 3 ° C pendant une période de quelques

secondes), mais la température du ballon externe contenant de l'eau froide (15 ° C) qui était directement en contact avec l'œsophage empêchait la transmission de cet échauffement au tissu de l'œsophage. Aucune modification n'était visible par échographie B-mode après les tirs HIFU.

Monitoring des animaux durant les procédures

La température ($35,5 \pm 0,7$ ° C) et la saturation en oxygène ($98 \pm 1\%$) des animaux sont restées stables. L'analyse ECG continue a confirmé que tous les animaux présentaient un rythme sinusal avant la procédure avec une fréquence moyenne de 100 ± 20 bpm. Aucun trouble du rythme cardiaque (76 ± 8 bpm) n'a été observé chez 5 des 6 porcs. Dans un cas, la surveillance ECG a mis en évidence une bradycardie sévère (45 bpm) liée à un bloc auriculo-ventriculaire complet (Figure 11), au moment d'un tir HIFU réalisé sur le septum inter auriculaire.

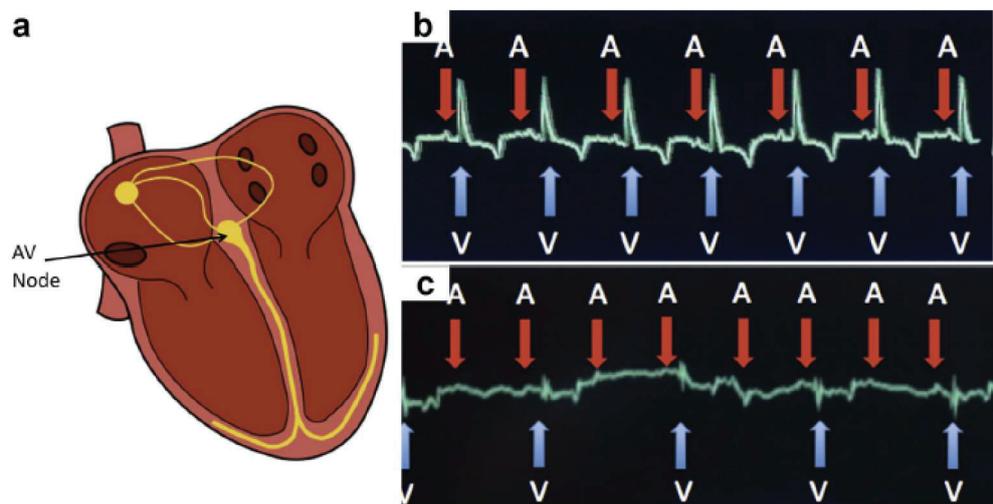


Figure 11 : schéma du cœur offrant une vision des 4 cavités et localisant le tissu de conduction électrique. A la croisée des 4 cavités, on observe le nœud auriculo ventriculaire, qui assure la communication électrique entre l'étage atrial (haut du cœur) et l'étage ventriculaire (bas du cœur) (a). L'électrocardiogramme du haut (b) démontre une bonne conduction auriculo ventriculaire : chaque signal atrial (A) est bien suivi d'un signal ventriculaire (V). En bas (c), on observe à la suite d'un tir HIFU sur le nœud auriculo ventriculaire une dissociation entre les signaux atriaux

(A) et ventriculaires (V). Les signaux A sont plus nombreux que les signaux V : il s'agit d'un bloc auriculo ventriculaire.

Marqueur biologique et histopathologie des lésions HIFU

Une légère augmentation de la troponine I a été observée chez 3 des 6 porcs (tableau 1). Des lésions cardiaques macroscopiques (septum inter-auriculaire et septum interventriculaire) ont été clairement observées chez 3 des 6 porcs (Figure 12).

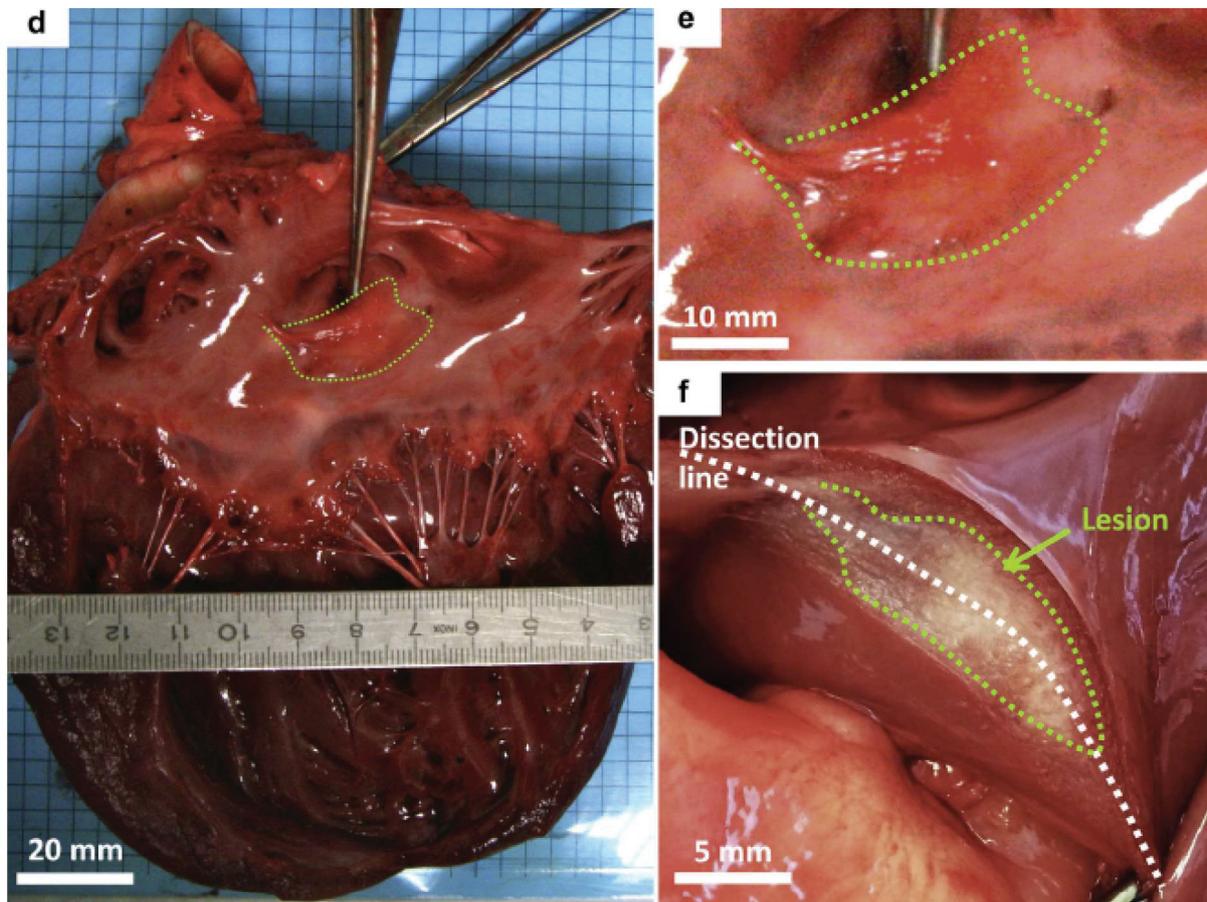


Figure 12 : Etude macroscopique démontrant une lésion thermique au niveau du septum inter atrial (d & e) et dans le septum inter ventriculaire (f).

Aucune lésion n'a été observée sur la paroi latérale de l'oreillette gauche. L'examen histologique a confirmé la présence de lésions du tissu cardiaque (œdème, nécrose et hémorragie naissantes ou avérées) à l'emplacement traité chez 4 des 6 porcs (taille moyenne: 5,5 x 11 mm²) (Figure 13).

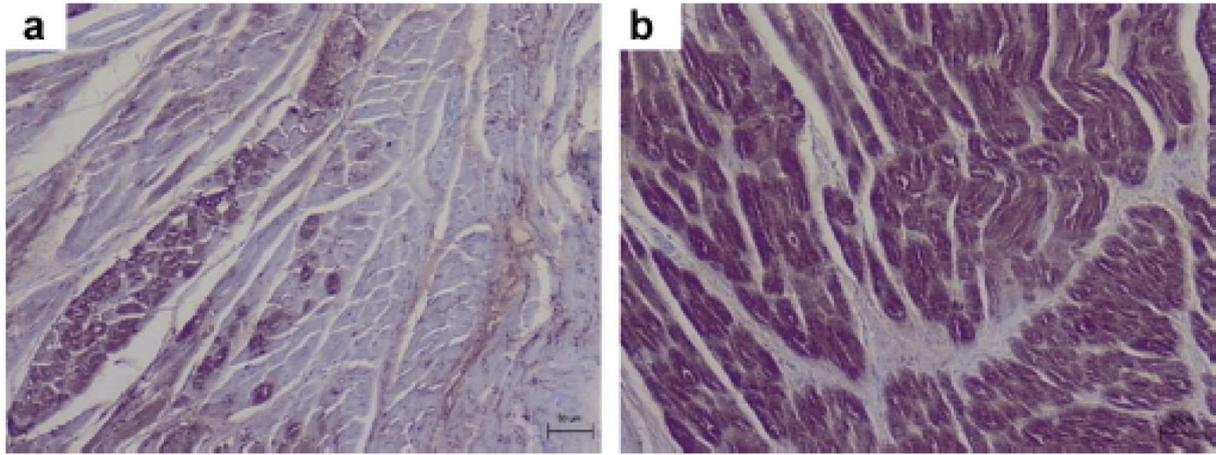


Figure 13 : Analyse histologique, coloration HES : a = nécrose ; b = absence de nécrose

Macroscopiquement, les lésions étaient repérées par la présence d'un tissu rouge écarlate (porcs n ° 4 et n ° 5 : nécrose débutante) ou brun clair (porc n ° 6 : nécrose établie). Aucune lésion thermique n'a été observée dans l'œsophage (examen macroscopique et analyse histologique). Aucune lésion mécanique ou thermique des zones adjacentes n'a été observée. Les résultats des traitements HIFU effectués sur ces 6 animaux sont résumés dans le tableau 1.

Swine#	US-guided HIFU treatment planning				HIFU exposures parameters				Treatment efficacy in heart tissue		
	Targeted cardiac tissue	Number of sites	Number of lesions per site	Depth range (mm)	Time On/Off (s)	Repetition per lesion	Acoustic intensity (W/cm^{-2})	Total acoustic energy (kJ)	Macroscopic HIFU lesion	Histologic HIFU lesion	Troponin elevation (ng·L ⁻¹)
1	LV (IVS)	2	9	40–43	4/10	20	9	19	N	IVS: IP, IN, non-TR, 5 × 5 mm ²	<0.05
			5	31–43	4/10	20	9	11			
2	LA & RA	3	9	37–40	4/10	20	9	19	N	N	<0.05
			5	40	4/10	20	9	11			
			3	40–45	4/10	20	9	6			
3	LA (IAS)	2	5	33–49	4/10	20	9	11	N	N	<0.05
			16	35–43	4/10	20	9	35			
4	LA (IAS)	1	18	40–47	5/10	40	9	97	p (IAS)	IAS: HEN, TR, 5 × 11 mm ²	0.27
5	LA (IAS)	3	9	40	25/25	15	9	91	p (IAS)	IAS: IP, IN, non-TR, 7 × 15 mm ²	0.04
			10	40	25/25	15	9	101			
			1	40	25/25	20	9	14			
6	LA & LV	5	11	31–42	25/20	3	13	31	p (LA)	LA: EN, TR, 5 × 13 mm ²	0.35
	LA & AP		4	39–42	25/20	3	13	11			
	LA		1	40	10/20	3	13	1			
	LA		1	40	30/20	2	13	2			
	LA (IAS)		5	31–42	30/20	3, 2, 1 (×3)	13	9			

Target region: AP = appendage; IAS = inter-atrial septum; IVS = inter-ventricular septum; LA = left atrium; LV = left ventricle; RA = right atrium; RV = right ventricle; TR = transmural lesion; US = ultrasound.
Lesion: EN = established necrosis; HEN = hemorrhage, edema and growing necrosis; HIFU = high-intensity focused ultrasound; IN = incipient necrosis; IP = incomplete necrosis; TR = transmural lesion; US = ultrasound.
P = positive; TR = transmural lesion; US = ultrasound.

Tableau 1

5) Perspectives

Faisabilité

Cette étude de faisabilité et de sécurité en aigu a démontré pour la première fois la possibilité de créer des lésions d'ablation focalisées par ultrasons sur un cœur battant sous guidage ultrasonore et via un accès trans oesophagien.

Plusieurs autres travaux ont par le passé indiqué qu'une ablation cardiaque trans œsophagienne était possible, mais aucune n'a été réalisée à l'aide d'un dispositif combinant les capacités d'imagerie et de thérapie. En raison de sa conformation anatomique, l'œsophage offre une fenêtre acoustique appropriée pour cibler plusieurs régions cardiaques, tant au niveau des ventricules que des oreillettes. Un bloc AV complet a été constaté chez un animal alors que le septum inter atrial était ciblé ; l'énergie transmise a donc été suffisante pour induire une lésion du nœud auriculo ventriculaire permanente et perturber la conduction électrique entre oreillettes et ventricules. Comme c'est le cas chez l'homme, le nœud AV est parfois difficile à détruire. Les porcs n° 3, 5 et 6 n'ont pas présenté d'anomalies ECG malgré un ciblage similaire au niveau du septum inter atrial. Ces données confirment cependant que des tirs HIFU permettent de générer des perturbations électrophysiologiques et peuvent donc être utilisés comme un outil d'ablation au même titre qu'un cathéter de radiofréquence. Des lésions thermiques ont bien été observées dans les tissus cardiaques ciblés sans effet indésirable immédiat (intégrité de l'œsophage et absence d'arythmie cardiaque induite par les tirs HIFU). Il n'a pas contre pas été possible de visualiser en direct les lésions thermiques en B-mode tel qu'elles peuvent être détectées dans le foie(N'Djin et al. 2011)(Owen et al. 2010).

Les lésions créées n'étaient pas non plus clairement détectables indirectement, à partir des dosages de troponinémie. La légère hausse constatée était peut être liée à l'intensité modérée des lésions induites, et au prélèvement réalisé juste avant le sacrifice de l'animal, après la fin du

traitement HIFU, alors que la demi vie de la troponine ne permettait pas encore de constater une ascension vraiment significative(O'Brien et al. 2006)(Feng et al. 1998).

Défis

L'ablation cardiaque trans œsophagienne par HIFU est possible malgré l'interposition de diverses structures affectant la transmission ultrasonore, le refroidissement secondaire à la circulation sanguine à l'intérieur du cœur, et les battements cardiaques qui diminuent l'énergie déposée dans les tissus ciblés.

En dépit de l'anatomie défavorable du modèle porcin, des lésions HIFU ont pu être constatées dans les septa inter atriaux et inter ventriculaires. Ceci a été rendu possible en déplaçant l'oesophage grâce à une manipulation forcée de l'extrémité de la sonde pour la positionner en arrière du massif cardiaque. La paroi œsophagienne située à côté du cœur était donc contrainte mais les structures adjacentes telles que la trachée et les poumons limitaient quand même l'obtention d'une large fenêtre acoustique. Il n'aurait donc pas été possible de réaliser un traitement complexe. Seules des lésions uniques ont été faites sur les cibles disponibles, ce qui n'avait pas été anticipé lors des simulations informatiques. La mauvaise échogénicité a en effet été une surprise. Werner et al. (2010) n'avaient pas signalé de difficulté liée à la présence de barrières acoustiques(Werner et al. 2010), mais leur sonde n'était pas équipée d'un système d'imagerie intégré et le transducteur HIFU était plus petit. La conformation de leur sonde permettait ainsi de délivrer des thérapies malgré les obstacles du fait de fenêtres acoustiques permettant la bonne diffusion des ultrasons. Pour autant, aucun guidage échographique n'était disponible ; les tirs étaient réalisés à l'aveugle. Le poids des porcs utilisés était plus aussi plus élevé (114 kg pour les femelles et 140 kg pour les mâles) ce qui a pu offrir de meilleures fenêtres acoustiques.

Les limitations anatomiques constatées excluent le modèle porcin pour la réalisation d'étude in vivo animales ultérieures. Notre prototype a été initialement développé pour être utilisable chez l'homme, où toutes les arythmies émanant de zones cardiaques visibles à l'échographie peuvent

être théoriquement traitées à l'aide d'HIFU. De plus, les battements et la circulation sanguine à l'intérieur des cavités cardiaques ont certainement eu un impact et rendu plus difficile la génération d'une lésion thermique en diminuant l'énergie déposée dans les tissus. Les paramètres de tirs ont du être majorés pour observer des zones de nécrose. L'énergie acoustique totale fournie avec l'endoscope était ainsi deux fois supérieure à celle décrite par Werner et al. en 2010 (Werner et al. 2010), qui permettait la génération de lésions légèrement plus grandes dans l'oreillette ($5,5 \times 11 \text{ mm}^2$ contre $5 \times 8 \text{ mm}^2$). Alors que la paroi postérieure de l'oreillette gauche ainsi que les ostia des veines pulmonaires sont fixés à la face postérieure du médiastin et restent immobiles, les tirs d'ablation réalisés au niveau des ventricules nécessiteront d'être synchronisés les mouvements des tissus. Nos expériences réalisées sur modèle porcine ont démontrées que les mouvements modifient le dépôt d'énergie dans la région ciblée, ce qui entraîne un sous traitement et une surface traitée plus élargie que la cible initiale.

Des expériences effectuées sur un modèle de primate non humanoïde (babouin) possédant une anatomie plus proche de l'homme ont démontré une échogénicité comparable à celle observée en pratique clinique humaine (Figures 14 & 15). Une seconde étude, sous l'impulsion du Dr Greillier a ensuite été menée : des applications ont pu être conduites avec synchronisation des tirs HIFU sur un modèle de cœur travaillant et ont démontré une excellente efficacité pour créer des lésions (Figures 16 & 17) (Greillier et al. 2018). Afin de s'affranchir des contraintes anatomiques et physiques, l'objectif à venir est la conduite d'une étude expérimentale sur babouin, avec synchronisation des tirs sur l'électrocardiogramme.



Figure 14 : Étude d'imagerie cardiaque sur babouin. L'insertion de la sonde dans l'œsophage est aisée, et permet de bien visualiser le cœur.

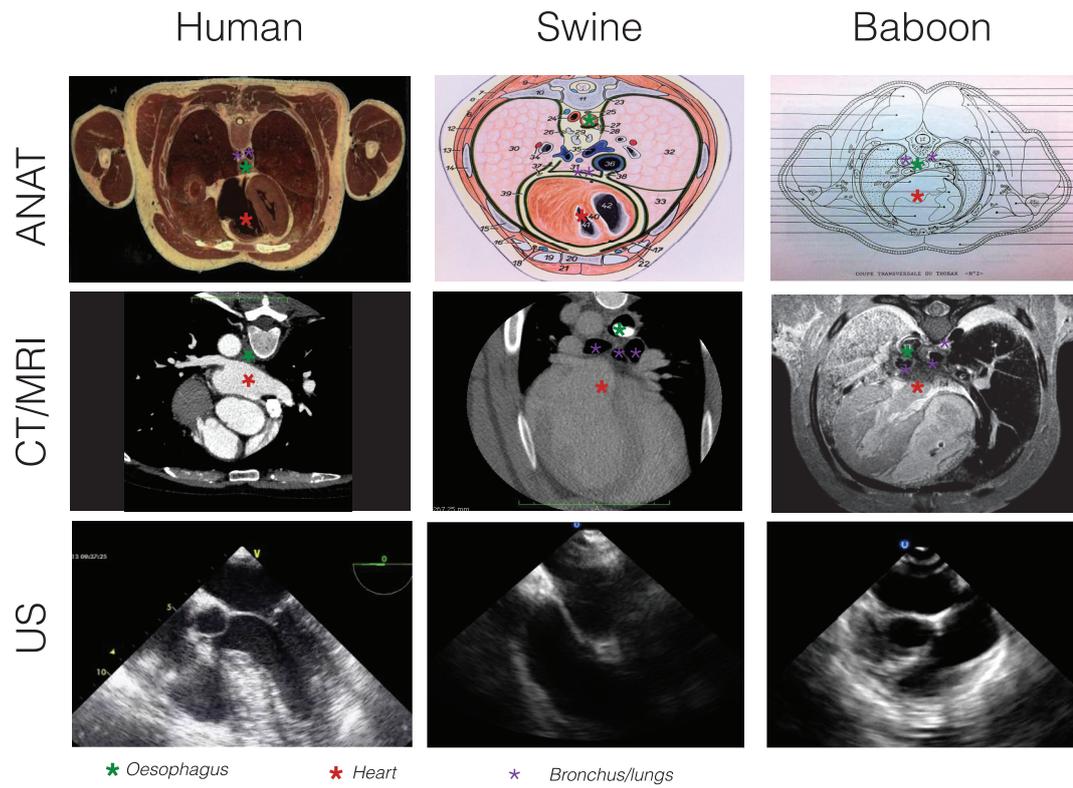


Figure 15 : Tableau d'anatomie comparée entre homme, porc et babouin, permettant de démontrer l'absence de l'oesophage et le cœur, plus particulièrement chez le porc. On constate que l'échogénicité est parfaite chez l'homme et le porc, et moins bonne chez le babouin.

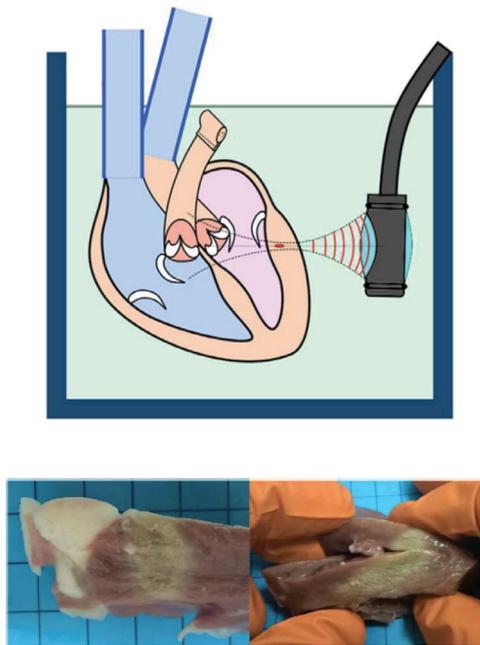


Figure 16 : Lésions HIFU réalisées sur cœur battant ex vivo avec synchronisation des tirs avec l'ECG

(image mise à disposition par le Dr Greillier)

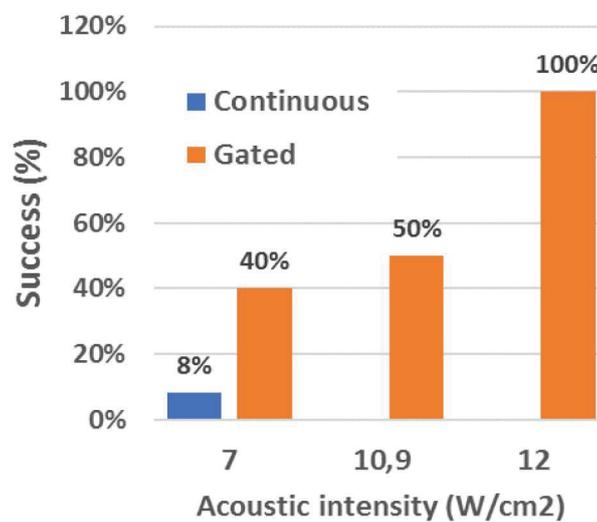


Figure 17 : Sur modèle de cœur battant ex vivo, la synchronisation des tirs HIFU avec les battements cardiaques grâce à l'utilisation de l'électrocardiogramme a permis de limiter l'échauffement du transducteur et ainsi de majorer la puissance de tir. Il était donc plus facile d'induire des lésions tissulaires.

(illustration mise à disposition par le Dr Greillier)

Monitoring des lésions

Lors de notre expérimentation, l'imagerie par ultrasons ne permettait pas de surveiller les lésions thermiques induites par HIFU. Nous reviendrons dans le chapitre 4 sur d'autres expérimentations menées en parallèle, permettant de démontrer les capacités d'analyse lésionnelle par élastographie tissulaire (Kwiecinski et al. 2014). L'imagerie par IRM interventionnelle semble être aussi une technique de choix (Cochet et al. 2014) pour disposer de cette information. Néanmoins, la lourdeur de la procédure, le coût financier prohibitif et la nécessité de matériel IRM compatible ne plaident pas pour la diffusion de cette technique de traitement.

Monitoring électrophysiologique

Comme dans le cadre d'une procédure d'ablation par cathéter, une surveillance électrophysiologique en temps réel semble nécessaire. Dans la configuration décrite, où seule une sonde trans œsophagienne est en place, et l'absence de cathéter intra cardiaque rendront plus complexe ce suivi. L'avènement de la cartographie non invasive à haute densité (Haissaguerre et al. 2013) (Cochet et al. 2014) sera peut être à l'avenir un moyen de guider une approche trans œsophagienne. Néanmoins, cette technologie basée sur cette méthode de projection vectorielle ne permet pas de distinguer un foyer endo et épicaudique. En complément, l'imagerie de déformation tissulaire par échographie ultra rapide décrite dans le chapitre 2 pourrait permettre l'obtention de cette donnée clé.

Sécurité

Plusieurs problèmes de sécurité ont été rapportés dans le passé avec d'autres technologies utilisant les HIFU: le ballon HIFU orientable intra cardiaque a été abandonné en raison d'un cas de fistule atriœsophagienne (Schmidt et al. 2007). Cette complication est probablement liée au fait que la propagation des ultrasons se faisait du cœur vers l'œsophage où l'énergie s'est

accumulée au lieu d'être dispersée par la circulation d'un fluide refroidissant. Bien que nos résultats soient très préliminaires nos analyses macroscopiques n'ont révélé aucun signe de lésion thermique dans les cavités cardiaques ou dans l'œsophage, car l'accumulation de l'énergie des HIFU était dissipée par la circulation de sang à l'intérieur des cavités cardiaques et peut être par l'eau dans le ballonnet au contact de l'œsophage.

Perspectives futures

Des études complémentaires doivent être menées pour étayer les résultats de ces travaux. Grâce aux cibles potentiellement atteignables, cette approche pourrait permettre en plus de cibler les oreillettes d'endommager les plexis ganglionnaires (Schauerte et al. 2000), parfois impliqué dans la survenue d'une fibrillation atriale et situés à la face postérieure de l'oreillette gauche. De plus, les parois basales et inférieures du ventricule gauche pourraient être facilement atteintes pour traiter certains cas réfractaires de tachycardie ventriculaire. Grâce à la focalisation dynamique, les HIFU sont capables de produire des lésions transmurales et peuvent ainsi cibler des cibles épocardiques et endocardiques sans que la sonde n'ait besoin d'être mobilisée. Puisque qu'aucun accès vasculaire supplémentaire n'est strictement nécessaire, cette technique pourrait présenter un intérêt pour les patients présentant une cardiopathie congénitale complexe, très exposés aux arythmies cardiaques et présentant souvent un accès vasculaire limité.

6) Conclusions

La preuve de concept d'un traitement minimalement invasif des arythmies cardiaques par voie trans œsophagienne et utilisation des HIFU a été apportée grâce à ces expérimentations. Cette approche limiterait théoriquement les complications potentielles secondaires à la présence de matériel intra cardiaque (accident vasculaire cérébral, perforation cardiaque, complications

vasculaires) tout en offrant la capacité de cibler des zones difficilement accessibles par cathétérisme cardiaque.

Malgré un concept séduisant, plusieurs contraintes et limites ont été constatées:

- La zone cible est difficile à atteindre sans déposer de l'énergie en périphérie du fait des battements cardiaques qui entraînent une déperdition d'énergie
- La circulation sanguine au sein des cavités cardiaques ainsi que dans le myocarde lui-même empêche un dépôt suffisant d'énergie pour créer rapidement une lésion
- L'analyse précise des tissus cardiaques est difficile lorsqu'un transducteur monoplan est utilisé, tant pour décider de la zone à traiter que pour analyser par déformation tissulaire la cible souhaitée ou la lésion thermique effectivement créée
- La focalisation dynamique n'offre probablement pas les mêmes capacités de dépôt d'énergie (intensité et précision) que l'on soit proche ou plus loin situé du transducteur
- Le modèle porcin n'offre pas les mêmes rapports anatomiques entre l'œsophage et le massif cardiaque que ceux connus chez l'homme.

Des solutions techniques semblent possibles pour faire face à ces difficultés : la fabrication d'une sonde couplant un capteur ultrasonore bi-plan et un transducteur HIFU plus puissant permettra de déposer d'avantage d'énergie en un minimum de temps sur la zone ciblée. Le développement d'un système de synchronisation des tirs aux battements cardiaques permettra d'optimiser le dépôt d'énergie et d'augmenter la précision et la sécurité du traitement. Après étude d'anatomie comparée, seul le grand primate (babouin) semble posséder une anatomie thoracique comparable à celle de l'homme. Ce modèle expérimental permettra la validation de la technique et l'évaluation de ses capacités de précision, mais se fera au dépend d'un coût financier important.

7) Références

- Borchert B, Lawrenz T, Hansky B, Stellbrink C. Lethal atrioesophageal fistula after pulmonary vein isolation using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2008;5:145–148.
- Cesario DA, Mahajan A, Shivkumar K. Lesion-forming technologies for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2007;4:S44-50.
- Cochet H, Dubois R, Sacher F, Derval N, Sermesant M, Hocini M, Montaudon M, Haïssaguerre M, Laurent F, Jaïs P. Cardiac arrhythmias: multimodal assessment integrating body surface ECG mapping into cardiac imaging. *Radiology* 2014;271:239–247.
- Constancier E, N'Djin WA, Bessière F, Chavier F, Grinberg D, Vignot A, Chevalier P, Chapelon JY, Lafon C. Design and evaluation of a transesophageal HIFU probe for ultrasound-guided cardiac ablation: simulation of a HIFU mini-maze procedure and preliminary ex vivo trials. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2013a;60:1868–1883.
- Constancier E, N'Djin WA, Bessière F, Pioche M, Chevalier P, Chapelon J-Y, Lafon C. Ultrasound-guided transesophageal HIFU exposures for atrial fibrillation treatment: First animal experiment. *IRBM* 2013b;34:315–318.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld T-M, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Sáenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2019;

- Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, Waters DD, Wu AH. Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *Am J Clin Pathol* 1998;110:70–77.
- Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
- Greillier P, Ankou B, Bour P, Zorgani A, Abell E, Lacoste R, Bessière F, Pernot M, Catheline S, Quesson B, Chevalier P, Lafon C. Myocardial Thermal Ablation with a Transesophageal High-Intensity Focused Ultrasound Probe: Experiments on Beating Heart Models. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2625–2636.
- Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, Derval N, Sacher F, Jais P, Dubois R. Noninvasive Panoramic Mapping of Human Atrial Fibrillation Mechanisms: A Feasibility Report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:711–717.
- Hotaik Lee DF. Design of Focused Ultrasound Array for Non-Invasive Transesophageal Cardiac Ablation. *Open Med Devices J* 2010;2.
- J Shah A, Hocini M, Pascale P, Roten L, Komatsu Y, Daly M, Ramoul K, Denis A, Derval N, Sacher F, Dubois R, Bokan R, Eliatou S, Strom M, Ramanathan C, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M. Body Surface Electrocardiographic Mapping for Non-invasive Identification of Arrhythmic Sources. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2013;2:16–22.
- Kwiecinski W, Provost J, Dubois R, Sacher F, Haissaguerre M, Legros M, Nguyen-Dinh A, Dufait R, Tanter M, Pernot M. Quantitative evaluation of atrial radio frequency ablation using intracardiac shear-wave elastography. *Med Phys* 2014;41:112901.
- Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, Calkins H, Nazarian S. Meta-Analysis of Catheter Ablation as an Adjunct to Medical Therapy for Treatment of Ventricular Tachycardia in Patients with Structural Heart Disease. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2011;8:503–510.

- Mitnovetski S, Almeida AA, Goldstein J, Pick AW, Smith JA. Epicardial high-intensity focused ultrasound cardiac ablation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2009;18:28–31.
- N'Djin WA, Melodelima D, Schenone F, Rivoire M, Chapelon JY. Assisted hepatic resection using a toroidal HIFU device: an in vivo comparative study in pig. *Med Phys* 2011;38:1769–1778.
- Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, Jegaden O, Wellens F, Wolner E, Vedrinne C, Gottardi R, Orrit J, Billes M-A, Hoffmann DA, Cox JL, Champsaur GL. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:803–809.
- O'Brien PJ, Smith DEC, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruijboom-Brees I, Brees DJ, Spratt DP, Archer FJ, Butler P, Potter AN, Provost JP, Richard J, Snyder PA, Reagan WJ. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim* 2006;40:153–171.
- Owen NR, Chapelon JY, Bouchoux G, Berriet R, Fleury G, Lafon C. Dual-mode transducers for ultrasound imaging and thermal therapy. *Ultrasonics* 2010;50:216–220.
- Pichardo S, Hynynen K. Circumferential lesion formation around the pulmonary veins in the left atrium with focused ultrasound using a 2D-array endoesophageal device: a numerical study. *Phys Med Biol* 2007;52:4923–4942.
- Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2228–2236.
- Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2774–2780.

Schmidt B, Chun KRJ, Kuck K-H, Antz M. Pulmonary vein isolation by high intensity focused ultrasound. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2007;7:126–133.

Schopka S, Schmid C, Keyser A, Kortner A, Tafelmeier J, Diez C, Rupprecht L, Hilker M. Ablation of atrial fibrillation with the Epicor system: a prospective observational trial to evaluate safety and efficacy and predictors of success. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:34.

Werner J, Park E-J, Lee H, Francischelli D, Smith NB. Feasibility of in vivo transesophageal cardiac ablation using a phased ultrasound array. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:752–760.

**CHAPITRE IV : Analyse lésionnelle par élastographie
tissulaire**

1) Problématique clinique

Quelle que soit la méthode d'ablation employée en pratique clinique, aucune ne permet une analyse tissulaire des lésions créées dans le tissu cardiaque destinées à traiter l'arythmie. Le dépôt d'énergie et la lésion conséquente sont estimés grâce à des algorithmes indirects intégrant la durée du tir, sa puissance, le contact du cathéter contre le tissu cible, sa stabilité (Casella et al. 2019). Par ailleurs, on s'assure de la disparition du signal électrique local, témoin de la disparition des propriétés électriques de la cible visée. Enfin, l'absence d'induction de l'arythmie en fin d'intervention permet de s'assurer de l'efficacité aiguë de la procédure réalisée. Les algorithmes permettant l'évaluation du volume lésionnel sont issus d'études dosimétriques réalisées sur des modèles animaux, corrélant les propriétés de la lésion thermique (largeur, profondeur, volume) avec les propriétés physiques du tir réalisé (Calzolari et al. 2017). Ces algorithmes sont nécessairement limités puisqu'ils ne déterminent la lésion qu'en fonction d'études animales réalisées sur cœur sain. De plus, l'orientation du cathéter contre la paroi, la circulation de sang autour de l'extrémité du dispositif ainsi que les propriétés physiques du tissu ciblé ne sont jamais intégrées dans l'estimatif de la lésion réalisée. Ces données, multiples, permettraient d'approcher plus efficacement la réalité du travail d'ablation effectivement réalisé. On peut aisément comprendre qu'une inconnue sur l'efficacité des tirs d'ablation conduit à une incertitude sur l'efficacité du traitement. Alors que la plupart des ablations d'arythmies complexes (FA et TV) ne permettent d'atteindre qu'une efficacité sur le long terme de 70% au mieux (Cappato et al. 2010) (Mallidi et al. 2011), l'évaluation efficace des lésions réalisées dans le muscle permettrait certainement d'améliorer le pronostic de ces opérations. Deux méthodes expérimentales permettent actuellement d'accéder à cette information : l'IRM interventionnelle (Tao et al. 2019) (Guler et al. 2018) et l'élastographie tissulaire par ultrasons (Bahnson et al. 2014). C'est l'option par ultrasons qui a été explorée lors de ce travail de thèse.

2) **Principe**

L'élastographie tissulaire repose sur l'analyse des vitesses des ondes de cisaillement au sein d'un tissu. Plus le tissu analysé est dur, plus la propagation des ondes de cisaillement en son sein sera rapide ; à l'inverse, plus un tissu est mou, moins les ondes de cisaillement iront vite. En recoupant dans un espace bi ou tri dimensionnel ces caractéristiques, il est ainsi possible d'établir une cartographie de vitesse, et donc une carte de dureté du tissu. Selon que l'on génère les ondes de cisaillement par un push ultrasonore, ou bien que l'on utilise les ondes de cisaillement générées par les mouvements naturels de l'organe analysé (en l'occurrence le cœur), on distinguera l'élastographie active (Bercoff et al. 2004) (Tanter and Fink 2014) (Sarvazyan et al. 1998) ou passive (Gallot et al. 2011).

En médecine, l'élastographie a été initialement vouée à caractériser la dureté du tissu hépatique pour permettre ainsi le dépistage de cirrhose. Par dérivée directe de l'usage diagnostique initial, ce sont les lésions d'ablation thermique que l'on cherche désormais à estimer. Grâce au prototype transoesophagien à disposition, combinant un transducteur ultrasonore d'imagerie avec un transducteur destiné à réaliser un traitement par HIFU, nous avons cherché sur un modèle ex vivo à visualiser en direct l'apparition de la lésion thermique par HIFU dans l'épaisseur d'un ventricule gauche et d'une oreillette gauche grâce à méthode d'élastographie active puis passive.

3) **Méthodologie**

Sonde

L'endoscope combinant des fonctions d'imagerie et de thérapie ultrasonore précédemment décrit a été utilisé (Vermon, Tours, France). Comme déjà décrit, il était piloté par un amplificateur multicanal (Image Guided Therapy, Pessac, France), capable de générer jusqu'à 20 W par canal.

Cartographie des vitesses d'ondes de cisaillement

Le principe de l'élastographie repose sur la combinaison de la force de radiation acoustique avec l'imagerie ultra-rapide par ultrasons. Grâce à la réalisation d'un push ultrasonore (400 μ s à 4 MHz) avec le transducteur d'imagerie, on obtient la propagation dans le tissu d'une onde de cisaillement, qui peut être visualisée dans le même temps par la sonde ultrasonore et ainsi être analysée pour qu'en soient déduites les propriétés viscoélastiques du tissu selon la vitesse de propagation des ondes de cisaillement (Papadacci et al. 2014). En effet, la vitesse c_t de l'onde de cisaillement est proportionnelle au module de cisaillement μ du tissu examiné selon: $\mu = \rho c_t^2$ où ρ est la densité locale. Une machine à ultrasons ultra-rapide (Aixplorer®, SuperSonic Imagine, France) a été utilisé pour réaliser les séquences d'acquisition.

Méthode d'expérimentation

L'élastographie par ondes de cisaillement des lésions HIFU a été réalisée in vitro sur des blancs de poulet ($n = 3$) et sur deux échantillons entiers de cœurs porcins ($n = 2$). Au total, 7 lésions thermiques ont été réalisées. Les échantillons ont été fixés sur une tige en plastique et immergés dans un réservoir d'eau dégazée à 37 °C. Dans le blanc de poulet, les lésions ont été réalisées en faisant pivoter la sonde ; dans des cœurs entiers, elles ont été créées en faisant varier la profondeur de focalisation du foyer HIFU. Dans le modèle de cœur entier, le ventricule gauche et l'oreillette gauche ont été ciblés. L'œsophage a été fixé autour du transducteur pour recréer les conditions d'un traitement trans oesophagien (Figure 1).

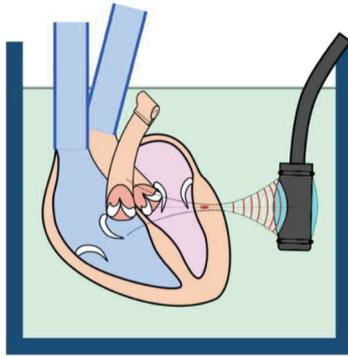


Figure 1 : cœur entier immergé dans un bac d'eau ; sonde HIFU positionnée en regard, permettant les tirs HIFU et l'analyse combinée des lésions par élastographie grâce à un transducteur d'imagerie disposé au centre de l'extrémité de la sonde

Imagerie

Le prototype HIFU était placé à environ 25 mm de la surface des cibles. Les impulsions ultrasonores ont été générées à une profondeur moyenne de 30mm. Dans les blancs de poulet, la profondeur de l'imagerie était de 50 mm, avec une PRF de 9800 images/secs. Dans le cœur, la profondeur de l'imagerie était de 40 mm, avec une PRF de 12 300 images/secs.

Thérapie

Dans le blanc de poulet, l'ablation HIFU était réalisée à focale naturelle (40 mm). La séquence de tirs HIFU consistait en 25 expositions uniques (4secs ON/ 6secs OFF), avec une intensité acoustique d'émission de 9W/cm². Deux séquences ont été réalisées sur l'échantillon pour lesquelles la sonde a été tournée de -2 ° ou 2 ° par rapport à la position initiale en restant parallèle au plan d'imagerie B-mode. Lorsque les traitements étaient délivrés dans le cœur, les tirs HIFU étaient réalisés sans déplacer le prototype. Chacun des tirs HIFU a été réalisé à une profondeur variable en déplaçant électroniquement le point focal entre 25 et 35 mm avec des pas de 2mm. Une séquence HIFU consistait en 2 à 4 expositions uniques (entre coupées de 10 secondes de pause), avec une intensité acoustique d'émission de 11W/cm².

Dans les deux cas, les boucles en B-mode ont été enregistrées avant puis après que les tirs HIFU aient été réalisés. Dans les mêmes temps, les séquences d'élastographie ont été faites, permettant de comparer la rigidité du tissu avant et après ablation thermique. Le seuil d'augmentation significatif de la rigidité a été fixé de manière arbitraire afin de discriminer le tissu ablaté du tissu normal. Une augmentation du rapport de 1.7 a été retenue, basé sur les travaux de Sapin de Brosses et Mariani (Brosses et al. 2011) (Mariani et al. 2014). La région la plus étendue et la plus contrastée a été annotée comme étant le cœur de lésion. La profondeur, la longueur et la largeur des lésions ont ensuite été calculées.

Etude histologique

Les échantillons tissulaires ciblés étaient ensuite découpés dans le même plan que celui de l'imagerie du transducteur ultrasonore. Les dimensions des lésions constatées à l'analyse élastographique étaient comparées aux dimensions effectivement observées lors de la dissection.

4) Résultats

Sur les échantillons de blanc de poulet et sur les cœurs de porc, une corrélation des lésions thermiques par élastographie a été établie avec l'histologie macroscopique. Il s'agit de la première analyse élastographique obtenue à l'aide d'un transducteur couplant des capacités d'imagerie et d'ultrasons focalisés. Alors qu'aucune lésion n'était visible en B-mode, la méthode d'élastographie active a permis une analyse 2-D précise des changements de rigidité tissulaire, offrant ainsi la visualisation des caractéristiques morphologiques lésionnelles par une analyse directe. Dans le blanc de poulet, la rigidité est passée en moyenne de 4.8 ± 1.1 kPa à 20.5 ± 10.0 kPa (ratio 5.0 ± 3.2). Dans le ventricule gauche, la rigidité est passée en moyenne de 21.2 ± 3.3 kPa à 73.8 ± 13.9 kPa (ratio 3.7 ± 1.2). Dans l'oreillette gauche, la rigidité est passée en moyenne de 12.2 ± 4.3 kPa à 30.3 ± 10.3 (ratio 3.2 ± 2.0) (Tableau 1).

Tableau 1 : Résumé des analyses réalisées

Echantillons	Thérapie		
	Intensité acoustique (W/cm ²)	Profondeur focalisation (mm) (Maximal; pas; minimale)	Angulation sonde HIFU (°)
Blanc poulet 1	9	40	-2;2;2
Blanc poulet 2	9	40	-2;2;2
Blanc poulet 3	9	40	0;2;2
Ventricule droit	11	37;2;25	No
Ventricule gauche	11	40;2;25	No
Oreillette gauche	11	37;2;27	No
Appendice auriculaire gauche	11	37;2;27	No
	Elastographie		
	μ avant (kPa)	μ après (kPa)	
Blanc poulet 1	4,8±1,1	10,5±10	
Blanc poulet 2	5,7±1,3	18,4±7,3	
Blanc poulet 3	2,6±0,7	10±5,2	
Ventricule droit	12,8±5,4	32,8±7,6	
Ventricule gauche	21,2±3,3	73,8±13,9	
Oreillette gauche	12,2±4,3	30,3±10,3	
Appendice auriculaire gauche	10,8±4,1	19,8±3,9	
	Anatomopathologie		
	Profondeur lésion (cm)		
Blanc poulet 1	1.72		
Blanc poulet 2	1.52		
Blanc poulet 3	1.56		
Ventricule droit	0.64		
Ventricule gauche	1.30		
Oreillette gauche	0.36		
Appendice auriculaire gauche	0.34		

La figure 2 montre les cartes du module de cisailance dans trois tissus différents (respectivement poitrine de poulet (a), ventricule gauche (b) et oreillette gauche (c)) avant et après l'ablation par HIFU. Alors que les images d'échographie ne permettent pas de voir clairement la lésion thermique réalisée, l'addition d'élastographie permet de voir apparaître la lésion au sein du tissu. La Figure 3 démontre une très bonne corrélation visuelle entre ces lésions thermiques photographiées et les images d'élastographie.

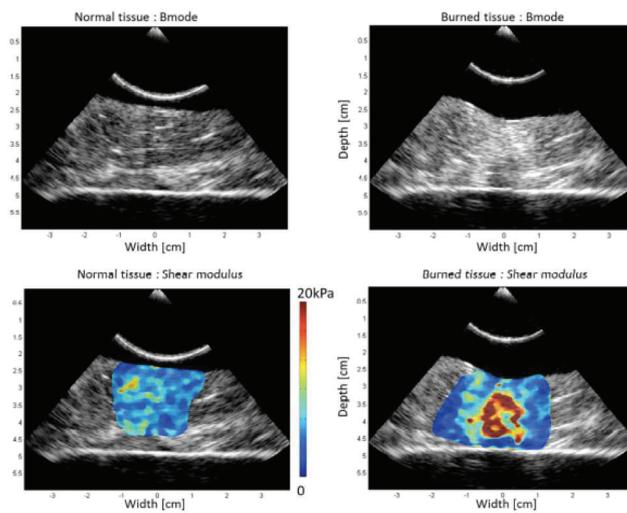


Figure 2 a : Blanc de poulet

(Colonne de gauche : avant ablation ; colonne de droite : après ablation ; ligne du haut : échographie ; ligne du bas : échographie et élastographie)

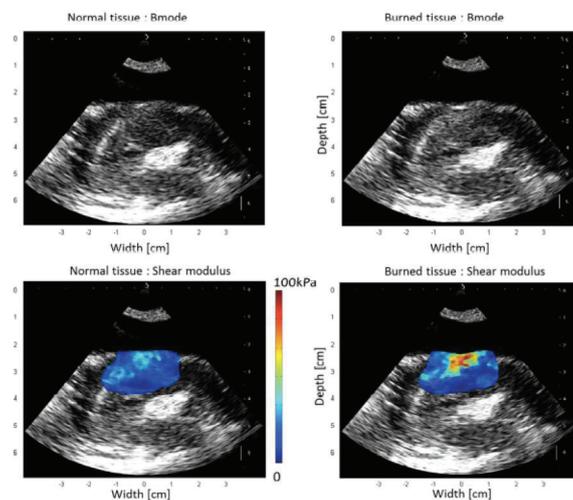


Figure 2 b : Ventricule gauche de porc

(Colonne de gauche : avant ablation ; colonne de droite : après ablation ; ligne du haut :
échographie ; ligne du bas : échographie et élastographie)

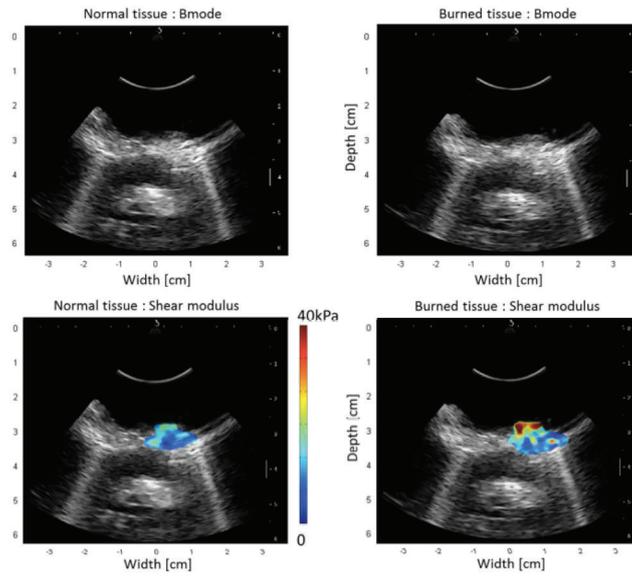


Figure 2 c : Oreillette gauche de porc

(Colonne de gauche : avant ablation ; colonne de droite : après ablation ; ligne du haut :
échographie ; ligne du bas : échographie et élastographie)

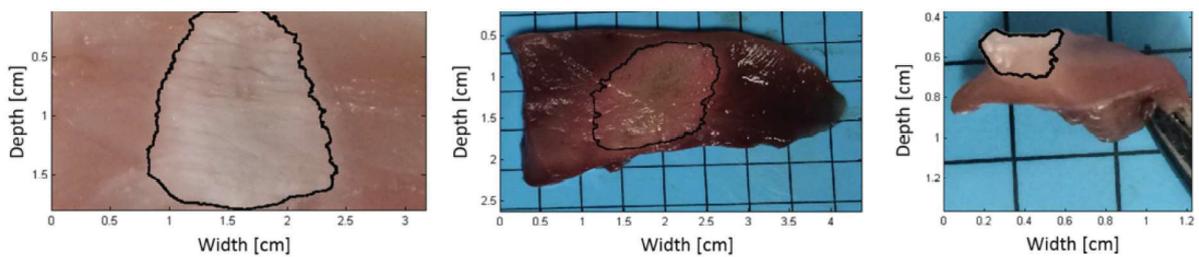


Figure 3 : de gauche à droite, lésion thermique dans le blanc de poulet, dans le ventricule gauche,
et dans l'oreillette gauche

5) Perspectives

L'élastographie tissulaire est une méthode pertinente pour analyser la formation d'une lésion thermique en direct. Cette méthode de dosimétrie est particulièrement adaptée tant la variabilité des lésions thermiques effectivement réalisées est discordante avec les données des algorithmes mis au point sur des modèles animaux. Ainsi, ces derniers démontrent leurs limites, puisque près de 20% des patients voient l'antrum de leurs veines pulmonaires reconnecté à distance d'une ablation de fibrillation atriale(Hussein et al. 2018), tandis que seulement 40% des ablations de tachycardies ventriculaires sur cœur pathologique apportent des résultats positifs sur le long terme(Cronin et al. 2019). Un des éléments d'explication de ce manque d'efficacité est le manque d'analyse en direct du traitement délivré. La réalisation de lésions titrées en temps réel selon une image par élastographie permettrait l'adaptation du traitement délivré en prenant en compte des paramètres trop instables et variables pour être pris en charge via un algorithme de dosimétrie. Alors que l'IRM est déjà utilisée à cette fin, son accès reste très confidentiel et requiert par ailleurs un matériel de cathétérisme compatible avec l'intense champ magnétique entourant le patient, extrêmement onéreux, donc peu accessible(Hilbert et al. 2016). La plupart du temps, cette modalité d'imagerie est utilisée pour l'évaluation du substrat pré ablation. La segmentation du rehaussement tardif et son intégration aux cartes électro anatomiques conventionnelles guide l'ablation d'arythmies ventriculaires complexes(Mukherjee et al. 2018) et pourrait permettre d'en améliorer le pronostic. L'intégration de l'élastographie dans les systèmes électro anatomiques actuels permettra probablement l'obtention de meilleurs résultats sans générer un surcout significatif. Cette méthode d'analyse sera indispensable dans le cas d'un traitement futur non invasif par ultrasons, puisqu'il sera impossible dans cette configuration de s'aider des paramètres indirects sus cités pour une étude dosimétrique pertinente.

L'élastographie active est une méthode pertinente qui lors de notre expérimentation a démontré quelques limites. Le push ultrasonore ne permettait pas d'atteindre une zone à analyser trop

profonde puisque seul le transducteur d'imagerie était utilisé. S'agissant d'une acquisition d'images en dehors des périodes de push ultrasonore, il aurait été possible d'émettre le push avec le transducteur de thérapie pour cibler des zones plus profondes (focalisation naturelle à 40mm). La définition spatiale semble meilleure lorsque l'élasticité tissulaire est analysée via un calcul des vitesses d'ondes de cisaillement se déplaçant naturellement dans l'organe étudié (élastographie passive). Cette méthode, plus largement étudiée par le Dr Greillier semble prometteuse (Greillier et al. 2018). Néanmoins, le modèle utilisé dans cette étude pour l'obtention d'images passives était celui d'un cœur perfusé non travaillant, dont les cavités étaient vides, auquel un vibreur était en plus ajouté pour assurer une quantité optimale d'ondes de cisaillement. Ainsi, ce modèle d'élastographie passive reste à évaluer sur un modèle in vivo, ou seuls quelques phénomènes du cycle cardiaque, notamment le claquement des valves, pourra générer suffisamment d'ondes pour permettre la réalisation d'une imagerie d'élasticité tissulaire avec un bon rapport bruit/signal.

6) Conclusions

L'élastographie tissulaire est une méthode de choix pour le suivi lésionnel. Cette analyse est possible sans contact direct avec la zone analysée, et les images obtenues correspondent bien aux analyses histologiques macroscopiques. Alors que cette modalité a été lors de nos expérimentations dédiée à l'analyse de lésions réalisées par ultrasons, elle permet aussi le suivi de lésions thermiques effectuées par radiofréquence. Il est ainsi envisageable de réaliser un suivi lésionnel en temps réel, à l'aide d'une sonde d'échographie trans oesophagienne, ou d'une sonde intra cardiaque, lors d'une procédure conventionnelle, pour améliorer le pronostic des ablations d'arythmies complexes.

7) Références

- Bahnson TD, Eyerly SA, Hollender PJ, Doherty JR, Kim Y-J, Trahey GE, Wolf PD. Feasibility of near real-time lesion assessment during radiofrequency catheter ablation in humans using acoustic radiation force impulse imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1275–1283.
- Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396–409.
- Brosses ES, Pernot M, Tanter M. The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo. *Phys Med Biol* 2011;56:7755–7765.
- Calzolari V, De Mattia L, Indiani S, Crosato M, Furlanetto A, Licciardello C, Squasi PAM, Olivari Z. In Vitro Validation of the Lesion Size Index to Predict Lesion Width and Depth After Irrigated Radiofrequency Ablation in a Porcine Model. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1126–1135.
- Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–38.
- Casella M, Gasperetti A, Gianni C, Zucchelli G, Notarstefano P, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Soldati E, Della Rocca D, Catto V, Majocchi B, Carbuicchio C, Bongiorno MG, Dello Russo A, Natale A, Tondo C. Ablation Index as a predictor of long-term efficacy in premature ventricular complex ablation: A regional target value analysis. *Heart Rhythm* 2019;16:888–895.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld T-M, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN,

- Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Sáenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2019;
- Gallot T, Catheline S, Roux P, Brum J, Benech N, Negreira C. Passive elastography: shear-wave tomography from physiological-noise correlation in soft tissues. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2011;58:1122–1126.
- Greillier P, Ankou B, Bour P, Zorgani A, Abell E, Lacoste R, Bessière F, Pernot M, Catheline S, Quesson B, Chevalier P, Lafon C. Myocardial Thermal Ablation with a Transesophageal High-Intensity Focused Ultrasound Probe: Experiments on Beating Heart Models. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2625–2636.
- Guler TE, Yalin K, Aksu T, Golcuk E, Sanli S, Kaya Bilge A, Adalet K. Prognostic value role of radiofrequency lesion size by cardiac magnetic resonance imaging on outcomes of ablation in patients with ischemic scar-related ventricular tachycardia: A single center pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12955.
- Hilbert S, Sommer P, Gutberlet M, Gaspar T, Foldyna B, Piorkowski C, Weiss S, Lloyd T, Schnackenburg B, Krueger S, Fleiter C, Paetsch I, Jahnke C, Hindricks G, Grothoff M. Real-time magnetic resonance-guided ablation of typical right atrial flutter using a combination of active catheter tracking and passive catheter visualization in man: initial results from a consecutive patient series. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2016;18:572–577.
- Hussein A, Das M, Riva S, Morgan M, Ronayne C, Sahni A, Shaw M, Todd D, Hall M, Modi S, Natale A, Dello Russo A, Snowdon R, Gupta D. Use of Ablation Index-Guided

Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006576.

Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, Calkins H, Nazarian S. Meta-analysis of catheter ablation as an adjunct to medical therapy for treatment of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 2011;8:503–510.

Mariani A, Kwiecinski W, Pernot M, Balvay D, Tanter M, Clement O, Cuenod CA, Zinzindohoue F. Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation: in vivo evaluation in pig livers. *J Surg Res* 2014;188:37–43.

Mukherjee RK, Whitaker J, Williams SE, Razavi R, O'Neill MD. Magnetic resonance imaging guidance for the optimization of ventricular tachycardia ablation. *EP Eur* 2018;20:1721–1732.

Papadacci C, Pernot M, Couade M, Fink M, Tanter M. High-contrast ultrafast imaging of the heart. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2014;61:288–301.

Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1419–1435.

Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2014;61:102–119.

Tao S, Guttman MA, Fink S, Elahi H, Patil KD, Ashikaga H, Kolandaivelu AD, Berger RD, Halushka MK, Schmidt EJ, Herzka DA, Halperin HR. Ablation Lesion Characterization in Scarred Substrate Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:91–100.

CHAPITRE V : Conclusions

Les ultrasons offrent de manière évidente des avantages théoriques à leur utilisation en électrophysiologie cardiaque. Ils combinent des caractéristiques de portabilité, d'adaptabilité et permettent des analyses diagnostiques complémentaires à celles déjà existantes. L'imagerie de déformation tissulaire électro mécanique permet ainsi une analyse de l'activation intra pariétale, très certainement clé, pour améliorer l'efficacité des ablations de tachycardies ventriculaires gauches. L'élastographie lésionnelle permet quant à elle une visualisation directe des lésions d'ablation au sein du tissu cardiaque, et donc une dosimétrie sur mesure, selon la zone ciblée. Enfin, les ultrasons offrent grâce à la focalisation d'énergie la possibilité de réaliser des brûlures tissulaires à distance de l'émetteur. Le concept de contact nécessaire entre le cathéter et zone à traiter, pierre angulaire d'une procédure d'électrophysiologie contemporaine, pourrait ainsi être renversé, offrant la possibilité de traiter plus simplement certaines zones cardiaques arythmogènes difficilement accessibles. La focalisation dynamique permettrait ainsi le traitement d'une paroi cardiaque en s'affranchissant de la notion encore nécessaire de diffusion énergétique. La résultante aboutirait à la formation d'une lésion transmurale qui permettrait l'amélioration du pronostic de ces ablations. Enfin, cette modalité pourrait réduire l'invasivité des procédures, en limitant l'insertion de cathéters intra cardiaques et les complications attenantes.

Pourtant, l'utilisation des ultrasons en clinique est encore assez limitée. Elle se résume en électrophysiologie à un usage destiné uniquement à un guidage anatomique. Lors des procédures complexes, les gestes sensibles, tel que le cathétérisme trans septal, sont ainsi sécurisés grâce à un suivi en temps réel de la position des différents cathéters. Pour traiter des arythmies émanant des cusps aortiques, à proximité des ostia coronaires, ou encore lorsque ces dernières proviennent des muscles papillaires, l'échographie intracardiaque est précieuse. Enfin, elle permet d'éliminer la présence d'un thrombus intra atrial ou ventriculaire avant d'insérer un cathéter à l'intérieur de la cavité concernée, et préserve ainsi du risque d'AVC per procédural.

Il est nécessaire d'essayer d'importer en pratique clinique les avantages potentiels des ultrasons soulevés dans ce travail de thèse. Les modalités diagnostiques (élastographie lésionnelle et imagerie de déformation électro mécanique) semblent plus facile à évaluer chez l'Homme puisqu'il n'existe pas de sur risque lié à leur évaluation. Afin d'optimiser l'échogénicité et pour permettre une visualisation optimale des zones d'intérêt, l'échographie intra cardiaque semblerait être plus adaptée que l'échographie trans oesophagienne. Le couplage des images obtenues avec les systèmes électro anatomiques déjà disponibles permettra d'associer les caractéristiques tissulaires des tissus durant l'ablation avec les propriétés électriques de la zone à traiter.

Malgré de multiples avantages théoriques, les ultrasons thérapeutiques seront plus difficiles à utiliser rapidement en clinique. La réticence d'un monde médical déjà habitué à l'utilisation des cathéters d'ablation joue pour beaucoup. Les cathéters représentent des technologies fiables, sécuritaires et les résultats attendus des procédures sont reproductibles. Le recul scientifique est bon, les premières séries datant de la fin des années 1980. A l'inverse, le seul cathéter HIFU ayant été testé chez l'Homme a conduit à une complication grave et à son abandon. Les avantages représentés par la focalisation dynamique d'énergie pour traiter la cible sont contre balancés par les difficultés à délivrer le traitement dans un organe en mouvement, séparé de la sonde de thérapie par des structures aux propriétés de dispersion et de réflexion ultrasonores variables. Seuls des tests onéreux, répétés sur modèle simien, permettront de se mettre en configuration anatomique comparable avec l'homme. La synchronisation du traitement avec les mouvements cardiaques, la combinaison de plusieurs modalités d'imagerie et des modèles de simulation complexes permettront à terme l'utilisation d'un tel système. En plus de pouvoir traiter certaines arythmies, les HIFU pourront être utilisés pour cibler certaines cardiopathies structurales afin de gagner leur place plus rapidement dans l'arsenal clinique disponible (ex : résection de bourrelet septal obstructif dans le cadre de cardiopathie hypertrophique sarcomérique).

Annexes: Articles

High frame rate ultrasound for electromechanical wave imaging to differentiate endocardial from epicardial myocardial activation

Francis Bessière MD MSc, Ali Zorgani PhD, Jade Robert MSc, Loïc Daunizeau MSc, Elodie Cao MSc, Fanny Vaillant PhD, Emma Abell MSc, Bruno Quesson PhD, Stéphane Catheline PhD, Philippe Chevalier MD PhD, Cyril Lafon PhD

Ultrasound Med Biol – 2020 Feb;46(2):405-414

Ultrasound-guided transesophageal HIFU exposures for atrial fibrillation treatment: First animal experiment

Constancier, W.A. N'Djin, F. Bessière, M. Pioche, P. Chevalier, J.-Y. Chapelon, C. Lafon

IRBM – 2013 Nov 34(4-5):315-318

Design and Evaluation of a Transesophageal HIFU Probe for Ultrasound-Guided Cardiac Ablation: Simulation of a HIFU Mini-Maze Procedure and Preliminary Ex Vivo Trials

Elodie Constancier, W. Apoutou N'djin, Francis Bessière, Françoise Chavrier, Daniel Grinberg, Alexandre Vignot, Philippe Chevalier, Jean Yves Chapelon, and Cyril Lafon

IEEE Trans UFFC – 2013 Sep;60(9):1868-83

Ultrasound-guided transesophageal high-intensity focused ultrasound cardiac ablation in a beating heart: a pilot feasibility study in pigs

Francis Bessière MD, MSc, W. Apoutou N'Djin PhD, Elodie Constancier Colas PhD, Françoise Chavrier, PhD, Paul Greillier, Jean Yves Chapelon, PhD, Philippe Chevalier MD, PhD, Cyril Lafon, PhD

Ultrasound in Medicine and Biology – 2016 Aug;42(8) :1848-61

**Myocardial Thermal Ablation with a Transesophageal
High-Intensity Focused Ultrasound Probe: Experiments
on Beating Heart Models**

Greillier P, Ankou B, Bour P, Zorgani A, Abell E, Lacoste R, Bessière F, Pernot M, Catheline S,
Quesson B, Chevalier P, Lafon C.

Ultrasound Med Biol. 2018 Dec;44(12):2625-2636

**Cardiac Shear-Wave Elastography using a transesophageal
transducer: application to the mapping of thermal lesions
in ultrasound transesophageal cardiac ablation**

Wojciech Kwiecinski, Francis Bessière, Elodie Constancier Colas, W. Apoutou N'Djin, Mickaël
Tanter, Cyril Lafon and Mathieu Pernot

Physics in Medicine and Biology – 2015 Oct 21;60(20) :7829-46