



HAL
open science

Paramètres de complexité des signaux de la fibrillation atriale persistante pour discrimination des zones arythmogènes actives au cours de l'ablation par radiofréquence

Fabien Squara

► **To cite this version:**

Fabien Squara. Paramètres de complexité des signaux de la fibrillation atriale persistante pour discrimination des zones arythmogènes actives au cours de l'ablation par radiofréquence. Ingénierie biomédicale. Université Côte d'Azur, 2023. Français. NNT : 2023COAZ4060 . tel-04239189

HAL Id: tel-04239189

<https://theses.hal.science/tel-04239189v1>

Submitted on 12 Oct 2023

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

Paramètres de complexité des signaux de la
fibrillation atriale persistante pour discrimination
des zones arythmogènes actives au cours de
l'ablation par radiofréquence

Fabien SQUARA

Laboratoire I3S, Université Côte d'Azur, CNRS

Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en santé numérique
d'Université Côte d'Azur

Dirigée par : Vicente Zarzoso et Olivier Meste

Soutenu le : 19 septembre 2023

Devant le jury, composé de :

Président:	Maxime Sermesant	Directeur de Recherche, Centre Inria d'Université Côte d'Azur
Rapporteur:	Rodrigue Garcia	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU de Poitiers
Rapporteur:	Guy Carrault	Professeur, LTSI, Université de Rennes 1
Examineur:	Marianna Meo	Ingénieure de développement, Boston Scientific, Kerkrade, Pays-bas
Directeur de thèse:	Vicente Zarzoso	Professeur, I3S, Université Côte d'Azur, CNRS
Co-Directeur de thèse:	Olivier Meste	Professeur, I3S, Université Côte d'Azur, CNRS

À Florence, Marie-Lou, et Victoria

Remerciements

Je remercie chaleureusement mes directeurs de thèse Vicente Zarzoso et Olivier Meste pour leur aide et leur soutien indispensable tout au long de ce travail.

Je remercie le personnel du laboratoire I3S de Sophia Antipolis pour leur accueil dans leur structure.

Finalement, je remercie Amina Ghrissi pour son aide très précieuse dans la compréhension de l'analyse de signal.

Résumé

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente, et est responsable d'une morbidité et d'une mortalité significative. Son traitement interventionnel repose sur l'isolation électrique des veines pulmonaires, et l'ablation additionnelle de zones atriales spécifiques est généralement nécessaire dans la FA persistante. L'ablation de la FA persistante basée sur l'analyse des électrogrammes intracardiaques est complexe, et l'identification correcte du substrat atrial de la FA est primordiale. Différents paramètres du signal ont été utilisés pour caractériser la complexité de la FA de manière non invasive, et sont reliés au pronostic après traitement. Parmi eux, l'amplitude de l'onde fibrillatoire (FWA) sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface a été décrite comme un marqueur non invasif de la complexité de la FA, qui semble prédire les résultats de l'ablation. Cependant, les déterminants de la FWA restent incomplètement compris. Dans ce travail, nous avons voulu évaluer les implications respectives du substrat anatomique atrial et des caractéristiques spectrales de la FA sur la FWA. Nous avons également analysé l'évolution de la fréquence dominante (*dominant frequency*, DF) de la FA au cours de l'ablation par radiofréquence de la FA persistante pour identifier les zones atriales jouant un rôle dans le maintien de l'arythmie, et nous avons effectué des corrélations avec des mesures électrophysiologiques directement accessibles au rythmologue pendant l'intervention pour aider à définir les cibles atriales appropriées. Nous avons inclus 29 patients ablatés de FA persistante par radiofréquence, avec isolation des veines pulmonaires et ablation du substrat atrial identifié par dispersion spatiotemporelle ou électrogrammes fragmentés complexes (>70% de l'enregistrement). La FWA était mesurée sur des ECG d'une minute par concaténation des intervalles TQ sur les dérivations DI, V1, V2 et V5 à l'état basal et immédiatement avant arrêt de la FA. La DF de la FA était mesurée sur les composantes indépendantes déduites des ECG d'une minute à l'état basal et après ablation de chaque zone atriale. Les drivers actifs (*active drivers*, AD) étaient différenciés des zones neutres (*bystander zones*, BZ) soit par une diminution significative de la DF (>10%), soit par arrêt de la FA. L'évolution de la FWA au cours de l'ablation a été comparée à celle de la DF. La FWA a été comparée à l'étendue des zones de bas voltage atriales, à la surface de tissu atrial sain, et à l'amplitude de l'onde P en rythme sinusal. La

valeur prédictive de la FWA pour la récurrence de la FA a été évaluée. Pour identifier les AD vs. BZ, plusieurs caractéristiques électrophysiologiques ont été évaluées comme l'Average Complex Interval (ACI), permettant une mesure automatisée du cycle moyen entre deux activations locales endocardiques. Nous avons trouvé que la FWA restait stable au cours de l'ablation avec des valeurs comparables à l'état basal et avant arrêt de la FA, alors que la DF diminuait significativement. La FWA sur V5 était fortement corrélée à la surface de tissu atrial sain. La FWA démontrait une corrélation modérée à forte avec l'amplitude de l'onde P dans toutes les dérivations. Également, la FWA ne prédisait pas la récurrence de FA durant le suivi. Sur les 159 zones atriales évaluées, l'ACI était plus court pour les AD que les BZ, et l'ACI moyen de toutes les zones de substrat était plus court chez les patients chez qui la radiofréquence échouait à réduire la FA. La récurrence de la FA était associée avec plus de zones ayant un ACI similaire à l'ACI le plus court du patient. En analyse multivariée, un ACI <70ms prédisait un AD et un ACI moyen >75 ms prédisait un arrêt de la FA durant la procédure. Ces résultats suggèrent que la FWA n'a pas de lien direct avec la complexité de la FA mais est surtout déterminée par la quantité de tissu atrial viable ; de ce fait, la FWA devrait uniquement être considérée comme un marqueur de pathologie du tissu atrial. Également, l'ACI aide à identifier les drivers de la FA, et est corrélé avec l'arrêt de la FA et la récurrence de la FA durant le suivi.

Mots-clés: électrocardiogramme ; électrogramme atrial ; fibrillation atriale; ablation par radiofréquence; amplitude de l'onde fibrillatoire; fréquence dominante; dispersion spatiotemporelle ; average complex interval ; drivers ; analyse de composantes indépendantes.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia, and is responsible for significant morbidity and mortality. Its interventional treatment requires electrical isolation of the pulmonary veins, and usually additional ablation of specific atrial zones is performed in the setting of persistent AF. Persistent AF ablation based on intracardiac electrograms analysis is complex, and appropriate identification of atrial substrate is critical. Several signal parameters have been used for non-invasively characterizing AF complexity, and are linked to prognosis after treatment. Among them, the Fibrillatory Wave Amplitude (FWA) has been described as a non-invasive marker AF complexity, which seems to predict catheter ablation outcome. However, actual determinants of FWA remain incompletely understood. In this work, we sought to assess the respective implications of anatomical atrial substrate and AF spectral characteristics for FWA. We also analyzed the evolution of AF dominant frequency (DF) during radiofrequency ablation of persistent AF for identifying atrial zones playing a role in AF maintenance, and we performed correlations with readily accessible electrophysiological measures for helping the electrophysiologist in targeting appropriate substrate zones. We included 29 Persistent AF patients undergoing radiofrequency catheter ablation by pulmonary vein isolation and ablation of atrial substrate identified by Spatiotemporal Dispersion or Complex Fractionated Atrial Electrograms (>70% of recording). FWA was measured on 1-minute ECG by TQ concatenation in Lead I, V1, V2 and V5 at baseline and immediately before AF termination. AF DF was measured by Independent Component Analysis on 1-minute 12-Leads ECGs at baseline and after ablation of each atrial zone. Active drivers (AD) were differentiated from bystander zones (BZ) either by a significant decrease in DF (>10%), or by AF termination. FWA evolution during ablation was compared to that of AF DF. FWA was compared to the extent of endocardial low-voltage areas, to the surface of healthy left atrial tissue, and to P-wave amplitude in sinus rhythm. Predictive value of FWA for AF recurrence during follow-up was assessed. For predicting AD vs. BZ, several electrophysiological characteristics were assessed, such as the Average Complex Interval (ACI) which allows automated measurement of the mean local endocardial activation cycle. We found that FWA remained stable along ablation procedure with

comparable values at baseline and before AF termination, whereas DF significantly decreased. FWA in V5 was strongly correlated with the surface of healthy left atrial tissue. FWA showed moderate to strong correlation to P-wave amplitude in all leads. Also, FWA did not predict AF recurrence during the follow-up. Over the 159 analyzed atrial areas, ACI was shorter in AD than BZ, and mean ACI of all substrate zones was shorter in patients for whom radiofrequency failed to terminate AF. AF recurrence was associated with more ACI zones with identical shortest value. In multivariate analysis, $ACI < 70\text{ms}$ predicted AD and a mean $ACI > 75\text{ ms}$ predicted AF termination. These findings suggest that FWA is unrelated to AF complexity but is mainly determined by the amount of viable atrial myocytes; therefore, FWA should only be referred as a marker of atrial tissue pathology. Also, ACI helps in identifying AF drivers, and is correlated with AF termination and AF recurrence during follow-up.

Keywords: electrocardiogram; atrial electrogram; atrial fibrillation; radiofrequency ablation; fibrillatory wave amplitude; dominant frequency; spatiotemporal dispersion; average complex interval; drivers; independent component analysis.

Liste des abréviations

ACI: intervalle complexe moyen (*Average Complex Interval*)

AD: driver actif (*Active Driver*)

BSS: séparation aveugle des sources (*Blind Source Separation*)

BZ: zone neutre (*Bystander Zone*)

CFAE : électrogrammes atriaux fragmentés complexes (*Complex Fractionated Atrial Electrograms*)

DF : fréquence dominante (*Dominant Frequency*)

ECG : électrocardiogramme

EGM : électrogramme

FA: fibrillation atriale

FWA : amplitude de l'onde fibrillatoire (*Fibrillatory Wave Amplitude*)

LVA : zone de bas voltage atrial (*Low Voltage Area*)

OG : oreillette gauche

PCA : analyse en composantes principales (*Principal Component Analysis*)

PG : plexus ganglionnaire

RobustICA : Robust Independent Component Analysis

SC : concentration spectrale (*Spectral Concentration*)

STD : dispersion spatio-temporelle (*Spatio-temporal Dispersion*)

VCS : veine cave supérieure

VP : veines pulmonaires

VPID : veine pulmonaire inférieure droite

VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche

VPSD : veine pulmonaire supérieure droite

VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche

Sommaire

Chapitre 1 : Introduction	1
1.1. Anatomie normale de l'oreillette gauche	3
1.2. Technique d'enregistrement des électrogrammes endocavitaires	7
1.2.1. EGM unipolaire.....	7
1.2.2. EGM bipolaire.....	9
1.2.3. Utilisation conjointe de l'EGM unipolaire et bipolaire pour la cartographie.....	11
1.2.4. Filtrage du signal.....	13
1.3. Technique d'ablation par radiofréquence.....	15
1.3.1. Aspects physiques et physiopathologie de la formation de lésion par l'ablation par radiofréquence	15
1.3.2. Thermodynamique de l'ablation par radiofréquence.....	16
1.3.3. Physiopathologie de la lésion par radiofréquence.....	19
1.4. Techniques de cartographie tridimensionnelle de contact.....	20
1.4.1. Généralités	20
1.4.2. Le système CARTO™ de Biosense Webster.....	23
1.5. Mécanismes d'initiation de la fibrillation atriale et traitement interventionnel	27
1.5.1. Approche focale	30
1.5.2. Isolation des veines pulmonaires	31
1.6. Mécanismes de maintien de la fibrillation atriale persistante et traitement interventionnel	35
1.6.1. Les multiples vaguelettes	35
1.6.2. Remodelage électrique et substrat	38
1.7. Intérêt potentiel de l'Average Complex Interval	47
1.8. Paramètres de complexité de la fibrillation atriale usuels : intérêts et limitations pratiques.....	51
1.9. Objectifs de notre étude	54
1.10. Contexte de la thèse	55

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes 57

2.1. Population étudiée	57
2.2. Carte électroanatomique et procédure d'ablation.....	58
2.3. Mesure de l'Average Complex Interval.....	62
2.4. Autres paramètres électrophysiologiques mesurés	65
2.5. Suivi des patients.....	65
2.6. Acquisition du signal sur l'électrocardiogramme	66
2.7. Analyse du signal sur l'électrocardiogramme	66
2.7.1. Calcul de l'amplitude de l'onde f et de l'onde P.....	66
2.7.2. Calcul de la fréquence dominante.....	70
2.7.3. Calcul de la fréquence dominante après injection d'adénosine	80
2.8. Discrimination entre les zones actives et neutres	81
2.9. Analyse statistique	83

Chapitre 3 : Résultats 85

3.1. Evolution de l'amplitude de l'onde f et corrélation avec les paramètres de complexité de la fibrillation atriale	87
3.2. Relations entre l'amplitude de l'onde f et l'étendue du substrat anatomique atrial	91
3.3. Relations entre l'amplitude de l'onde f et l'amplitude de l'onde P.....	94
3.4. Caractéristiques des drivers actifs vs. zones neutres.....	95
3.5. Prédicteurs d'arrêt de la FA durant l'ablation.....	98
3.6. Suivi des récurrences d'arythmie à distance	101
3.7. Mesure de la fréquence dominante après adénosine	104

Chapitre 4 : Discussion	113
4.1. Résultats principaux concernant les déterminants de l'amplitude de l'onde f	113
4.2. Intérêt de la mesure de l'onde f dans la fibrillation atriale.....	114
4.3. Mesure non-invasive de la DF unifiée de la FA.....	116
4.4. Résultats principaux concernant l'ACI	118
4.5. Zones de CFAE actives et passives	119
4.6. Implications cliniques de nos résultats concernant l'ACI.....	122
4.7. Limites de l'étude	123
Chapitre 5 : Conclusion et perspectives.....	125
5.1. Résumé des contributions principales	126
5.2. Perspectives	127
5.3. Publications et communications en rapport avec ce travail	129
References	131

Chapitre 1 : Introduction

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, elle est responsable d'une morbidité et d'une mortalité significative et pose un véritable problème de santé publique de par sa fréquence et ses conséquences.^{1,2}

Sa prévalence augmente avec la présence de pathologies cardiaques, et en avançant dans l'âge. Ainsi dans la population générale, la prévalence de la FA est de 4% entre 65 et 69 ans, de 9% entre 75 et 79 ans, et avoisine les 18% après 85 ans.³ En raison du vieillissement progressif de la population dans les pays développés, de plus en plus de patients sont diagnostiqués comme souffrant de cette arythmie.⁴ En Europe, 9 millions de personnes de plus de 55 ans présentent de la FA, et ce nombre devrait atteindre 14 millions à l'horizon 2060.⁵ L'impact médico-économique est majeur, en raison du surcoût lié notamment aux hospitalisations et aux différents traitements mis en œuvre.⁶

Les conséquences de la FA sur la santé sont importants, avec un risque accru d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou périphérique, et une multiplication du risque de mortalité par un facteur de 1,5 à 1,9 après ajustement aux différentes pathologies cardiovasculaires.⁷

Le diagnostic est effectué sur l'électrocardiogramme (ECG). La FA est caractérisée par une activation électrique très rapide et anarchique au niveau des oreillettes, et a pour conséquences une absence de contraction efficace des oreillettes ainsi qu'une activation électrique rapide et irrégulière des ventricules (Figure 1).

En fonction de la durée des épisodes d'arythmie, différents types de FA ont été décrits : la FA paroxystique (< 7 jours), la FA persistante (> 7 jours), et la FA persistante au long cours (> 1 an). Cette distinction a une implication clinique en raison des mécanismes variables et potentiellement évolutifs responsables de l'arythmie. Ainsi, la FA paroxystique se caractérise par la présence de gâchettes initiatrices permettant le déclenchement de la FA mais sans suffisamment de zones atriales permettant son maintien au-delà de quelques jours, qu'on appelle le substrat atrial (ou « drivers »). Dans la FA persistante, et à fortiori dans la FA

persistante au long cours, la présence de zones de substrat devient habituellement conséquent et permet le maintien de l'arythmie sur de longues périodes.^{8,9}

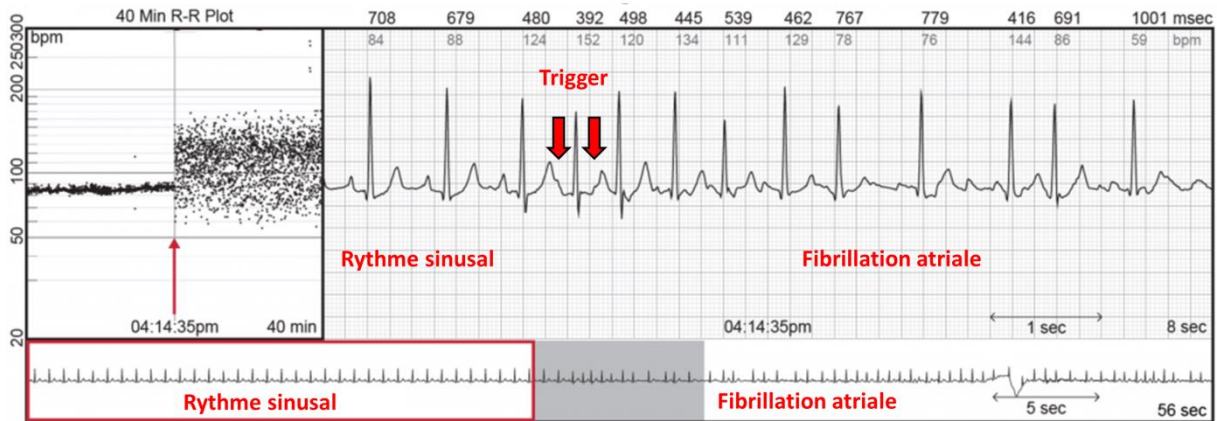


Figure 1. Visualisation du déclenchement de FA sur un holter ECG. En haut à gauche, le tachogramme représente la variabilité de la fréquence cardiaque (en battements par minute) basée sur le délai R-R. On voit que la première partie du tracé est régulière autour de 90/min, puis brutalement le rythme devient irrégulier avec grande variabilité de l'espace R-R (flèche rouge). En haut à droite, tracé de l'ECG correspondant, sur la dérivation DII. On note un rythme sinusal en début de tracé, puis deux extrasystoles atriales prématurées (gâchettes, ou trigger) déclenchant la FA. En bas, tracé long de l'épisode. L'échantillon qui est surligné en gris est celui visible sur le panel en haut et à droite de la figure.

Le traitement interventionnel de la FA nécessite une bonne connaissance de l'anatomie des oreillettes, une analyse rigoureuse des signaux endocavitaires enregistrés par une baie d'électrophysiologie, un système de radiofréquence, un système de cartographie tridimensionnelle, et enfin et surtout, la désignation des bonnes cibles atriales. Ces points seront abordés dans les sections suivantes.

1.1. Anatomie normale de l'oreillette gauche

Constituant une des quatre cavités cardiaques, l'oreillette gauche (OG) est située à gauche et en arrière de l'oreillette droite, en arrière et au-dessus du ventricule gauche. Elle est en rapport étroit avec l'œsophage intra-thoracique et l'aorte thoracique descendante, qui cheminent le long de la paroi postérieure de l'OG (Figure 2).

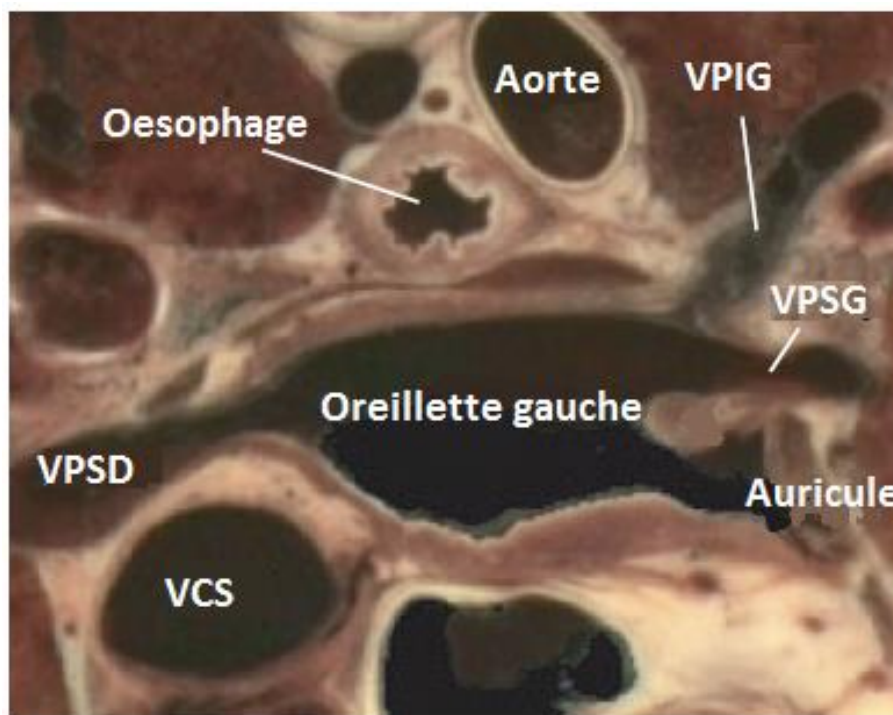


Figure 2. Coupe transversale de l'oreillette gauche au niveau de l'abouchement des veines pulmonaires. On note la proximité de l'œsophage et de la paroi postérieure de l'oreillette. VCS : veine cave supérieure ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; VPID : veine pulmonaire inférieure droite ; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche ; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche.

L'OG communique avec le ventricule gauche à travers l'anneau mitral et la valve mitrale, et est séparée de l'oreillette droite par le septum inter-atrial. L'auricule gauche s'étend antérieurement depuis l'oreillette et chemine dans le sillon atrio-ventriculaire gauche. Il est d'anatomie extrêmement variable et constitue la seule région à paroi pectinée de l'OG, le

reste de l'oreillette ayant une paroi lisse. Cela est dû à une origine embryologique différente : l'auricule gauche provient de l'oreillette primitive, une pompe puissante, alors que le reste de l'OG provient des veines pulmonaires fœtales (Figure 3).

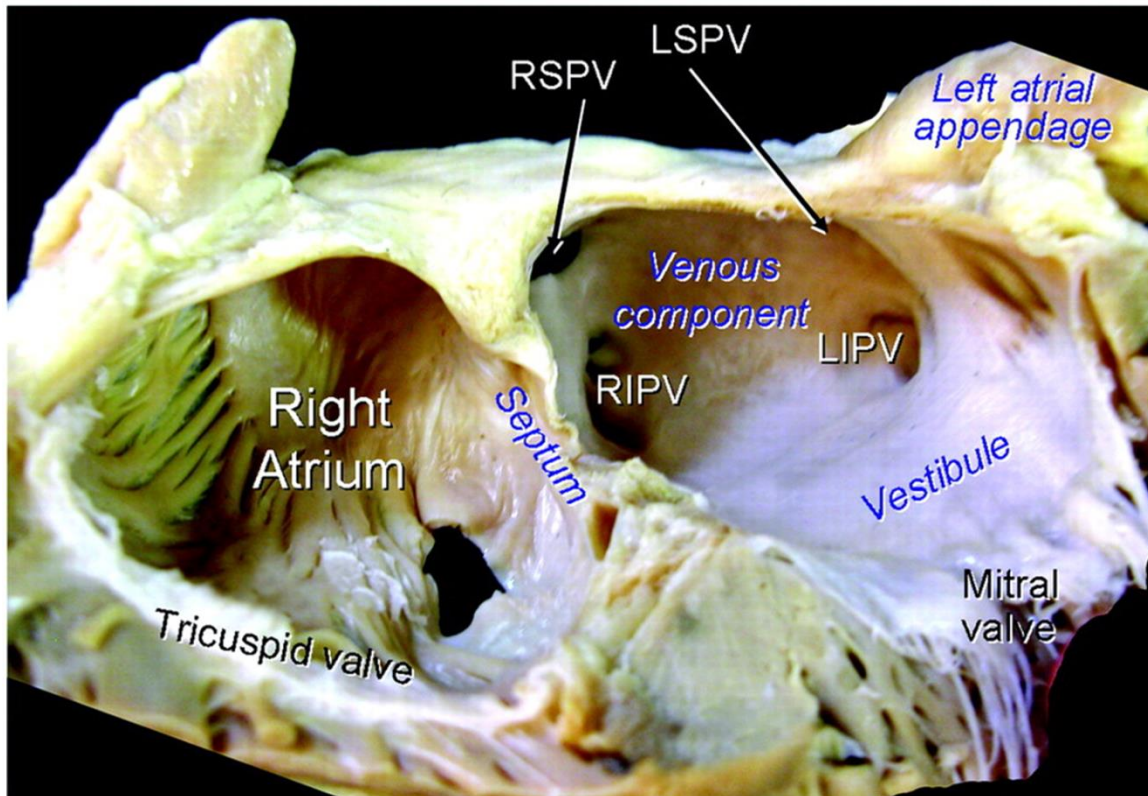


Figure 3. Coupe anatomique des deux oreillettes, avec retrait des parois antérieures. On note l'endocarde lisse de l'oreillette gauche en dehors de l'auricule, alors que la majorité de l'oreillette droite a une surface trabéculée. Les quatre veines pulmonaires s'abouchent à la paroi postérieure de l'oreillette gauche. D'après ¹⁰. RSPV : veine pulmonaire supérieure droite ; RIPV : veine pulmonaire inférieure droite ; LSPV : veine pulmonaire supérieure gauche ; LIPV : veine pulmonaire inférieure gauche.

L'OG reçoit le sang oxygéné des poumons à travers les veines pulmonaires, constituées dans la forme habituelle de deux paires de veines pulmonaires, les veines pulmonaires gauches supérieure et inférieure, et les veines pulmonaires droites supérieure et inférieure. Elles s'abouchent au niveau de la paroi postérieure de l'OG. Les variations anatomiques sont très fréquentes. Les plus fréquentes sont un ostium commun pour la veine supérieure et

inférieure gauches, et une veine pulmonaire surnuméraire droite ¹¹ (Figure 4). Les veines pulmonaires ont une responsabilité majeure dans le déclenchement de la FA, comme nous le verrons plus loin.

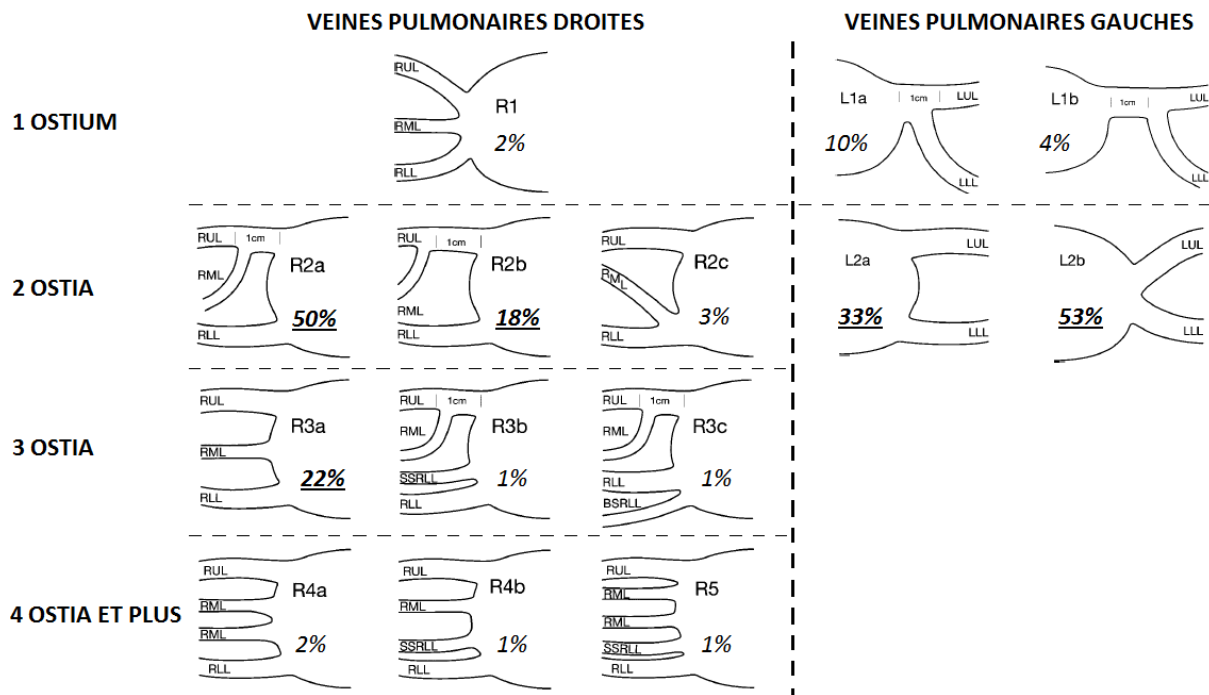


Figure 4. Variations anatomiques des veines pulmonaires droites et gauches, classées par nombre d'ostia. La fréquence de survenue est indiquée pour chaque type. Les fréquences les plus élevées sont soulignées. Adapté de ¹¹.

La majorité du myocarde (85%) est drainé par les veines cardiaques qui cheminent le long des artères coronaires. Trois veines principales (la grande veine, la veine moyenne, et la petite veine cardiaque) convergent pour former le sinus coronaire, se situant le long de la paroi postérieure et inférieure de l'OG, un peu au-dessus du sillon atrio-ventriculaire gauche. Il s'abouche ensuite dans l'oreillette droite (Figure 5). Le sinus coronaire est une voie d'abord intéressante au niveau interventionnel pour accéder à la partie épicaudique de ce qu'on appelle l'isthme mitral latéral, entre la veine pulmonaire inférieure gauche et l'anneau mitral.

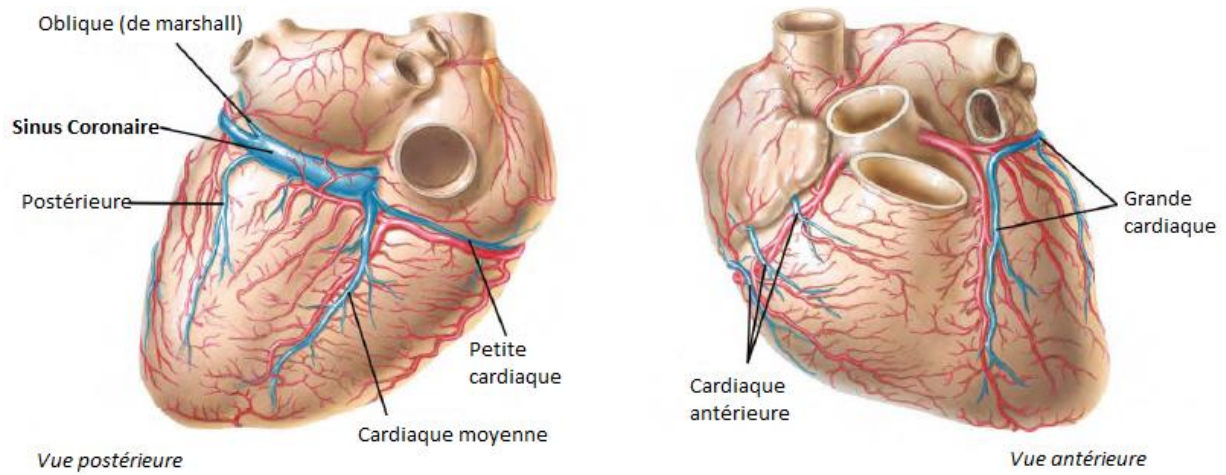


Figure 5. *Système veineux cardiaque : les veines principales (grande, moyenne et petite veine cardiaque se drainant dans le sinus coronaire situé dans la partie atriale du sillon atrio-ventriculaire postérieur gauche) et les veines cardiaques antérieures.*

L'anatomie de l'oreillette droite ne sera pas détaillée dans ce travail, car ses implications dans le déclenchement et le maintien de la FA sont mineures.

1.2. Technique d'enregistrement des électrogrammes endocavitaires

Un électrogramme endocavitaire (EGM) est le signal de l'activité électrique du cœur enregistré par une sonde intracardiaque lors d'une exploration électrophysiologique. Leur compréhension et leur interprétation est fondamentale dans toute investigation et traitement électrophysiologique d'arythmie cardiaque.

Les EGM sont générés par une différence de potentiel entre deux électrodes durant le cycle cardiaque : il s'agit de l'enregistrement différentiel entre l'électrode reliée à l'anode (positive) et l'électrode reliée à la cathode (négative) de l'amplificateur. Ils inscrivent une déflexion dont la polarité dépendra de la direction et du sens de propagation de l'activation électrique par rapport à la position des deux électrodes.

1.2.1. EGM unipolaire

L'EGM unipolaire est obtenu en positionnant l'électrode exploratrice positive dans le cœur et l'électrode négative (appelée électrode indifférente) à distance du cœur, de telle manière que cette dernière n'enregistre aucune activité cardiaque. La morphologie de l'EGM unipolaire ne dépend alors que de l'enregistrement d'une seule électrode, d'où son nom (Figure 6).

Deux options sont possibles en pratique courante pour l'électrode indifférente : soit on utilise un « Wilson Central Terminal », électrode indifférente créée en connectant les électrodes cutanées des bras et de la jambe gauche à des résistances de haute impédance ; soit on utilise comme électrode indifférente une électrode intra-vasculaire laissée loin du cœur, dans la veine cave inférieure, trop loin pour enregistrer l'activité électrique cardiaque. Dans ce dernier cas l'amplificateur est laissé en mode bipolaire, mais l'électrode négative n'enregistrant pas ou peu d'activité cardiaque, la résultante est équivalente à un EGM

unipolaire. Cette option a l'avantage d'éviter le bruit électrique fréquemment observé en utilisant un « Wilson Central Terminal » et rendant son utilisation parfois difficile.

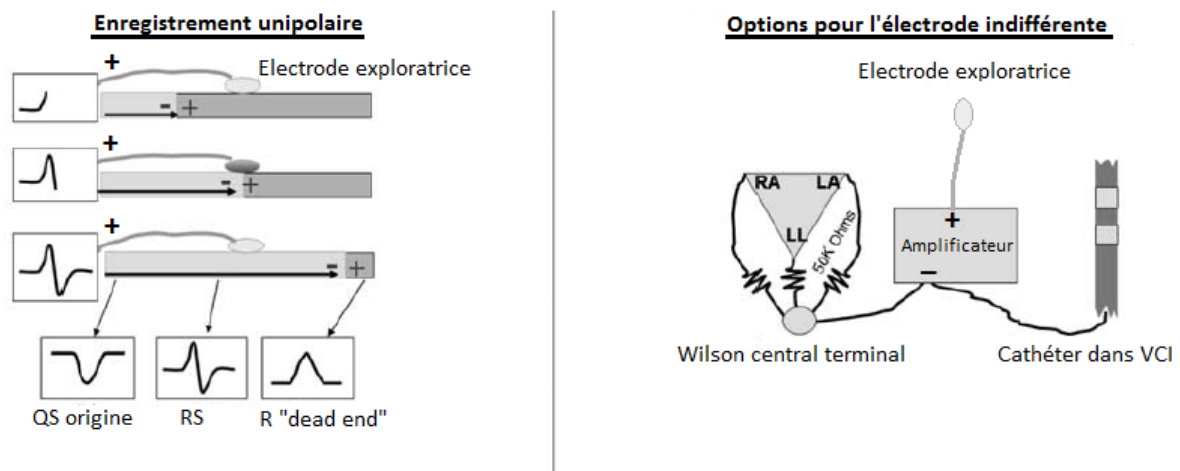


Figure 6. Génération d'un EGM unipolaire. A gauche : La barre horizontale représente un morceau de myocarde avec une dépolarisation se propageant de gauche à droite (flèche noire). Le potentiel enregistré en face de la dépolarisation est positif (l'influx électrique s'approche de l'électrode) tandis que le potentiel enregistré derrière la dépolarisation est négatif (l'influx électrique s'éloigne de l'électrode), créant un vecteur pointant en direction du potentiel positif. Les électrodes sont schématisées en gris. Les EGM théoriques sont affichés dans les carrés à gauche de la figure. Sur la figure du haut le front d'onde se propage en direction de l'électrode, qui enregistre une déflexion positive, une onde R. A mesure que le front d'onde progresse, il arrive à hauteur puis dépasse l'électrode qui enregistre une onde S et donc un RS survient (figure du milieu). En bas de la figure sont affichés les EGM théoriques si la sonde exploratrice était placée aux trois différents endroits du myocarde, signalés par des flèches obliques. L'enregistrement au site initial de la dépolarisation (à gauche du tissu) produit un complexe négatif QS car l'influx s'éloigne de l'électrode. L'enregistrement à la droite du tissu (impasse ou « dead end ») montre un complexe positif R exclusif. A droite : différentes options de configuration de l'électrode indifférente (électrode négative) : le « Wilson Central Terminal » ou une électrode dans la veine cave inférieure (VCI) peuvent être utilisés. Adapté de ¹².

L'électrode exploratrice en unipolaire étant par convention positive, un front d'onde de dépolarisation se propageant vers l'électrode génère une déflexion positive. Quand le front d'onde atteint l'électrode puis la dépasse, la déflexion se négative brutalement : un

complexe RS est produit. La pente négative maximale du signal correspond à l'arrivée du front d'onde juste au contact de l'électrode. Sur un tissu homogène, l'EGM unipolaire inscrit en permanence en complexe RS quel que soit la direction du front d'onde, en dehors de son point d'origine (complexe QS) ou d'une impasse (R exclusif).

Cette caractéristique a fait de l'EGM unipolaire un outil précieux en électrophysiologie pour la localisation du site de dépolarisation la plus précoce, produisant un complexe QS. Ceci est utilisé en pratique pour la localisation d'arythmies focales atriales ou ventriculaires, ou pour localiser l'insertion atriale d'une voie accessoire.

La principale limite de l'EGM unipolaire est le fait qu'il contient du signal éloigné (« *far-field* ») de manière non négligeable, produit par la dépolarisation des zones myocardiques à distance de l'électrode. Cela rend son utilisation très difficile en cas de tissu pathologique de bas voltage, comme les cicatrices myocardiques, dans lesquels l'activation locale peut être obscurcie par des signaux *far-field* produits par le myocarde adjacent à voltage plus élevé.

1.2.2. EGM bipolaire

L'enregistrement bipolaire est obtenu en connectant à l'amplificateur deux électrodes, toutes deux explorant la zone d'intérêt dans le cœur. Par convention l'électrode distale est négative (reliée à la cathode), à l'inverse de l'EGM unipolaire ou l'électrode exploratrice distale est positive.

A chaque instant le potentiel généré est la somme algébrique des potentiels enregistrés par l'électrode négative et positive. Le potentiel de l'électrode négative est inversé et est donc soustrait de celui de l'électrode positive (Figure 7). Le signal *far-field* étant quasiment similaire à chaque instant sur les deux électrodes, il est exclu dans sa grande majorité de l'EGM bipolaire. Sur une pièce homogène de myocarde, la dépolarisation locale sous l'électrode coïncide avec le pic initial du signal bipolaire.

L'enregistrement bipolaire est utilisé dans la localisation d'arythmies focales en identifiant le point d'activation le plus précoce par rapport à une référence stable. Le fait de réduire fortement le signal *far-field* en signal bipolaire facilite l'identification de la dépolarisation

locale dans les zones myocardiques anormales contenant des remaniements tissulaires. C'est pourquoi l'enregistrement bipolaire est préféré à l'unipolaire pour la cartographie d'arythmies, surtout s'il s'agit de tissu pathologique.

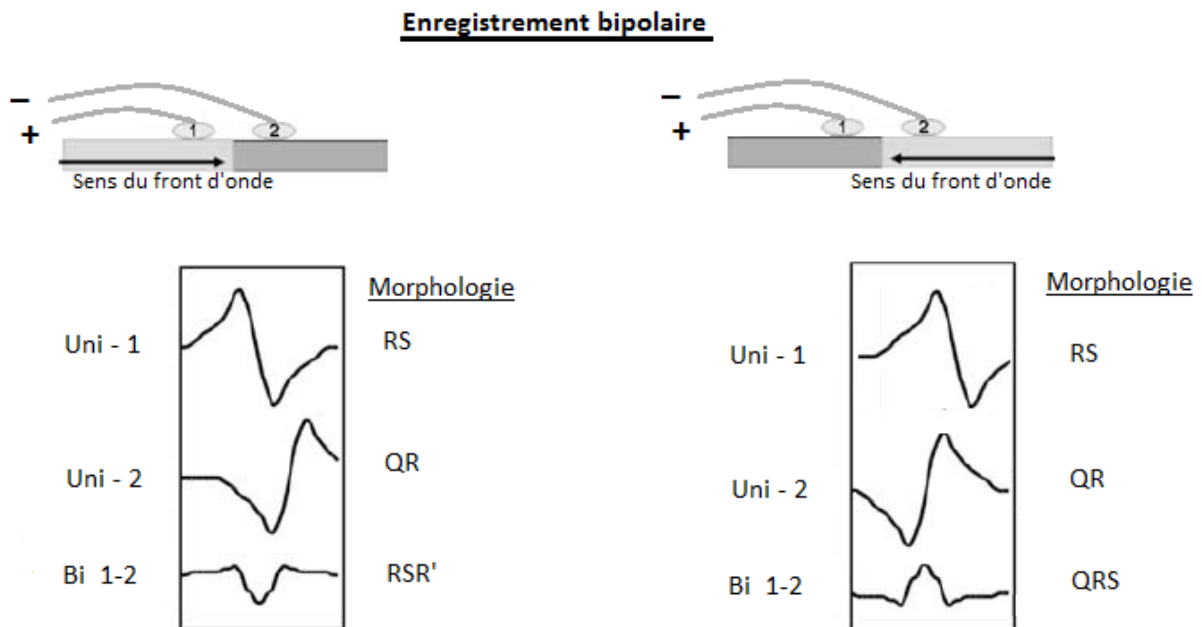


Figure 7. Génération d'un EGM bipolaire – cas de l'orientation parallèle ou oblique du cathéter par rapport au tissu. L'électrode 1 (proximale) est reliée à l'entrée positive de l'amplificateur, et l'électrode 2 (distale) à l'entrée négative. La barre horizontale représente un morceau de myocarde avec un front d'onde se propageant de gauche à droite sur le schéma de gauche, et de droite à gauche sur le schéma de droite. Les EGM unipolaires et bipolaires sont affichés sous chaque schéma. Comparé au signal Uni-1, le signal Uni-2 est un peu décalé (plus tardif sur le schéma de gauche, plus précoce sur le schéma de droite) car le front d'onde arrive de manière décalée sur l'électrode 1 et l'électrode 2. Le signal Uni-2 est également inversé par rapport à Uni-1, car il est relié à l'entrée négative de l'amplificateur. La somme de ces deux signaux génère le signal bipolaire Bi 1-2, qui supprime la majeure partie du signal far-field. Contrairement aux signaux unipolaires dont la morphologie ne change pas en fonction de la direction du front d'onde de dépolarisation, la morphologie de l'EGM bipolaire est différente selon que le front d'onde vient de gauche à droite (morphologie RSR') ou de droite à gauche (morphologie QRS).

La morphologie de l'EGM bipolaire se modifie en fonction de la direction du front d'onde (Figure 7) et de l'orientation du cathéter. En cas de cathéter parallèle ou oblique par rapport au myocarde, l'EGM bipolaire affiche une morphologie RSR' si le front d'onde se dirige depuis la partie proximale du cathéter vers sa distalité ; et une morphologie QRS s'il se dirige depuis la distalité vers la partie proximale. Si le cathéter est en revanche perpendiculaire à la paroi myocardique, l'EGM affiche une morphologie QR car l'électrode proximale n'étant pas en contact avec la paroi, elle n'enregistre qu'un faible signal RS, effacé par le fort signal synchrone QR enregistré par l'électrode distale, en contact avec le myocarde.¹³ Cependant en pratique, cette distinction n'a que peu d'intérêt en dehors de la modification brutale de morphologie lors du succès de la création d'une ligne de bloc (par exemple dans l'ablation de l'isthme cavo-tricuspidé, lorsque l'on stimule dans le sinus coronaire) qui permet d'affirmer le changement du sens du front d'onde.¹⁴ En revanche, il n'est pas possible avec l'EGM bipolaire de déterminer grâce à sa morphologie le point d'origine d'une arythmie focale.

De la même manière, l'amplitude de l'EGM bipolaire est dépendante de la direction du front d'onde.¹⁵ Théoriquement, un front d'onde se propageant parfaitement perpendiculairement à l'axe du dipôle d'enregistrement n'enregistre aucune différence de potentiel entre les électrodes, et donc aucun signal. Cette considération pourrait avoir un impact lors de la création de cartographies en voltage, qui permet de détecter les zones de cicatrice de bas voltage. Cependant, en pratique, l'utilisation de cathéters avec des espacements inter-électrodes étroits limite grandement les effets de la direction du front d'onde, surtout sur tissu pathologique ayant une conduction non uniforme et anisotrope.

1.2.3. Utilisation conjointe de l'EGM unipolaire et bipolaire pour la cartographie

Les différences entre EGM unipolaire et bipolaire sont exploitées pour aider lors de la cartographie d'arythmies, en enregistrant de manière simultanée les deux types d'EGM avec le même cathéter. Le signal unipolaire contenant du signal *far-field*, les zones à distance de l'activation la plus précoce sont facilement reconnues car elles affichent constamment une

onde R initiale sur l'EGM unipolaire. De plus, dans ce cas le début de l'onde R précède le premier pic de l'EGM bipolaire (Figure 8). En revanche, au site de l'activation la plus précoce, l'EGM unipolaire affiche une onde QS avec une pente descendante rapide, et le début de l'onde Q est synchronone du premier pic sur l'EGM bipolaire.

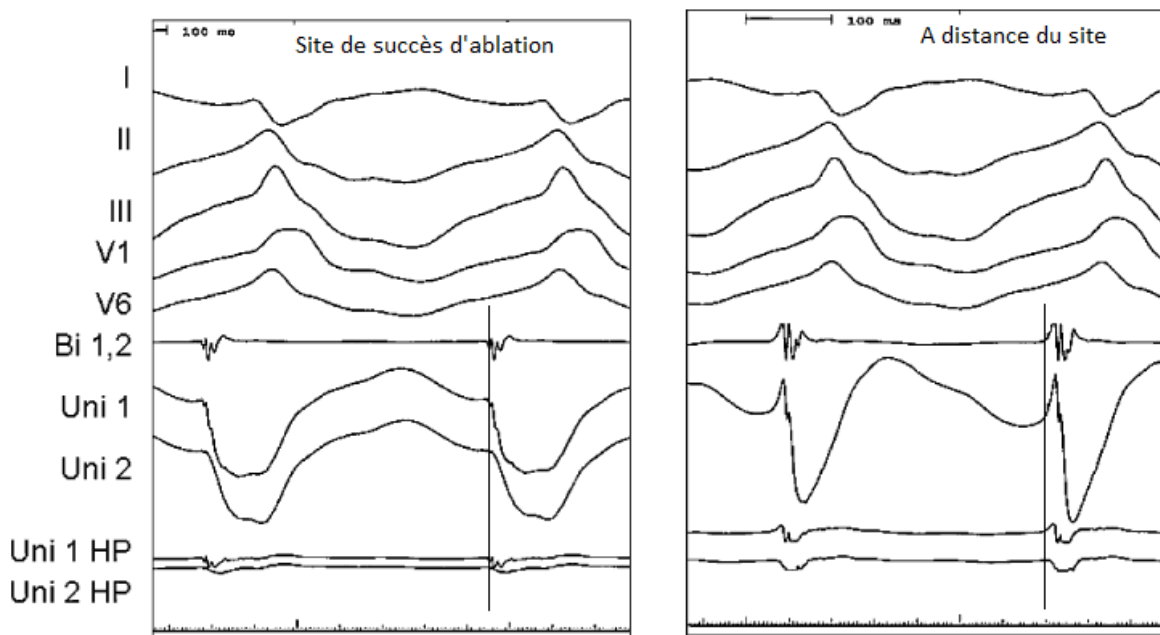


Figure 8 Utilisation concomitante de l'EGM unipolaire et bipolaire pour le mapping d'arythmies focales. L'EGM bipolaire (Bi 1,2), les EGM unipolaires peu filtrés (Uni 1 et Uni 2), et les EGM unipolaires avec filtre passe-haut (Uni 1 HP et Uni 2 HP) sont affichés de haut en bas. Les deux lignes verticales ont été tracées à posteriori et servent de repère temporel. Image de gauche : au point d'activation le plus précoce, l'EGM unipolaire montre un complexe QS, dont le début coïncide avec le premier pic de l'EGM bipolaire. On note que la pente descendante de Uni 2 est plus faible que Uni 1, de la même manière la déflexion de Uni 2 HP est moindre que celle de Uni 1 HP, indiquant que Uni 2 n'est probablement pas en contact avec le myocarde. Image de droite : à distance du site d'activation le plus précoce, Uni 1 affiche un complexe RS, qui survient avant le pic initial de Bi 1,2. D'après¹².

1.2.4. Filtrage du signal

Les EGM intracardiaques enregistrés sont généralement contaminés par du bruit et des interférences. L'utilisation de filtres en fréquence sera nécessaire afin de les nettoyer et de faciliter leur analyse ultérieure.

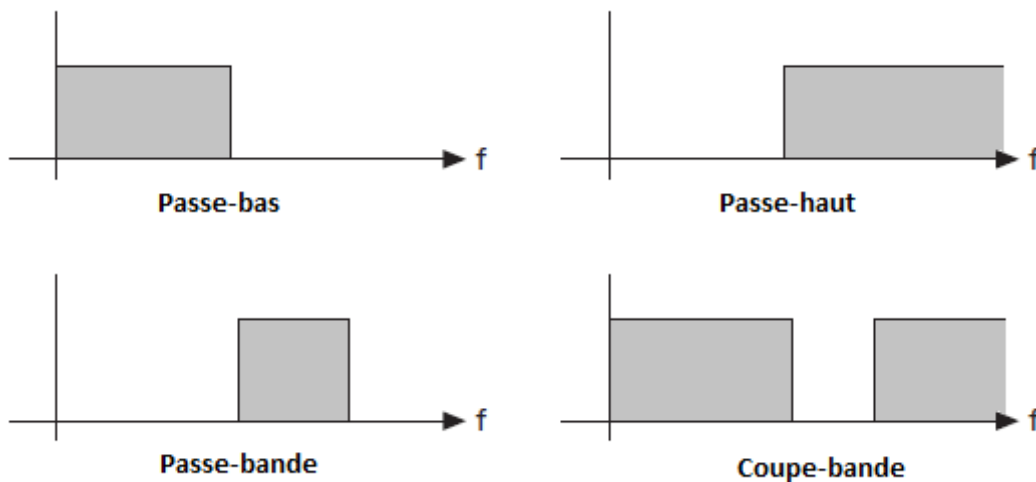


Figure 9. Représentation idéale des quatre types de filtres.

1.2.4.1. Filtre passe-haut

Les enregistrements intracardiaques peuvent être altérés par des fluctuations de la ligne de base liées aux oscillations de basse fréquence générées par la respiration, le mouvement du cathéter ou le contact variable du cathéter avec la paroi. Ces fluctuations sont évitées grâce au filtre passe-haut qui atténue les fréquences en dessous du seuil défini par sa fréquence de coupure (Figure 9). Le filtre passe-haut peut modifier l'amplitude de l'EGM, son délai, ainsi que sa morphologie.

Une faible valeur est généralement retenue pour l'EGM unipolaire (généralement 0,5 Hz) afin de ne pas altérer sa morphologie. Une valeur plus élevée de filtre passe-haut (30 Hz ou plus) rend les morphologies de l'EGM unipolaire non contributives pour la détection de site d'activation la plus précoce. En revanche, sur myocarde pathologique, les zones de bas voltage en unipolaire peuvent être masquées par le signal *far-field* environnant, et un réglage du filtre passe-haut plus élevé (entre 30 et 100 Hz) peut permettre de corriger ce

problème. En effet le signal *far-field* est composé de signaux de plus basse fréquence que le signal local, car la composante à haute fréquence d'un signal décroît plus vite avec la distance à la source que la composante à basse fréquence.

En bipolaire, le filtre passe haut est généralement réglé autour de 30 Hz.

1.2.4.2. Filtre passe-bas

Le filtre passe-bas atténue les fréquences supérieures à sa fréquence de coupure (entre 100 et 500 Hz), ce qui permet de réduire le bruit de haute fréquence. Il n'affecte pas l'enregistrement des EGM. Il est habituellement réglé à 100-250 Hz en unipolaire, et 250-500 Hz en bipolaire.

1.2.4.3. Filtre coupe-bande

Il s'agit d'un filtre qui atténue une fréquence spécifique, en général 50 Hz ou 60 Hz pour réduire le bruit du courant alternatif électrique usuel.

1.2.4.4. Filtre passe-bande

Un filtre passe-bande peut être considéré comme la cascade d'un filtre passe-haut et d'un filtre passe-bas. Il est donc défini par les valeurs des fréquences de coupure du filtre passe-haut et du filtre passe-bas, et indique la bande de fréquence non atténuée par le filtre. Il est en général de 0,5-100 Hz en unipolaire, et 30-500 Hz en bipolaire.

1.3. Technique d'ablation par radiofréquence

1.3.1. Aspects physiques et physiopathologie de la formation de lésion par l'ablation par radiofréquence

La radiofréquence est la méthode la plus communément utilisée pour le traitement curatif d'arythmies supraventriculaires ou ventriculaires. Il s'agit d'un courant électrique alternatif, avec une fréquence située typiquement entre 500 et 1000 kHz. Les courants électriques de toutes fréquences conduisent à un échauffement résistif du tissu sur lequel il est appliqué, mais les fréquences les plus basses (<100 kHz) conduisent habituellement à une stimulation des cellules excitables comme le myocarde ou les muscles striés, et peuvent être responsables d'arythmie et de douleur ; c'est pourquoi des fréquences supérieures à 300 kHz sont utilisées.

Le courant de radiofréquence est délivré à des endroits spécifiques du cœur à travers des cathéters contenant une électrode distale entre 4 et 10mm. Le courant est le plus souvent appliqué en mode unipolaire, avec une concentration du courant à la surface d'ablation (l'interface électrode-tissu), puis une dispersion et une sortie au niveau d'une électrode indifférenciée de grande surface (entre 100 et 250 cm²) collée sur la peau du patient. Une grande surface et un excellent contact de cette dernière est importante afin de ne pas créer de brûlures cutanées au point de sortie du courant.¹⁶ La localisation de l'électrode indifférenciée ne semble pas avoir d'effet pratique sur les résultats de l'ablation, bien qu'expérimentalement les lésions soient un peu plus grandes si l'électrode est placée à proximité du cœur sur la paroi thoracique.¹⁷

L'échauffement du tissu est proportionnel à la densité de puissance, lui-même proportionnel au carré de la densité de courant. Le courant de radiofréquence contient la plus grande densité au contact de l'électrode d'ablation, et décroît ensuite avec le carré de la distance à l'électrode (Figure 10). En conséquence, l'échauffement myocardique décroît avec la distance à la puissance 4.¹⁸

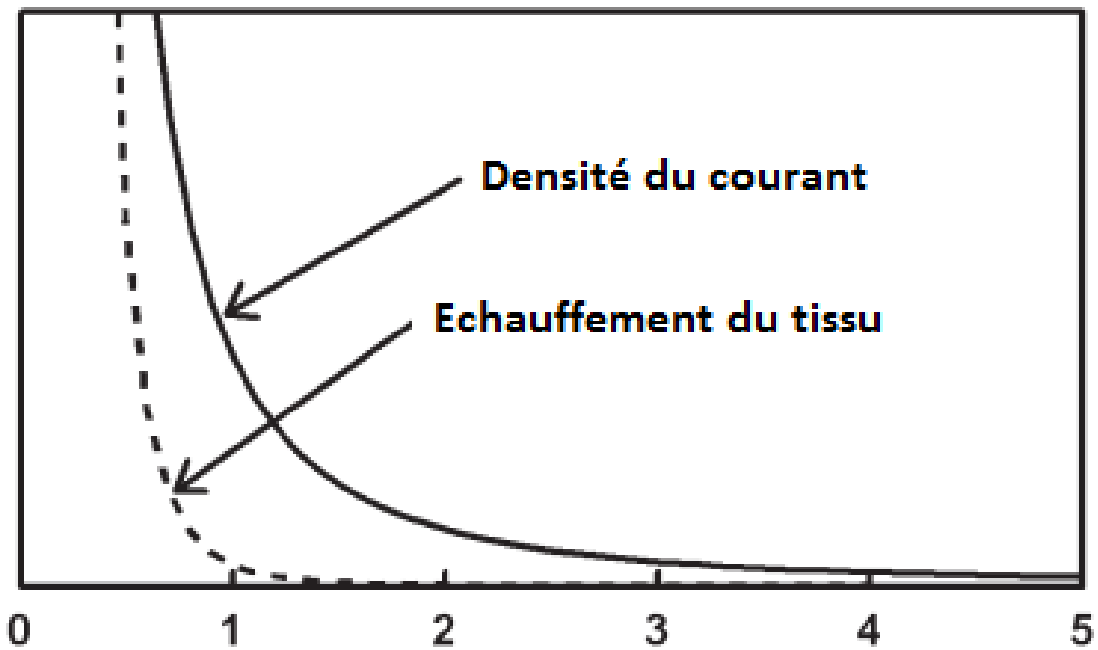


Figure 10. Amplitude de la densité de courant et magnitude de l'échauffement du tissu en fonction de la distance à la source de radiofréquence. La densité de courant chute avec le carré de la distance à la source, tandis que l'échauffement du tissu chute avec la distance à la puissance 4, puisqu'il est proportionnel au carré de la densité de courant. D'après ¹⁸.

1.3.2. Thermodynamique de l'ablation par radiofréquence

Le mécanisme des lésions par radiofréquence est l'échauffement du tissu. Le passage du courant à travers le myocarde qui est un élément résistif génère de la chaleur dans la région à proximité de l'électrode, puis la chaleur se transmet lentement aux couches plus profondes. Les facteurs influençant l'échauffement du tissu sont la température de la source d'ablation, la densité de courant, la puissance délivrée, la durée de l'application de courant, la surface de l'électrode d'ablation, la qualité du contact tissu-électrode, et le refroidissement par convection lié à la circulation sanguine.

La taille de la lésion est directement proportionnelle à la température de l'électrode d'ablation (Figure 11).^{18,19} Cependant, la température électrode-tissu qui est en pratique monitorée sous-estime habituellement la température maximale située 1 à 4 mm sous la

surface. A cause de cette limitation, le recueil de la température électrode-tissu peut ne pas s'avérer fiable pour prédire la taille de la lésion.

La puissance délivrée est également corrélée avec la taille de la lésion. Néanmoins le lien entre la puissance et la taille de la lésion est extrêmement variable et est subordonné à la quantité d'énergie dissipée dans la circulation sanguine par refroidissement convectif. Cependant lorsque l'on effectue l'ablation par radiofréquence avec température de l'interface électrode-tissu maintenue constante, la puissance délivrée devient le plus important prédicteur de taille de la lésion : en augmentant le refroidissement convectif la puissance délivrée augmente, et la taille de lésion s'agrandit.²⁰

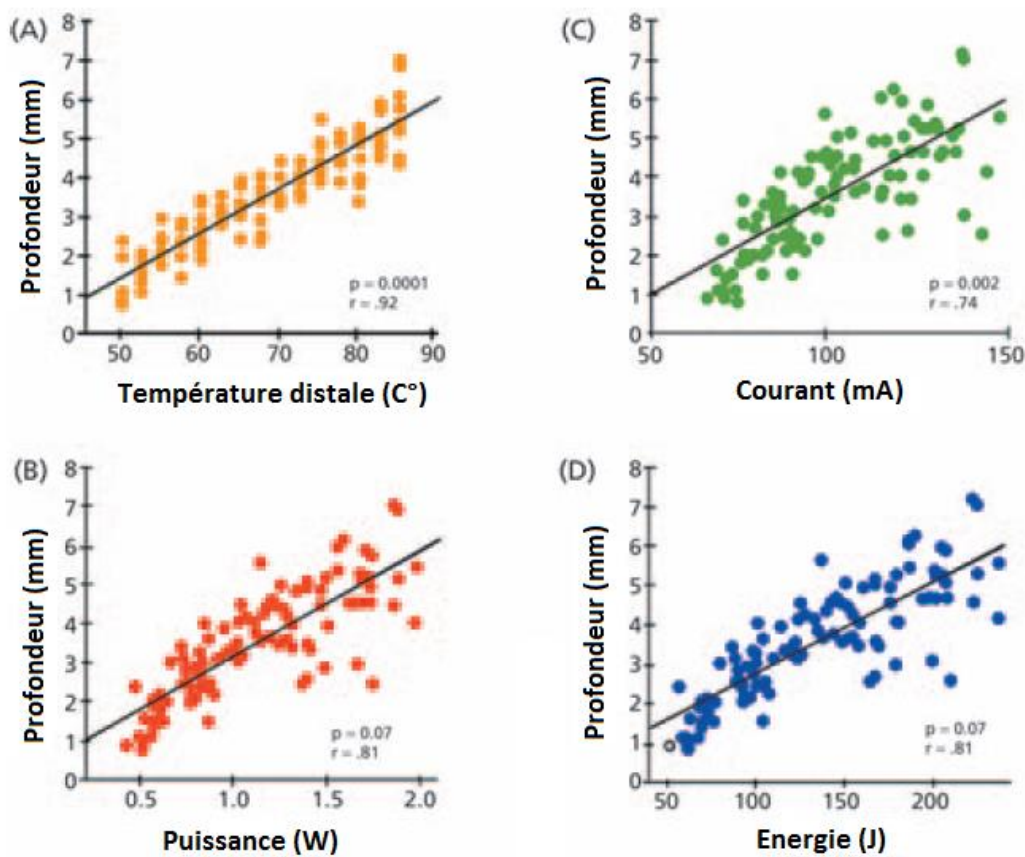


Figure 11. Comparaison des profondeurs des lésions de radiofréquence *in vitro* avec un refroidissement minimal en fonction (A) de la température électrode-tissu, (B) du courant, (C) de la puissance, et (D) de l'énergie. Le meilleur indicateur de lésion était la température. D'après¹⁸.

Ce constat a conduit au développement des sondes irriguées, qui en refroidissant l'interface électrode-tissu permettent une délivrance accrue de puissance en profondeur dans le tissu, conduisant à des lésions plus larges et profondes. Avec ces sondes, la différence de température entre l'interface électrode-tissu et la température maximale du tissu (qui est plus profonde qu'avec les sondes non irriguées) peut être très importante, jusqu'à 40°C (Figure 12).

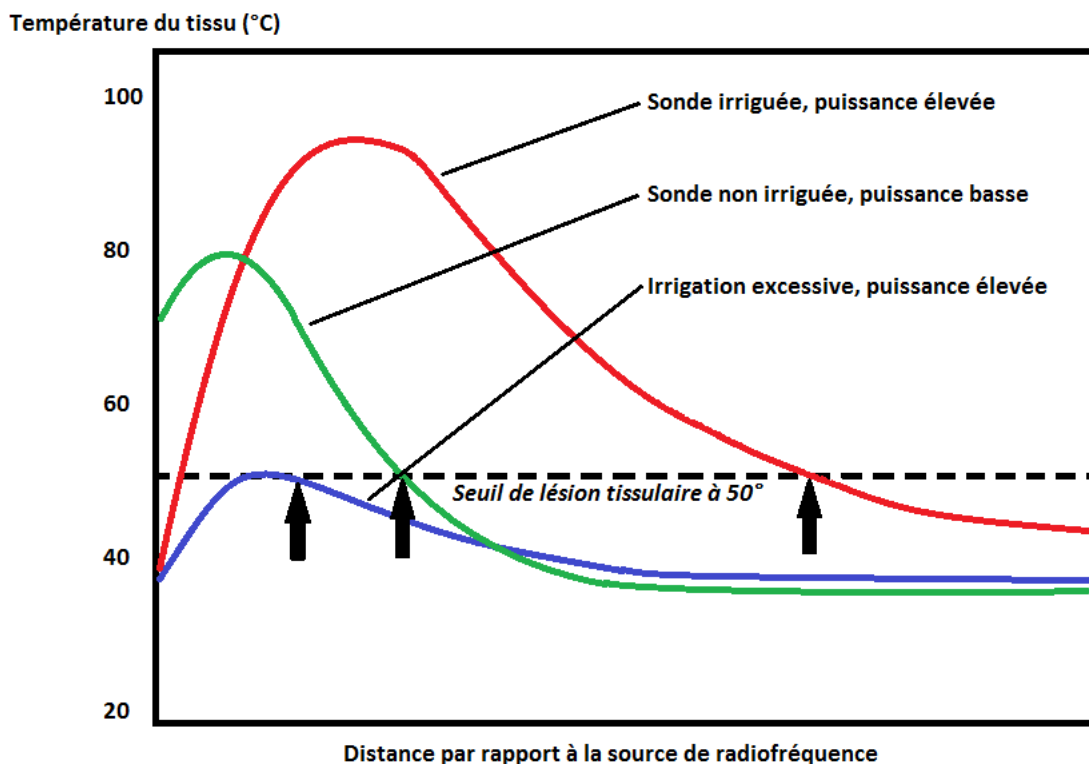


Figure 12. Gradients de température radiale du tissu dans 3 conditions. Le point au niveau duquel la température du tissu dépasse les 50°C définit les bordures des lésions de radiofréquence (flèches noires verticales). Avec une sonde non irriguée (courbe verte), la température de surface sous-estime légèrement la température maximale du tissu. La taille de la lésion reste petite. Avec une sonde irriguée (courbe rouge), la température de surface est maintenue à un niveau bas, permettant de délivrer une puissance élevée, avec une lésion de grande taille. Le pic de température est > 2mm de la surface. Cependant si le refroidissement est trop important (courbe bleue) une grande quantité de l'énergie est dissipée par convection et le tissu absorbera moins d'énergie. La lésion est de petite taille, possiblement plus petite qu'avec une sonde non irriguée.

La durée optimale d'application de la radiofréquence est dépendante du type d'électrode d'ablation utilisée. La taille de la lésion croît de manière mono exponentielle avec une demi-vie de 8-10 s pour les petites sources d'ablation,²¹ et 20-30 s pour les plus larges électrodes. La taille maximale est habituellement atteinte en 40 à 50 s pour la plupart des ablations mais une durée plus longue peut être nécessaire pour les électrodes plus larges ou irriguées.

1.3.3. Physiopathologie de la lésion par radiofréquence

La lésion d'ablation par radiofréquence est, encore une fois, liée à l'échauffement du tissu et a pour conséquence un certain nombre de modifications, plus ou moins bien établies, au niveau de la membrane plasmique, du cytosquelette, du noyau cellulaire, du métabolisme cellulaire, et au niveau tissulaire. Ces modifications sont complexes et ne seront pas détaillées.

Au niveau électrophysiologique, les modifications liées à l'hyperthermie induite par la radiofréquence ont été décrites expérimentalement²² : dépolarisation marquée du potentiel de repos de membrane aux températures $\leq 45^{\circ}\text{C}$; développement d'automatisme anormal aux températures $\geq 45^{\circ}\text{C}$; modifications du potentiel d'action température-dépendantes et perte réversible de l'excitabilité cellulaire à une température médiane de 48°C ; altération irréversible tissulaire pour des températures $\geq 50^{\circ}\text{C}$.

En conséquence, en ablation en mode température contrôlée, on utilise habituellement une température limitée à $60-65^{\circ}\text{C}$ lorsque le cathéter n'est pas irrigué, et $<48^{\circ}\text{C}$ lorsque le cathéter est irrigué.

1.4. Techniques de cartographie tridimensionnelle de contact

1.4.1. Généralités

La cartographie d'arythmie cardiaque est le procédé d'identification, de caractérisation, et de localisation d'une arythmie. Elle forme la fondation pour guider le traitement interventionnel.

Plus ancienne que la cartographie tridimensionnelle, la cartographie conventionnelle fluoroscopique a l'avantage d'être peu coûteuse et de ne nécessiter que peu de matériel, et est adaptée dans des mains expérimentées pour le traitement d'arythmies dont le substrat électrophysiologique et anatomique est bien connu, et dans lesquelles l'ablation est guidée par des marqueurs anatomiques : tachycardie liée à des faisceaux accessoires, réentrée intra-nodale, flutter isthmique, isolation segmentaire des veines pulmonaires, parfois tachycardie ventriculaire infundibulaire. La cartographie conventionnelle utilise une combinaison de cathéters multipolaires et d'un cathéter d'ablation, positionnés à des endroits précis sous guidage fluoroscopique. Cependant, ce type de cartographie a de sérieuses limitations, particulièrement lors de cartographie d'arythmies à substrat complexe, sans repère anatomique ou sans EGM spécifique. La résolution est limitée par le faible nombre de cathéters intracardiaques, et il n'est pas possible d'avoir une vue globale de l'activation de la cavité cardiaque, ni de marquer les sites d'ablation. De plus, le positionnement des cathéters est peu reproductible et l'accessibilité à certains sites endocardiques peut être difficile. Enfin, ce type de cartographie expose au risque d'irradiation ionisante et de traumatisme ou thrombose vasculaire en cas d'utilisation de multiples cathéters pour augmenter la résolution.

Les techniques de la cartographie ont considérablement évolué au cours des dernières années. Le principe de la cartographie tridimensionnelle de contact, encore appelée cartographie électroanatomique de contact, est de combiner les informations électriques,

recueillies par les électrodes du cathéter, aux informations anatomiques, procurées par la position du cathéter. Les informations électriques contiennent le délai de survenue de l'EGM par rapport à un EGM de référence stable (électrode cutanée ou dans le sinus coronaire en général), et le voltage de l'EGM. Elles sont simultanément combinées aux informations de position du cathéter dans la cavité cardiaque, correspondant à l'endroit où chaque information électrique a été recueillie.

L'acquisition séquentielle des différentes localisations du cathéter permet de reconstruire la carte anatomique de la cavité explorée, en générant la bordure endocardique tridimensionnelle. La combinaison avec les EGM endocardiques correspondants à chaque localisation permet la création de la carte électroanatomique. En superposant différents codes couleurs sur la carte anatomique seule, il est possible de représenter le délai d'activation, la propagation électrique ou le voltage, créant ainsi respectivement une cartographie électroanatomique d'activation, de propagation, ou de voltage (Figure 13). La cartographie de mailles permet de visualiser la reconstruction à partir de chaque point enregistré ainsi que le délai d'activation, et permet la visualisation de l'intérieur de la cavité.

Le contact avec l'endocarde n'est pas nécessaire à l'obtention des données de localisation du cathéter, qui est visualisé par le système même s'il est flottant dans la cavité. En revanche l'obtention d'EGM fiables nécessite le contact avec la paroi, d'où le nom cartographie électroanatomique « de contact ». Il existe des systèmes de cartographie électroanatomique sans contact, mais ils ne seront pas détaillés dans ce chapitre.

Les trois principaux systèmes de cartographie électroanatomique de contact sont le système CARTO™ (Biosense Webster), le système Ensite Precision™ (Abbott), et le système Rhythmia™ (Boston Scientific). Nous détaillerons le système CARTO™ qui a été utilisé dans ce travail.

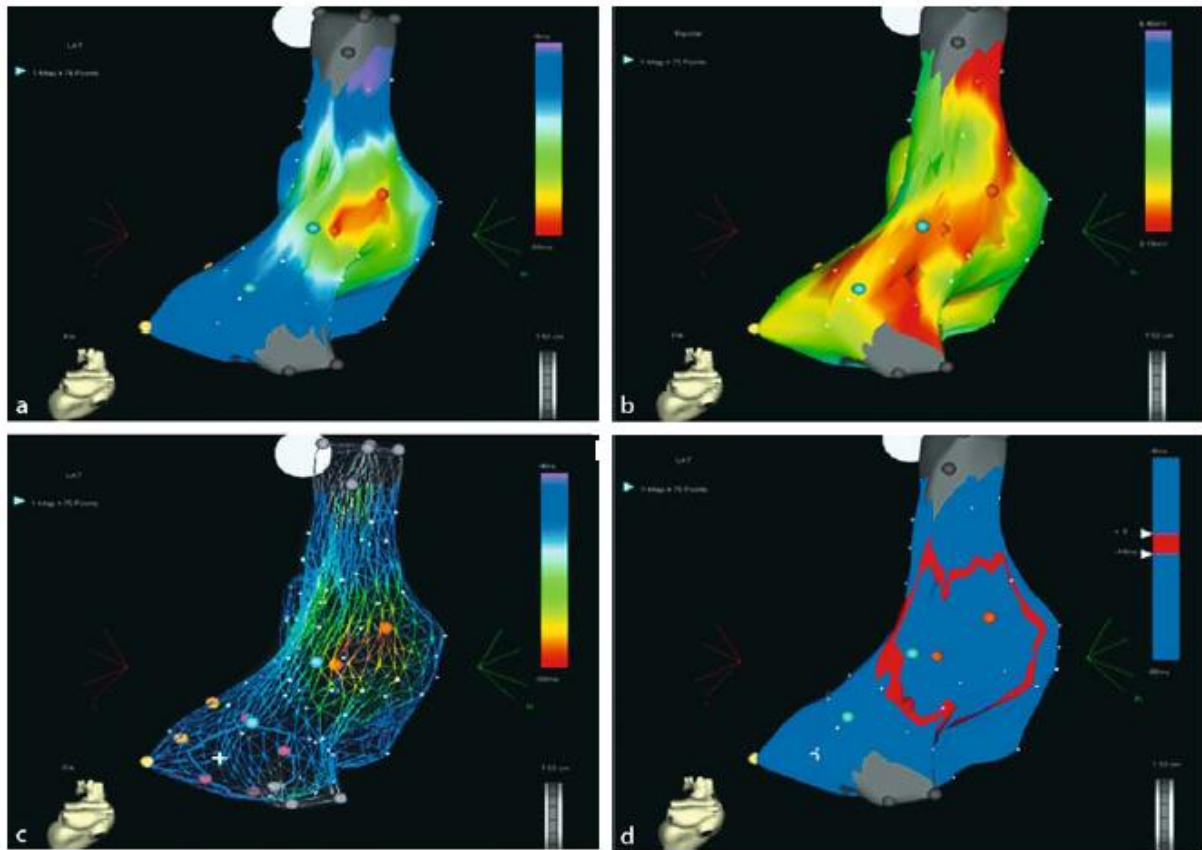


Figure 13. Différentes options de cartographie électroanatomique (ici avec le système CARTO™). Vue postéro-antérieure de l'oreillette droite d'un patient présentant une tachycardie atriale focale, dont l'origine est située sur la paroi postérieure. **a.** Carte d'activation montrant une origine focale, avec une activation la plus précoce en rouge et la plus tardive en bleu. **b.** Carte de voltage montrant les zones pathologiques à bas voltage, permettant l'identification de substrat. Les zones à plus bas voltage sont représentées en rouge. **c.** Carte de mailles représentant l'ensemble des points utilisés pour reconstruire la géométrie de l'oreillette. **d.** Carte de propagation, ne montrant qu'un instant précis de l'activation de la cavité. Elle se visualise sous forme d'une animation en boucle.

1.4.2. Le système CARTO™ de Biosense Webster

Le système CARTO™ a été le premier système de cartographie tridimensionnelle électroanatomique, et a été largement validé pour le traitement de nombreuses arythmies, dans chaque cavité cardiaque.²³⁻²⁷

Ce système utilise un champ magnétique de très faible intensité (environ 1.10^{-5} T) créé par trois électrodes émettrices situées en dessous du patient, et qui permettent un codage de l'espace avec des informations spatiales et temporelles. Le cathéter de cartographie (NAVISTAR) est un cathéter défectible quadripolaire de radiofréquence contenant un récepteur de champ magnétique à son extrémité (Figure 14), qui détecte le champ magnétique créé par l'émetteur avec une intensité inversement proportionnelle à la distance, et permet de calculer la distance à chaque électrode. Ainsi par un processus de triangulation, la position exacte dans l'espace du cathéter peut être déterminée (Figure 15), et l'anatomie cardiaque est reconstituée. Depuis plusieurs années, les cathéters multipolaires de diagnostic (Lasso NAV et Pentaray NAV) détectent également le champ magnétique et permettent une création bien plus rapide et précise de la carte électroanatomique.

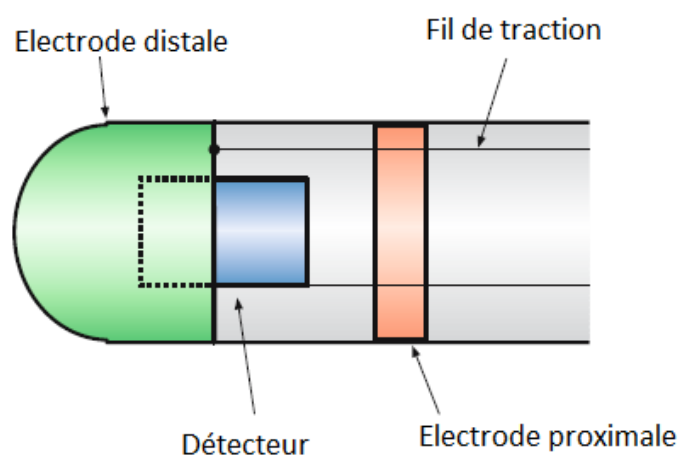


Figure 14. Schématisation du cathéter de cartographie NAVISTAR™ contenant une électrode distale et proximale, et un détecteur de champ magnétique à l'intérieur de son extrémité. Ce dernier permet grâce au système CARTO™ de le localiser dans l'espace.

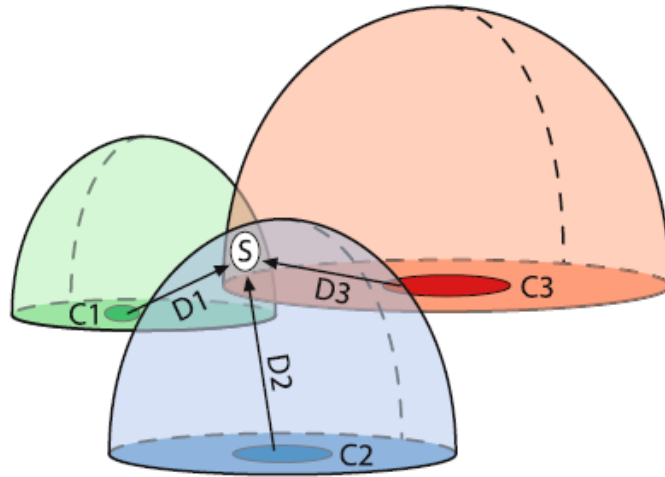


Figure 15. *Processus de détermination de la localisation du cathéter. L'émetteur est composé de trois coils (C1, C2 et C3) émettant un champ magnétique qui décroît en fonction de la distance à chaque coil. Le détecteur (S) mesure l'intensité du champ magnétique, et la distance à chaque coil (D1, D2 et D3). La localisation du détecteur dans l'espace est déterminé par l'intersection des trois sphères théoriques, dont les rayons sont les distances mesurées par le détecteur.*

Le champ magnétique permet de déterminer la localisation du détecteur dans six degrés de liberté (position, orientation) (Figure 16). La résolution spatiale de ce système est de 1 millimètre.²⁸

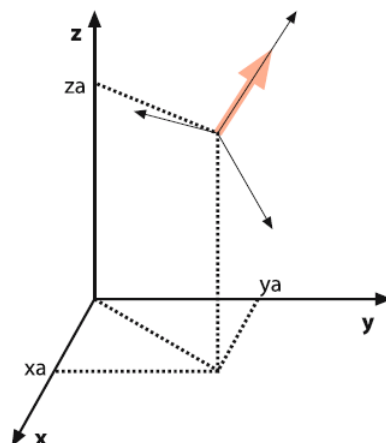


Figure 16. *Localisation du détecteur dans l'espace selon 3 degrés de liberté (x, y, z) et orientation du cathéter selon 3 degrés de liberté (rotation, inclinaison verticale et inclinaison horizontale).*

Les mouvements du patient faussent considérablement la cartographie, et peuvent être compensés quand ils sont mineurs par une électrode de référence (REF-STAR™) située dans le dos du patient. Le système soustrait de la position du cathéter de cartographie les différentes positions de l'électrode de référence, pour compenser les mouvements.

Il est possible d'intégrer à la cartographie électroanatomique une image tridimensionnelle acquise par tomodensitométrie ou par IRM, entièrement numérisée. Ceci est possible via un module (CARTOMERGE™ ou CARTOSEG™), et est utile pour contrôler la carte anatomique, surtout en cas où une compréhension complète des variations anatomiques de chaque patient est essentielle (Figure 17). La concordance est bonne entre les deux imageries.²⁹

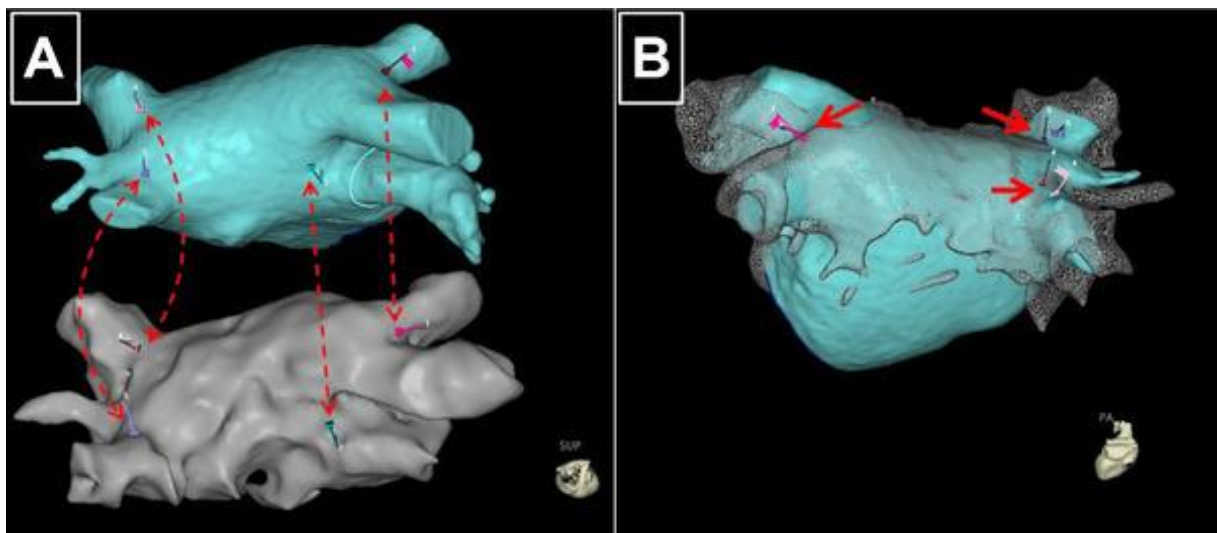


Figure 17. Intégration à la cartographie électroanatomique (Panel A, en bas) d'une image de l'oreillette gauche obtenue en tomodensitométrie (Panel A, en haut), grâce au module CARTOSEG™ en utilisant plusieurs points de référence sur les deux cartes. Le nombre de veines pulmonaires et leur ostium peut ainsi être confirmé. Dans le cas présent, on note une très bonne concordance entre les deux imageries (Panel B).

Il est à noter que la nouvelle version du CARTO™, le CARTO 3™ utilise une technologie hybride de localisation, en associant l'utilisation d'un champ magnétique à une mesure de variation d'impédance ce qui permet d'améliorer la résolution spatiale.

Les principales limitations du CARTO™ sont la nécessité de l'utilisation d'un cathéter de cartographie spécifique, la présence d'un champ magnétique qui peut être perturbé si le laboratoire d'électrophysiologie n'est pas protégé correctement (plutôt rare actuellement), la grande sensibilité aux mouvements du patient qui peuvent conduire à devoir refaire une cartographie (« re-mapping ») si les mouvements sont trop importants, ainsi que la limitation commune aux cartographies tridimensionnelles de contact qui est la difficulté de cartographier les arythmies non soutenues ou instables hémodynamiquement.

1.5. Mécanismes d'initiation de la fibrillation atriale et traitement interventionnel

Il y a plus de deux décennies, il a été remarqué que des extrasystoles atriales prématurées et répétitives étaient responsables de l'initiation de la FA, et ont été ainsi nommées « gâchettes », ou *triggers*. Plusieurs équipes ont pu démontrer que leur site d'origine était dans la grande majorité des cas localisé dans la musculature atriale située à l'intérieur de l'ostium des veines pulmonaires dans l'OG (Figure 18 et Figure 19).³⁰⁻³²

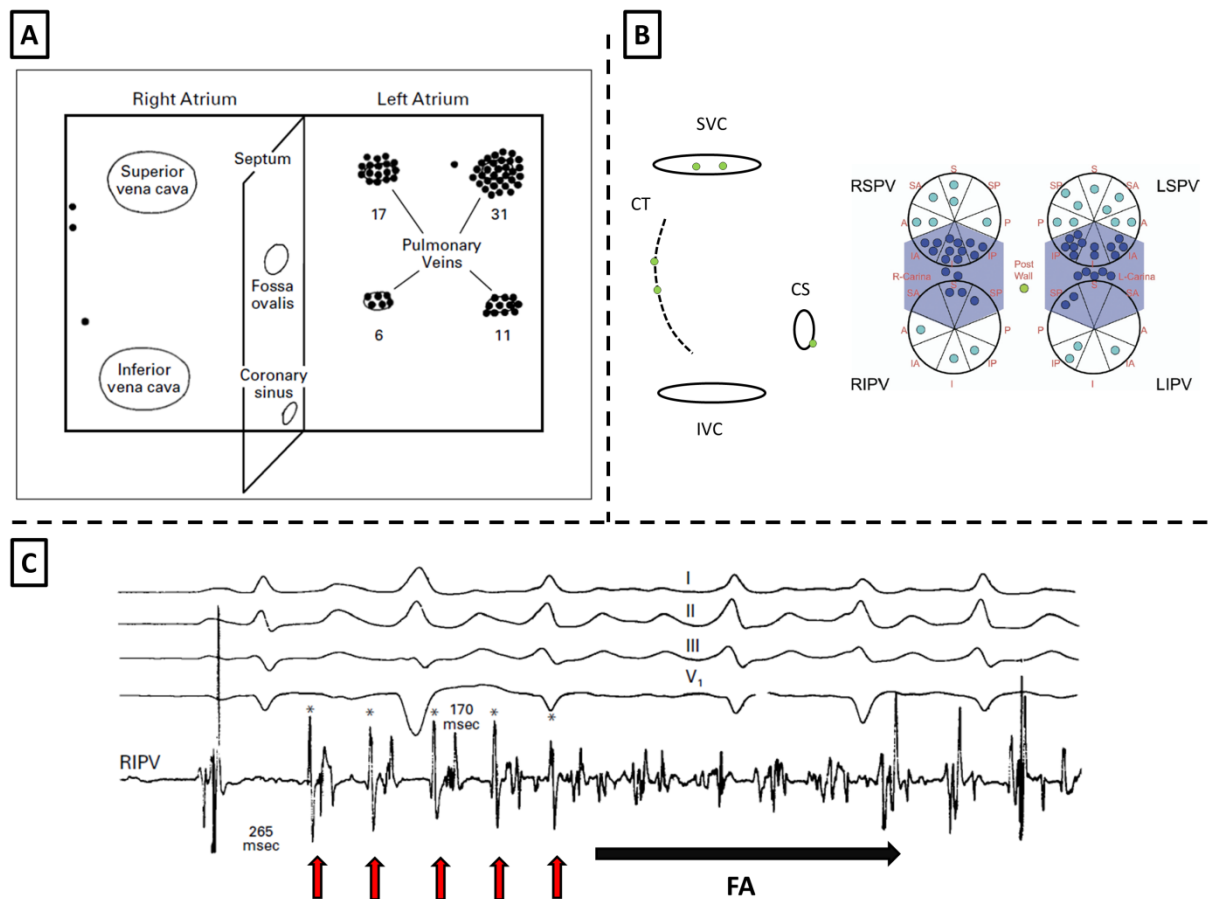


Figure 18. Localisation et visualisation des gâchettes initiant la fibrillation atriale. **Panel A :** représentation schématique des deux oreillettes, chaque point noir représentant la localisation d'une gâchette, selon l'étude de Haissaguerre et al.³⁰ Dans cette étude, 94% des gâchettes sont localisées à l'ostium des veines pulmonaires. **Panel B :** représentation

similaire selon l'étude de Valles et al. ³², retrouvant 90% des gâchettes situées à l'ostium des veines pulmonaires. **Panel C** : tracé ECG et enregistrement bipolaire de la sonde d'ablation située à l'ostium de la veine pulmonaire inférieure droite. Visualisation d'une gâchette dans cette veine (flèches rouges) qui déclenche la fibrillation atriale.

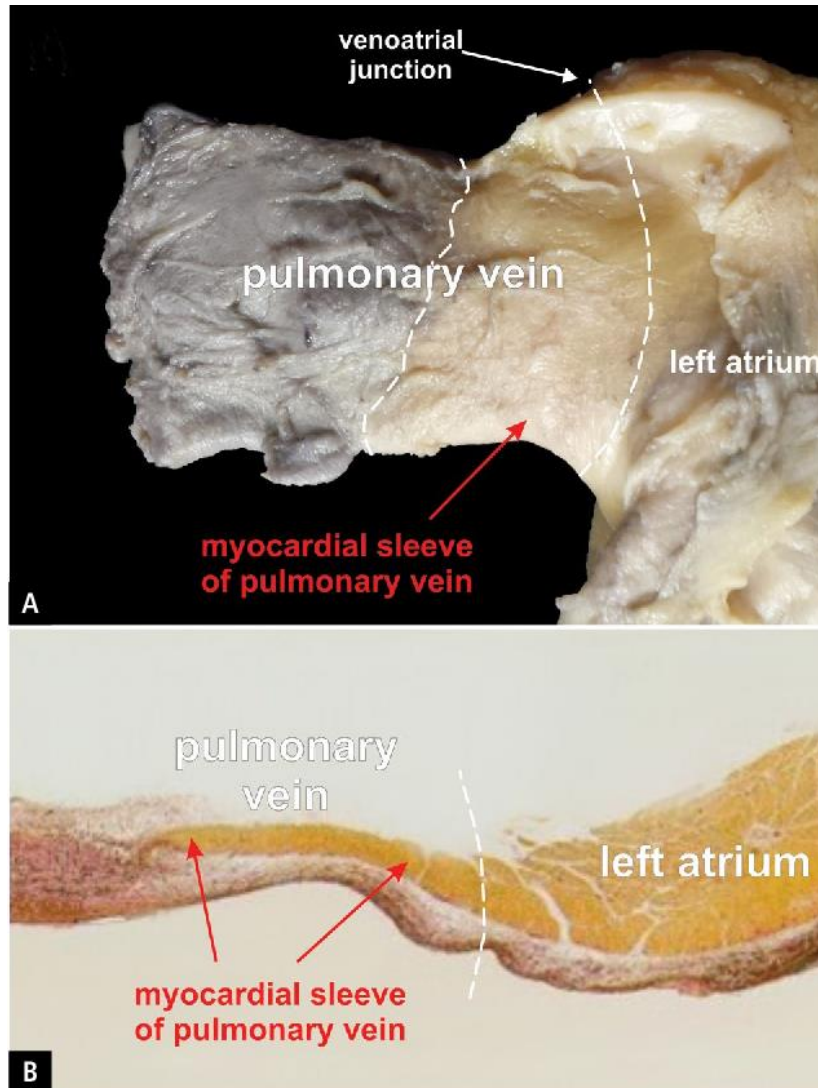


Figure 19. Vue macroscopique (panel A) et microscopique (panel B) d'une veine pulmonaire, montrant l'extension de manchons myocardiques atriaux jusqu'à quelques centimètres à l'intérieur de la veine. D'après ³³.

La raison de cette nette prédominance des gâchettes dans l'ostium des veines pulmonaires est supposément liée à la structure anatomiquement complexe et hétérogène des manchons

myocardiques situés dans ces veines ^{34,35} (Figure 20) qui peut favoriser l'hyperautomatisme et les activités déclenchées sous l'influence du système nerveux autonome.³⁶

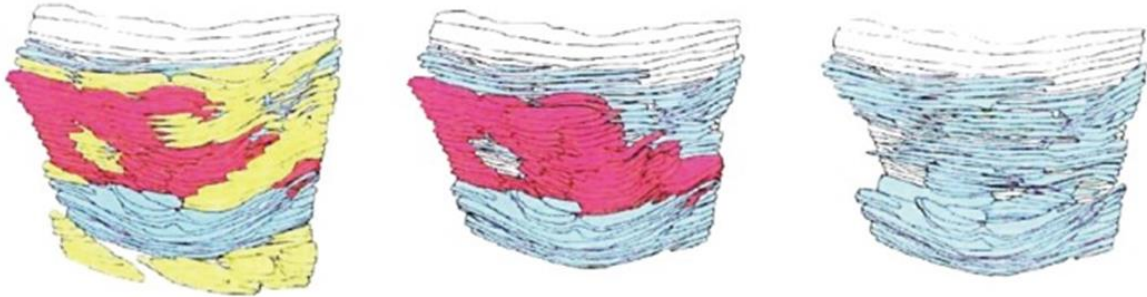


Figure 20. Reconstruction tridimensionnelle d'une section de veine pulmonaire, avec codage couleur de l'orientation des fibres musculaires (bleu= fibre transverse, rouge=fibre longitudinale, jaune=fibre oblique). On note la présence de fibres musculaires de directions diverses, participant à l'hétérogénéité de la conduction électrique dans les veines pulmonaires.³⁵

Ces découvertes ont permis une avancée majeure dans le traitement interventionnel de la FA, en désignant l'ostium des veines pulmonaires comme une cible privilégiée. Ce traitement interventionnel sera effectué en utilisant une ablation par cathéter par voie endocavitaire, qui est devenu la thérapie de choix en cas de FA symptomatique récidivante malgré un traitement par anti-arythmiques, mais elle peut également être proposée en première intention en cas de cardiopathie induite par la FA, ou par choix du patient.³⁷

Initialement, une approche focale ciblée sur la gâchette était réalisée, puis la technique a évolué vers une isolation des veines pulmonaires effectuée de manière segmentaire, puis par l'isolation large antrale comme nous le détaillerons plus loin. Actuellement, l'isolation électrique des quatre veines pulmonaires est systématique dans toute procédure d'ablation de FA (grade le plus fort des recommandations européennes ³⁷). Ces approches sont détaillées par la suite.

1.5.1. Approche focale

L'approche focale vise à effectuer une cartographie afin de détecter et ablater directement le foyer atrial responsable de l'initiation de la FA (Figure 21). Cette approche pionnière a actuellement été abandonnée en pratique à cause de résultats mitigés, d'une procédure de cartographie longue et difficile nécessitant la présence de gâchettes visualisables, et d'une incidence assez élevée de sténose (rétrécissement du calibre) des veines pulmonaires.^{38,39}

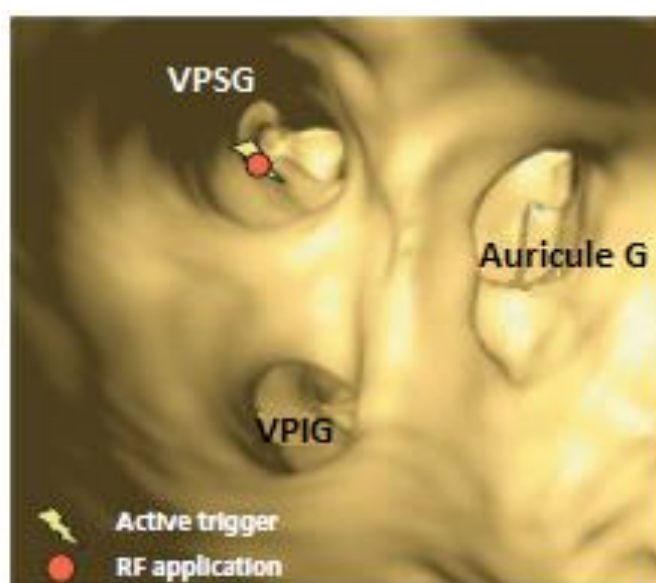


Figure 21. Représentation schématique de l'approche focale de l'ablation de FA. Ablation d'un foyer actif à l'intérieur de la VPSG.

L'ablation focale est néanmoins encore utile en cas de gâchette atriale située hors des veines pulmonaires, ou lors d'une reprise d'ablation après échec des procédures standard d'ablation de FA,^{40,41} notamment en cas de gâchette située à un endroit atypique. En dehors des veines pulmonaires, les gâchettes atriales peuvent être situées sur le mur postérieur de l'OG, dans la veine cave supérieure ou inférieure, dans l'oreillette droite sur la crista terminalis, sur la fosse ovale, dans le sinus coronaire, sur la crête d'Eustachi, dans la veine de Marshall, et le long des anneaux des valves atrio-ventriculaires.⁴²⁻⁴⁶

Des manœuvres de provocation comme l'administration d'isoproterenol (jusqu'à 20 mcg/min) et/ou la cardioversion de la FA peuvent aider à l'identification des foyers ectopiques atriaux, à l'intérieur ou à l'extérieur des veines pulmonaires.⁴⁷

1.5.2. Isolation des veines pulmonaires

Comme mentionné plus haut, l'isolation des veines pulmonaires est actuellement la pierre angulaire du traitement par ablation de la FA. Il existe différentes méthodes, qui ont pour objectif une isolation électrique des veines pulmonaires, prévenant ainsi l'initiation de la FA par l'isolation des gâchettes situées dans cette zone anatomique.

La preuve de l'isolation d'une veine pulmonaire s'effectue en démontrant au minimum un bloc d'entrée grâce à un cathéter multipolaire circulaire situé à l'intérieur de la veine pulmonaire, montrant une disparition ou une dissociation des potentiels veineux pulmonaires (Figure 22).⁴⁷ L'isolation doit être vérifiée 20 minutes après la confirmation de l'isolation, cette manœuvre pouvant être sensibilisée par l'administration d'adénosine intraveineuse,^{48,49} qui permet de révéler les connexions dormantes en hyperpolarisant le potentiel de membrane de repos des cellules n'ayant pas été entièrement détruites, ce qui restore leur excitabilité.

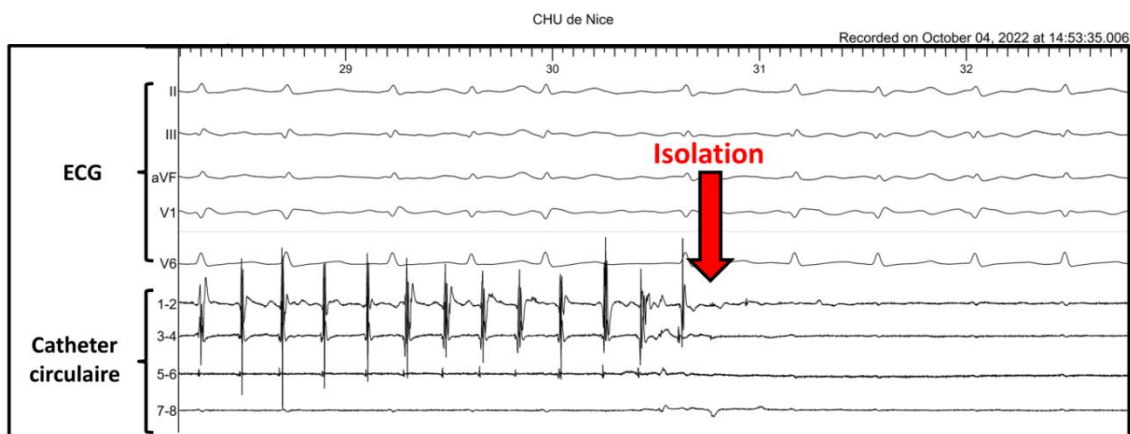


Figure 22. Isolation de la veine pulmonaire supérieure droite au cours de la procédure d'ablation, documenté par une disparition du signal électrique sur le cathéter multipolaire circulaire (flèche rouge) témoignant d'un bloc d'entrée. L'ECG montre que le patient est en FA.

1.5.2.1. Isolation segmentaire des veines pulmonaires

L'isolation segmentaire des veines pulmonaires est une approche développée afin de s'affranchir des limitations de l'ablation focale de la gâchette.⁵⁰ Elle a pour objectif l'ablation des extensions musculaires atriales à l'intérieur de chacune des veines pulmonaires, aboutissant à leur isolation électrique.

Un cathéter circulaire multipolaire est inséré séquentiellement dans l'ostium de chaque veine pulmonaire, qui permet d'enregistrer les potentiels veineux tout autour de la circonférence de la veine pulmonaire, même en l'absence de foyer actif pulmonaire. L'ablation cible successivement le site d'activation la plus précoce au niveau de l'ostium, représentant la communication électrique de la veine avec l'OG, à travers les extensions musculaires atriales (Figure 23). Cette manœuvre est répétée jusqu'à l'isolation électrique de la veine.



Figure 23. Isolation segmentaire pulmonaire de la veine pulmonaire supérieure gauche. L'ablation cible le site d'activation la plus précoce au niveau de l'ostium, repéré grâce aux potentiels veineux pulmonaires enregistrés par le cathéter circulaire.

Le risque de sténose des veines pulmonaires après isolation ostiale⁵¹ a abouti en une modification de la stratégie d'ablation, en ciblant préférentiellement le tissu atrial antral plutôt que l'intérieur de la veine pulmonaire.⁴⁷ Egalement, une limitation de cette technique est un risque de récurrence plutôt élevé dû à un bloc transitoire possible entre l'oreillette et la veine pulmonaire.⁵²

1.5.2.2. Ablation circonférentielle des veines pulmonaires

L'ablation circonférentielle des veines pulmonaires⁵³ a également pour objectif une isolation électrique des veines pulmonaires, mais obtenue en effectuant une ablation sur l'ensemble du contour de la veine pulmonaire (Figure 24). L'objectif immédiat lors de chaque tir de radiofréquence est la diminution de plus de 80% de l'amplitude ou une valeur absolue <0,1mV des EGM bipolaires dans la zone d'ablation témoignant d'une lésion transmurale.

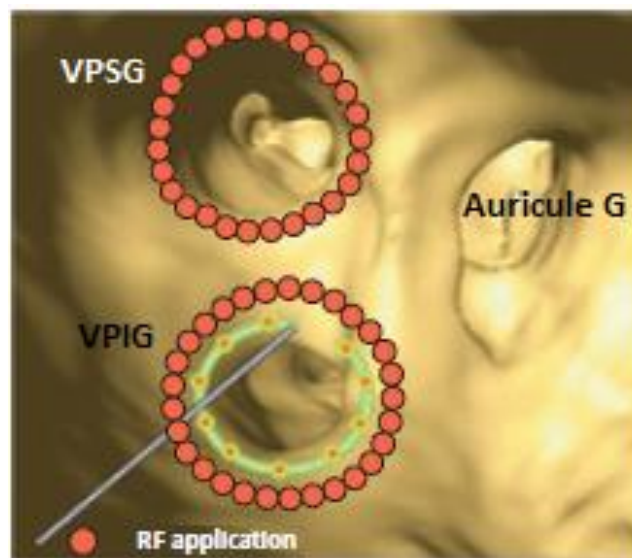


Figure 24. Ablation circonférentielle des veines pulmonaires. Les lésions sont effectuées à approximativement 5mm de l'ostium de chaque veine pulmonaire.

Cette technique d'ablation cible d'une part les gâchettes situées à l'intérieur des veines pulmonaires, et d'autre part le substrat situé dans le muscle atrial péri-pulmonaire, site préférentiel d'ancrage de rotors. Dans la description initiale, la ligne de radiofréquence était située à 5mm de l'ostium des veines pulmonaires, dans le tissu atrial. Actuellement, la distance par rapport à l'ostium a été augmentée à au moins 15mm,⁵⁴ avec des lignes d'ablation antrales (zone anatomique plus proximale que l'ostium), encerclant les deux veines pulmonaires homolatérales droites ou gauches (Figure 25), auxquelles peuvent être rajoutées des lignes d'ablation entre chaque veine homolatérale (zone définissant la carène). Cette méthode permettrait une diminution des récives, et une altération plus importante du substrat de la FA.⁵⁵

Deux études randomisées ont comparé l'isolation segmentaire des veines pulmonaires à l'isolation circonférentielle des veines pulmonaires^{56,57} sur la récurrence de FA paroxystique symptomatique après la procédure, avec des résultats divergents. L'étude d'Oral *et al.* montre un taux de succès à 6 mois plus élevé dans le groupe isolation circonférentielle que dans l'isolation segmentaire (87% vs. 67%, respectivement), tandis que l'étude de Karsch *et al.* ne retrouve pas de différence significative entre les deux techniques. Il est bien établi en revanche que l'isolation segmentaire expose au risque de sténose des veines pulmonaires,⁵¹ et a de ce fait été abandonnée par la communauté cardiologique.

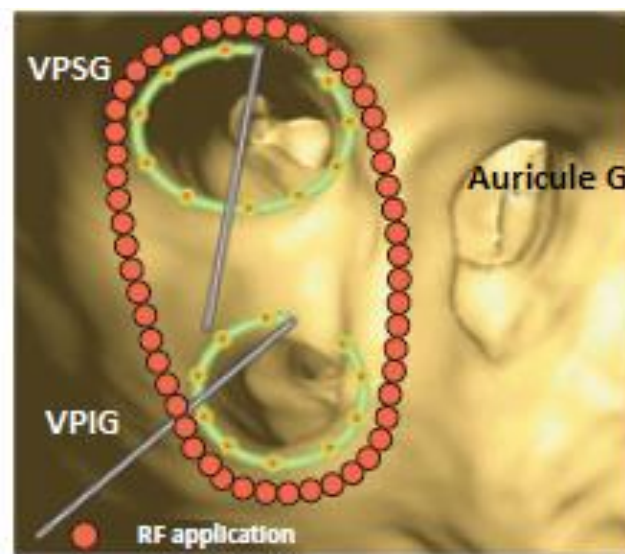


Figure 25. Ablation circonférentielle antrale. La ligne d'ablation antrale encercle les deux veines pulmonaires homolatérales et passe >15mm de l'ostium. Deux cathéters circulaires peuvent être utilisés mais l'approche à un seul cathéter est la plus répandue.

Dans le cadre de l'ablation de FA paroxystique, les résultats de l'isolation des veines pulmonaires sont relativement bons avec les deux types d'énergie les plus fréquemment utilisés (radiofréquence et cryothérapie), avec néanmoins la nécessité de reprise chez environ 1 patient sur 4.⁵⁸ Concernant la FA persistante, la thérapie d'ablation est plus complexe et moins codifiée. Elle ciblera systématiquement les gâchettes des veines pulmonaires, mais un traitement du substrat maintenant l'arythmie pourra également être effectué suivant différentes techniques (voir section suivante).

1.6. Mécanismes de maintien de la fibrillation atriale persistante et traitement interventionnel

Le mécanisme de la perpétuation de la FA est particulièrement complexe et est encore incomplètement compris. Plusieurs théories existent, chacune aboutissant à une approche thérapeutique différente lorsque l'ablation est décidée. Nous nous focaliserons sur les principales.

1.6.1. Les multiples vaguelettes

Le concept des vaguelettes multiples a été présenté par Moe dans les années 1960.⁵⁹ Selon cette hypothèse, il y a durant la FA de multiples vaguelettes réentrantes d'activation électrique, qui changent constamment en nombre, en localisation et en longueur de cycle, et coexistent dans l'OG et l'oreillette droite (Figure 26).

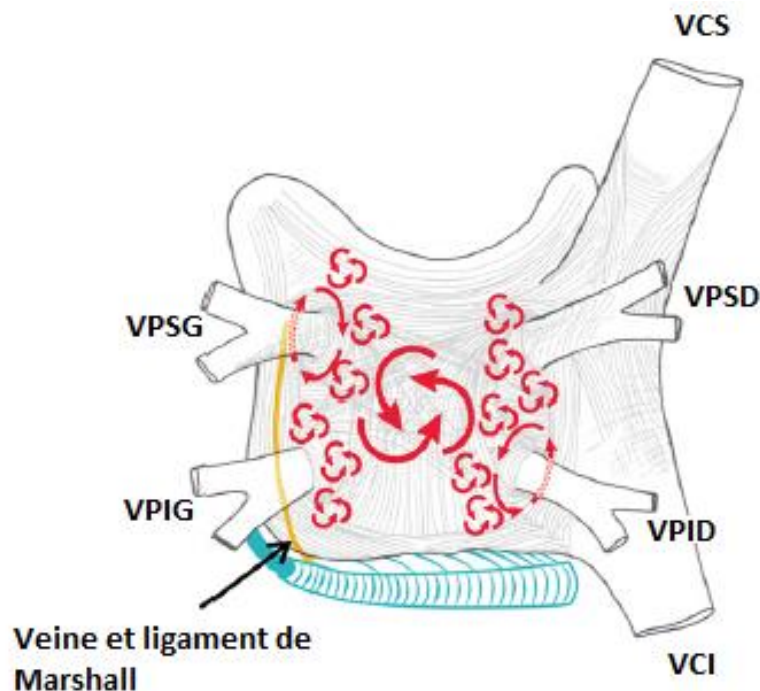


Figure 26. Multiples vaguelettes réentrantes de taille différente changeant de direction et de longueur de cycle, jouant un rôle dans le maintien de la FA. Vue postérieure des deux oreillettes, d'après⁴⁷.

Cette théorie implique que pour le maintien de la FA, il est nécessaire d'avoir une masse critique atriale assez grande pour la création de plusieurs fronts d'ondes et de plusieurs circuits simultanés, ce qui est également fonction des périodes réfractaires et de la vitesse de conduction atriale (Figure 27). En conséquence, de longues lésions linéaires segmentant les oreillettes en de plus petites surfaces de tissu conducteur pourraient limiter la durée de la FA, voire la rendre non inducible. Ce concept a été mis en pratique initialement par les chirurgiens cardiaques avec la procédure dite de Cox-Maze⁶⁰ : plusieurs lignes de bloc de conduction sont créées par section puis suture chirurgicale, avec pour objectif de segmenter les oreillettes en des surfaces trop petites pour permettre la coexistence de plusieurs circuits de réentrée (Figure 28).

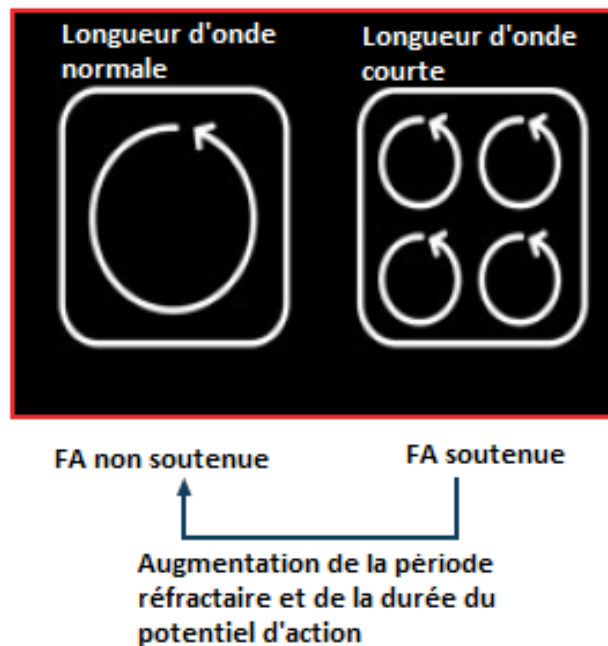


Figure 27. Plusieurs fronts d'ondes sont nécessaires à la perpétuation de la FA ; leur nombre est dépendant de la longueur d'onde du circuit (vitesse de conduction x période réfractaire) et de la taille de l'oreillette.

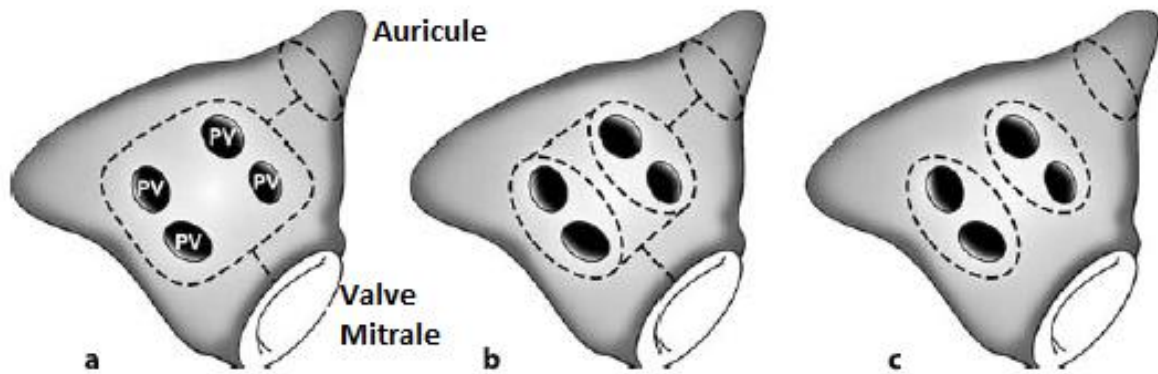


Figure 28. Ablation chirurgicale de la FA : design des lignes atriales gauches. Le concept initial créé par Cox et al. est montré en **a**. Les interventions chirurgicales plus modernes et actuellement appliquées sont montrées en **b** et **c**. Chaque schéma inclut une isolation des veines pulmonaires.

Actuellement, beaucoup de centres pratiquent l'ablation par cathéter de radiofréquence de la FA persistante en reproduisant en endocardique la procédure chirurgicale de Cox-Maze visant à segmenter les oreillettes, par isolation des veines pulmonaires, réalisation d'une ligne du toit, d'une ligne mitrale latérale, d'une ligne sur l'isthme cavo-tricuspide (Figure 29), et en effectuant de préférence dans le même temps une alcoolisation de la veine de Marshall car elle facilite le bloc complet de ligne mitrale latérale.⁶¹

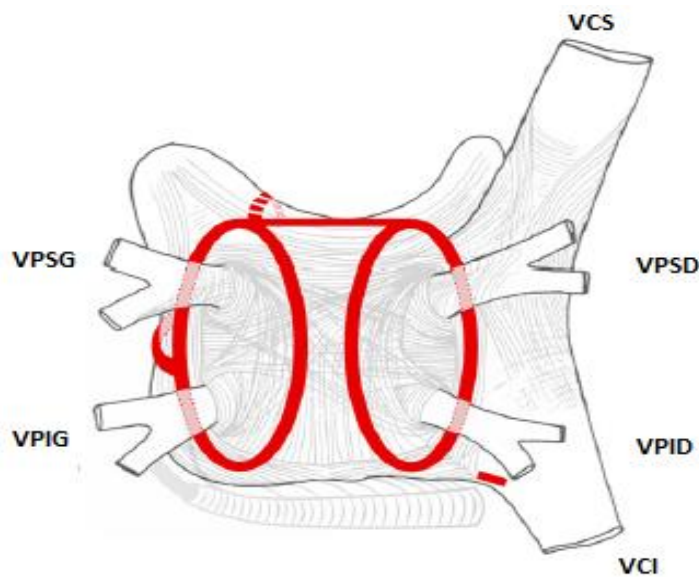


Figure 29. Vue postérieure des deux oreillettes, représentant en rouge les lignes d'ablations endocardiques réalisées par cathéter dans la stratégie de segmentation des oreillettes.

1.6.2. Remodelage électrique et substrat

Il a été démontré dans de multiples études que la FA est un processus auto-inductible : une fois initiée, la FA induit un remodelage électrique caractérisé par un changement du potentiel d'action, de l'expression des canaux ioniques et un raccourcissement des périodes réfractaires atriales, facilitant ainsi le maintien et la récurrence de la FA.^{40,62-65}

L'activité focale atriale répétitive seule n'est pas automatiquement suffisante pour le maintien de la FA. Les gâchettes ont un rôle capital dans le déclenchement de la FA paroxystique focale, tandis que le substrat myocardique (correspondant à des zones de conduction électrique anormale maintenant l'arythmie) est le berceau de la FA persistante ou persistante au long cours.

De ce fait, l'ablation ou la modification du substrat semble être un concept intéressant dans l'ablation de la FA, particulièrement lorsque les épisodes sont prolongés. Différentes stratégies d'identification et d'ablation du substrat ont été décrites.

1.6.2.1. Ablation des zones de fragmentations complexes

Cette approche a été premièrement présentée par Nademanee *et al.*,⁶⁶ et a pour base l'hypothèse que les régions atriales ayant une activité électrique très fragmentée (avec des potentiels polyphasiques et des cycle d'activation très courts ou une activité électrique continue), représenteraient des zones préférentielles de conduction lente pour les petites micro-réentrées changeantes présentes durant la FA. Une zone de conduction lente relative est nécessaire pour l'existence et la persistance d'une réentrée donnée. Il a de ce fait été supposé que les multiples micro-réentrées présentes en FA ne pourraient persister si toutes les zones de conduction lente ont été ablatées. Une autre hypothèse est que les rotors, générateurs de FA, qui sont caractérisés par des potentiels fragmentés, sont ablatés par cette technique.

Les électrogrammes atriaux complexes fragmentés (CFAE, *Complex Fractionated Atrial Electrogram*) sont des EGM avec des potentiels très fragmentés de plus de deux déflexions (chaque déflexion représentant une activation électrique locale, voir section 1.2 sur les

enregistrements uni et bipolaires), ou avec une perturbation continue de la ligne de base, ou ayant une activation prolongée de bas voltage, ou ayant un cycle très court (<120ms). Les CFAEs ont habituellement un faible voltage, entre 0,06 et 0,25mV (Figure 30).⁴⁷

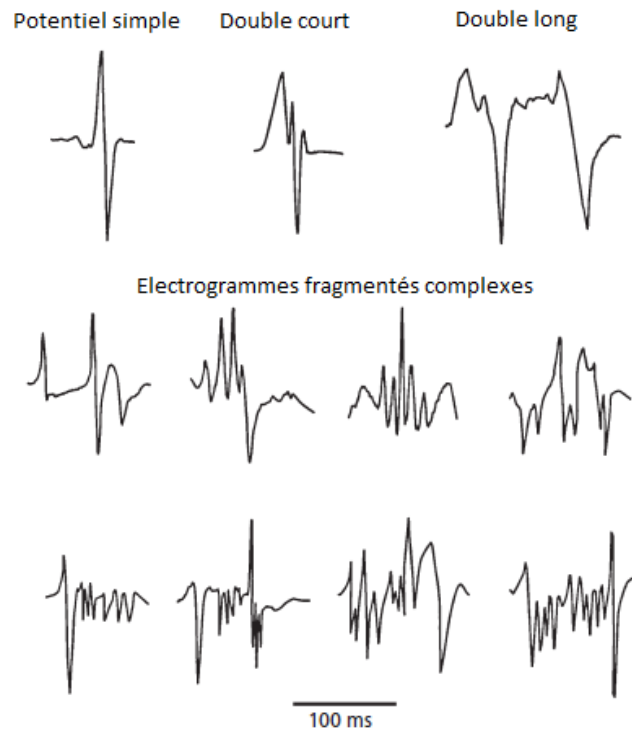


Figure 30. Morphologie de CFAEs enregistrés durant une FA persistante au long cours. Un EGM normal est caractérisé par une déflexion unique et fine. Un « double court » a une déflexion biphasique tandis qu'un « double long » affiche deux déflexions séparées. Les CFAEs peuvent avoir de multiples morphologies avec un nombre variable de déflexions.

Dans leur étude initiale où l'ablation des CFAEs était effectuée sans isolation des veines pulmonaires, Nademanee *et al.* ont rapporté une absence de récurrence de FA 1 an dans 76% des patients.

Cependant, la plus grande étude randomisée à ce jour n'a pas permis de confirmer la supériorité de l'ablation des CFAE ou de la segmentation empirique de l'OG comparées à l'isolation seule des veines pulmonaires sur le taux de récurrence à distance, chez les patients porteurs d'une FA persistante.⁶⁷

1.6.2.2. Ablation des plexi ganglionnaires

L'importance du système nerveux végétatif sur l'initiation et la perpétuation de la FA n'est pas encore complètement élucidée. La propension à la FA chez une même personne est, dans une certaine mesure, dépendante du tonus végétatif. Le stress physique ou émotionnel peut accroître la probabilité de FA. De la même manière, la FA « vagale » peut être vue comme le résultat d'un déséquilibre de la balance entre les influx nerveux cardiaques sympathiques et parasympathiques.^{36,68,69} Dans des études expérimentales, la stimulation parasympathique a été utilisée pour l'induction et le maintien de FA, car elle conduit au raccourcissement de la période réfractaire et du potentiel d'action atrial, et à une augmentation de la dispersion des périodes réfractaires.^{36,69} Il a été démontré que la dénervation des oreillettes par ablation endocardique des plexi ganglionnaires (PG) vagues avait un effet supprimeur sur la survenue de FA.^{55,69}

La localisation des PG est discrètement variable selon les patients. Ils sont habituellement localisés dans des coussinets adipeux situés à l'ostium (face épicaudique) de chacune des veines pulmonaires : PG supérieur gauche, PG inférieur gauche, PG antérieur droit, PG inférieur droit.

L'ablation des PG se déroule en deux étapes : la localisation des PG et le contrôle de l'effet de l'ablation. Premièrement, la localisation des PG est effectuée en manœuvrant le cathéter d'ablation le long de l'endocarde jusqu'à l'endroit présumé du PG, puis une stimulation à haute fréquence (>50Hz) et à haute intensité est effectuée. Si le PG est localisé à proximité du cathéter, l'activation des influx vagues des PG par ce test de stimulation causera une prolongation significative de la conduction AV, provoquant du bloc atrio-ventriculaire ou des intervalles R-R plus longs (>1,5s). Si le test est positif, l'ablation est effectuée puis vérifiée en effectuant le même test de provocation. Si l'ablation a été efficace, plus aucun effet sur la conduction et la fréquence ventriculaire n'est visible.⁶⁹

L'expérience est cependant limitée concernant cette approche, et des études à plus grande échelle sont nécessaires pour clarifier le bénéfice éventuel de l'ablation des PG.

1.6.2.3. Ablation des sources localisées de la FA

Avec l'évolution des technologies des cathéters et des systèmes de cartographie, les sources focales maintenant la FA (comprenant des circuits réentrants localisés appelés rotors ou des impulsions focales)⁷⁰ ont pu être identifiées de différentes manières lors des procédures d'ablation.

Narayan et al.⁷¹ ont effectué une cartographie sans contact des deux oreillettes chez 36 patients en FA avec un cathéter « basket » Constellation™ (Boston Scientific, Figure 31), composé de 64 électrodes unipolaires permettant une cartographie à distance du tissu myocardique, sans nécessiter de contact et permettant d'effectuer une carte d'activation de l'ensemble des oreillettes en FA. Grâce à ce système, les auteurs ont pu documenter 2.1 ± 1.0 sources par patient (Figure 32), qui ont ensuite été ablatées.



Figure 31. Cathéter de cartographie Constellation™, permettant grâce à ses 64 électrodes unipolaires une carte d'activation de la FA sans contact.

En comparaison d'un groupe contrôle chez qui l'isolation seule des veines pulmonaires était effectuée, les patients bénéficiant de l'ablation des sources de la FA présentaient moins de récurrence de FA durant le suivi médian de 273 jours (17.6% vs. 55.1% ; $p < 0.001$). Cependant, cette technique souffre de limitations majeures comme la très faible résolution de la carte

d'activation des oreillettes (64 points par oreillette), une localisation imprécise des zones d'intérêt, et une utilisation limitée en cas d'anatomie anormale.

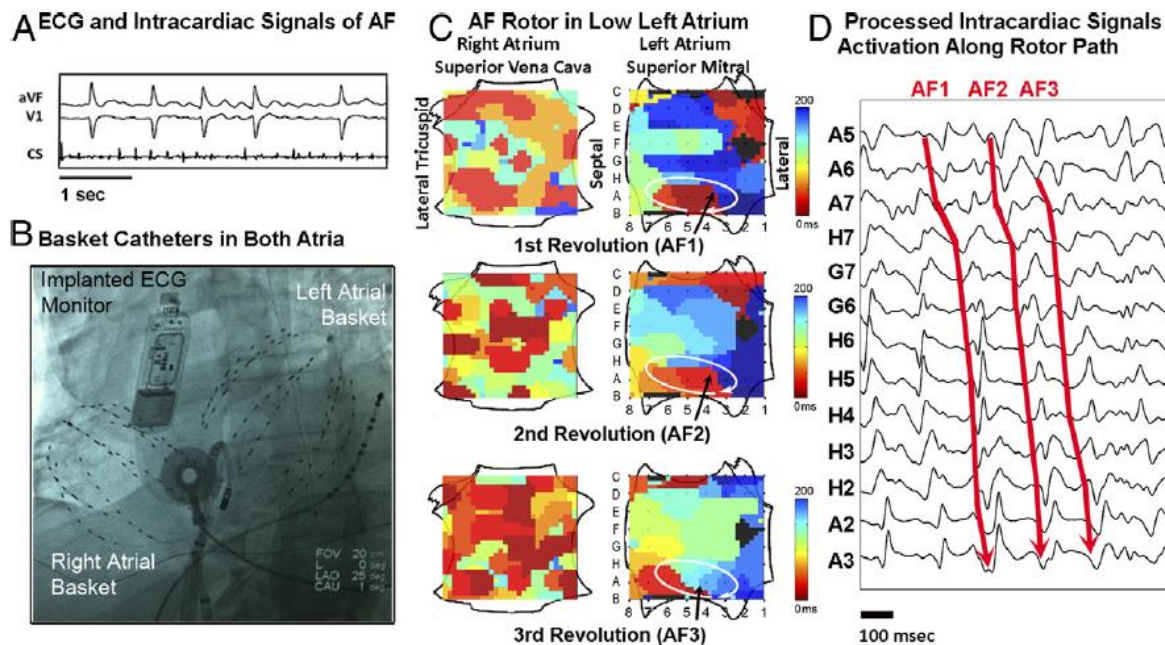


Figure 32. Identification des sources localisées de la FA grâce au cathéter Constellation, chez un patient de 85 ans. **Panel A :** ECG en FA. **Panel B :** fluoroscopie montrant un cathéter Constellation dans chaque oreillette. **Panel C :** Visualisation de 3 cycles de FA dans l'oreillette droite et l'oreillette gauche. La cartographie d'activation a un codage couleur du rouge au bleu en fonction du délai d'activation. On note dans l'oreillette gauche un rotor reproductible sur les 3 cycles, avec une activation circulaire (flèche blanche). **Panel D :** Signaux unipolaires enregistrés par les électrodes au niveau du rotor, démontrant une activation continue sur les 3 cycles de FA. D'après ⁷¹.

L'équipe de Bordeaux a également proposé une approche de cartographie des sources localisées de la FA grâce à une veste contenant 252 électrodes (CardioInsight™, Medtronic, Figure 33) permettant, après couplage avec un scanner cardiaque, d'effectuer une carte d'activation de la FA de manière totalement non invasive (Figure 34).⁷² Ainsi, les cartes d'activation étaient obtenues avant même la procédure d'ablation, et l'utilisation d'un simple cathéter d'ablation était habituellement suffisante pour reconstruire la carte

électroanatomique de l'OG (permettant une fusion avec la carte d'activation préalablement obtenue), et pour effectuer les tirs de radiofréquence sur les zones documentées.



Figure 33. *Veste ECG CardioInsight™ contenant 252 électrodes permettant une cartographie non invasive de la FA après couplage avec un scanner cardiaque.*

Dans l'étude monocentrique effectuée par l'équipe de Michel Haissaguerre sur 103 patients,⁷³ une médiane de 4 sources localisées a été retrouvée par patient. Ces sources étaient majoritairement des rotors (80.5% rotors et 19.5% impulsions focales), non soutenues avec une médiane de 2.6 rotations, mais revenaient de manière reproductible sur les mêmes zones. Après ablation de ces zones de sources localisées, 85% des patients ne présentaient pas de récurrence de FA à 1 an, mais ces résultats n'étaient pas différents du groupe contrôle ayant bénéficié de l'isolation des veines pulmonaires associée quand la FA se maintenait à l'ablation des CFAE et aux ablations linéaires (ablation « étape-par-étape »). Une étude multicentrique a par la suite retrouvé des résultats globalement favorables (76.8% des patients n'ayant pas de récurrence de FA à 1 an), mais aucun groupe contrôle n'a été utilisé.⁷⁴

Les limitations de cette technique de détection des sources localisées sont la nécessité de matériel supplémentaire coûteux, la réalisation d'un scanner cardiaque systématique avant

ablation, la faible résolution spatiale (252 points pour l'ensemble des deux oreillettes, chaque électrode de la veste permettant l'enregistrement de l'activation d'un point atrial spécifique) ce qui peut limiter l'interprétabilité notamment en cas de sources très localisées ou ayant des signaux de basse amplitude, la représentation de l'activité électrique épicaudique atriale (alors que l'ablation se fait en endocardique), et enfin l'impossibilité d'effectuer une nouvelle carte après ablation durant la même procédure, cette technique nécessitant l'analyse en amont des signaux et le port de la veste n'étant pas techniquement possible lors de l'intervention.

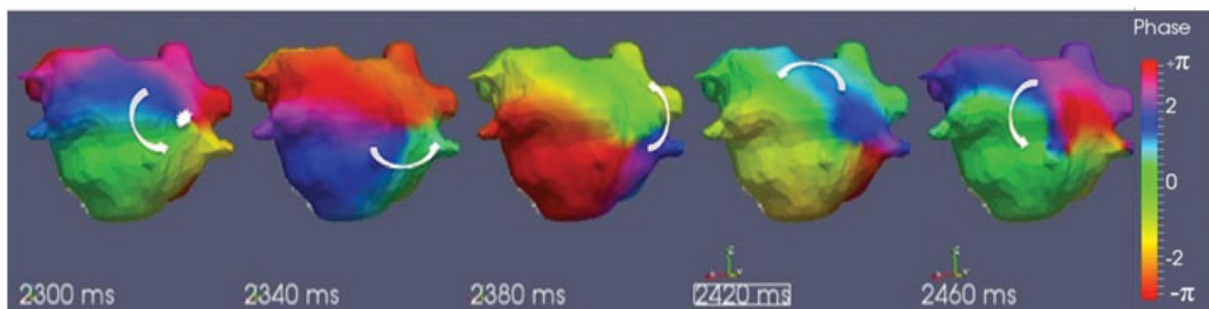


Figure 34. Carte d'activation en FA (code couleur du rouge au violet) grâce à la veste *CardioInsight* et au scanner cardiaque, retrouvant un rotor au niveau de la paroi postérieure de l'oreillette gauche (flèche blanche). Différents moments du cycle sont montrés. D'après ⁷².

Finalement, Seitz et al. ont démontré la faisabilité d'une cartographie séquentielle de contact de l'oreillette pour localiser les zones d'activation en FA démontrant une dispersion spatio-temporelle (STD)^{75,76}, qui serait le marqueur des zones d'ancrage des rotors. Cette technique a l'avantage de n'utiliser que le matériel usuel lors de ces procédures d'ablation (cartographie en utilisant le cathéter multipolaire *Pentaray™*, Biosense Webster, Figure 35).



Figure 35. Cathéter *Pentaray* (Biosense Webster), utilisé communément lors de l'ablation par radiofréquence de FA persistante avec le système *CARTO*, et permettant l'identification des zones de STD.

L'identification des zones de STD se fait habituellement de manière visuelle, et est définie par des groupements d'EGM fragmentés ou non, démontrant une dispersion de l'activation électrique entre au moins 3 dipôles adjacents, de sorte que l'activation de ces dipôles couvre >70% du cycle de la FA (Figure 36). Il a été démontré sur des simulations que ces zones de STD correspondaient généralement aux centres des rotors (Figure 37).

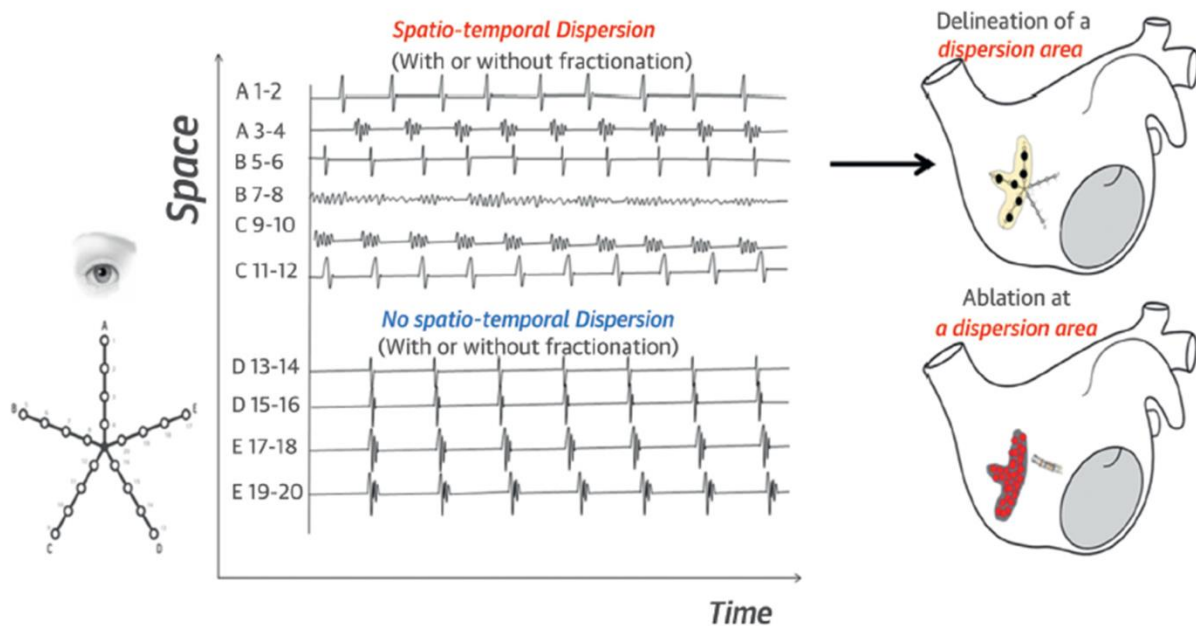


Figure 36. Distinction des zones de STD sur les enregistrements du cathéter Pentaray. Les tracés du haut montrent une dispersion du temps inter-électrode couvrant la majorité du cycle de la FA. Les points correspondants à ces enregistrements sont notés sur la carte électroanatomique et seront ablatés par la suite.

Il a ainsi été démontré que l'ablation ciblée de toutes les zones de STD permettait un arrêt de la FA per-procédurale dans la grande majorité des cas, et permettait l'absence de récurrence d'arythmie chez 85% des patients après 1.4 ± 0.5 procédures par patient, versus 59% après 1.5 ± 0.5 procédures ($p < 0.001$) dans le groupe contrôle impliquant l'isolation des veines pulmonaires puis l'ablation étape-par-étape.⁷⁶

Les limitations de cette technique sont le temps de cartographie relativement important en raison du mapping séquentiel de chaque zone atriale, l'absence de visualisation globale de l'activation de l'oreillette, le caractère binaire de la détection des zones de STD, et

l'expérience requise par l'opérateur pour détecter visuellement les zones d'intérêt. Depuis peu cependant, il existe un système commercialisé qui permet de détecter automatiquement les zones de STD grâce à l'intelligence artificielle (système Volta).⁷⁷

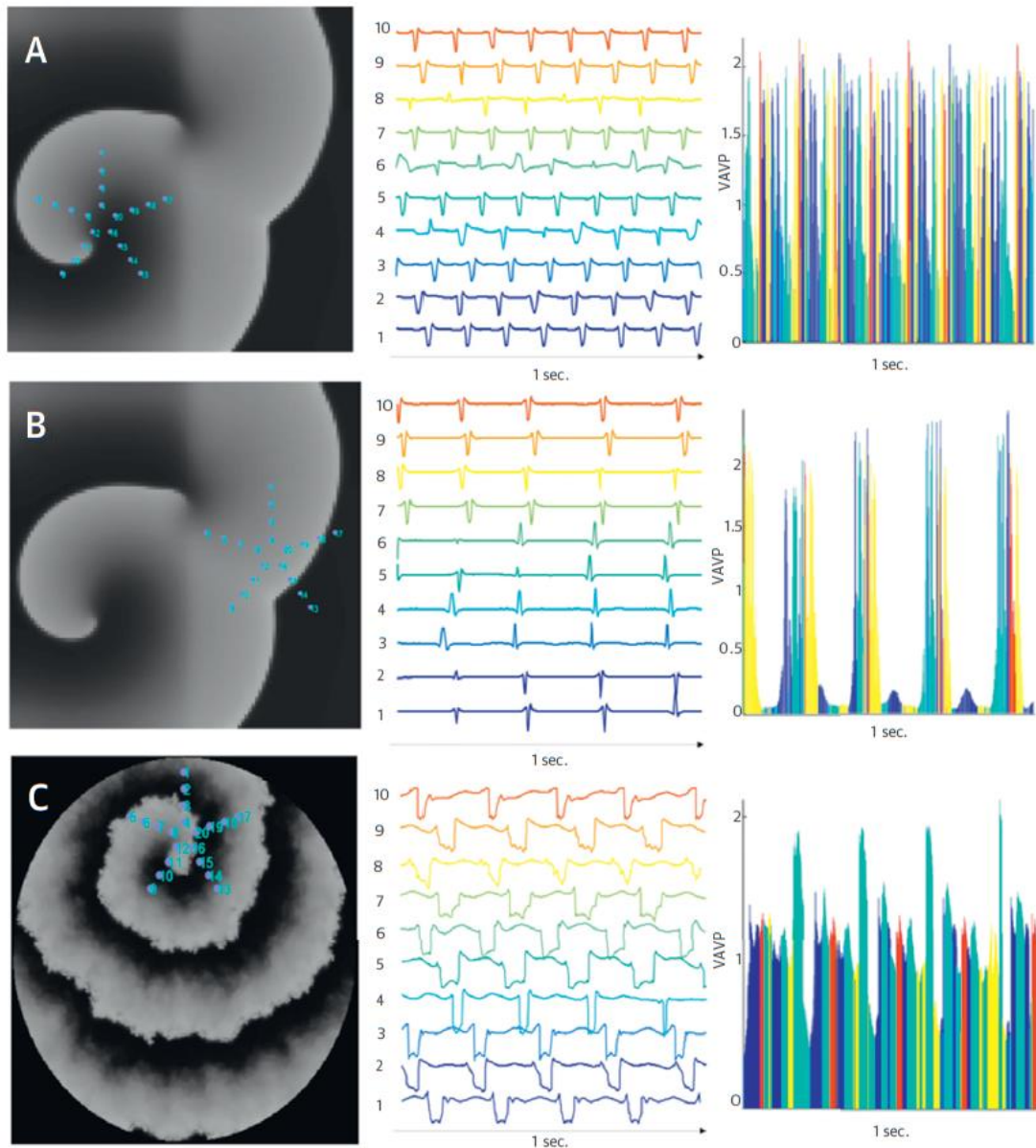


Figure 37. Modélisation des enregistrements du Pentaray positionné en **A** au centre d'un rotor sur un tissu homogène, en **B** en périphérie d'un rotor sur un tissu homogène, et en **C** au centre d'un rotor sur un tissu présentant une fibrose interstitielle. Les enregistrements simulés sont affichés au centre, avec une STD lorsque le Pentaray est au centre du rotor. Les voltages en fonction du temps sur chaque dérivation sont affichés sous forme d'histogrammes à droite : à chaque instant on représente la valeur absolue maximale parmi les dix voies bipolaires du Pentaray.

1.7. Intérêt potentiel de l'Average Complex Interval

Dans la stratégie d'ablation individualisée des zones de fragmentations, une limitation majeure reconnue est le manque de spécificité des zones déterminées comme CFAE, car la distribution des électrogrammes fragmentés est variable et dépend de la direction et de la fréquence d'activation du myocarde.^{78,79} **Ainsi, il est difficile de déterminer les zones de CFAE « actives », c'est-à-dire participant au maintien de la FA, des zones de CFAE « passives », c'est-à-dire des fragmentations fonctionnelles localisées ne représentant pas de zone de substrat et ne participant pas au maintien de la FA.**

Plusieurs études précédentes se sont focalisées sur les caractéristiques des CFAE qui pourraient prédire une réponse favorable à l'ablation, et ont souligné le pourcentage d'activité électrique continue et le gradient d'activation (c'est-à-dire le décalage temporel) entre deux électrodes comme étant prédictifs de zones de CFAE actifs.⁷⁹⁻⁸¹ Ainsi, la stratégie d'ablation des zones de STD, définies par la présence d'un gradient d'activation représentant >70% du cycle de la FA sur 3 électrodes contiguës, a été développée et a démontré des résultats préliminaires intéressants (voir section précédente).⁷⁶

Cependant, malgré les améliorations de la connaissance sur le substrat de la FA, la détermination des zones actives reste imparfaite,⁸² et la détection de zones de STD reste binaire et non hiérarchisée par une mesure objective. Ainsi, de nouveaux outils de traitement du signal sont nécessaires pour aider le rythmologue à cibler plus sélectivement les zones les plus appropriées lors de la procédure d'ablation de la FA persistante.

L'intervalle complexe moyen (*Average Complex Interval*, ACI) est une fonctionnalité incluse dans le système CARTO, permettant une mesure automatisée de l'intervalle moyen entre les différentes déflexions de l'EGM bipolaire pour chaque point atrial enregistré. Il reflète le degré de complexité du signal local atrial, et est corrélé à la longueur d'onde locale de la FA. Pour enregistrer une déflexion (pic positif ou pic négatif de l'EGM bipolaire), le signal doit satisfaire des critères réglables de seuil minimal d'amplitude absolue (réglé au-dessus du niveau de bruit électrique de la salle d'électrophysiologie, habituellement à 0.05mV), de

seuil maximal d'amplitude absolue, de durée minimale entre deux pics consécutifs (habituellement réglée à 50ms ce qui correspond à la période réfractaire atriale), et de durée maximale entre deux pics consécutifs (Figure 38 et Figure 39).

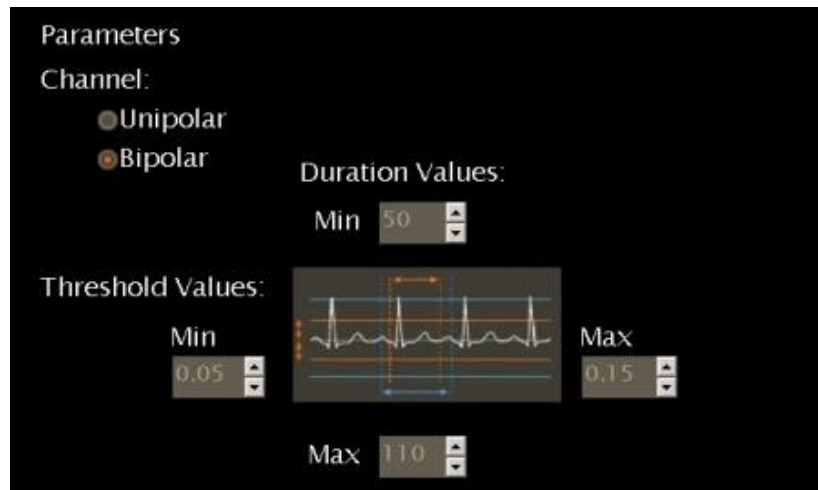


Figure 38. Paramètres de réglage d'enregistrement des signaux pour calcul de l'ACI sur le système CARTO.

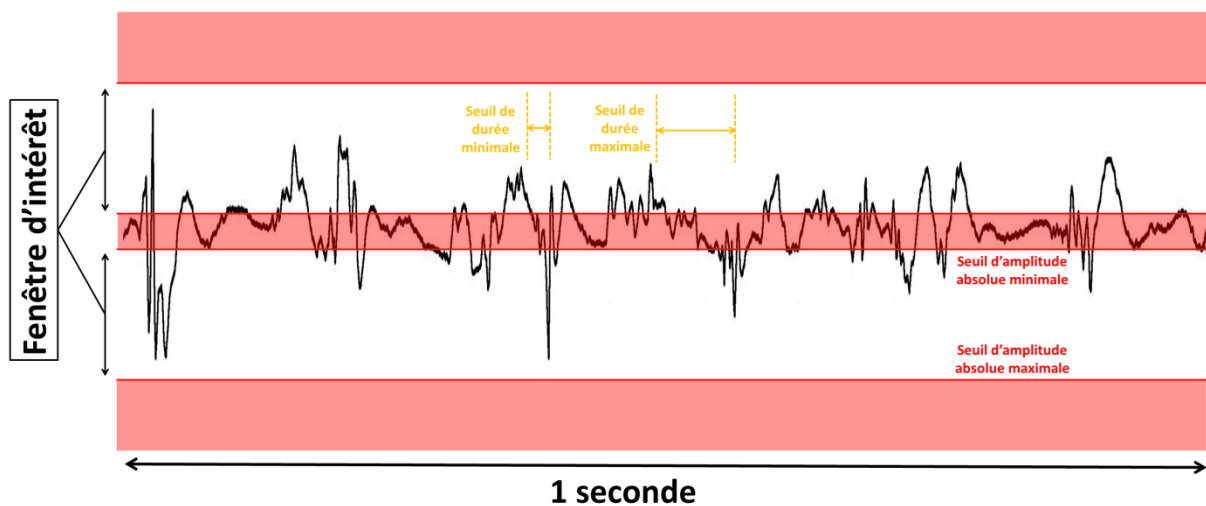


Figure 39. Tracé bipolaire endocardique enregistré en FA. Les signaux considérés pour calcul de l'ACI seront les pics situés dans la fenêtre d'intérêt entre le seuil minimal et le seuil maximal d'amplitude absolue, et satisfaisant les critères de durée minimale et maximale entre deux pics. La durée du tracé montré est raccourcie à 1 seconde, pour faciliter la visualisation.

Ainsi filtré, chaque pic positif ou négatif de l'EGM bipolaire est enregistré sur des acquisitions séquentielles de 2.5 secondes, et l'intervalle moyen entre chaque pic définira l'ACI. La cartographie de l'ACI peut ensuite être affichée sur l'anatomie de l'OG, permettant de localiser les zones ayant l'ACI le plus court, et donc, l'activité locale atriale la plus rapide (Figure 40). Afin de faciliter la visualisation des zones d'ACI courts, il est possible de modifier le code couleur de la carte en modifiant les critères d'affichage (Figure 41).

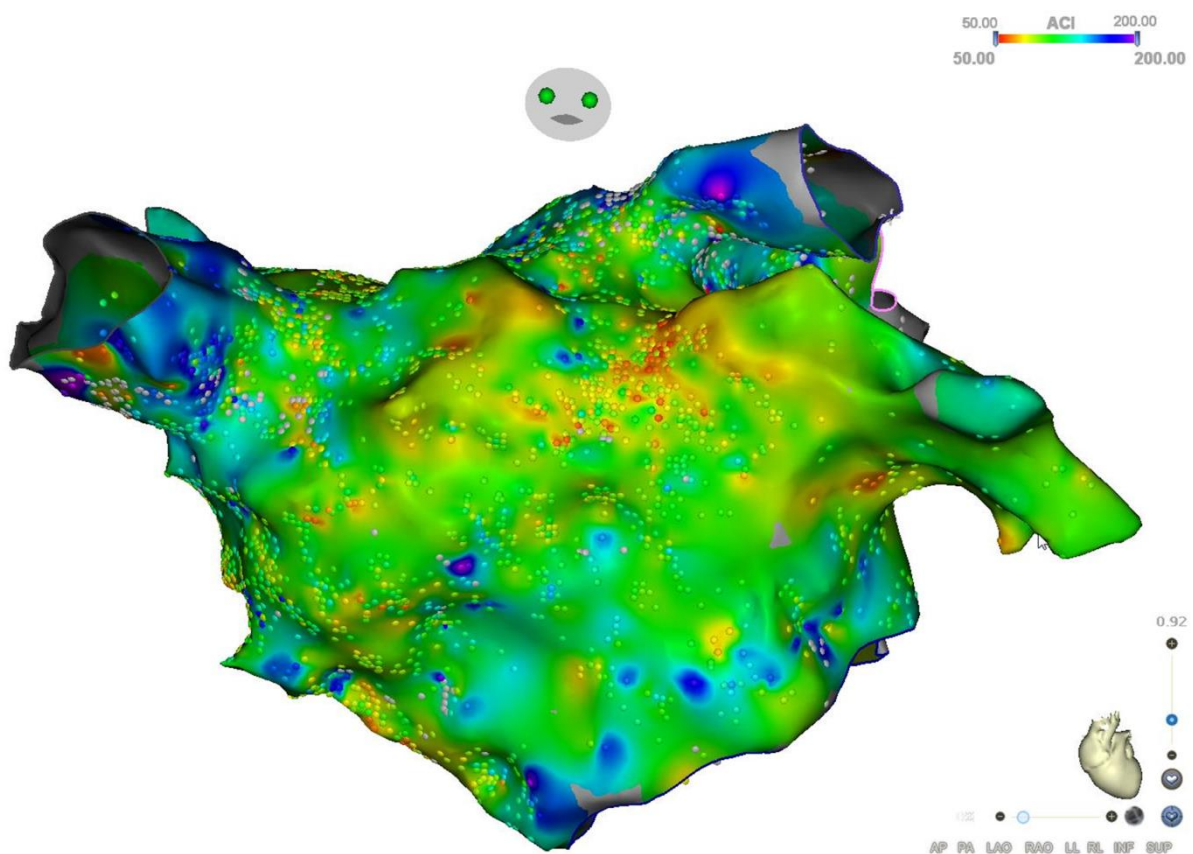


Figure 40. Cartographie de l'ACI de plus de 4000 points sur l'oreillette gauche en vue antéro-postérieure, codifiée avec un code couleur allant du rouge (ACI le plus court, à 50ms) au violet (ACI le plus long, \geq à 200ms). La carte non ajustée est ici montrée, avec une zone d'ACI court devinée à la racine de l'auricule gauche.

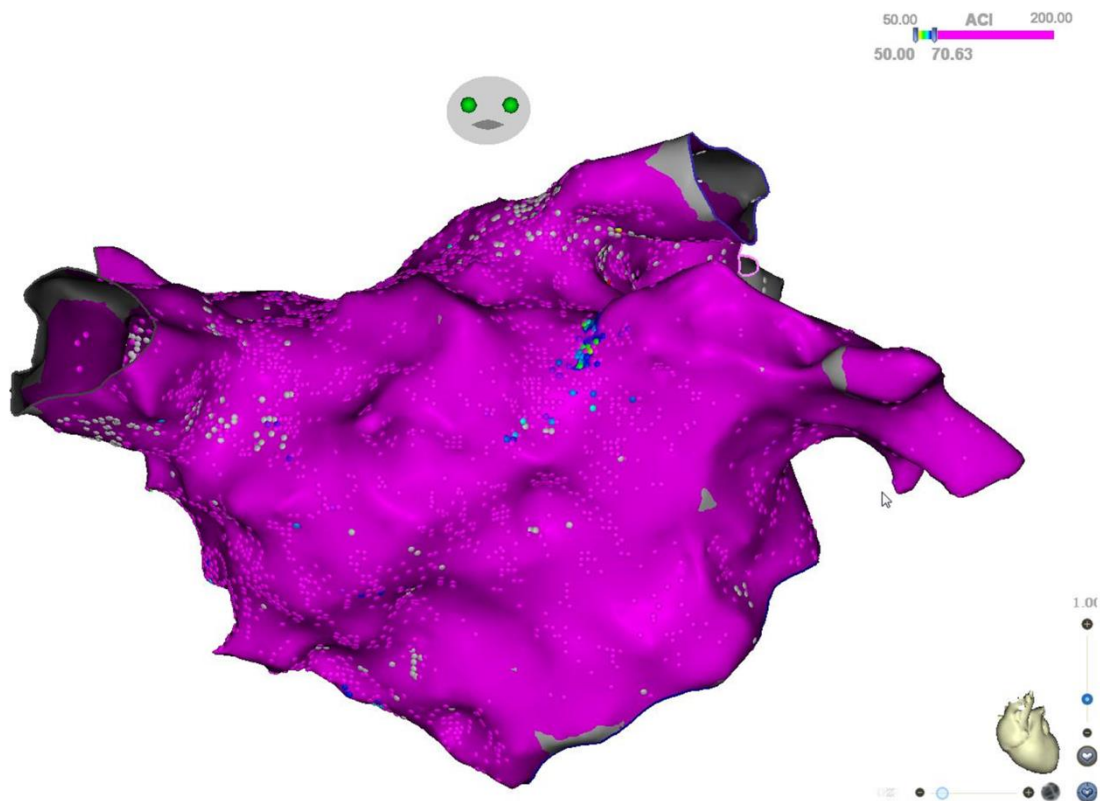


Figure 41. Même cartographie que sur la Figure 40, mais avec modification du code couleur permettant d'afficher à présent toutes les zones d'ACI ≥ 70 ms en violet. La zone d'ACI le plus court à la base de l'auricule gauche ressort à présent très clairement.

Grâce aux cartes électroanatomiques de très haute densité contemporaines, la valeur continue de l'ACI pourrait aider le rythmologue à mieux identifier les zones les plus appropriées à ablater, en sus de la détection binaire de présence de STD, car les EGM les plus complexes et donc ayant l'ACI le plus court semblent être situées au niveau des zones présentant les fréquences dominantes locales maximales, dont on sait qu'elles perpétuent la FA.⁸³

1.8. Paramètres de complexité de la fibrillation atriale usuels : intérêts et limitations pratiques

Différents paramètres de complexité de la FA, dérivés de l'ECG de surface et donc déterminés de manière non invasive, ont été étudiés pour prédire la terminaison de la FA et le maintien en rythme sinusal après ablation par radiofréquence ou cardioversion électrique.

Parmi eux, l'amplitude de l'onde fibrillaire (*Fibrillatory Wave Amplitude, FWA*) consiste, sur une ou plusieurs dérivations de l'ECG, à établir une mesure moyennée de l'amplitude entre chaque pic maximal et minimal de l'onde fibrillaire généralement après suppression de l'activité ventriculaire (segment QRST) par techniques d'analyse de signal (Figure 42).

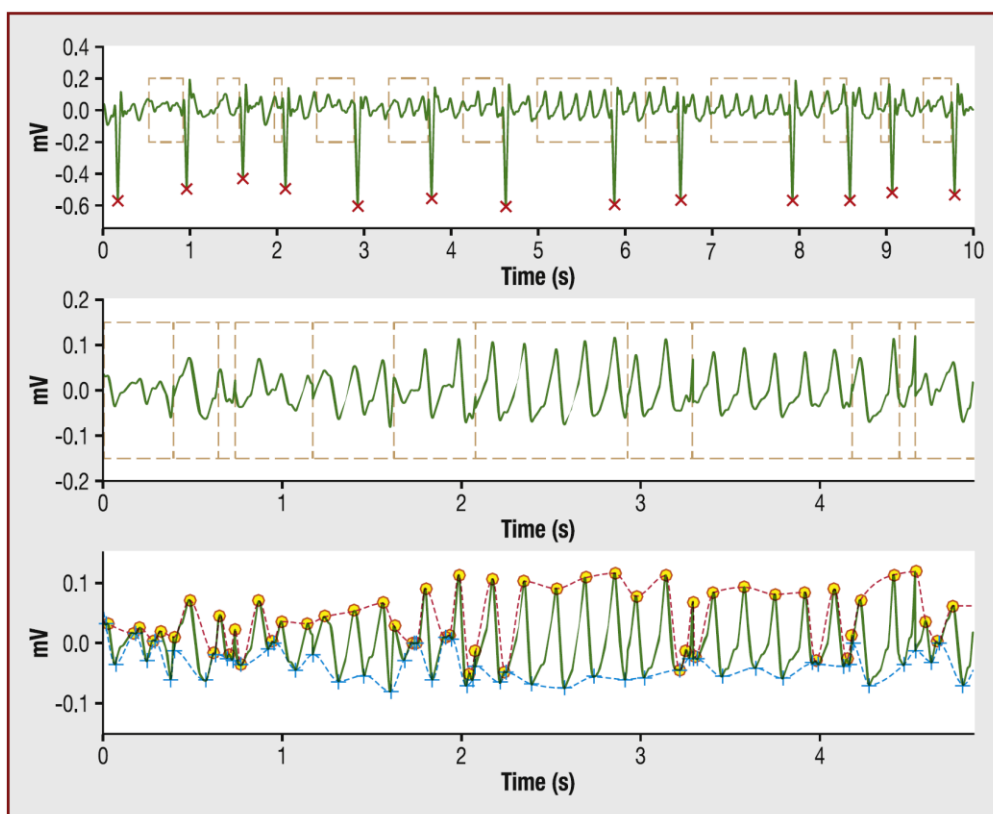


Figure 42. Algorithme pour mesure de la FWA. En haut : ECG en FA, avec segmentation des espaces TQ (encadrés) après détection des ondes R (croix rouges). Au milieu : les segments TQ sont centrés sur la moyenne et concaténés. En bas : enveloppes supérieure et inférieure des maxima locaux (cercles rouges) et minima locaux (croix bleues). La différence entre ces enveloppes donne une estimation de la valeur instantanée de la FWA. D'après⁸⁴.

Plusieurs études précédentes ont retrouvé que les patients ayant une amplitude basse de la FWA présentaient plus souvent des échecs d'ablation.⁸⁴⁻⁸⁷ Il est donc supposé que plus l'amplitude de la FWA baisse, moins la FA est organisée et plus elle présente un degré de complexité important.

Cependant, la FWA sur l'ECG de surface est dépendante de la magnitude du voltage atrial sous-jacent, lui-même déterminé par deux facteurs : 1) la quantité de tissu atrial sain restant, et 2) le nombre de vaguelettes et d'impulsions focales pendant la FA, qui peuvent moduler le voltage par annulation d'activations entrant en collision.⁸⁸ Le degré de participation de ces deux facteurs est inconnu, et en conséquence, il n'est pas clair si la FWA peut réellement refléter la complexité de la FA ou si elle serait simplement un marqueur de fibrose atriale.

L'étude de la fréquence dominante (*Dominant Frequency, DF*) de la FA sur l'ECG décrit, sur une ou plusieurs dérivations, la fréquence atriale ayant la puissance maximale et est calculée classiquement en estimant la densité spectrale de puissance par la méthode de Welch (périodogramme modifié moyenné) et basée sur la transformée de Fourier (Figure 43).⁸⁹ Le signal ECG est traité par suppression de l'activité ventriculaire qui va bruite le spectre, mais non par concaténation des segments TQ car cela entrainerait une discontinuité néfaste à l'analyse spectrale.

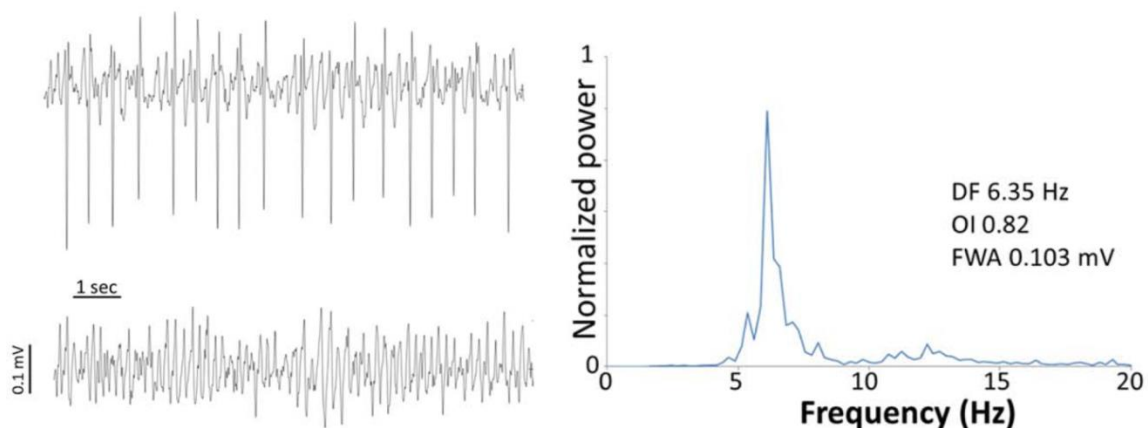


Figure 43. Calcul de la fréquence dominante sur V1 par méthode de Welch. Le signal ECG (en haut à gauche) est traité pour suppression de l'activité ventriculaire sur les segments QT (en bas à gauche). Le spectre de fréquence est affiché à droite, avec une fréquence dominante correspondant au pic mesurée à 6.35 Hz. D'après ⁸⁶.

La DF de la FA se situe typiquement entre 3 et 9 Hz. Différentes études ont démontré le lien entre la DF et la complexité de la FA, avec une conversion spontanée en rythme sinusal plus fréquente en cas de DF basse, et un meilleur pronostic post-ablation de FA.⁹⁰⁻⁹³ De plus, la DF de la FA diminue graduellement au cours de l'ablation par radiofréquence, au fur et à mesure que la complexité de la FA diminue.^{86,94,95}

Plus récemment, des techniques de séparation des sources ont été utilisées pour identifier et caractériser le signal électrique atrial, rendues possibles du fait du caractère indépendant de l'activité électrique atriale et ventriculaire, et du caractère non-Gaussien de la distribution de ces activités.⁹⁶ Un des avantages de la séparation des sources est d'obtenir un signal atrial unifié intégrant les informations de toutes les dérivations de l'ECG simultanément, permettant notamment de calculer la DF atriale. Ces techniques ont un intérêt potentiel lorsqu'il est nécessaire d'établir la complexité globale de la FA, à la différence du calcul de la densité spectrale de puissance dérivation par dérivation qui ne mesure la DF de la FA qu'au niveau des zones atriales représentées par la dérivation de l'ECG considérée. La technique de séparation des sources et d'estimation spectrale sera utilisée plus loin dans ce travail, et plus de détails seront donnés dans la section 2.7.

Nous mentionnerons également comme paramètres de complexité de la FA l'index d'organisation spectrale, l'entropie spectrale, la concentration spectrale, ou encore la variabilité spatio-temporelle qui ont tous été utilisés pour décrire la complexité de la FA.^{86,91,97,98}

Ces paramètres d'analyse de la complexité de la FA comportent cependant plusieurs limitations pratiques qui restreignent leur utilisation.

Premièrement, tous ces paramètres ont démontré une valeur pronostique dans l'évolution de la FA après cardioversion ou ablation ; cependant, il n'existe pas de valeur de seuil fiable qui permettrait d'assurer le succès ou l'échec du traitement de l'arythmie chez un patient donné. De plus, ils n'ont jamais été étudiés dans l'objectif de permettre une meilleure localisation des cibles potentielles lors de la procédure d'ablation.

Deuxièmement, leur calcul nécessite les outils et les connaissances appropriées en analyse de signal, que n'ont habituellement pas les praticiens rythmologues effectuant le suivi des

patients et pratiquant les ablations. Ainsi, ces paramètres ne sont généralement pas utilisés en routine dans le cadre du traitement de la FA.

1.9. Objectifs de notre étude

L'objectif général de ce travail est d'approfondir l'analyse des paramètres de signal utilisés pour caractériser la complexité de la FA, en évaluant leur évolution au cours de la thérapie d'ablation afin de :

1. Déterminer leur capacité à guider le geste thérapeutique.
2. Eclaircir leur interprétation électrophysiologique.

Plus précisément, les objectifs spécifiques de ce travail sont les suivants :

1. Déterminer la participation respective de la complexité de la FA et de la quantité de myocarde atrial viable dans la constitution de la FWA, en analysant l'évolution de la FWA au cours de l'ablation par radiofréquence de la FA persistante.
2. Utiliser l'évolution de la DF de la FA au cours de l'ablation de FA persistante pour établir les zones actives (participant au maintien de la FA) ou neutres (sans lien avec le maintien de la FA).
3. Evaluer l'intérêt de l'ACI endocardique comme paramètre de complexité locale directement accessible au rythmologue pour aider à mieux cibler les zones les plus appropriées lors de l'ablation de FA persistante par radiofréquence.

1.10. Contexte de la thèse

Ce travail a été mené dans le cadre d'une collaboration de longue date entre le service de cardiologie du CHU de Nice et le laboratoire I3S autour du signal biomédical.

La mention « santé numérique » de cette thèse a pour objectif l'interaction entre les cliniciens et les experts du traitement des signaux. Cette collaboration a favorisé une approche multidisciplinaire et complémentaire, combinant l'expertise médicale avec les avancées de techniques d'analyse de signal pour améliorer la prise en charge des patients présentant une FA.

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

2.1. Population étudiée

Nous avons inclus des patients consécutifs chez qui une première ablation par radiofréquence de FA persistante ou persistante au long cours réfractaire au traitement antiarythmique était pratiquée dans le service de cardiologie de l'hôpital Pasteur, CHU de Nice. Tous les patients ont donné leur accord écrit pour la procédure d'ablation.

L'inclusion des patients a été faite de manière rétrospective, en sélectionnant tous les patients ayant bénéficié de l'ablation avec le système CARTO (Biosense Webster Inc., Irvine, CA, États-Unis) effectuée entre 2016 et 2020, avec une cartographie électroanatomique de l'OG effectuée avec le cathéter Pentaray (Biosense Webster Inc.), une localisation des zones atriales de substrat, et une ablation séquentielle de ces zones (voir chapitre suivant pour les détails).

L'ensemble des données du système CARTO, de la baie d'électrophysiologie, ainsi qu'un suivi clinique > 12 mois devait être disponible. Les données enregistrées sur le CARTO devaient être complètes avec enregistrement de tous les points de la cartographie et des points d'ablation.

Les patients ne devaient pas avoir bénéficié précédemment de procédure d'ablation dans l'OG.

2.2. Carte électroanatomique et procédure d'ablation

Les procédures d'ablation ont été réalisées sous anesthésie générale, au bloc d'électrophysiologie cardiaque. Après sédation, une échographie trans-œsophagienne était réalisée avec un échographe Cx50 (Philips, Amsterdam, Pays-Bas) pour vérifier l'absence de thrombus dans l'auricule gauche.

Une triple ponction veineuse fémorale droite échoguidée était effectuée avec montée d'une sonde décapolaire dans le sinus coronaire, puis une simple ou double ponction transseptale était réalisée au niveau de la fosse ovale, visualisée par guidage échographie trans-œsophagien. Dès la réalisation de l'abord transseptal, un bolus d'héparine non fractionnée a été administré avec titration au décours pour maintenir un temps de coagulation activé (*activated clotting time* ; ACT) > 300 secondes tout au long de l'intervention. Les procédures étaient réalisées sans interruption des anti-vitamines K avec un INR (*International Normalized Ratio*) < 3, et les nouveaux anticoagulants oraux étaient interrompus le jour précédant l'ablation.

Une carte électroanatomique de haute densité (> 1000 points) de la totalité de l'OG était réalisée avec le système CARTO V6 ou V7, en utilisant le cathéter Pentaray introduit dans l'OG par le transseptal dans une gaine non défectable 8,5 French (Fast-Cath SLO ; Abbott, Minnetonka, MN, États-Unis). Le cathéter d'ablation Thermocool SmartTouch SF (Biosense Webster Inc.) était également inséré dans le transseptal à travers une autre gaine SLO. Une carte détaillée de l'activation électrique de l'OG (et dans certains cas, de l'oreillette droite également) était réalisée, avec annotation visuelle des zones de STD ⁷⁶ (définis par des groupements d'électrogrammes, fragmentés ou non, qui démontrent une dispersion spatiale et temporelle inter-électrode sur un minimum de 3 dipôles adjacents, de telle manière que l'activation s'étende sur plus de 70% du cycle de la FA) et des zones de CFAE continus (>70% de l'enregistrement).⁶⁶ A l'état basal, la longueur de cycle de la FA a été mesurée dans l'auricule gauche en moyennant 10 cycles.

Une carte de voltage de l'OG en FA a été réalisée à l'état basal. Un seuil bipolaire de 0.25mV a été utilisé pour définir un myocarde atrial pathologique, car les zones ainsi définies ont démontré leur bonne corrélation avec les zones pathologiques identifiées par un voltage < 0.5mV en rythme sinusal.⁹⁹

L'étendue des zones endocardiques atriales ayant un bas voltage (*Low-Voltage Areas, LVA*) a ensuite été mesurée puis 4 catégories ont été distinguées : LVA-I (< 10% de surface de l'OG bas voltage comparée à la surface totale de l'OG), LVA-II (10-20%), LVA-III (20-30%), et LVA-IV (> 30%). Ces valeurs ont été choisies en suivant la classification UTAH effectuée en IRM.¹⁰⁰

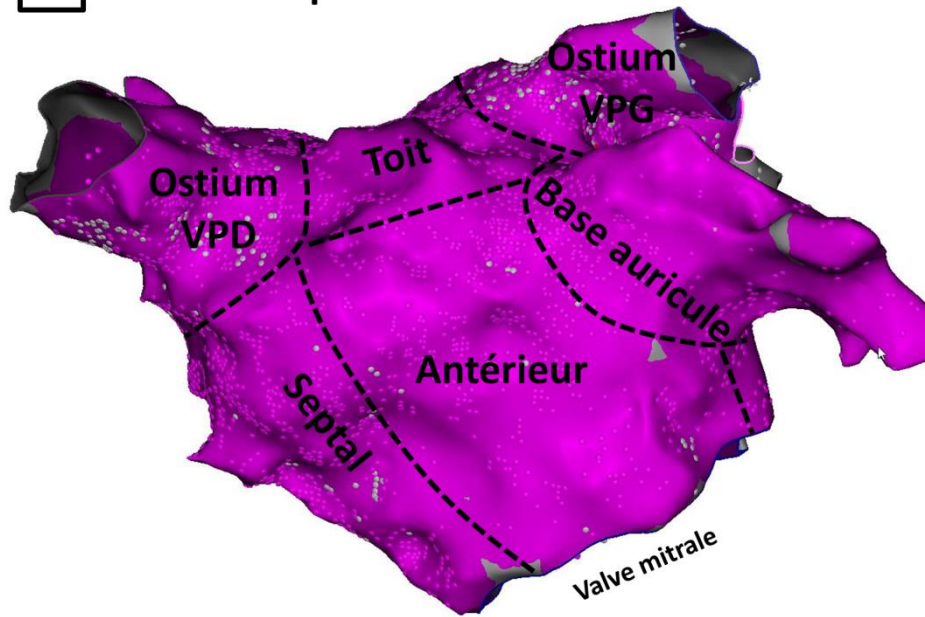
Le volume (ml) et la surface de l'OG (cm²) ont été mesurés sur la carte électroanatomique de haute densité du système CARTO, après avoir exclu la portion interne des veines pulmonaires et la valve mitrale. La surface de myocarde atrial sain a été déterminée par soustraction de la surface de LVA à la surface totale.

Les ablations ont été effectuées en point par point avec traitement étape par étape. Les objectifs étaient une déconnexion circonférentielle des veines pulmonaires, ablation des zones de STD et CFAE, et bloc sur les lignes (si effectuées). Les lignes du toit, et antérieure ou latérale mitrale ont été effectuées en cas de substrat atrial sur la zone (présence de STD ou CFAE).

L'ordre des zones atriales traitées pouvait varier, et l'ablation pouvait être initiée par l'isolation des veines pulmonaires, ou par l'ablation du substrat atrial gauche. Chaque zone devait être traitée dans un ordre strictement séquentiel, de manière à pouvoir évaluer l'effet de l'ablation de chaque zone sur les paramètres de complexité de la FA. Les zones de l'OG ont été définies comme suit : ostium des veines gauches, ostium des veines droites, toit, antérieur, septal, plancher, isthme latéral, et base de l'auricule (Figure 44).

La radiofréquence irriguée était réalisée en haute puissance et durée courte en utilisant une puissance de 50W et en ciblant un ablation index à 350 AU (*Arbitrary Units*) sur la paroi postérieure de l'OG, et à 420 AU sur les autres localisations. Si des ablations étaient réalisées dans le sinus coronaire, la puissance de radiofréquence était limitée à 25-30W.

A Vue antéro-postérieure



B Vue postéro-antérieure

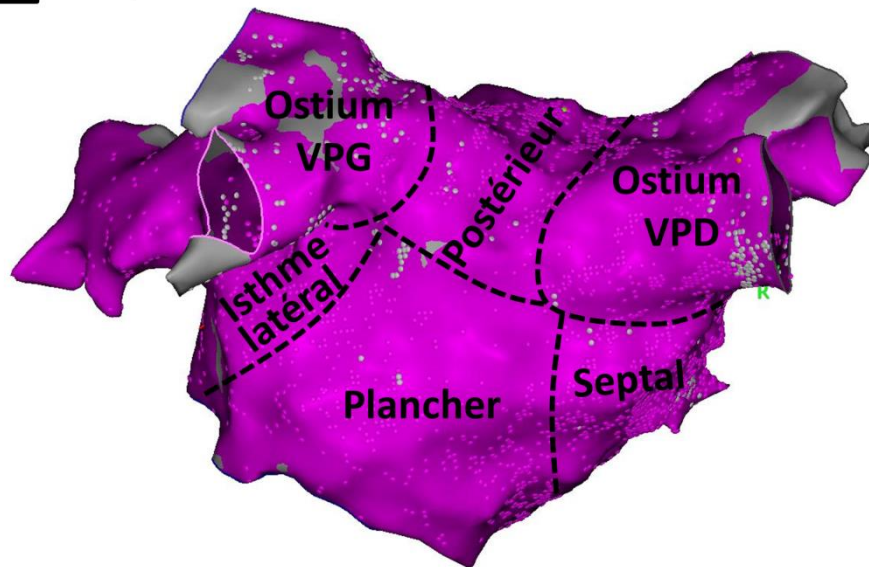


Figure 44. Visualisation des différentes zones atriales définies dans ce travail. Vue antéro-postérieure (Panel A) et postéro-antérieure (Panel B) de l'oreillette gauche reconstruite par le système CARTO. VPD = veines pulmonaires droite ; VPG = veines pulmonaires gauches.

L'arrêt de la FA durant l'ablation était défini par un retour en rythme sinusal ou une organisation en une tachycardie atriale stable. Cependant, ce n'était pas un objectif procédural, et les opérateurs arrêtaient la procédure après isolation des veines pulmonaires, ablation complète des zones annotées de STD et CFAE, et si approprié, bloc sur les lignes.

Dans les cas d'organisation en tachycardie atriale stable, celle-ci était également traitée et l'isthme critique ou l'origine focale était spécifiquement ciblée jusqu'à obtention d'un rythme sinusal stable. Dans les cas où la FA ou la tachycardie atriale organisée n'était pas arrêtée à la fin de la procédure, une cardioversion électrique était réalisée (choc biphasique à 200J, répété jusqu'à 3 fois).

2.3. Mesure de l'Average Complex Interval

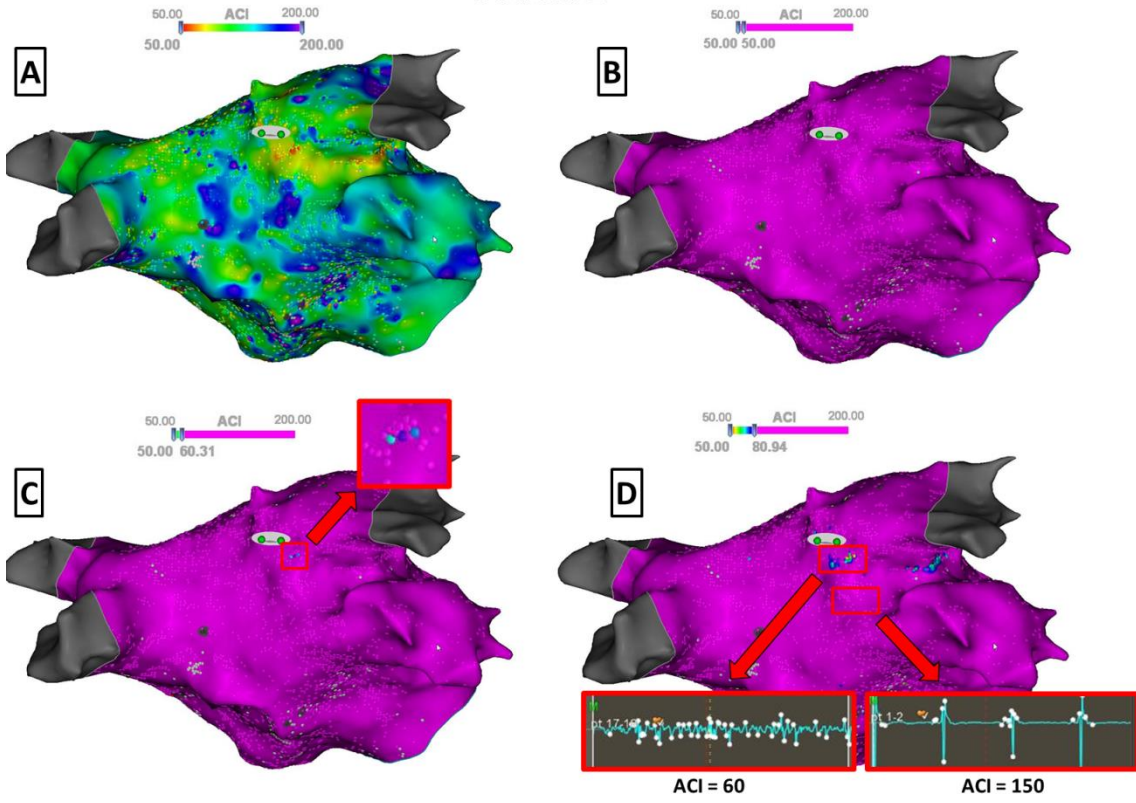
Les opérateurs étaient aveugles aux mesures de l'ACI qui étaient effectuées après la procédure. L'ACI est une fonctionnalité incluse dans le système CARTO, qui mesure l'intervalle moyen entre les déflexions successives de l'EGM étiquetées automatiquement par le système, sur une période de 2,5 secondes. Sa valeur est exprimée en ms. Les détails de la mesure de l'ACI ont été donnés dans le chapitre d'introduction de cette thèse.

Afin d'être comptées par le logiciel, une déflexion doit remplir un critère d'amplitude et un critère d'intervalle, qui peuvent être modifiés par l'utilisateur. Dans ce travail, la fenêtre d'intérêt de l'amplitude a été réglée entre 0.05mV (niveau de bruit) et 2mV (pour éviter le décompte de l'EGM ventriculaire *far field* aux sites proche de l'anneau mitral), l'intervalle minimal entre deux déflexions était de 50 ms (période réfractaire atriale), et l'intervalle maximal était de 200 ms.

Ensuite, la carte d'ACI était affichée grâce à un code couleur représentant les différentes valeurs de l'ACI entre 50 et 200ms (Figure 45 ; panels A et E), puis nous avons mesuré l'ACI pour chaque zone atriale qui avait été précédemment étiquetée comme STD ou CFAE pendant la procédure. Pour cela, le code couleur était modifié progressivement pour faciliter la visualisation : le curseur de réglage du code couleur de l'intervalle maximal de l'ACI a d'abord été réglé à la valeur minimale (proche de 50ms), afin que la carte entière apparaisse couleur mauve (Figure 45 ; panels B et F); ensuite, ce curseur de réglage était progressivement augmenté jusqu'à ce que chaque zone atriale étiquetée comme substrat apparaisse sur la carte d'ACI avec au minimum 3 points adjacents affichant une autre couleur que le mauve (Figure 45, panels C et G).

Cette valeur minimale d'ACI permettant l'apparition de trois points adjacents d'une zone atriale sur la carte d'ACI définissait l'ACI de la zone. La stabilité temporelle et la validité des mesures de l'ACI étaient confirmées grâce à la cartographie séquentielle impliquant de nombreuses acquisitions sur chaque zone : présence de ≥ 3 points adjacents présentant un ACI identique le plus court, et points dans la proximité immédiate démontrant une augmentation progressive et graduelle de la valeur de l'ACI (Figure 45, panels D et H).

Patient 1



Patient 2

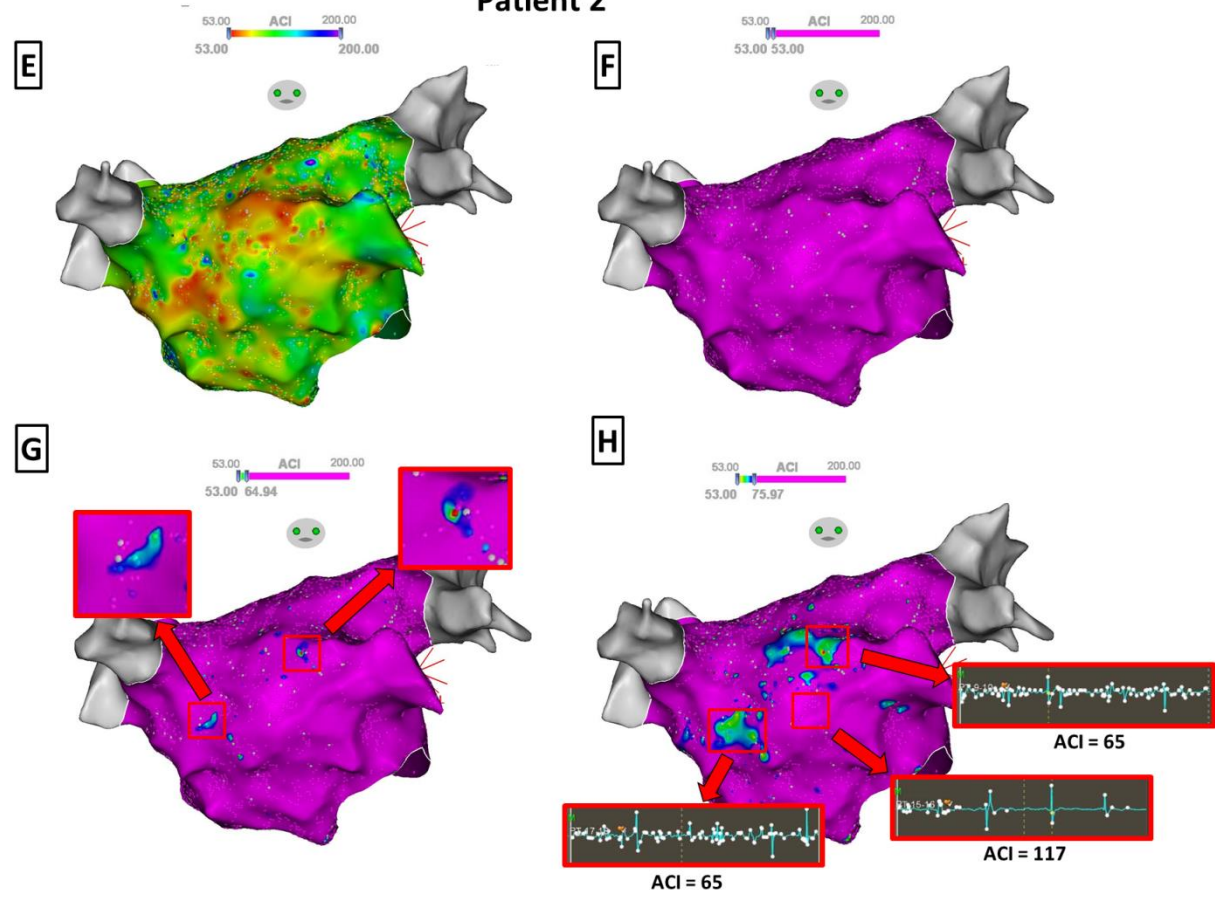


Figure 45. *Etapas effectuées pour l'identification de la valeur d'ACI pour les zones atriales de substrat chez deux patients. Afin de simplifier la visualisation, les annotations manuelles identifiant les STD/CFAE ont été masquées. Les panels A et E représentent la carte d'ACI visualisant, en code de couleurs, toutes les valeurs d'ACI qui ont été obtenues entre l'intervalle minimal (50ms) et l'intervalle maximal (200ms), et les panels B et F la carte d'ACI avec le curseur de réglage du code couleur de l'intervalle maximal réglé à la valeur minimale, de manière à ce que la carte entière apparaisse couleur mauve. Ensuite, ce curseur est progressivement déplacé vers la droite (augmentation de la valeur) jusqu'à ce qu'au moins trois points adjacents de la zone atriale considérée apparaissent sur la carte avec n'importe quelle autre couleur que le mauve (panels C et G), définissant l'ACI de la zone. Veuillez noter que chez le patient 1 (panel C), uniquement une zone péri-veineuse gauche ressort initialement avec un ACI court (60 ms) tandis que chez le patient 2 (panel G), deux zones apparaissent simultanément (base de l'auricule et septal) avec un ACI court identique à 65 ms. En déplaçant d'avantage le curseur vers la droite (panels D et H), les zones détectées s'étendent maintenant autour des ACI les plus courts. Des échantillons sont montrés des 2,5 secondes d'EGM enregistrés pour mesure de l'ACI.*

2.4. Autres paramètres électrophysiologiques mesurés

Nous avons également mesuré la surface de chaque zone atriale de substrat (zone de STD ou de CFAE), le ratio entre la surface de chaque zone de substrat et la surface totale de l'OG, l'intégration du traitement de la zone de substrat dans une ligne de bloc complète, la localisation de chaque zone de substrat, ainsi que l'ordre de traitement de la zone de substrat durant la procédure d'ablation.

2.5. Suivi des patients

Une période de *blanking* d'une durée de 1 mois a été choisie dans ce travail, car les récurrences précoces d'arythmies entre 1 et 3 mois post-ablation ont prouvé être prédictives de récurrences d'arythmies tardives.¹⁰¹⁻¹⁰³ Après cette période de blanking, les patients étaient suivis pour une durée minimale de 12 mois, avec recherche de récurrences cliniques ou asymptomatiques. Le suivi a été effectué de manière classique post-ablation, avec consultations régulières avec le cardiologue ayant pratiqué l'ablation, holters ECG de 24h systématiques répétés tous les 3 mois durant la première année puis tous les 6 mois par la suite. La réalisation supplémentaire d'ECG ou de holters ECG était effectuée en cas de symptômes évocateurs de récurrence d'arythmie. Les récurrences de FA ou de flutter atrial > 30 secondes ont été enregistrées. En l'absence de récurrence d'arythmie, les médicaments anti-arythmiques étaient stoppés 1 mois après l'ablation.

2.6. Acquisition du signal sur l'électrocardiogramme

L'acquisition des signaux ECG a été effectuée avec un système d'enregistrement électrophysiologique numérique (Labsystem Pro EP, Boston Scientific, Marlborough, MA, États-Unis), incluant une bande passante de 0,05 à 40 Hz et un filtre coupe-bande à 50 Hz. Pour chaque patient, un ECG standard d'une durée de 60 secondes en FA a été enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz en début de procédure (après anesthésie générale), après ablation de chaque zone de substrat atrial, et immédiatement avant l'arrêt de la FA (soit arrêt durant l'application de radiofréquence, soit arrêt par cardioversion électrique). Également, un ECG de 60 secondes a été réalisé en rythme sinusal à la fin de la procédure, après arrêt de la FA durant la radiofréquence ou après cardioversion électrique.

2.7. Analyse du signal sur l'électrocardiogramme

2.7.1. Calcul de l'amplitude de l'onde f et de l'onde P

Une précédente étude menée à l'ISIS a désigné les dérivations DI, V1, V2 et V5 comme étant les plus discriminantes pour déterminer les résultats à moyen et long-terme post-ablation en se basant sur la FWA,⁸⁴ et en conséquence, seulement ces dérivations ont été prises en compte dans les analyses. La FWA a été mesurée sur ces dérivations à l'état basal, et immédiatement avant l'arrêt de la FA. Sur la dérivation V1, la FWA a également été mesurée après ablation de chaque zone de substrat atrial. Les résultats de l'algorithme d'analyse de signal utilisé pour mesurer la FWA sur chaque dérivation est illustré en Figure 46. Les détails mathématiques de cet algorithme de mesure d'amplitude ont été décrits sur des travaux préalables de l'ISIS.^{84,97} Les enregistrements d'ECG sont d'abord traités par un filtre passe-bande de type II de Chebyshev de quatrième ordre à phase nulle, avec une atténuation de -3

dB aux fréquences de coupure de 0,5 et 30 Hz. Le filtre sélectionné peut réduire avec précision l'influence des composantes bruyantes généralement rencontrées dans l'analyse de l'ECG sans déformer la forme du signal. Le choix de la bande passante vise à renforcer exclusivement le contenu de FA, dont la fréquence dominante se situe typiquement entre 3 et 9 Hz, en supprimant la dérive de base et le bruit haute fréquence tel que les artefacts myoélectriques et l'interférence de la ligne électrique à 50 Hz.

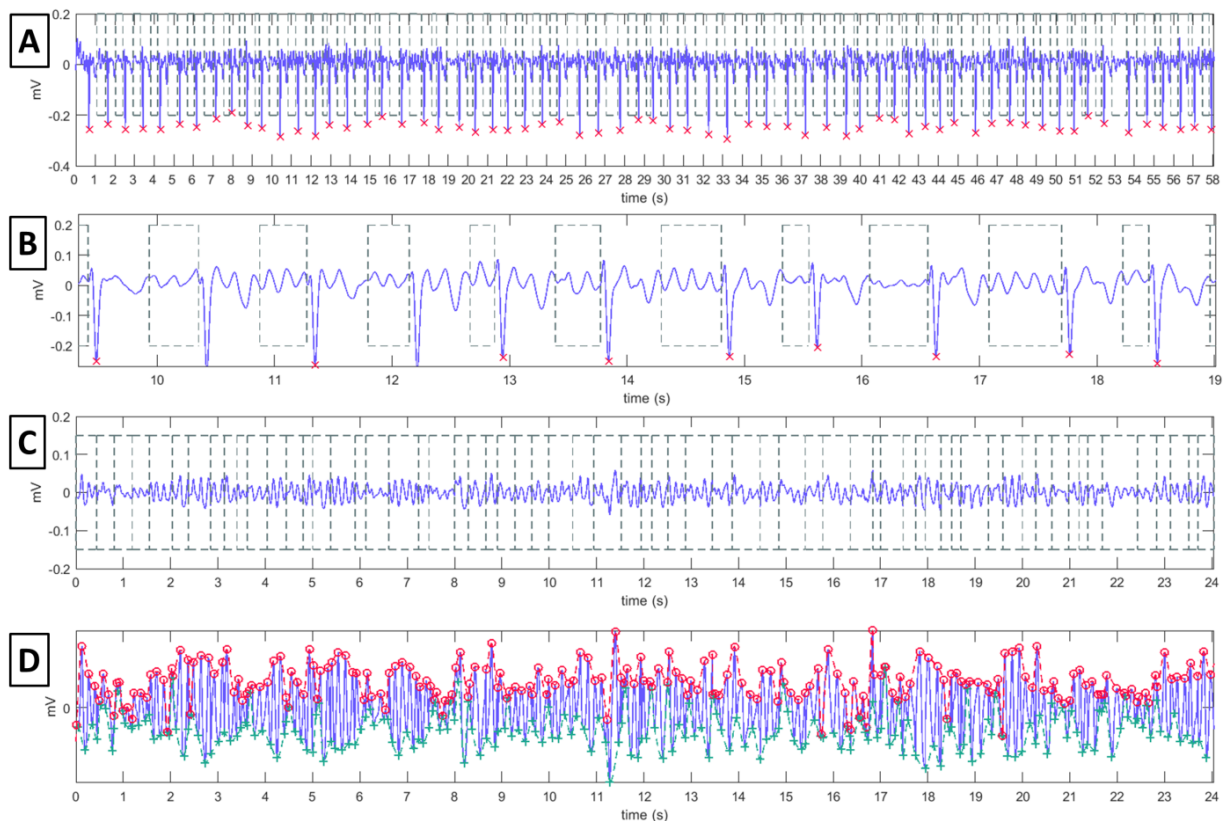


Figure 46. Mesure de l'amplitude de l'onde *f* en utilisant la technique de segmentation du segment TQ. Panel A : électrocardiogramme sur la dérivation V1 avec détection des pics des ondes R (croix rouges) ainsi que le début des ondes Q et la fin des ondes T, et segmentation des intervalles TQ (encadrés pointillés). Pour faciliter la visualisation, un échantillon de 10 secondes de cet enregistrement est montré en panel B. Panel C : les segments TQ (encadrés pointillés) sont centrés sur la moyenne et concaténés. Panel D : les maximaux locaux (cercles rouges) et les minimaux locaux (croix vertes) sont détectés dans les segments TQ concaténés, et ensuite interpolés pour obtenir une estimation de l'enveloppe supérieure et inférieure (courbes rouges et vertes, respectivement) du signal de l'activité atriale. A chaque moment, la différence entre les deux enveloppes fournit une estimation instantanée de l'amplitude de l'onde *f* dans la dérivation considérée.

La détection automatique des points fiduciaires de l'ECG est ensuite réalisée de manière à segmenter correctement les intervalles TQ. Les instants de temps des pics des ondes R sont récupérés sur la dérivation V1 en appliquant l'algorithme de Pan-Tompkins,¹⁰⁴ tandis que l'apparition de l'onde Q et la fin de l'onde T sont détectées à l'aide d'une version améliorée de la méthode de Woody.¹⁰⁵ Enfin, le centrage moyen et la concaténation de ces segments sont réalisés, ce qui permet d'obtenir une matrice de données \mathbf{Y}_{AA} de dimensions $(L \times N)$ représentant uniquement l'activité atriale (AA)

$$\mathbf{Y}_{AA} = [\mathbf{Y}_{AA}(1) \dots \mathbf{Y}_{AA}(N)] \in \mathbb{R}^{L \times N}$$

où le vecteur $\mathbf{Y}_{AA}(n) = [y_1(n), \dots, y_L(n)]^T$ représente le signal AA multivoies à l'indice d'échantillon n , L est le nombre de dérivations utilisées et N est le nombre d'échantillons du signal AA $y_\ell(n)$ pour chaque dérivation $\ell = 1, 2, \dots, L$. Tous les artefacts résiduels et les pics parasites dus à la concaténation ont été automatiquement supprimés à l'aide d'un seuillage de la première dérivée du signal.

Nous avons ensuite utilisé une procédure automatique qui calcule la valeur d'amplitude du signal AA $y_\ell(n)$ sur une dérivation spécifique $\ell = 1, 2, \dots, L$. Elle commence par la détection des maxima locaux de $y_\ell(n)$ et par l'estimation d'une enveloppe supérieure $e_{MAX}(n)$ à l'aide du polynôme d'interpolation cubique hermitien préservant la forme (PCHIP). De même, une enveloppe inférieure $e_{MIN}(n)$ passant par les minima est également obtenue. Cette stratégie de détection automatique des extrêmes locaux des ondes f s'avère plus efficace que l'approche manuelle, car elle se concentre principalement sur la tendance globale de la courbe. De plus, l'interpolation PCHIP réduit l'effet négatif des pics parasites locaux et des artefacts du signal. Les pics situés près de la bordure entre deux intervalles TQ consécutifs ne sont pas pris en compte dans l'interpolation. La différence $e_{DIFF}(n) = |e_{MAX}(n) - e_{MIN}(n)|$ entre les deux courbes souligne la tendance générale des principales oscillations des ondes f, et sa moyenne temporelle sur la durée N du signal AA:

$$D(y) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e_{DIFF}(n)$$

représente la sortie finale de notre algorithme. L'opérateur $D(\cdot)$ est caractérisé par une propriété d'invariance de décalage :

$$D(ky + \alpha) = |k|D(y) \quad \forall k, \alpha \in \mathbb{R}$$

Le paramètre D est capable de résumer l'information sur l'onde f sur l'ensemble de l'enregistrement et son motif d'amplitude pic-à-pic en un seul paramètre objectif est calculé de manière entièrement automatisée.

Les calculs d'amplitude ont été effectués en utilisant MATLAB, version 2020b (MathWorks, Natick, MA, Etats-Unis).

Une fois le patient en rythme sinusal à la fin de la procédure, l'amplitude de l'onde P a également été mesurée. Comme l'onde P est stable dans le temps, son amplitude a été mesurée par mesure manuelle de l'amplitude pic-à-pic moyennée sur 3 cycles consécutifs (Figure 47).

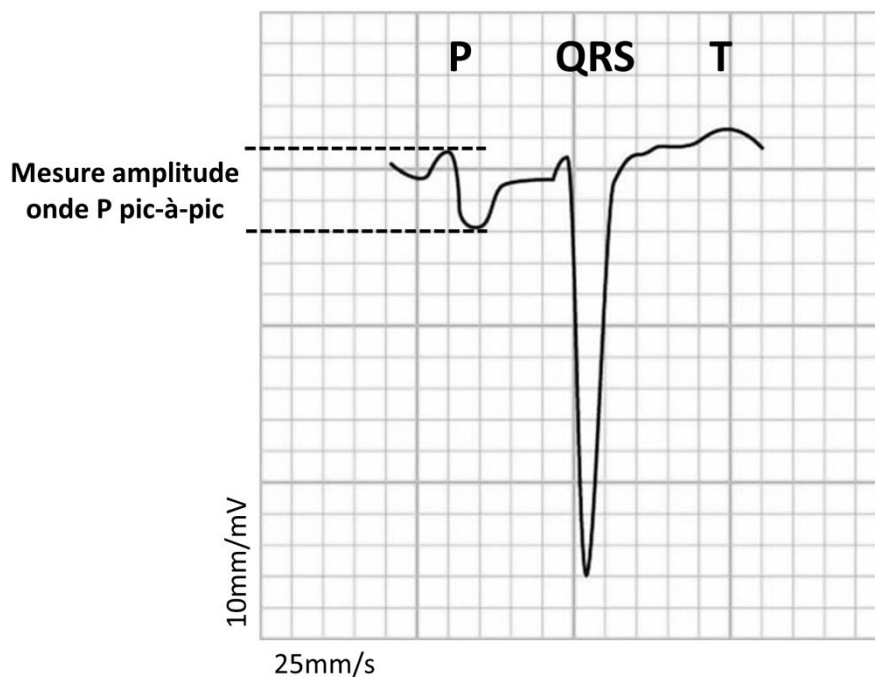


Figure 47. Mesure de l'amplitude de l'onde P en rythme sinusal, effectuée par mesure pic-à-pic entre la valeur maximale et la valeur minimale, et moyennée sur 3 cycles consécutifs.

2.7.2. Calcul de la fréquence dominante

La DF de la FA est reliée à la période réfractaire des cellules myocardiques atriales, et ainsi au degré de complexité de l'arythmie et à la probabilité de cardioversion spontanée.^{93,106}

Il est important de remarquer que, contrairement au calcul de l'amplitude de l'onde f (section 2.7.1), la concaténation des segments TQ n'est pas une option valable pour le calcul de la fréquence dominante ou d'autres paramètres spectraux, car le processus de concaténation brouille de manière imprévisible l'axe temporel, entraînant des perturbations nuisibles sur l'analyse en fréquence ultérieure. Par conséquent, l'analyse spectrale non invasive de l'activité atriale nécessite la suppression préalable de l'activité ventriculaire sur l'ECG de surface.

Dans ce travail, nous avons favorisé les techniques de séparation des sources par rapport aux mesures dérivation-par-dérivation utilisant la méthode de Welch, afin d'obtenir une valeur unifiée de la DF atriale ce qui permet une évaluation simplifiée de son évolution au cours des différentes étapes de l'ablation, et également pour isoler l'activité ventriculaire.

2.7.2.1. Estimation de l'activité atriale par séparation aveugle de sources

Dans le cadre de la séparation aveugle de sources (*blind source separation, BSS*), on cherche à exprimer chacune des voies ECG comme une combinaison linéaire de signaux sous-jacents appelés sources, comprenant l'activité atriale, l'activité ventriculaire, et d'autres artefacts :

$$y_l(n) = \sum_{r=1}^L h_{l,r} s_r(n), \quad 1 \leq l \leq L, \quad 1 \leq n \leq N.$$

D'après ce modèle, les sources $s_r(n)$ contribuent aux voies ECG à travers les coefficients de mélange spatial $h_{l,r}$ qui modélisent la propagation des sources électriques cardiaques entre le cœur et la surface du corps du patient. Le problème est qualifié d'aveugle parce que ni les sources ni les coefficients des combinaisons linéaires ne sont connus. L'objectif de la BSS est d'estimer ces inconnues à partir de l'ECG observé. En retenant les sources atriales et leurs

coefficients spatiaux correspondants, il est ensuite possible de reconstruire l'activité atriale sur l'ECG libre d'activité ventriculaire et d'autres perturbations.

La BSS admet une formulation matricielle compacte. Un enregistrement ECG composé de L voies et N échantillons temporels peut être stocké de manière assez naturelle sous forme d'une matrice \mathbf{Y} de dimensions $L \times N$, dont l'entrée située dans la ligne l et la colonne n est donnée par le n -ième échantillon de la l -ième voie ECG :

$$[\mathbf{Y}]_{l,n} = y_l(n), \quad 1 \leq l \leq L, \quad 1 \leq n \leq N.$$

Le modèle de mélange linéaire instantané revient à exprimer la matrice ECG comme une factorisation de la forme :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{H}\mathbf{S}^T$$

où

$$[\mathbf{H}]_{l,r} = h_{l,r} \quad [\mathbf{S}]_{n,r} = s_r(n), \quad 1 \leq l, r \leq L, \quad 1 \leq n \leq N.$$

La matrice \mathbf{S} contient les échantillons temporels des sources, tandis que les coefficients des combinaisons linéaires sont stockés dans la matrice \mathbf{H} , aussi appelée matrice de mélange. Le symbole $(.)^T$ dénote l'opérateur transposition, qui transforme les vecteurs lignes d'une matrice en vecteurs colonnes, et vice versa.

Sans autres hypothèses, l'unicité du modèle BSS n'est pas garantie, puisqu'une infinité de couples (\mathbf{H}, \mathbf{S}) sont capables de générer des observations identiques. Des techniques de décomposition matricielle contournent le problème en faisant certaines hypothèses structurelles et statistiques sur la matrice de mélange \mathbf{H} et la matrice des sources \mathbf{S} . L'analyse en composantes principales (*principal component analysis, PCA*) impose l'orthogonalité des colonnes des matrices facteurs \mathbf{H} et \mathbf{S} . Sur le plan statistique, l'orthogonalité des colonnes de \mathbf{S} revient à supposer la décorrélation des sources. Le calcul de la PCA est basé sur la décomposition en valeurs singulières (*singular value decomposition, SVD*) de la matrice d'observation, un outil de l'algèbre linéaire bien connu et relativement peu coûteux. Le principal inconvénient de la PCA est que la contrainte d'orthogonalité des colonnes de la matrice de mélange est difficile à justifier, car elle exigerait un placement spécifique des électrodes par rapport aux sources cardiaques. Pour éviter cette difficulté, l'analyse en composantes indépendantes (*independent component analysis, ICA*) soulage les

contraintes sur la matrice \mathbf{H} , qui peut prendre une forme arbitraire pourvu qu'elle reste à rang colonne complet et donc inversible. Les hypothèses sur la matrice \mathbf{S} , en revanche, deviennent plus strictes, car les sources sont supposées statistiquement indépendantes. Comme discuté dans ⁹⁶, l'indépendance statistique entre les sources cardiaques est physiologiquement plausible en état fibrillatoire, car l'activation électrique des oreillettes, assez désordonnée pendant la FA (voir chapitre 1), peut raisonnablement être considérée comme indépendante de l'activation ventriculaire. Pour exploiter leur indépendance grâce à l'utilisation de statistiques d'ordre élevé, les sources doivent présenter des distributions de probabilité non gaussiennes. Autrement, la séparation reste possible en faisant appel à des statistiques de second ordre si les spectres en fréquence des sources sont colorés. Ces hypothèses sont généralement respectées par les sources cardiaques en FA. Cela permet la séparation des sources d'activité atriale et celles d'activité ventriculaire dans les colonnes de la matrice \mathbf{S} . Pour un ECG d'exemple, les résultats de la séparation de sources fournis par la PCA et par la RobustICA – une méthode d'ICA développée dans ¹⁰⁷ – sont illustrés dans les panels A des Figures 48 et 49, respectivement.

Une fois la source atriale identifiée après la BSS, sa contribution sur l'ECG peut être reconstruite libre d'interférence ventriculaire et d'autres perturbations à partir du facteur spatial correspondant. En effet, d'après la forme matricielle du modèle BSS, le produit extérieur entre la r -ième colonne de la matrice de mélange, \mathbf{h}_r , et la r -ième colonne de la matrice des sources, \mathbf{s}_r , fournit la contribution de la r -ième source sur chacune des voies ECG :

$$\hat{\mathbf{Y}}_r = \mathbf{h}_r \mathbf{s}_r^T.$$

Puisque les sources sont normalisées à puissance unitaire, la puissance de la contribution de la r -ième source sur la l -ième voie ECG peut être calculée à partir de

$$P_{l,r} = [\mathbf{H}]_{l,r}^2$$

et sa puissance relative comme

$$\tilde{P}_{l,r} = \frac{[\mathbf{H}]_{l,r}^2}{\sum_{k=1}^L [\mathbf{H}]_{k,r}^2}.$$

2.7.2.2. Analyse spectrale des sources estimées

L'analyse fréquentielle de chaque source après la séparation s'appuie fortement sur l'estimation de sa densité spectrale de puissance (*power spectral density, PSD*). Pour ce faire, nous adoptons l'approche basée sur le périodogramme modifié moyenné de Welch. Cette méthode d'estimation spectrale non paramétrique est très répandue en traitement du signal car elle remédie au manque de consistance du périodogramme (dont la variance est indépendante de l'horizon d'observation) tout en permettant d'établir un bon équilibre entre résolution spectrale et variance de l'estimation. Le signal à analyser $s(n)$ est d'abord divisé en K segments de M échantillons chacun :

$$s_j(n) = s((j-1)D + n), \quad 1 \leq j \leq K, \quad 1 \leq n \leq M$$

où $D \leq M$ est le nombre d'échantillons dont chaque segment est décalé par rapport au précédent. Le périodogramme modifié de chaque segment est ensuite calculé à partir du module au carré de la transformée de Fourier temps discret :

$$\hat{S}_j(\omega) = \frac{1}{MU} \left| \sum_{n=1}^M w(n) s_j(n) e^{-i\omega n} \right|^2, \quad 1 \leq j \leq K$$

où i représente l'unité imaginaire ($i = \sqrt{-1}$), la suite $0 \leq w(n) \leq 1$ est une fenêtre de longueur M échantillons, et

$$U = \sum_{n=1}^M w(n)^2.$$

L'estimateur spectral de Welch est obtenu comme la moyenne des périodogrammes modifiés des K segments :

$$\hat{S}_W(\omega) = \frac{1}{K} \sum_{j=1}^K \hat{S}_j(\omega).$$

La réduction de variance offerte par la méthode de Welch est principalement due, en vertu de la Loi des grands nombres, à cette opération de moyenne : plus les segments sont nombreux, et plus la variance diminue. Le chevauchement entre segments consécutifs permet d'augmenter le nombre de segments K , et donc de diminuer la variance de

l'estimateur, sans modifier la résolution spectrale, laquelle dépend principalement de la taille des segments M .

Le choix de la fenêtre $w(n)$ est un autre ingrédient important de la méthode de Welch. La résolution de l'estimateur spectral s'améliore avec la longueur effective de la fenêtre, définie par

$$L_w = \frac{1}{M} \sum_{n=1}^M w(n).$$

Par conséquent, parmi toutes les fenêtres de longueur M , la fenêtre rectangulaire, $w(n) = 1$, $n = 1, 2, \dots, M$, offre la meilleure résolution spectrale ($L_w = 1$), c'est-à-dire qu'elle permet une localisation plus précise des pics fréquentiels rapprochés pouvant être présents dans la PSD du signal analysé. Cependant, des fenêtres à variation plus douce (p.ex., Bartlett, Hamming, Hanning ou Blackman), avec $L_w < 1$, sont parfois utilisées. Au détriment de la résolution, elles visent à réduire, d'une part, le phénomène de fuite de puissance (*spectral leakage*) causé par l'analyse d'observations à horizon fini et, d'autre part, la corrélation entre segments consécutifs pouvant entraîner une diminution de variance sous-optimale dans l'estimateur spectral de Welch.

En pratique, pour faciliter son calcul efficace par des moyens numériques, le périodogramme modifié est obtenu au moyen de la transformée rapide de Fourier (*fast Fourier transform*, *FFT*) sur N_{FFT} points équi-espacés de l'axe de fréquences :

$$\omega_k = \frac{2\pi k}{N_{FFT}}, \quad 0 \leq k \leq N_{FFT} - 1.$$

Ainsi, la méthode de Welch est définie par quatre éléments : la taille des segments M , le type de fenêtre $w(n)$, le facteur de chevauchement (*overlap*) $\Delta = (M - D)/M$, et le nombre de points de la FFT N_{FFT} , typiquement une puissance de 2. Dans les expériences numériques de cette thèse, nous utilisons les valeurs préconisées dans ^{96,108} :

$M = 4096$ échantillons

Fenêtre de Hamming

$\Delta = 50\%$

$N_{FFT} = 8192$ points

Puisque le traitement est réalisé sur des signaux numérisés, la variable ω représente une pulsation normalisée, exprimée en radians par échantillon (rad/éch). Pour retrouver les valeurs de fréquence dans le domaine analogique, c'est-à-dire en hertz (Hz), il suffit de dénormaliser l'axe des fréquences :

$$f(\text{Hz}) = \frac{\omega (\text{rad/éch})}{2\pi} f_s$$

où f_s dénote la fréquence d'échantillonnage de l'ECG en échantillons par seconde ou Hz.

2.7.2.3. Calcul des paramètres spectraux

Après avoir estimé leurs PSD, différents paramètres peuvent être calculés pour caractériser les sources dans le domaine de la fréquence. On citera en particulier la fréquence dominante (*dominant frequency*, DF , aussi appelée fréquence de pic, f_p) et la concentration spectrale (*spectral concentration*, SC). Le premier est défini comme la valeur de fréquence qui maximise la densité spectrale :

$$f_p = \arg \max_f \hat{S}_W(f).$$

Le deuxième est obtenu comme le pourcentage de puissance contenue autour de la DF :

$$SC = \frac{1}{P_s} \int_{f_p - \Delta f/2}^{f_p + \Delta f/2} \hat{S}_W(f) df$$

où P_s représente la puissance du signal et Δf la largeur de la bande de fréquences autour de la DF sur laquelle la SC est calculée. La valeur $\Delta f = 0.35f_p$ est préconisée dans ¹⁰⁸. En pratique, l'intégrale est remplacée par la somme sur les valeurs discrètes de fréquence associées à l'intervalle $[f_0 + \Delta f/2, f_0 - \Delta f/2]$ dans le calcul de la FFT. Les panels B des Figures 48 et 49 montrent les résultats de l'analyse spectrale des sources des panels A correspondants. Les valeurs de DF (f_p) et de SC sont affichées sur chaque tracé.

Pour l'analyse spectrale des ondes f après BSS, il suffit de considérer la source atriale elle-même, ses contributions sur les voies ECG n'étant obtenues que par application de facteurs d'échelle (les éléments du facteur spatial correspondant) et donc n'entraînant aucune modification des paramètres spectraux décrits ci-dessus.

Nous avons mesuré la DF à l'état basal et à chaque étape de l'ablation en utilisant la PCA et la RobustICA sur l'ECG 12 dérivations. La mesure non invasive de la DF a été effectuée plutôt que la mesure séquentielle du cycle de la FA dans l'auricule gauche, car les ablations par radiofréquence à proximité de l'auricule peuvent modifier localement son cycle, et ainsi, il peut ne pas être un indicateur fiable de l'évolution de la complexité de la FA au cours de la procédure d'ablation.

Après l'application d'une méthode de BSS sur l'ECG observé, la source de l'activité atriale est automatiquement sélectionnée comme étant la composante extraite ayant le pic dominant dans l'intervalle [3-9] Hz, la bande de fréquence typique de la FA. Le pourcentage de puissance du signal autour de ce pic dominant, ou SC a démontré être corrélé avec la qualité de l'extraction de l'activité atriale,¹⁰⁸ et a de ce fait été utilisé comme une mesure de performance.

La PCA et la RobustICA ont été effectuées en utilisant MATLAB, version 2020b (MathWorks). Les Figures 48, 49 et 50 illustrent l'analyse du signal pour mesurer la DF en utilisant la PCA et la RobustICA.

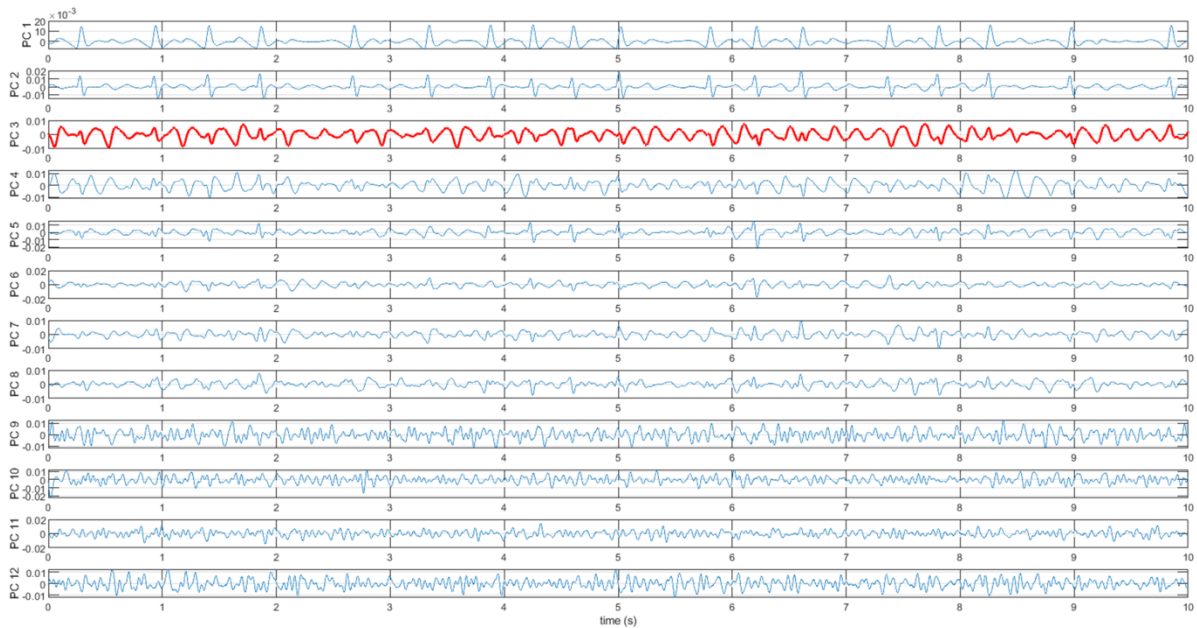
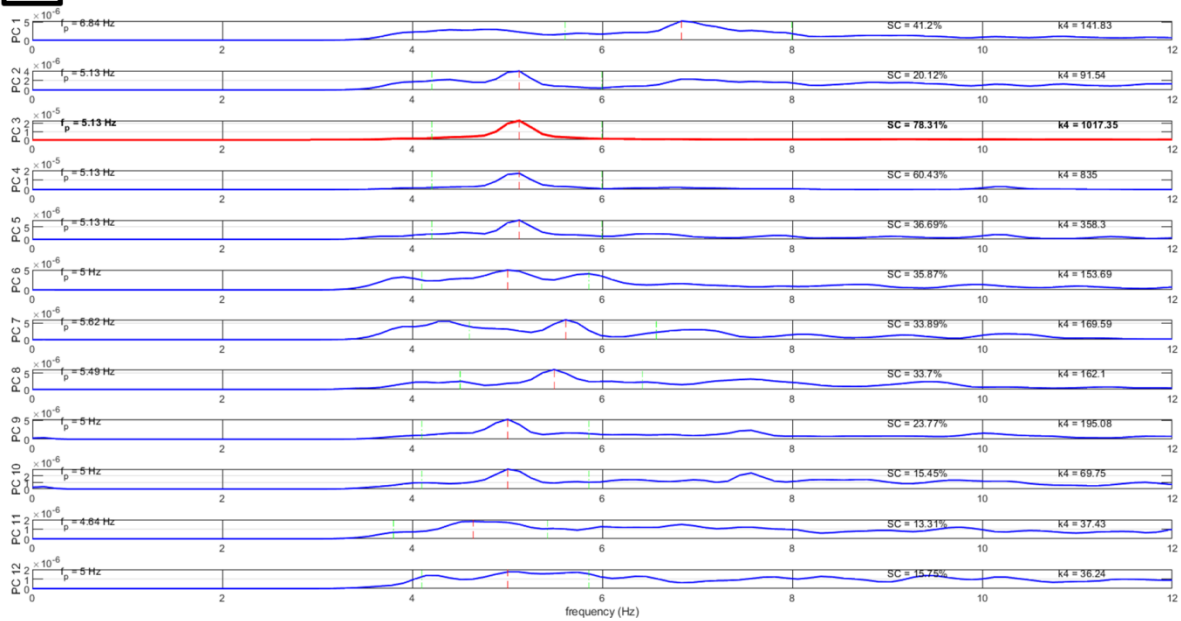
A**B**

Figure 48. Traitement du signal pour mesure de la fréquence dominante de la FA en utilisant la **méthode PCA**. Panel A : séparation des signaux indépendants acquis à partir de l'ECG 12 dérivations ; pour faciliter la visualisation, uniquement 10 secondes de l'enregistrement sont montrés. Panel B : spectres de fréquence des signaux montrés sur le panel A. La source de l'activité atriale est identifiée comme la composante extraite ayant le pic dominant de fréquence dans l'intervalle [3-9] Hz avec la concentration spectrale la plus élevée. Dans chaque panel, la source atriale identifiée est affichée en rouge.

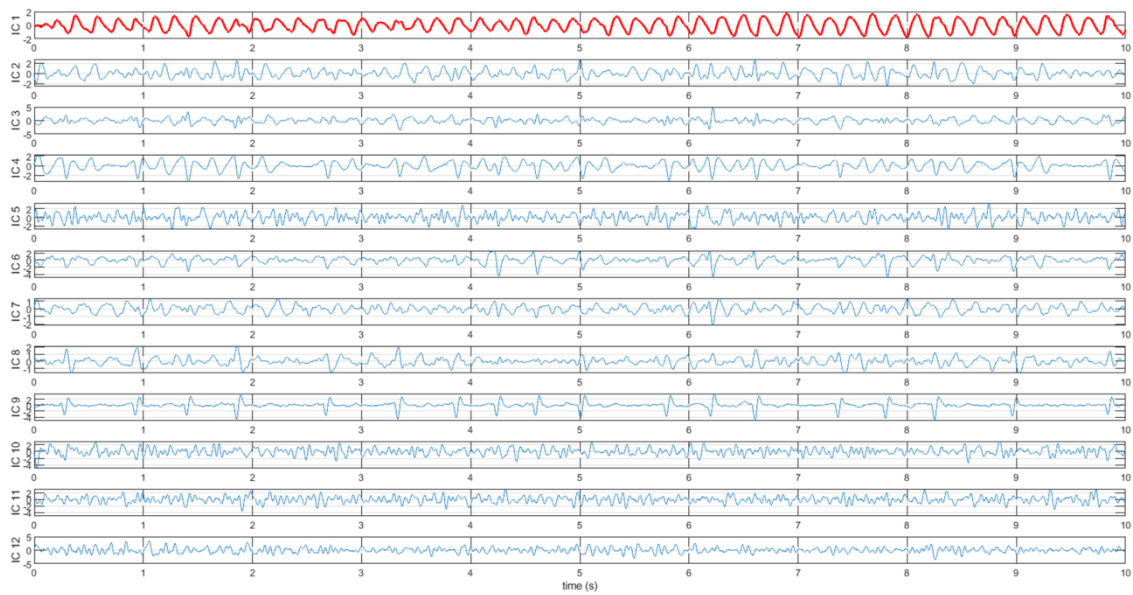
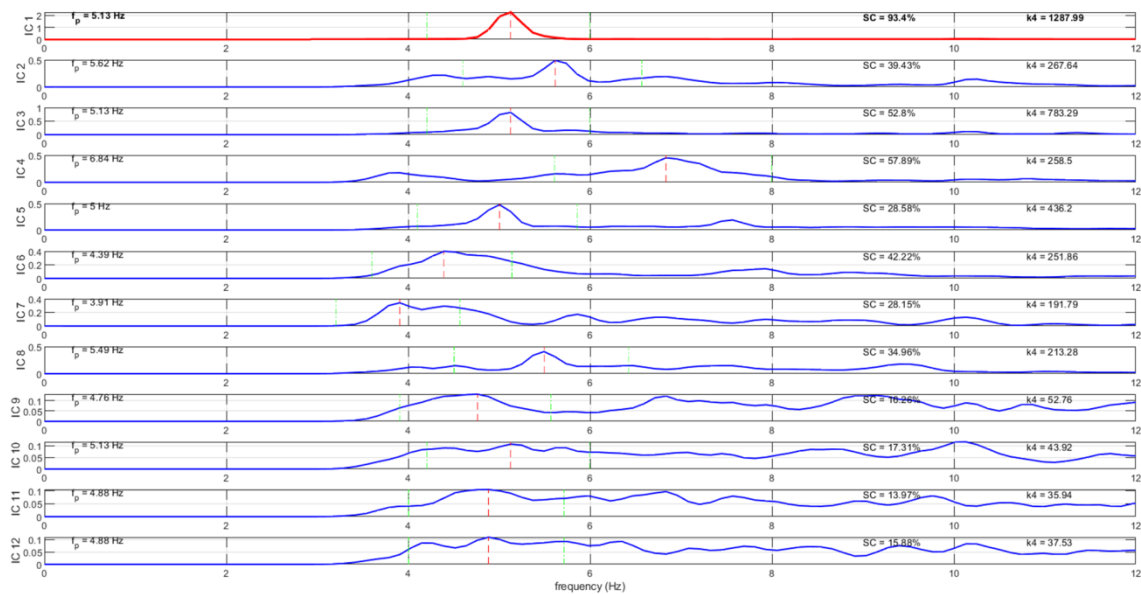
A**B**

Figure 49. Traitement du signal pour mesure de la fréquence dominante de la FA en utilisant la **méthode RobustICA**, chez le même patient qu'à la Figure 48. Panel A : séparation des signaux indépendants acquis à partir de l'ECG 12 dérivation. Panel B : spectres de fréquence des signaux montrés sur le panel A. Dans chaque panel, la source atriale identifiée est affichée en rouge.

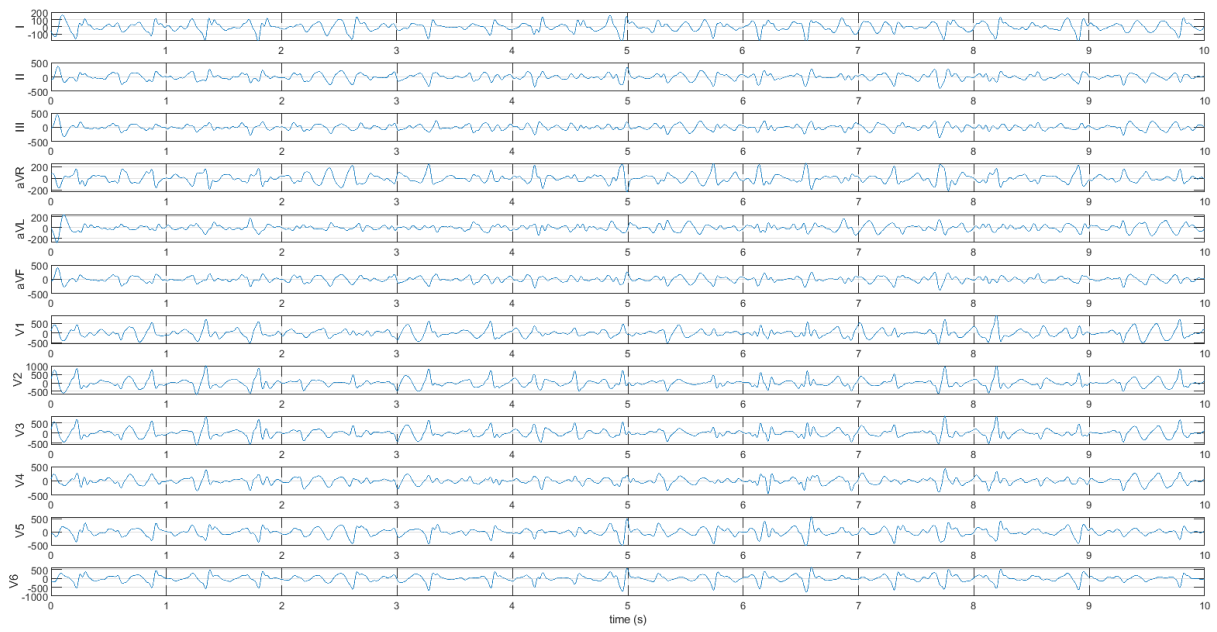


Figure 50. Voies ECG brutes utilisées pour la mesure de la fréquence dominante par PCA et RobustICA dans les Figures 48 et 49. Pour faciliter la visualisation, seulement 10 secondes sont montrés.

2.7.3. Calcul de la fréquence dominante après injection d'adénosine

L'injection intra-veineuse d'adénosine permet de ralentir transitoirement la conduction atrio-ventriculaire au niveau du nœud auriculo-ventriculaire ¹⁰⁹ avec parfois obtention de pause ventriculaire significative, permettant l'acquisition d'un ECG dénué de toute activité ventriculaire et ne représentant ainsi que l'activité atriale. Cette manœuvre médicamenteuse pourrait par conséquent permettre d'étudier plus précisément les techniques de séparation des sources sur un signal de FA sans aucune interférence ventriculaire, et donc possiblement clarifier la signification des différentes sources retrouvées.

L'adénosine a une demi-vie très courte (< 10 secondes) et peut être utilisée sans risque significatif chez les patients ne présentant pas d'asthme ou d'instabilité hémodynamique, et elle est utilisée très régulièrement en cardiologie pour permettre la réduction de tachycardies jonctionnelles,¹¹⁰ clarifier le diagnostic de certaines tachycardies supra-ventriculaires, ou vérifier l'isolation pérenne des veines pulmonaires après ablation.¹¹¹ Cependant, l'adénosine raccourcit significativement les potentiels d'action atriaux et induit habituellement une accélération du cycle de la FA ¹¹² ce qui peut rendre la comparaison du signal avant et après injection difficile.

Dans un sous-groupe de patients recrutés de manière prospective, nous avons administré l'adénosine en début de procédure (20 mg d'adénosine triphosphate, Striadyne) en FA, et avons enregistré un ECG de 60 secondes avant injection, et au moment de l'injection lors de l'asystolie ventriculaire. La DF de la FA a été calculée par RobustICA avant injection et au moment de l'asystolie. De plus, sur les tracés en asystolie ventriculaire, nous avons pratiqué une mesure de la DF de la FA par méthode de Welch au niveau de chaque dérivation de l'ECG, afin de pouvoir les comparer avec les différentes sources retrouvées par RobustICA.

2.8. Discrimination entre les zones actives et neutres

L'allongement progressif du cycle de la FA puis son arrêt surviennent lors d'ablation des zones critiques responsables de son maintien.¹¹³

De ce fait, dans ce travail, les zones actives (*Active Drivers, AD*) ont été différenciées des zones neutres (*Bystander Zones, BZ*) soit par une diminution significative de la DF de la FA mesurée par la RobustICA après ablation de la zone, soit par un arrêt de la FA durant l'ablation de la zone.

Afin d'établir une valeur seuil à partir de laquelle une variation de la DF serait considérée significative, nous avons en premier effectué trois mesures de la DF basale chez tous les patients, avant ablation. Ces mesures ont été obtenues à partir de trois ECG d'une minute pris de manière aléatoire sur une période de 30 minutes, après réalisation de l'anesthésie générale.

De ces trois mesures ont été déterminées la valeur de DF minimale (DF1), la valeur de DF maximale (DF2), et la valeur de DF médiane (DFmed). La variation relative ΔDF_i a été mesurée par rapport à la DFmed selon l'équation

$$\Delta DF_i = \left| \frac{DF_{med} - DF_i}{DF_{med}} \right|$$

Les deux valeurs ΔDF_1 et ΔDF_2 ont été retenues. La variation relative spontanée de la DF basale variait entre 0% et 8.8% (Figure 51). En conséquence, une variation de > 10% a été prise comme un seuil fiable pour déterminer une diminution significative de la DF après les étapes d'ablation.

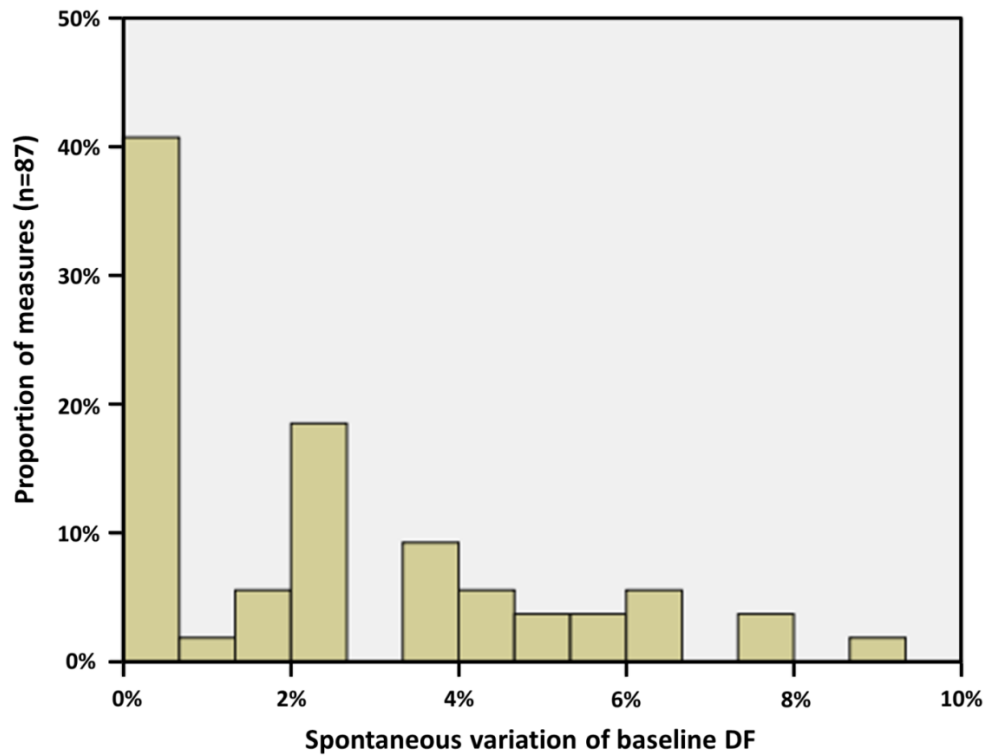


Figure 51. Variation spontanée basale de la DF de la FA chez tous les patients. Une variation maximale de 8.8% a été retrouvée ; en conséquence, un seuil de 10% a été retenu pour établir une valeur seuil fiable pour définir une variation significative de la DF après ablation.

2.9. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS Statistics v20 (IBM, Armonk, NY, Etats-Unis).

La normalité de la distribution des variables continues a été vérifiée avec le test de Kolmogorov-Smirnov.

Les variables catégorielles ont été présentées comme des pourcentages et les variables continues comme une moyenne avec déviation standard en cas de distribution normale, ou comme une médiane avec intervalle de confiance dans le cas contraire.

En cas de normalité des variables, les groupes ont été comparés par le test paramétrique du t -test apparié ou non-apparié, tandis que le U -test non paramétrique de Mann-Whitney était utilisé quand les variables ne montraient pas une distribution normale. Quand plus de deux groupes étaient présents, l'analyse ANOVA a été effectuée.

Les analyses de proportion ont été réalisées avec le test du Chi^2 . Les corrélations entre les variables continues ont été effectuées avec le coefficient R de Pearson. L'analyse multivariée a été effectuée avec la régression logistique. Les variables étaient évaluées premièrement de manière univariée, puis celles ayant une valeur de $p \leq 0.1$ étaient entrées dans le modèle multivarié.

La significativité statistique était définie par une valeur de $p < 0.05$.

Chapitre 3 : Résultats

Nous avons inclus 29 patients (âge 67.9 ± 9.2 années ; 27.6% de femmes). Les caractéristiques cliniques et procédurales sont données en Table 1. Avant ablation, les patients avaient eu un échec de traitement antiarythmique par amiodarone (18/29 ; 62%) ou Flecainide (11/29 ; 38%).

La durée moyenne de la FA avant ablation était de 21.7 ± 20.4 mois, et 15/29 patients (51.7%) avaient une FA persistante au long cours (durée >12 mois). Le cycle moyen de la FA dans l'auricule à l'état basal était de 169.7 ± 37.1 ms.

Nous avons effectué une carte électroanatomique de haute résolution du substrat de l'OG avec 3171 ± 1864 points acquis en moyenne par patient avec le système CARTO.

Nous avons documenté un total de 159 zones atriales démontrant des STD ou CFAE continus (5.5 ± 1.5 zones atriales de substrat par patient), et parmi elles, 129 ont été traitées par ablation par radiofréquence. La surface totale atriale des zones de STD ou CFAE était de 21.3 ± 8.7 cm² par patient, représentant 8.9 ± 3.6 % de la surface atriale totale.

	n = 29
Age (années)	67.9 ± 9.2
Femmes (n; %)	8/29; 27.6%
Durée de la FA (mois)	21.7 ± 20.4
Volume de l'oreillette gauche (ml)	169.7 ± 37.1
Cycle de la FA dans l'auricule gauche (ms)	180.4 ± 24.3
Nombre de zones de STD ou CFAE par patient (n)	5.5 ± 1.5
Surface totale des zones de STD ou CFAE (cm²)	21.3 ± 8.7
Surface totale des zones de STD ou CFAE / Surface totale OG (%)	8.9 ± 3.6
Zone de STD ou CFAE à l'ostium des PV droites (n; %)	26/29; 89.7%
Zone de STD ou CFAE à l'ostium des PV gauches (n; %)	26/29; 89.7%
Zone de STD ou CFAE antérieure (n; %)	21/29; 72.4%
Zone de STD ou CFAE à l'ostium de l'auricule gauche (n; %)	13/29; 44.8%
Zone de STD ou CFAE du toit (n; %)	19/29; 65.5%
Zone de STD ou CFAE septale (n; %)	19/29; 65.5%
Zone de STD ou CFAE du plancher (n; %)	6/29; 20.7%
Zone de STD ou CFAE de l'isthme latéral (n; %)	8/29; 27.6%
Fréquence dominante basale de la FA (Hz)	5.31 ± 0.72
Amplitude basale de l'onde F en DI (µV)	13.6 ± 5.7
Amplitude basale de l'onde F en V1 (µV)	47.4 ± 19.3
Amplitude basale de l'onde F en V2 (µV)	39.5 ± 13.0
Amplitude basale de l'onde F en V5 (µV)	23.9 ± 8.4
Arrêt de la FA pendant application de radiofréquence (n; %)	19/29; 65.5%
Durée du suivi (mois)	23.3 ± 9.8
Récidive de FA (n; %)	2/29; 6.9%
Récidive de n'importe quelle arythmie, FA comprise (n; %)	13/29; 44.8%
Durée du suivi jusqu'à récidive d'arythmie (mois)	4.0 [3.0-6.2]

Table 1. Caractéristiques cliniques et procédurales.

3.1. Evolution de l'amplitude de l'onde f et corrélation avec les paramètres de complexité de la fibrillation atriale

La FWA basale n'était corrélée ni au cycle basal de la FA dans l'auricule gauche (DI $p=0.49$; V1 $p=0.59$; V2 $p=0.71$; et V5 $p=0.75$), ni à la DF basale de la FA fournie par la RobustICA ou la PCA (DI $p=0.8$ et $p=0.95$; V1 $p=0.69$ et $p=0.73$; V2 $p=0.52$ et $p=0.5$; V5 $p=0.67$ et $p=0.6$). Cependant, la DF basale était fortement inversement corrélée au cycle de la FA dans l'auricule gauche ($R=-0.78$, $p<0.001$ avec la RobustICA ; $R=-0.79$, $p<0.001$ avec la PCA).

La FWA est restée stable au cours de la procédure d'ablation dans toutes les dérivations étudiées : la FWA basale était similaire à la FWA avant arrêt de la FA sur les dérivations DI (13.6 ± 5.7 vs. $12.7 \pm 4.9 \mu\text{V}$; $p=0.535$), V1 (47.4 ± 19.3 vs. $46.4 \pm 20.8 \mu\text{V}$; $p=0.858$), V2 (39.5 ± 13.0 vs. 35.2 vs. $13.4 \mu\text{V}$; $p=0.215$) et V5 (23.9 ± 8.4 vs. $20.6 \pm 8.7 \mu\text{V}$; $p=0.14$). Ces résultats restaient inchangés lorsque uniquement les patients chez qui la FA s'arrêtait durant l'application de radiofréquence étaient analysés (19/29 patients ; 65.5%). Inversement, la DF mesurée par RobustICA et par PCA décroissait significativement durant l'ablation (5.67 ± 0.68 vs. $4.95 \pm 0.58 \text{ Hz}$; $p<0.001$ et 5.70 ± 0.68 vs. $5.0 \pm 0.55 \text{ Hz}$; $p<0.001$) ; voir Figures 52 et 53.

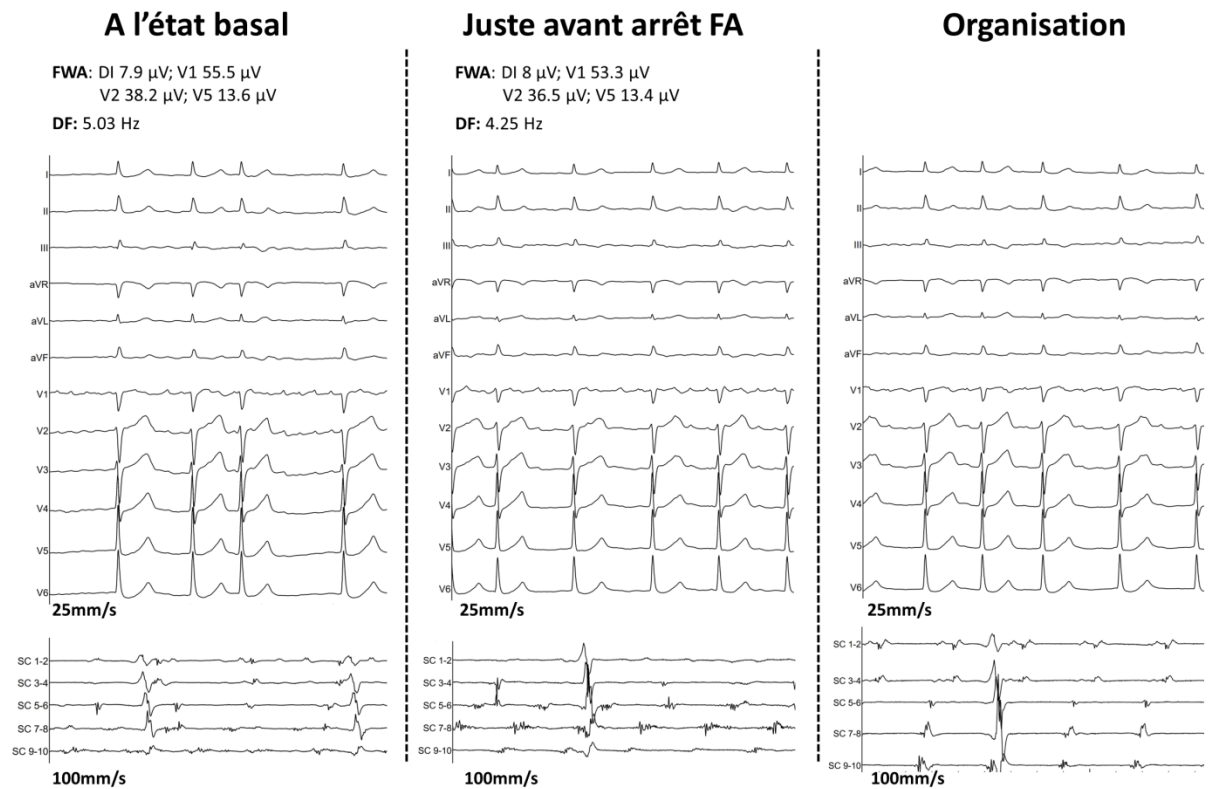


Figure 52. Tracés ECG et dans le sinus coronaire d'un patient de l'étude au cours de la procédure d'ablation. L'amplitude de l'onde f est pratiquement invariable au cours de l'ablation, avec une valeur similaire entre l'état basal (gauche) et juste avant arrêt de la FA (milieu). En revanche, la fréquence dominante de la FA chute de manière importante de 5.03 Hz à 4.25 Hz. Le tracé après organisation (droite) est pris moins d'une minute après le tracé du milieu.

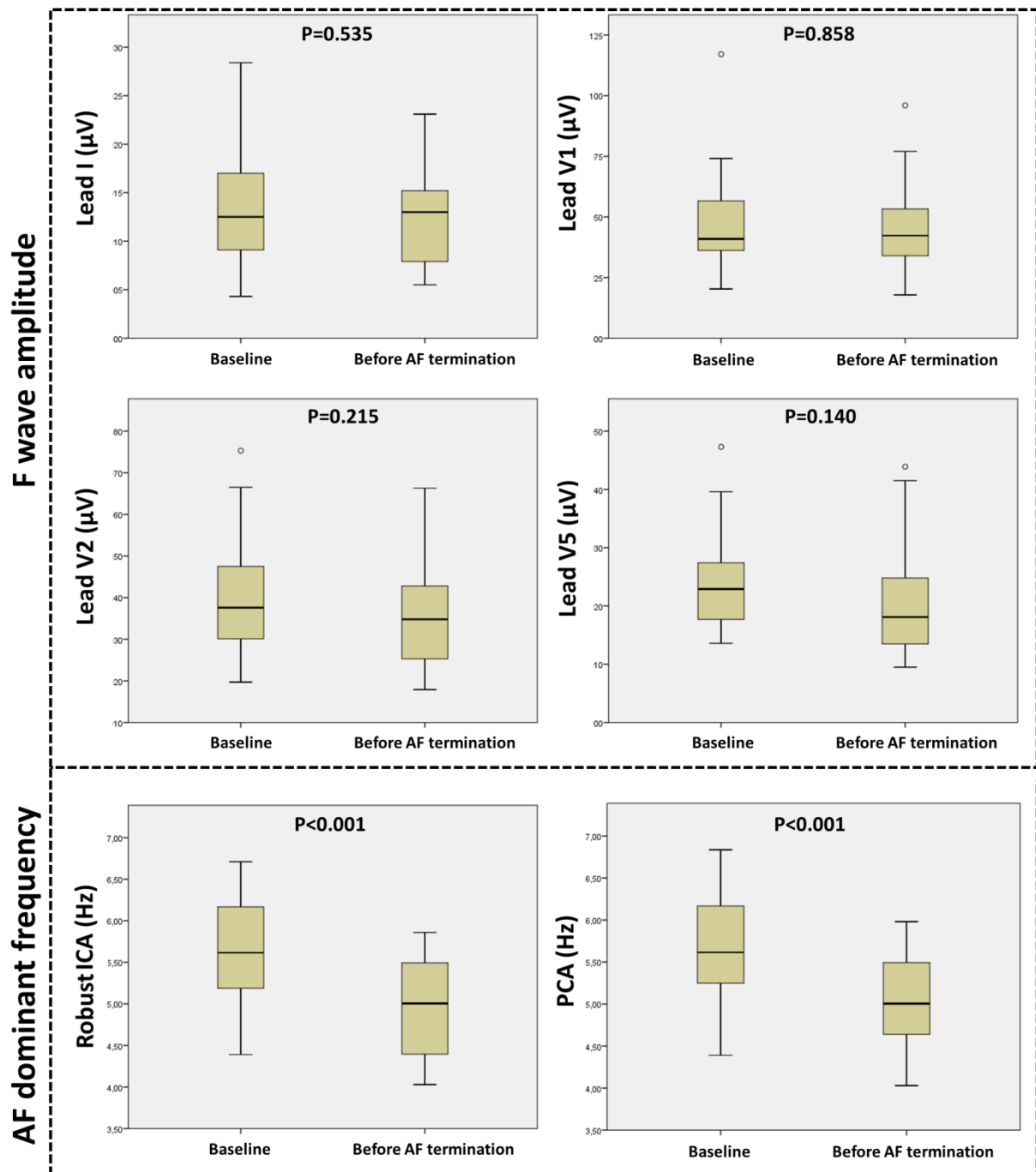


Figure 53. Diagrammes montrant l'évolution entre le début et la fin de la procédure de l'amplitude de l'onde f dans les quatre dérivation étudiées (panel du haut), et de la fréquence dominante de la FA mesurée avec RobustICA et PCA (panel du bas).

Sur la dérivation V1, la FWA était également calculée après chaque étape de l'ablation, et montrait une stabilité de sa valeur alors que la DF présentait une décroissance progressive (Figure 54).

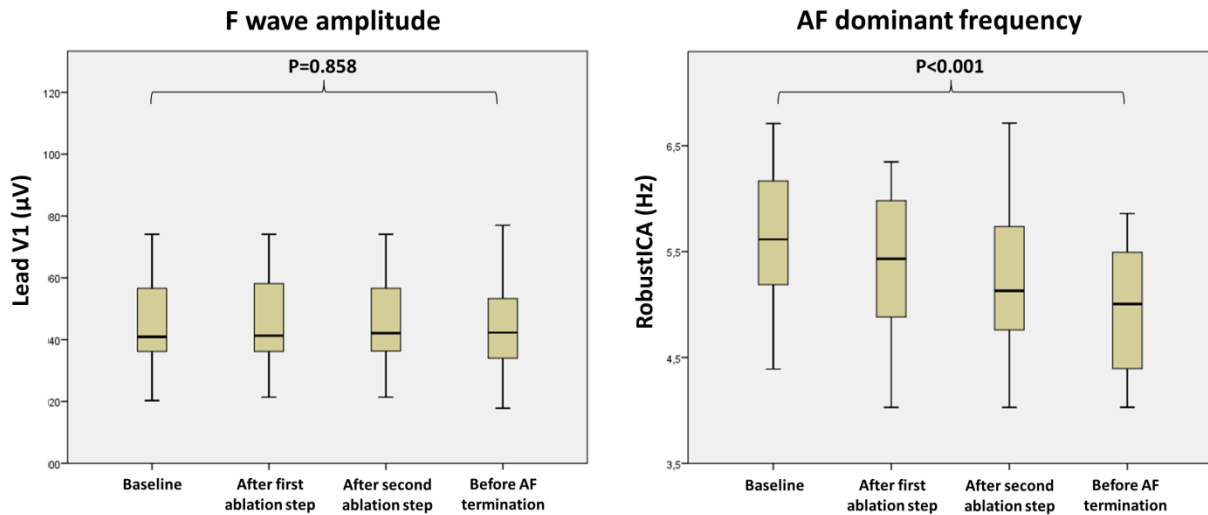


Figure 54. Diagrammes montrant l'évolution de l'amplitude de l'onde f en V1 (panel de gauche) au cours des premières étapes de l'ablation, comparativement à l'évolution de la fréquence dominante de la FA (panel de droite) au cours des mêmes étapes de l'ablation. Les valeurs de p comparent la valeur basale et la valeur avant arrêt de la FA.

La valeur de concentration spectrale était plus élevée en utilisant RobustICA que PCA (69.4 ± 9.7 vs. 58.6 ± 11.5 % ; $p < 0.001$), mettant en avant la meilleure séparation de la source de l'activité atriale avec la RobustICA et donc suggérant une meilleure performance de cette technique pour la mesure de la DF.

3.2. Relations entre l'amplitude de l'onde f et l'étendue du substrat anatomique atrial

Nous avons retrouvé une corrélation forte entre la surface de tissu atrial sain dans l'OG et la FWA basale sur la dérivation V5 ($R=0.786$; $P<0.001$). Il y avait également une corrélation significative entre la FWA basale et la surface atriale saine en dérivation DI et V2, mais avec des coefficients de corrélation plus faibles ($R=0.394$, $p=0.035$; et $R=0.486$, $p=0.007$). Pour la dérivation V1, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence ($p=0.178$).

La surface moyenne atriale ayant un bas voltage (LVA) dans l'OG était de $46 \pm 31.4 \text{ cm}^2$, représentant $18.9 \pm 11.2 \%$ de la surface atriale totale. La surface de LVA était modérément et inversement corrélée avec la FWA basale dans les dérivations DI I ($R=-0.404$; $p=0.03$) et V5 ($R=-0.585$; $p=0.001$). Voir la Figure 55 pour les détails.

Parmi les 29 patients, 12 (41.4%) étaient en classification LVA-I (<10% de surface de bas voltage comparé à la surface totale de l'OG), 5 (17.2%) en LVA-II (10-20% de surface de bas voltage), 4 (13.8%) en LVA-III (20-30% de surface de bas voltage), et les 8 (27.6%) restants étaient en LVA-IV (>30% de surface de bas voltage).

La Figure 56 montre des exemples comparatifs entre des patients LVA-I et LVA-IV.

La FWA sur la dérivation V5 était significativement corrélée avec les catégories LVA ($p=0.007$), et il y avait une tendance en faveur d'une corrélation pour DI ($p=0.1$). Pour V1 et V2, il n'a pas été démontré de lien entre la FWA et les catégories LVA ($p=0.6$ et $p=0.53$, respectivement).

La FWA était significativement plus élevée chez les patients ayant une catégorie LVA-I comparé aux catégories LVA \geq II sur les dérivations V5 (28.7 ± 8.7 vs. $20.6 \pm 6.4 \mu\text{V}$; $p=0.008$) et DI (16.4 ± 6.4 vs. $11.7 \pm 4.4 \mu\text{V}$; $p=0.026$), mais pas pour V1 et V2 ($p=0.15$ et $p=0.072$, respectivement). Cependant, la catégorie LVA n'avait pas de lien significatif avec la DF ($p=0.81$ pour la RobustICA ; $p=0.77$ pour la PCA), la durée de la FA ($p=0.81$) ou le volume de l'OG ($p=0.35$). Après retour en rythme sinusal, l'amplitude de l'onde p était modérément corrélée avec la surface saine de l'OG en V1 ($R=0.473$; $p=0.01$), V2 ($R=0.432$; $p=0.019$) et V5

($R=0.482$; $p=0.008$). Il n'y avait pas de corrélation significative concernant la dérivation DI ($p=0.16$).

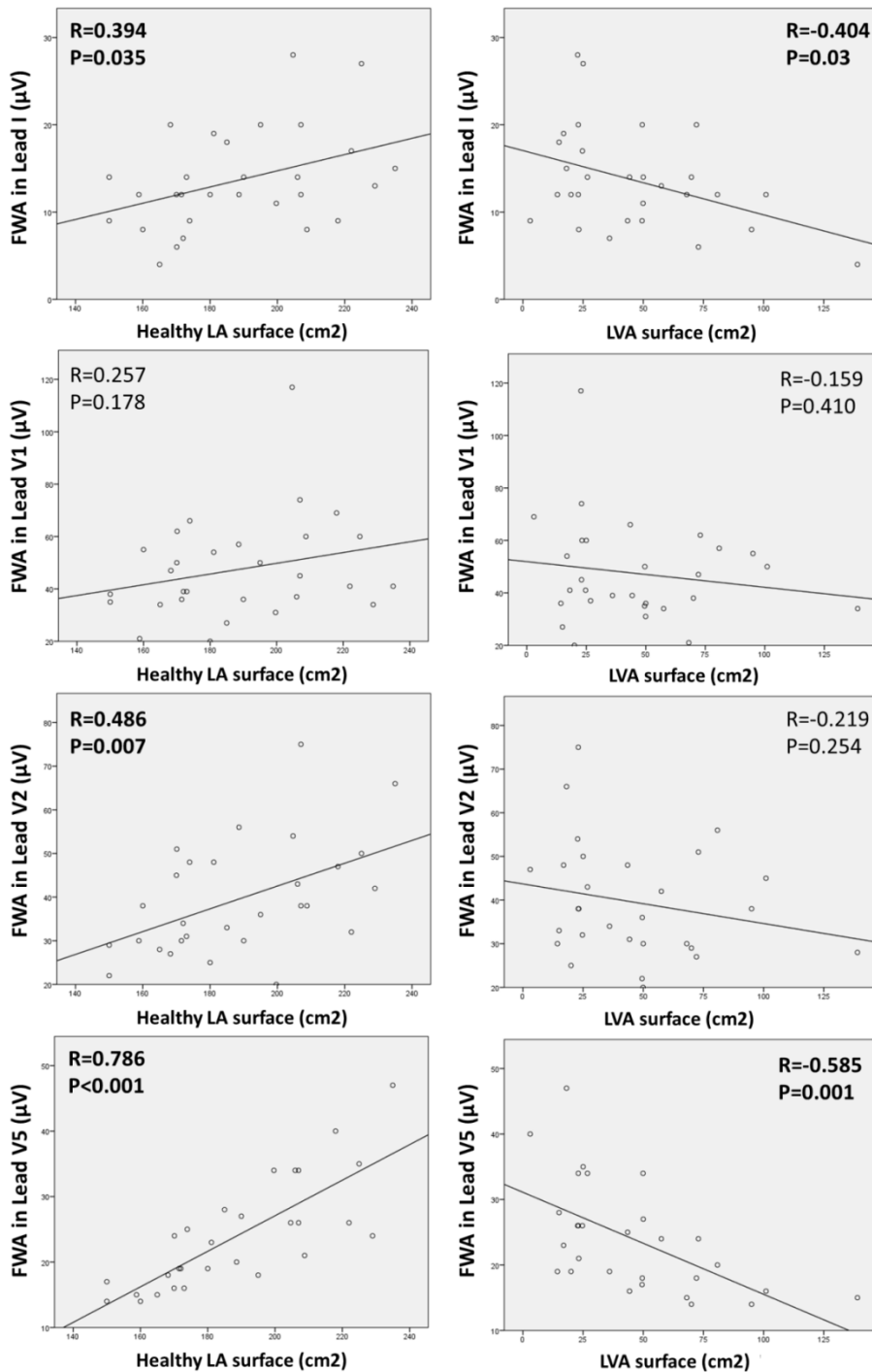


Figure 55. Nuages de points montrant les corrélations entre les amplitudes des ondes f à l'état basal dans les dérivations étudiées, la surface de tissu atrial sain (à gauche) et les zones atriales à bas voltage (à droite). La meilleure corrélation est vue sur V5, en raison de sa localisation précordiale gauche, permettant une meilleure visualisation de l'activité électrique atriale gauche.

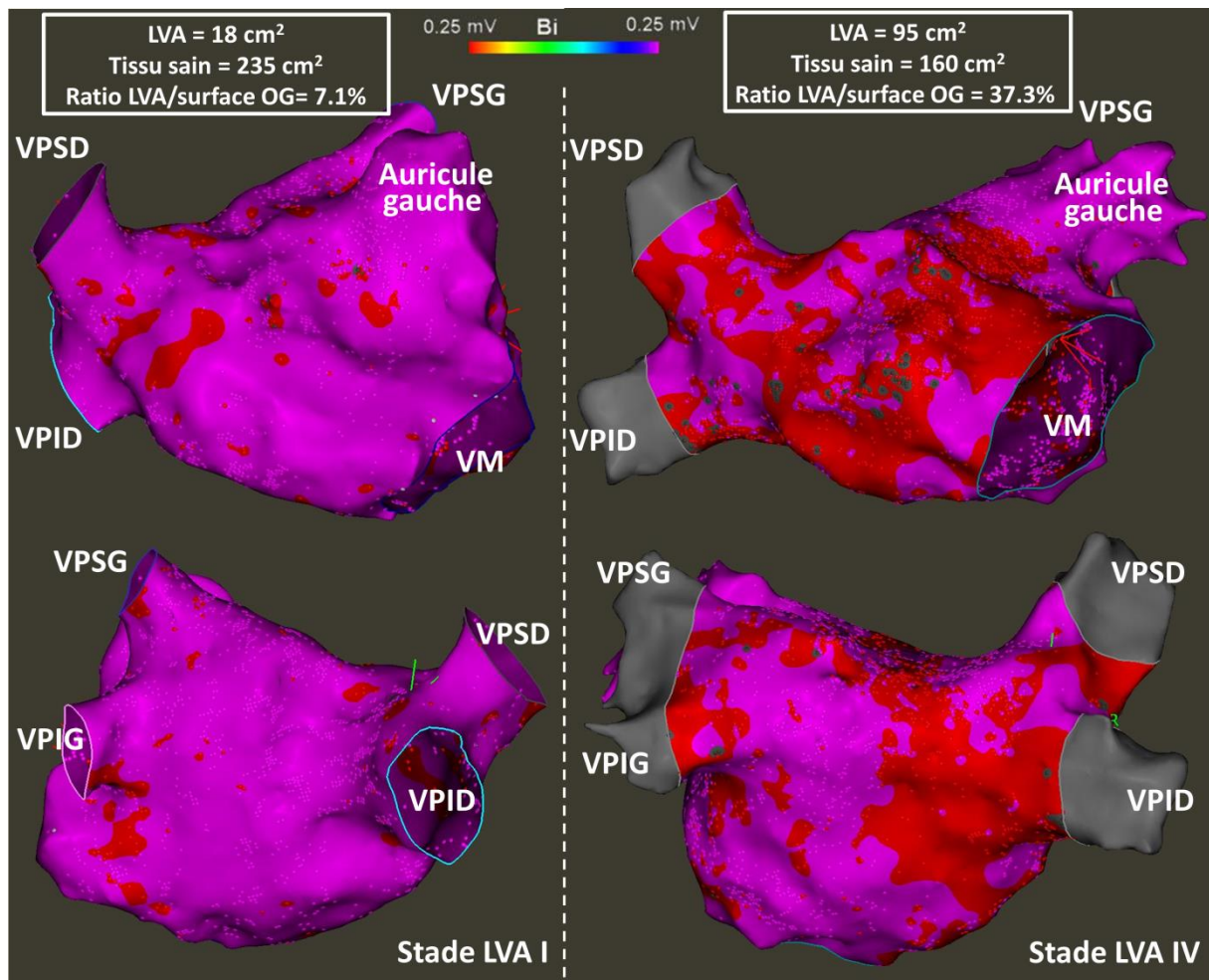


Figure 56. Cartes électroanatomiques de l'oreillette gauche avec délimitation des zones atriales de bas voltage bipolaire $< 0.25\text{mV}$ chez deux patients. Le panel de gauche montre une oreillette gauche avec peu de cicatrice atriale (stade LVA I), tandis que le panel de droite montre une oreillette gauche avec des cicatrices atriales étendues (stade LVA IV).

3.3. Relations entre l'amplitude de l'onde f et l'amplitude de l'onde P

L'amplitude de l'onde P après retour en rythme sinusal était significativement corrélée à la FWA dans toutes les dérivations étudiées, avec un coefficient de corrélation de modéré à fort (dérivation DI $R=0.443$, $p=0.014$; V1 $R=0.533$, $p=0.002$; V2 $R=0.735$, $p<0.001$; V5 $R=0.680$; $p<0.001$). Voir la Figure 57 pour les détails.

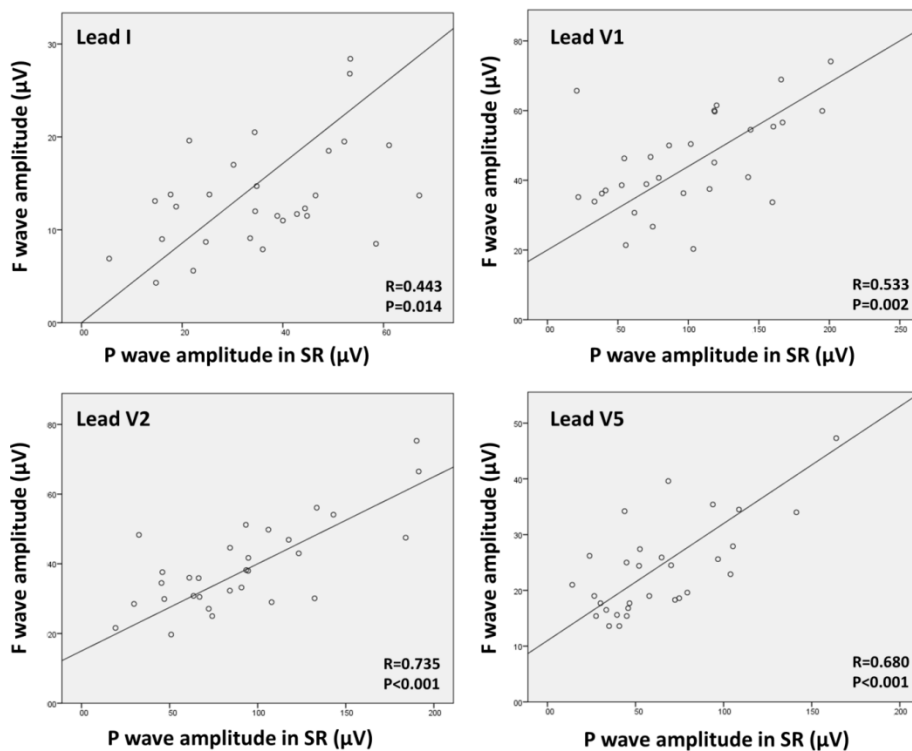


Figure 57. Nuages de points montrant la corrélation entre l'amplitude de l'onde f en FA et l'amplitude de l'onde P en rythme sinusal. SR = Rythme sinusal.

3.4. Caractéristiques des drivers actifs vs. zones neutres

Parmi les 129 zones atriales traitées par ablation par radiofréquence, 41 (31.8%) ont induit soit une diminution significative de la DF de la FA, soit un arrêt de la FA, et ont été classifiées comme drivers actifs (*Active Driver, AD*). Les 88 zones atriales restantes (68.2%) ont été classifiées comme zones neutres (*Bystander zones, BZ*).

En analyse univariée, plusieurs paramètres en lien avec la valeur d'ACI ont démontré des différences significatives entre les AD et les BZ (Table 2). L'ACI moyen était significativement plus court pour les AD que pour les BZ (76.4 ± 13.6 vs. 86.6 ± 20.3 ms ; $p=0.0055$), et le ratio entre l'ACI et le cycle de la FA dans l'auricule gauche était également plus court pour les AD que pour les BZ (41.8 ± 6.6 vs. 47.5 ± 10.0 % ; $p=0.0019$).

Il est important de noter que la valeur d'ACI de toutes les autres zones que la zone évaluée avait une influence sur la discrimination entre AD et BZ, et de manière plus spécifique le nombre d'autres zones atriales ayant une valeur d'ACI plus courte ou identique que la zone atriale évaluée. Ainsi, le nombre d'autres zones atriales avec un ACI plus court ou similaire (± 5 ms) était plus bas pour les zones déterminées comme AD que pour les BZ (0.97 ± 1.24 vs. 2.12 ± 1.48 zones ; $p=0.0001$).

Les autres paramètres étudiés n'ont pas démontré une différence significative en analyse univariée entre les AD et les BZ : surface de la zone atriale traitée ($p=0.06$), ratio entre la surface de la zone atriale traitée et la surface atriale totale ($p=0.1204$), ratio entre la surface de la zone atriale traitée et la surface totale de STD ou CFAE ($p=0.4425$), localisation péricavales pulmonaires ($p=0.481$), intégration de la zone atriale traitée dans une ligne complète de bloc (0.246), et ordre de la zone atriale traitée durant la procédure d'ablation ($p=0.1$).

	Driver actif (AD ; n=41)	Zone neutre (BZ ; n=88)	P (univarié)
Surface de la zone atriale de l'OG traitée (cm ²)	3.14 ± 2.11	4.31 ± 3.54	0.06
Surface de la zone atriale de l'OG traitée/Surface totale OG (%)	1.36 ± 0.8	1.8 ± 0.1	0.1204
Surface de la zone atriale de l'OG traitée /Surface totale des zones de STD ou CFAE (%)	17.4 ± 10.7	19.4 ± 13.7	0.4425
Zone péri-veines pulmonaires (n; %)	19/41 (46.3%)	35/88 (39.8%)	0.481
Intégration de la zone traitée dans une ligne de bloc complète (extra-veines pulmonaires) (n; %)	6/22 (27.3%)	22/53 (41.5%)	0.246
ACI de la zone atriale de l'OG traitée (ms)	76.4 ± 13.6	86.6 ± 20.3	0.0055
ACI de la zone atriale de l'OG traitée /Cycle de la FA dans l'auricule gauche (%)	41.8 ± 6.6	47.5 ± 10.0	0.0019
Nombre d'autres zones avec ACI similaire ou plus court que la zone atriale gauche traitée (n)	0.97 ± 1.24	2.12 ± 1.48	0.0001
Ordre de la zone atriale gauche traitée au cours de la procédure	3.48 ± 2.12	2.93 ± 1.57	0.1

Table 2. Drivers actifs vs. zones neutres en analyse univariée.

En analyse multivariée (Table 3) intégrant toutes les variables ayant une valeur de $p \leq 0.1$ en analyse univariée, un AD était prédit par un ACI de la zone < 70 ms (OR=4.02 [1.49-10.84]; $p=0.006$), et par un nombre ≤ 2 d'autres zones atriales ayant un ACI similaire ou plus court que la zone considérée (OR=4.32 [1.33-14.05]; $p=0.015$). L'ordre de la zone atriale traitée au cours de la procédure d'ablation n'avait pas d'influence pour prédire un AD vs. BZ (OR= 1.06; $p=0.652$). Enfin, une surface plus faible de la zone atriale de substrat était associée avec la présence d'un AD (OR=0.76 [0.62-0.95]; $p=0.009$).

Prédicteurs de drivers actifs (AD) durant l'ablation	Odds ratio	95% CI	P (multivarié)
ACI de la zone atriale traitée < 70 ms	4.02	1.49-10.84	0.006
Nombre d'autres zones atriales ayant un ACI similaire ou plus court que la zone traitée ≤ 2	4.32	1.33-14.05	0.015
Ordre de la zone atriale traitée au cours de la procédure d'ablation	1.06	0.82-1.37	0.652
Surface de la zone atriale gauche traitée (cm ²)	0.76	0.62-0.95	0.009

Table 3. Prédicteurs de drivers actifs (AD) durant la procédure d'ablation (analyse multivariée).

3.5. Prédicteurs d'arrêt de la FA durant l'ablation

L'arrêt de la FA durant application de radiofréquence a été obtenu chez 19/29 patients (65.5%), les 10 patients restants ont reçu une cardioversion électrique à la fin de la procédure.

En analyse univariée (Table 4), la valeur d'ACI moyenne de toutes les zones documentées de STD/CFAE était plus longue pour les patients chez qui l'arrêt de la FA était obtenu per-radiofréquence comparée aux patients qui ont reçu une cardioversion électrique à la fin de la procédure (82.4 [74.4-98.5] vs. 71.3 [67.5-77.8] ms; $p=0.0126$), et le nombre de zones atriales ayant un ACI similaire (± 5 ms) à la zone ayant l'ACI le plus court était plus bas (0 [0-1] vs. 2 [0.3-3.7] zones; $p=0.0141$). Egalement, il y avait un gradient plus élevé entre les valeurs d'ACI de toutes les zones de STD/CFAE chez les patients chez qui l'arrêt de la FA était obtenu pendant l'ablation ; cela se traduisait par une plus grande différence moyenne entre la zone d'ACI le plus court et les autres zones de STD/CFAE (15.2 [11.6-20.9] vs. 7.6 [3.9-13.5] ms; $p=0.0032$).

De plus, la DF basale était plus basse chez les patients chez qui l'arrêt de la FA était obtenu pendant la radiofréquence (5.37 [5.13-6.1] vs. 6.1 [5.6-6.6] Hz; $p=0.042$), de même que la durée de la FA (9 [6-25.8] vs. 30 [9.23-48] mois; $p=0.021$) et le volume de l'OG (143 [138-176] vs. 193 [149-230] ml; $p=0.014$).

En revanche, la FWA basale sur toutes les dérivations étudiées n'était pas différente dans les deux groupes (DI $p=0.8356$; V1 $p=0.8363$; V2 $p=0.9268$ et V5 $p=0.1981$), de même que la surface atriale saine ($p=0.1187$), la surface de LVA ($p=0.6299$) et le pourcentage de LVA dans l'OG ($p=0.4464$).

	Arrêt de la FA (n=19)	Pas d'arrêt de la FA (n=10)	P (univarié)
Durée de la FA (mois)	9 [6-25.8]	30 [9.23-48]	0.0334
Volume atrial gauche (ml)	143 [138-176]	193 [149-230]	0.0181
Cycle basal de la FA dans l'auricule gauche (ms)	187 [163-197]	177 [160-188]	0.3137
Amplitude basale de l'onde F en DI (μ V)	12 [10.4-19]	13.5 [9-14.7]	0.8356
Amplitude basale de l'onde F en V1 (μ V)	50 [34.7-57.9]	40 [36.3-55.8]	0.8363
Amplitude basale de l'onde F en V2 (μ V)	36 [30.7-48.6]	38 [29.3-45.7]	0.9268
Amplitude basale de l'onde F en V5 (μ V)	20 [17-26]	25.5 [18.3-38.4]	0.1981
Surface saine de l'oreillette gauche (cm ²)	180 [170.1-196.4]	206.5 [169.4-225.4]	0.1187
Surface de LVA de l'oreillette gauche (cm ²)	44.3 [22.9-69.5]	31.4 [19.7-65.9]	0.6299
Ratio surface LVA / surface oreillette gauche (%)	20 [10-30]	14.4 [8.1-27.0]	0.4464
Nombre de zones atriales gauches avec STD ou CFAE	6 [5-7]	5 [3.3-6.7]	0.3233
Surface atriale gauche totale de STD ou CFAE (cm ²)	20.6 [15.8-27.2]	21.3 [11.5-30.4]	0.8291
DF basale de la FA sur l'ECG (Hz)	5.37 [5.13-6.1]	6.1 [5.6-6.6]	0.042
ACI moyen de toutes les zones de STD ou CFAE (ms)	82.4 [74.4-98.5]	71.3 [67.5-77.8]	0.0126
ACI le plus court par patient (ms)	71.5 [62.3-80.0]	66.7 [63.9 - 73.6]	0.5328
Nombre de zones atriales ayant un ACI similaire à la zone de STD ou CFAE ayant l'ACI le plus court	0 [0-1]	2 [0.3-3.7]	0.0141
Différence moyenne entre la zone d'ACI le plus court et les autres zones de STD ou CFAE (ms)	15.2 [11.6-20.9]	7.6 [3.9-13.5]	0.0032

Table 4. Arrêt de la FA pendant radiofréquence vs. Pas d'arrêt de la FA (analyse univariée).

En analyse multivariée (Table 5) intégrant toutes les variables ayant une valeur de $p \leq 0.1$ en analyse univariée, une valeur d'ACI moyenne > 75 ms prédisait un arrêt de la FA pendant la radiofréquence avec un OR = 9.94 [1.14-86.7], $p=0.038$. Aucun autre paramètre ne donnait de résultat significatif.

Prédicteurs d'arrêt de la FA pendant la procédure d'ablation	Odds ratio	95% CI	P (Multivarié)
Durée de la FA ≤ 12 mois	5.04	0.59-42.9	0.139
Volume atrial gauche < 175 ml	2.47	0.35-17.6	0.365
DF basale de la FA sur l'ECG < 6 Hz	2.62	0.37-18.5	0.335
Valeur moyenne de l'ACI de toutes les zones de STD ou CFAE > 75 ms	9.94	1.14-86.7	0.038*

Table 5. Prédicteurs d'arrêt de la FA pendant ablation par radiofréquence (analyse multivariée).

3.6. Suivi des récurrences d'arythmie à distance

Après un suivi de 23.3 ± 9.8 mois, 2/29 patients (6.9%) ont présenté une récurrence de FA et 11/29 (37.9%) ont présenté une récurrence organisée sous forme de flutter atrial gauche ; 16.29 (55.2%) n'ont présenté aucune arythmie lors du suivi, après une seule procédure d'ablation.

Les patients présentant une récurrence de FA au cours du suivi (Table 6) avaient une FA évoluant depuis plus longtemps avant la procédure d'ablation (72 [48-96] vs. 12 [6-27.3] mois; $p=0.0221$), une OG plus volumineuse (238 [226-251] vs. 165 [141-177] ml; $p=0.0252$), une DF basale plus haute (6.53 [6.47-6.59] vs. 5.62 [5.24-6.09] Hz; $p=0.0371$), et un nombre plus important de zones atriales présentant un ACI similaire à la zone de substrat ayant l'ACI le plus court (3.5 [3-4] vs. 1 [0-1] zones; $p=0.021$). Egalement, l'arrêt de la FA per-radiofréquence semblait un bon marqueur d'absence de récurrence sous forme de FA (0/2 soit 0% d'arrêt de la FA per-radiofréquence chez les patients présentant une récurrence de FA vs. 19/27 soit 70% en l'absence de récurrence).

Les paramètres d'amplitude de l'onde F avant ablation n'étaient pas différents chez les patients présentant une récurrence de FA à distance (DI $p=0.5467$; V1 $p=0.3438$; V2 $p=0.7963$; V5 $p=0.1212$). De même, la surface atriale gauche saine ($p=0.572$) ainsi que la surface de LVA dans l'OG ($p=0.728$) étaient comparables chez les patients présentant une récurrence de FA et ceux n'en présentant pas.

Concernant les patients présentant une récurrence de toutes arythmies confondues (FA ou flutter gauche), aucune variable étudiée n'a permis de retrouver de différence significative en comparaison du groupe ne présentant aucune récurrence d'arythmie (Table 7).

	Pas de récurrence de FA (n=27)	Récurrence de FA (n=2)	Valeur de P
Durée de la FA (mois)	12 [6-27.3]	72 [48-96]	0.0221
Volume atrial gauche (ml)	165 [141-177]	238 [226-251]	0.0252
Cycle de la FA dans l'auricule gauche (ms)	185 [169.5-190]	163.5 [157-170]	0.2646
Nombre de zones atriales gauches avec STD ou CFAE	5 [5-6]	6.5 [6-7]	0.2514
Surface atriale totale de STD ou CFAE (cm ²)	21.3 [16.1-26.7]	28.5 [17.8-39.2]	0.3722
Arrêt de la FA per-radiofréquence durant l'ablation (n; %)	19/27 (70%)	0/2 (0%)	0.043
Amplitude de l'onde F en DI (µV)	0.0128 [0.0112-0.0160]	0.0114 [0.0091-0.0137]	0.5467
Amplitude de l'onde F en V1 (µV)	0.0408 [0.0362-0.0526]	0.0514 [0.0371-0.0657]	0.3438
Amplitude de l'onde F en V2 (µV)	0.0352 [0.0303-0.0433]	0.0457 [0.0430-0.0483]	0.7963
Amplitude de l'onde F en V5 (µV)	0.0220 [0.0180-0.0261]	0.0298 [0.0250-0.0345]	0.1212
Surface atriale saine (cm ²)	181.1 [171.4-204.8]	198 [190-206]	0.5720
Surface atriale de LVA (cm ²)	43.5 [23-58.2]	38.4 [26.8-50]	0.7280
DF basale de la FA sur l'ECG (Hz)	5.62 [5.24-6.09]	6.53 [6.47-6.59]	0.0371
ACI moyen de toutes les zones de STD ou CFAE (ms)	75.7 [71.8-91.5]	68.1 [67.2-69]	0.0901
ACI le plus court par patient (ms)	68.3 [65.0-75.8]	64.2 [63.5-65.0]	0.3261
Nombre de zones atriales de STD ou CFAE ayant un ACI similaire à l'ACI le plus court	1 [0-1]	3.5 [3-4]	0.021
Différence moyenne entre l'ACI le plus court et l'ACI des autres zones de STD ou CFAE (ms)	13.9 [10.9-16.7]	5.9 [4.7-7.2]	0.061

Table 6. Caractéristiques chez les patients présentant une récurrence de FA lors du suivi, comparées aux patients ne récidivant pas de FA.

	Pas de récurrence d'arythmie (n=16)	Récurrence d'arythmie (n=13)	Valeur de P
Durée de la FA (mois)	12 [6-26.9]	27 [6-46.7]	0.3268
Volume atrial gauche (ml)	161 [140-179]	175 [139-221]	0.3346
Cycle de la FA dans l'auricule gauche (ms)	185.5 [167.1-197.9]	176.5 [157.3-189.7]	0.4031
Nombre de zones atriales gauches avec STD ou CFAE	5.5 [4.5-7]	5 [5-6.6]	0.8927
Surface atriale totale de STD ou CFAE (cm ²)	21.4 [13.0-27.6]	21.1 [16.8-29.8]	0.4751
Arrêt de la FA per-radiofréquence durant l'ablation (n; %)	11/16 (69%)	8/13 (62%)	0.684
Amplitude de l'onde F en DI (µV)	0.0138 [0.0351-0.0549]	0.0119 [0.0090-0.0166]	0.2998
Amplitude de l'onde F en V1 (µV)	0.0398 [0.0351-0.0549]	0.043 [0.0354-0.0686]	0.534
Amplitude de l'onde F en V2 (µV)	0.0346 [0.0295-0.0445]	0.0405 [0.0307-0.0482]	0.7646
Amplitude de l'onde F en V5 (µV)	0.0220 [0.0167-0.0276]	0.0253 [0.0170-0.0332]	0.9449
DF basale de la FA sur l'ECG (Hz)	5.74 [5.07-6.27]	5.62 [5.18-6.33]	0.7339
ACI moyen de toutes les zones de STD ou CFAE (ms)	75.8 [72.4-95.7]	71.5 [66.6-96.2]	0.2651
ACI le plus court par patient (ms)	69.5 [64.0-76.5]	66.6 [59.5-80.9]	0.7102
Nombre de zones atriales de STD ou CFAE ayant un ACI similaire à l'ACI le plus court	0.5 [0-2]	1 [0-2]	0.4771
Différence moyenne entre l'ACI le plus court et l'ACI des autres zones de STD ou CFAE (ms)	12.4 [8-19.1]	13.6 [9.4-20.1]	0.8345

Table 7. Caractéristiques des patients présentant une récurrence de toutes arythmies confondues (FA ou flutter gauche) au cours du suivi, en comparaison des patients ne présentant pas de récurrence.

3.7. Mesure de la fréquence dominante après adénosine

L'adénosine triphosphate a été injectée en début de procédure chez 10 patients consécutifs n'ayant pas de contre-indication. Sur ces 10 patients, seulement 2 ont présenté une asystolie significative de 9 et 10 secondes. Les 8 autres patients n'ont présenté qu'un ralentissement de la fréquence ventriculaire avec pauses entre 2 et 4.5 secondes, ne permettant pas d'analyse fiable de la DF.

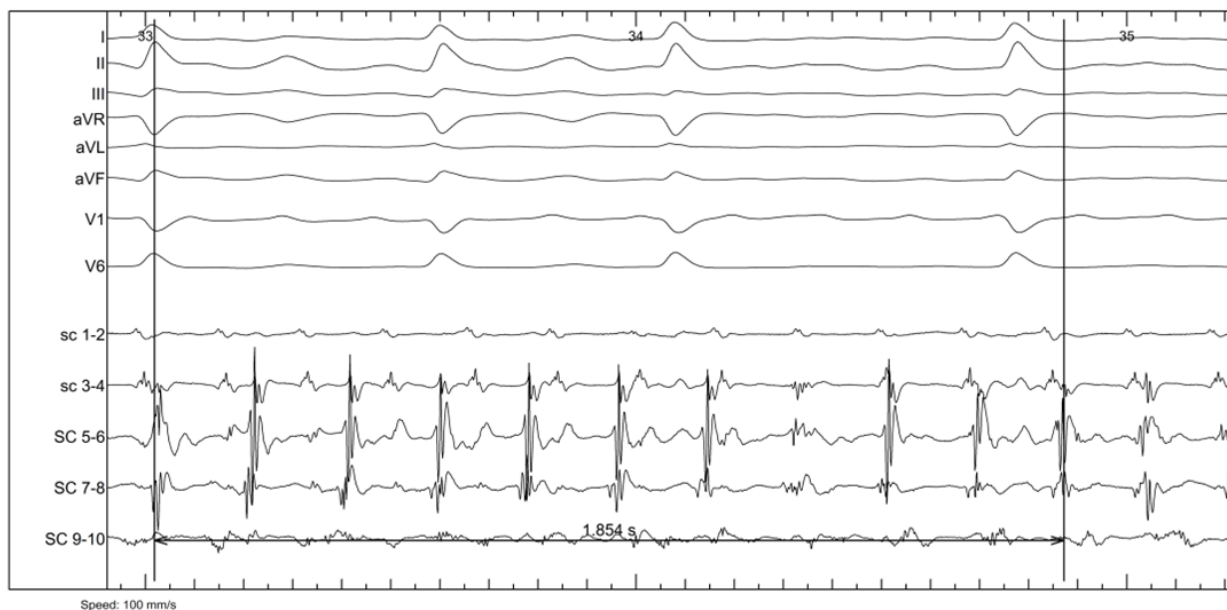
Chez 6 patients, un cathéter décapolaire était inséré dans le ventricule droit pour éventuelle stimulation en cas d'asystolie prolongée ; chez les 4 autres, ce cathéter était positionné dans le sinus coronaire et permettait de monitorer le cycle de la FA. Chez ces 4 patients, le cycle de la FA dans le sinus coronaire s'est raccourci pendant l'administration d'adénosine (entre 8 et 29 ms), comme montré dans la Figure 58.

La DF a été mesurée avant et pendant injection d'adénosine chez les 2 patients ayant présenté une asystolie significative, retrouvant comme attendu une accélération de la DF au moment de l'effet de l'adénosine.

Chez le premier patient, l'administration d'adénosine a induit une modification nettement visible du signal de la FA sur l'ECG, qui diminue en amplitude et s'accélère pendant l'asystolie, puis retourne à l'aspect initial quelques secondes plus tard lorsque l'effet de l'adénosine s'estompe. La DF de la FA passe de 4.75 Hz à 5.13 Hz, mesurée sur une fenêtre temporelle de 9 secondes en asystolie ventriculaire. Comme la morphologie du signal ECG, la morphologie du spectre de fréquence de la meilleure source est modifiée pendant adénosine (Figure 59).

Chez le deuxième patient, le signal ECG ne se modifie pas visuellement mais la DF s'accélère de 4.76 Hz à 5.49 Hz, mesuré durant l'asystolie ventriculaire de 10 secondes. L'aspect du spectre de fréquence des meilleures sources paraît identique avant et pendant adénosine, témoignant probablement de la détection des mêmes sources, mais accélérées par l'adénosine (Figure 60).

Avant adénosine: cycle FA 185 ms



Pendant adénosine: cycle FA 156 ms



Figure 58. ECG et enregistrement endocavitare dans le sinus coronaire avant administration d'adénosine (tracé du haut) et au moment de l'effet de l'adénosine (tracé du bas). On note l'asystolie induite par l'adénosine, et le raccourcissement significatif du cycle de la FA qui passe de 185 à 156ms (mesure moyennée sur 10 cycles).

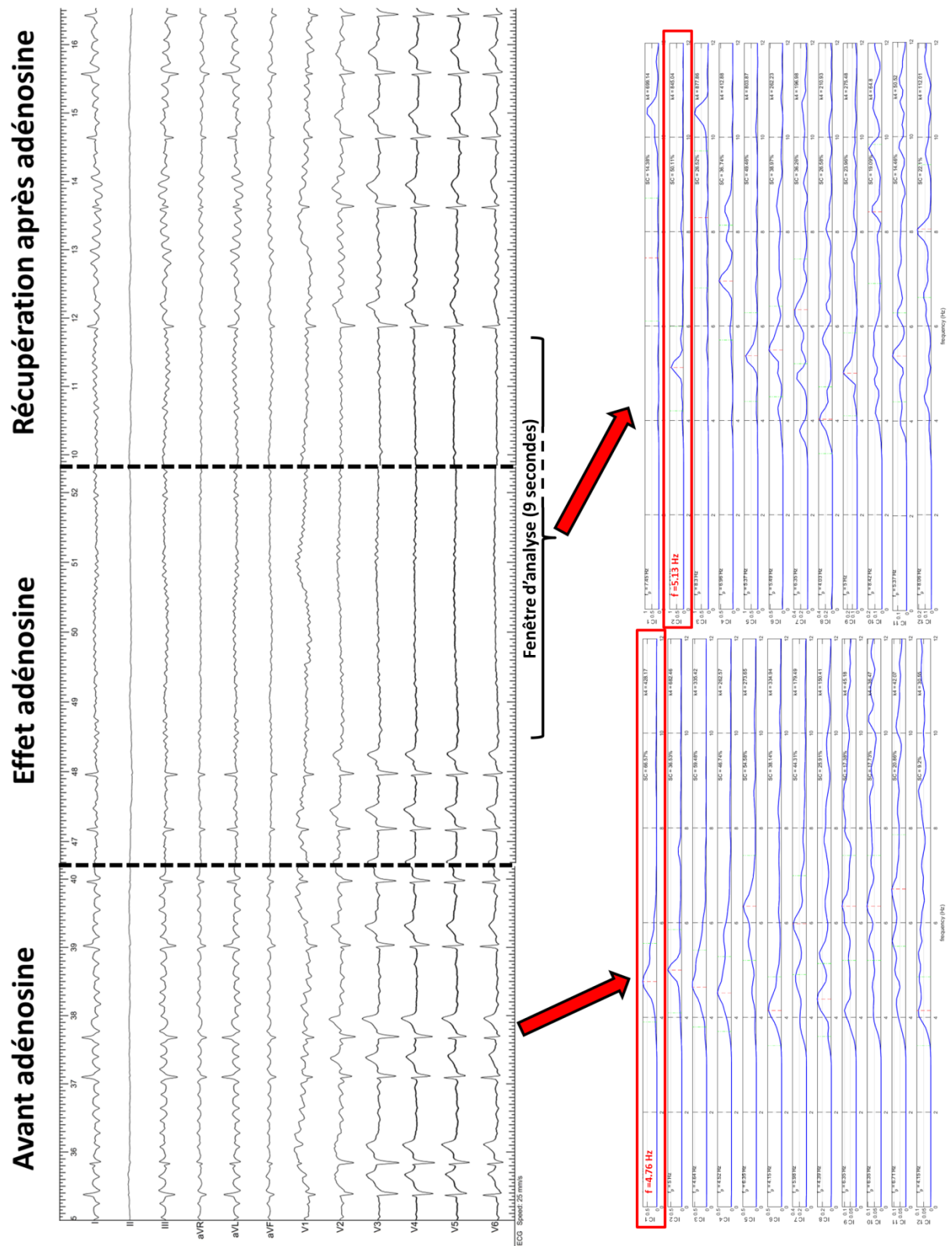


Figure 59. Effet de l'adénosine chez le premier patient, présentant une asystolie de 9 secondes. Le signal de la FA sur l'ECG s'accélère visuellement et devient micro-volté pendant les quelques secondes d'effet de l'adénosine. La DF passe de 4.75 Hz à 5.13 Hz.

Avant adénosine

Effet adénosine

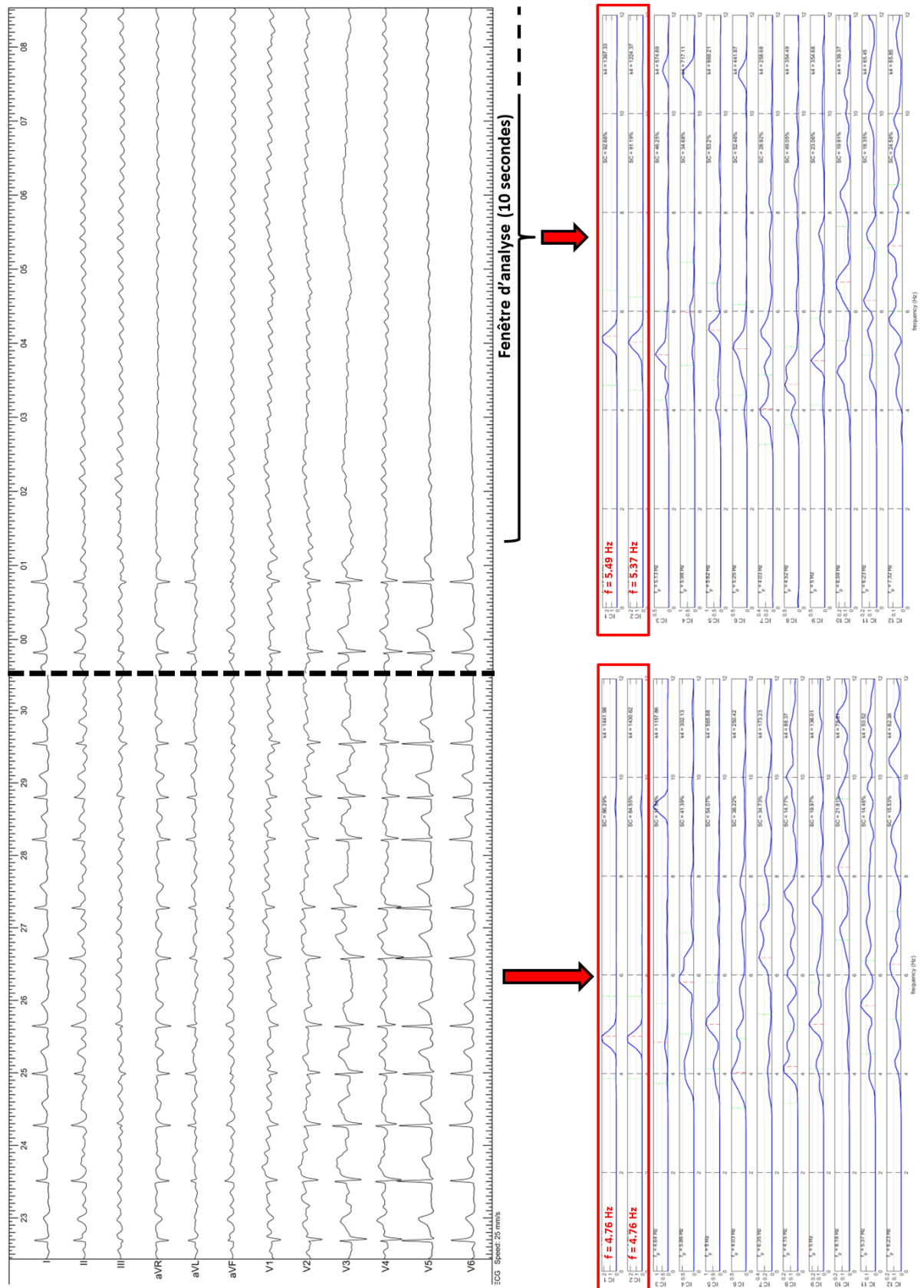


Figure 60. Effet de l'adénosine chez le deuxième patient, présentant une asystolie de 10 secondes. La morphologie du signal ECG ne change pas visuellement. La DF s'accélère de 4.76 Hz à 5.49 Hz, avec un aspect du spectre comparable avant et pendant l'adénosine.

Chez ces deux patients, nous avons comparé les DF des sources retrouvées par la RobustICA lors de l'asystolie avec les DF retrouvées en analyse spectrale dérivation-par-dérivation avec la méthode de Welch afin d'identifier, sur un signal en FA pur sans interférence ventriculaire, quelles dérivations jouaient un rôle prépondérant dans l'identification des sources par la RobustICA.

Chez le premier patient (Figure 61), la meilleure source (c'est-à-dire ayant la plus grande concentration spectrale) de la RobustICA identifiait la même DF que les 3 dérivations précordiales gauches de l'ECG (V4, V5 et V6), la deuxième meilleure source du RobustICA retrouvait la même DF que les deux dérivations frontales gauches de l'ECG (DI et AVL), et la troisième meilleure source du RobustICA retrouvait la même DF que les dérivations inférieures de l'ECG DIII et AVF. L'exploitation de la structure de la matrice de mélange nous a permis de déterminer le degré de contribution de chaque source atriale sur les dérivations de l'ECG normalisées, à partir de sa puissance relative $\tilde{P}_{l,r}$ présentée dans la section 2.7.2.1 (Figure 62). La contribution de la meilleure source atriale (source #2) est effectivement la plus forte sur les dérivations précordiales gauches de l'ECG (V4, V5 et V6), la contribution de la deuxième meilleure source (source #5) est la plus forte sur les dérivations DI, AVR et AVL de l'ECG, et enfin la contribution de la troisième meilleure source atriale (source #6) est la plus forte sur les dérivations inférieures de l'ECG (DII, DIII et AVF).

Chez le deuxième patient (Figure 63), la meilleure source du RobustICA identifiait la même DF que la dérivation V6, tandis que la deuxième meilleure source du RobustICA retrouvait la même DF que toutes les autres dérivations de l'ECG. La contribution des sources sur les dérivations de l'ECG par exploitation de la matrice de mélange (Figure 64) retrouve la contribution la plus forte de la meilleure source atriale (source #1) sur la dérivation V6 tandis que la deuxième meilleure source atriale (source #2) a une contribution importante sur de multiples dérivations de l'ECG, notamment V4, AVL et DIII.

DF des sources de la RobustICA

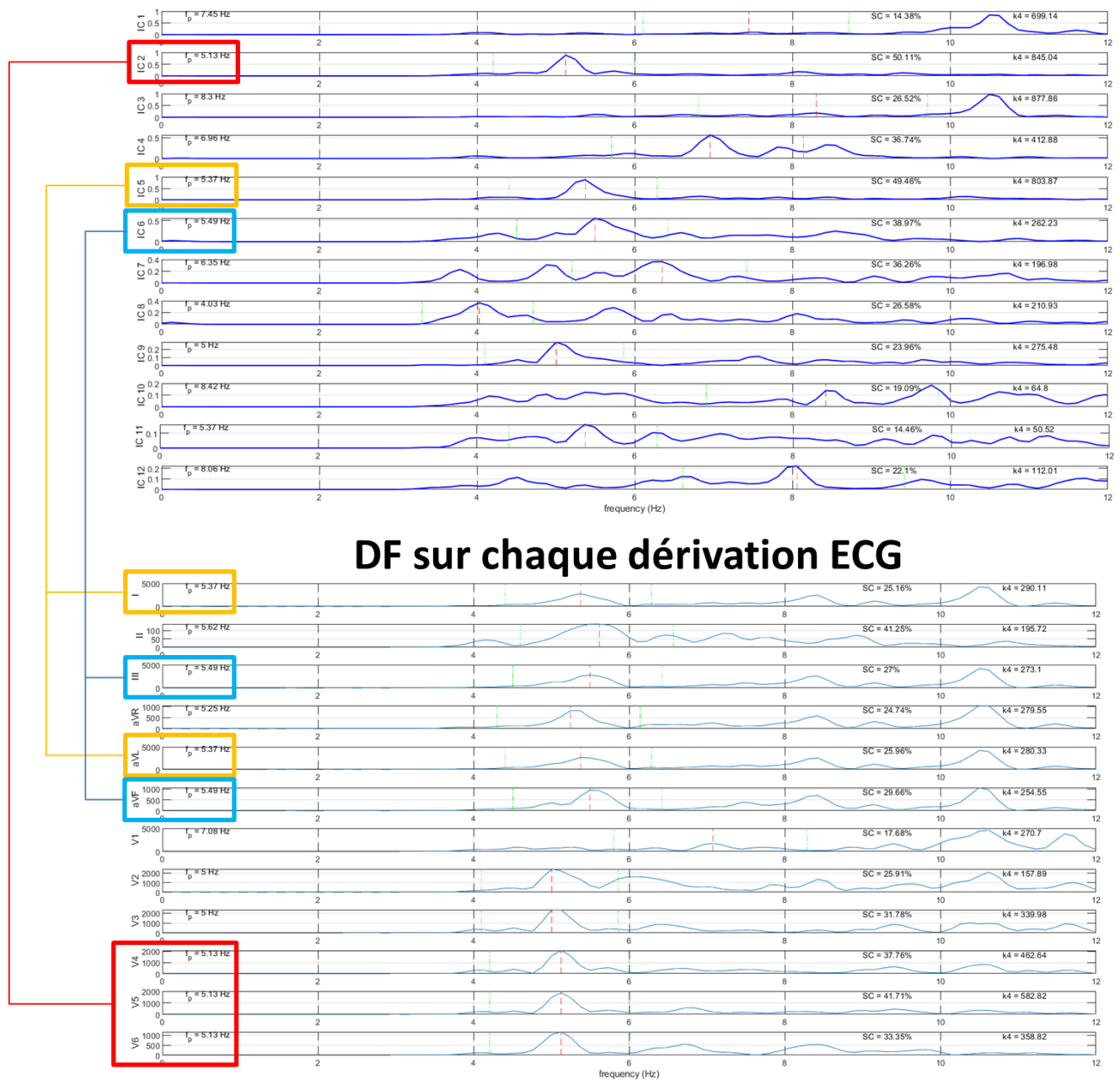


Figure 61. Comparaison des DF retrouvées lors de l'asystolie de 9 secondes par RobustICA (en haut) ou par analyse dérivation-par-dérivation avec la méthode de Welch (en bas) chez le premier patient. La meilleure source du RobustICA (ayant la plus haute concentration spectrale) est encadrée en rouge, la deuxième meilleure source en orange, et la troisième meilleure source en bleu. On note une concordance de la meilleure source du RobustICA avec les dérivations précordiales gauches de l'ECG (5.13 Hz), une concordance de la deuxième meilleure source avec les dérivations frontales gauches (5.37 Hz), et une concordance de la troisième meilleure source avec les dérivations inférieures (5.49 Hz).

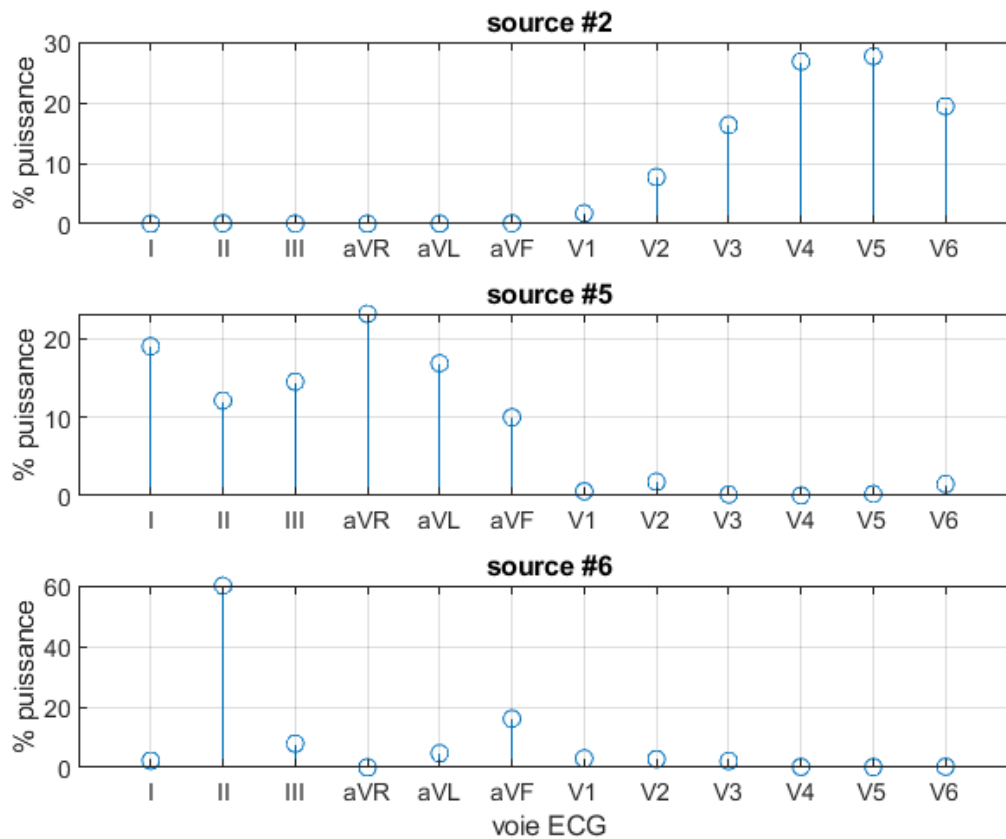
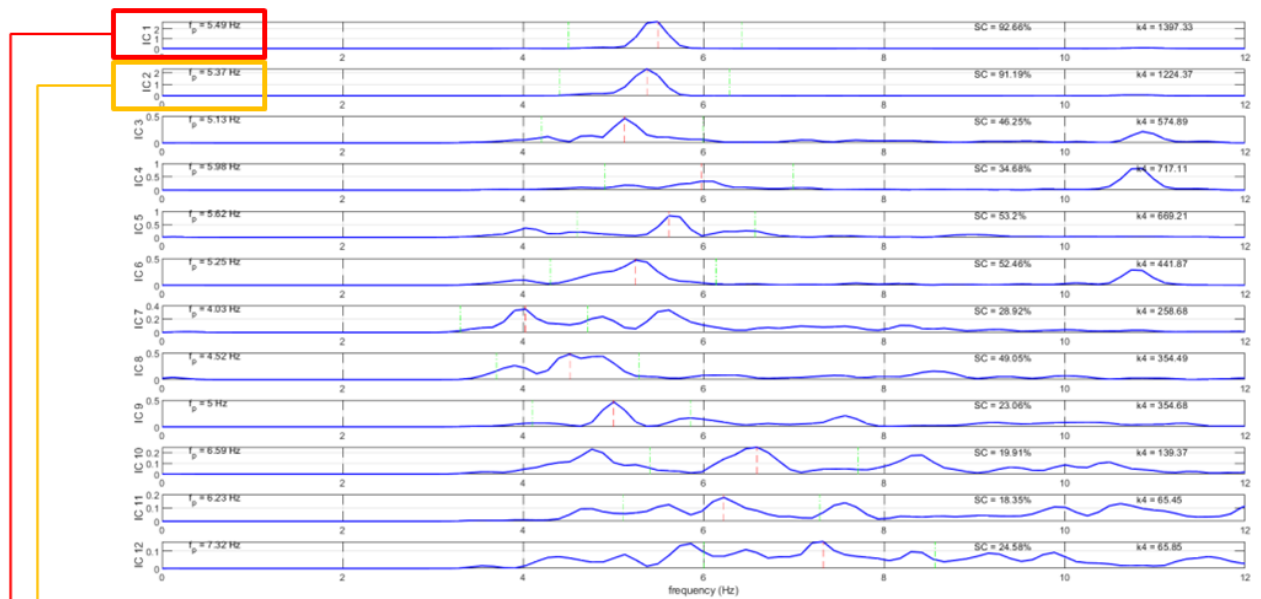


Figure 62. Degré de contribution (exprimé en puissance) des trois meilleures sources atriales identifiées par la RobustICA chez le premier patient, sur les dérivations de l'ECG normalisées. La meilleure source atriale contribue de manière importante aux dérivations précordiales gauches de l'ECG V4, V5 et V6.

DF des sources de la RobustICA



DF sur chaque dérivation ECG

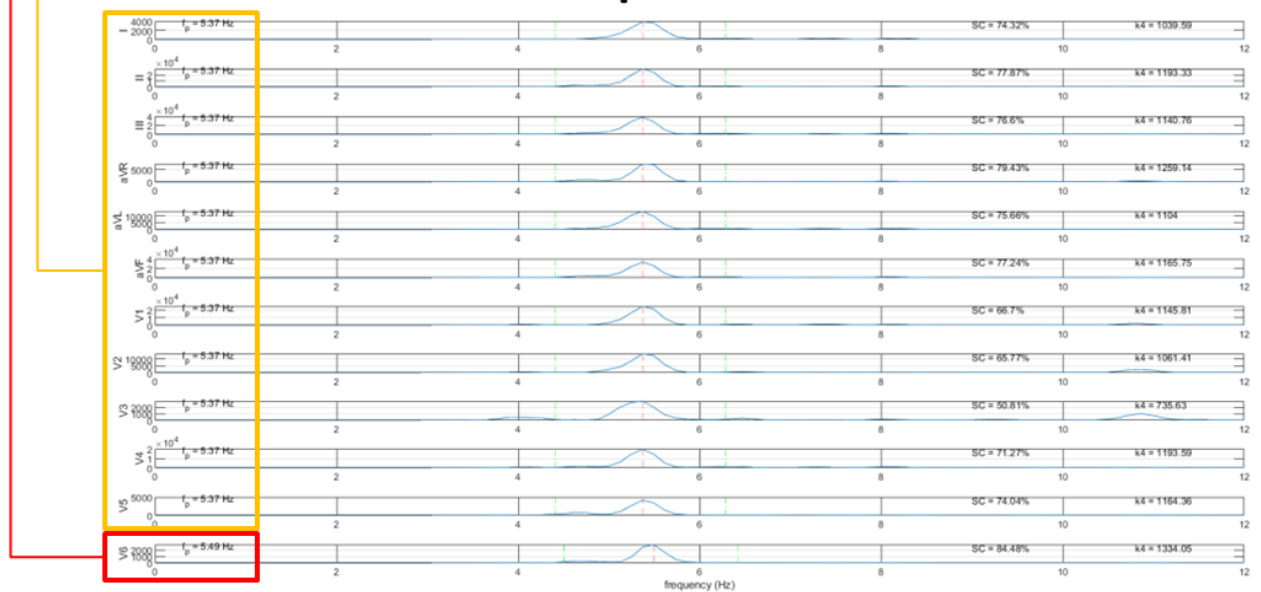


Figure 63. Même comparaison qu'à la Figure 61, pendant l'asystolie de 10 secondes chez le deuxième patient. On note une concordance entre la meilleure source du RobustICA et la dérivation V6, et entre la deuxième meilleure source et toutes les autres dérivations de l'ECG.

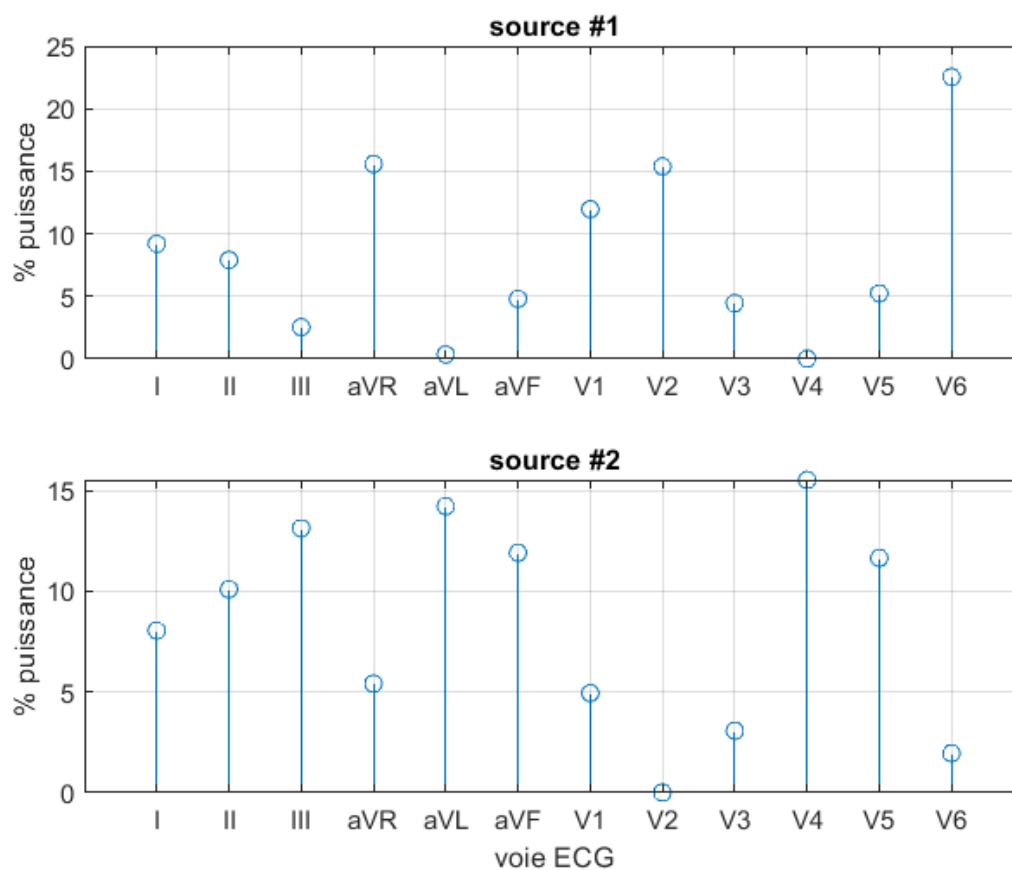


Figure 64. Degré de contribution (exprimé en puissance) des deux meilleures sources atriales identifiées par la RobustICA chez le deuxième patient, sur les dérivations de l'ECG normalisées. La meilleure source atriale contribue de manière importante à la dérivation V6.

Chapitre 4 : Discussion

Dans ce travail, nous avons étudié les implications respectives de la complexité de la FA et de la quantité du tissu atrial viable dans la genèse de l'amplitude de l'onde fibrillatoire, et nous avons évalué l'intérêt de paramètres électrophysiologiques accessibles au rythmologue pour discriminer les zones participant au maintien de la FA des zones neutres, afin d'aider le praticien dans l'élaboration du plan d'ablation en favorisant l'identification des zones devant être traitées.

4.1. Résultats principaux concernant les déterminants de l'amplitude de l'onde f

La comparaison de la FWA avec ses composantes supposées, le degré de complexité de la FA d'une part, et d'autre part la quantité du tissu atrial viable, nous permettent de suggérer que la FWA n'a pas de corrélation directe avec la complexité de la FA.

D'une part, à l'état basal, la FWA ne démontrait aucune corrélation avec la DF de la FA ou le cycle de la FA mesuré dans l'auricule gauche, qui sont pourtant tous deux des paramètres établis de complexité de la FA.

D'autre part, la FWA était stable sur toutes les dérivations étudiées au cours de la procédure d'ablation, avec des valeurs similaires à l'état basal – moment où la FA présente le degré de complexité le plus important – et immédiatement avant arrêt de la FA par radiofréquence ou par cardioversion – moment où la FA est supposément la moins complexe –. Au contraire, la DF de la FA démontrait une décroissance significative au cours de la procédure d'ablation.

Enfin, la FWA n'était ni corrélée avec l'arrêt de la FA per-procédurale, ni à la récurrence de FA durant le suivi, alors que la DF de la FA, le volume de l'OG ainsi que la durée d'évolution de la FA étaient corrélés avec les deux.

D'un autre côté, la FWA était significativement inversement corrélée avec la quantité de zones de bas voltage de l'OG et corrélée avec la surface de tissu atrial gauche sain avec les meilleurs résultats concernant la dérivation V5, qui représente mieux l'activité électrique atriale gauche en raison de son positionnement sur la partie gauche du précordium. Egalement, la FWA était corrélée dans toutes les dérivations avec l'amplitude de l'onde P en rythme sinusal, qui est par essence sans degré de complexité et est directement reliée à la qualité du tissu myocardique atrial.

Tous ces résultats indiquent que la FWA est un marqueur de pathologie tissulaire atrial, mais non un paramètre direct de complexité de la FA.

4.2. Intérêt de la mesure de l'onde f dans la fibrillation atriale

Plusieurs études précédentes ont évalué l'intérêt de la FWA pour prédire la récurrence de FA après ablation par cathéter, en utilisant des mesures manuelles^{85,87} ou automatisées,^{84,86,94,95} mais d'importantes variabilités dans les résultats soulèvent des questions. En utilisant une analyse de la FWA dérivation par dérivation, Nault et al⁸⁷ et Cheng et al⁸⁵ ont trouvé que la FWA sur V1 était plus basse chez les patients présentant une récurrence de FA post-ablation, tandis que Henriksson et al⁹⁴ n'ont retrouvé aucune différence, et dans l'étude de Zarzoso et al,⁸⁴ la FWA était similaire dans toutes les dérivations excepté pour la dérivation DI qui démontrait une FWA plus haute chez les patients présentant une récurrence. Cette dernière étude a également effectué des analyses multi-dérivations avec des résultats prometteurs, et a désigné les dérivations DI, V1, V2 et V5 comme étant les plus discriminantes pour déterminer le risque de récurrence à distance. Dans notre travail, ces quatre dérivations ont été analysées individuellement et aucune d'entre elle n'a permis de démontrer de différence significative chez les patients récidivant d'arythmie, ou chez les patients nécessitant une cardioversion électrique en fin de procédure.

Mis ensemble, tous ces résultats mettent en exergue la difficulté à intégrer la mesure de la FWA dans la pratique clinique de routine, outre les freins liés à l'analyse de signal qui nécessitent des connaissances et des outils spécifiques que les rythmologues n'ont que rarement à disposition.

Au cours de l'ablation de la FA, une organisation progressive survient et la complexité de la FA diminue graduellement.^{90,113} Ainsi, il serait attendu que la FWA augmente de manière progressive au fur et à mesure que l'ablation progresse et que la FA s'organise. Cependant, dans trois études précédentes qui ont évalué l'impact de chaque étape d'ablation sur les paramètres de complexité de la FA, deux d'entre elles n'ont pas trouvé de variation de la FWA pendant la procédure, et une étude a même identifié une décroissance significative de la FWA en V6, alors que la DF baissait constamment dans les trois études.^{86,94,95} Ces résultats sont en accord avec les nôtres, et indiquent à nouveau que la FWA n'est pas corrélée à la complexité de la FA, et que la désorganisation impliquant de multiples fronts d'activation dans différentes directions n'a pas d'effet significatif sur les vecteurs électriques produisant l'onde f sur l'ECG. Cependant, de manière similaire à l'amplitude de l'onde P,¹¹⁴ notre étude a démontré que la FWA était directement dépendante de la quantité de cicatrice atriale et de la quantité de tissu atrial viable restant. Ainsi, sur les dérivations de l'ECG affichant de manière prédominante l'activité électrique de l'OG – comme DI, V5 et V6 –, une décroissance de la FWA après ablation pourrait être aisément expliquée par la réduction du tissu viable atrial, particulièrement après des procédures d'ablation extensives. Notre approche relativement conservatrice (STD ou CFAE représentant $8.9 \pm 3.6\%$ de la surface atriale totale) pourrait expliquer la stabilité de la FWA post-ablation dans notre étude.

En tant que marqueur de pathologie tissulaire atriale, la mesure de la FWA garde un intérêt pour prédire les procédures d'ablation complexes, car la genèse de la FA ainsi que son maintien est fortement lié à la présence de fibrose atriale.¹¹⁵ Cependant, en dehors de quelques cas caricaturaux, la mesure fiable de la FWA requiert des capacités d'analyse de signal et aucun seuil clair de voltage ne peut être établi comme prédicteur d'échec d'ablation, ainsi limitant son utilisation plus large.

4.3. Mesure non-invasive de la DF unifiée de la FA

Dans ce travail, nous avons utilisé la DF unifiée de la FA, mesurée de manière non-invasive sur l'ECG par méthodes de séparation des sources, avec un double objectif : afin de pouvoir classifier les zones atriales en « drivers actifs » ou « zones neutres » en fonction de son évolution après ablation ; et d'autre part, afin de confirmer dans notre cohorte de patients les liens entre la valeur de la DF unifiée basale et le risque d'échec d'arrêt de la FA durant la procédure et le risque de récurrence de FA à distance.

Nous avons retrouvé une décroissance significative progressive et graduelle de la DF de la FA au cours de l'ablation, témoignant de la diminution de la complexité de la FA lors de l'ablation de zones actives dans le maintien de la FA. Cette décroissance de la DF au cours de l'ablation a déjà été retrouvée dans plusieurs études précédentes, utilisant la méthode classique de Welch, après isolation des veines pulmonaires,^{86,94,95} et après ablation de zones de CFAE ou ablations linéaires atriales.^{86,95}

D'autre part, dans notre travail comme dans plusieurs études précédentes utilisant également la méthode de Welch,^{90,91,92,93} la DF basale de la FA avant ablation était significativement plus élevée chez les patients chez qui la FA ne pouvait être arrêtée au cours de l'ablation par radiofréquence et nécessitait finalement une cardioversion électrique, et également chez les patients qui présentaient une récurrence de FA lors du suivi post-ablation.

Les résultats de notre travail confirment donc que la DF unifiée atriale mesurée par séparation des sources évolue au cours de l'ablation, et est liée à la réduction peropératoire et à la récurrence de la FA. Parmi les deux méthodes utilisées pour la séparation des sources, la RobustICA s'est montrée plus efficace avec une séparation des sources bien plus précise que la PCA, comme le témoigne la meilleure concentration spectrale moyenne de la meilleure source retrouvée. Les résultats moins bons avec la PCA peuvent s'expliquer par la nécessaire orthogonalité des colonnes de la matrice de mélange alors que les sources bioélectriques cardiaques ne sont pas orthogonales sur un ECG, et la supposition de sources ayant une

distribution Gaussienne, ce qui n'est pas le cas dans le cas de l'activité atriale et ventriculaire chez les patients en FA.⁹⁶

L'intérêt d'utiliser une unique valeur de DF atriale unifiée comparée à la DF calculée sur chaque dérivation de l'ECG est la simplification de l'interprétation des résultats, et notamment son évolution au cours de la procédure. Cependant, la participation de chaque dérivation de l'ECG dans l'obtention des sources atriales obtenues par la RobustICA n'est pas encore bien établie.

Dans ce travail, nous avons également essayé de clarifier les rapports entre les sources identifiées par la RobustICA et la DF de la FA mesurée sur chaque dérivation, après injection d'adénosine. La capacité de l'adénosine intraveineuse à bloquer temporairement la conduction atrio-ventriculaire nous a permis d'obtenir des tracés en asystolie ventriculaire, avec de ce fait une absence totale d'interférences ventriculaires sur les signaux de l'ECG en FA. Cependant, ces asystolies se sont révélées la plupart du temps très courtes (≤ 4.5 secondes chez 8/10 patients) ne permettant pas d'exploiter de manière fiable ces enregistrements.

Chez les deux patients ayant présenté une asystolie plus prolongée, nous avons noté une accélération de la DF de la FA après adénosine (avec parfois modification franche du signal de la FA sur l'ECG) ce qui est attendu et expliqué par le raccourcissement des potentiels d'action atriaux par l'adénosine.¹¹² De ce fait, la comparaison entre les sources déterminées par la RobustICA sur l'ECG avant et pendant adénosine a probablement une pertinence discutable.

Néanmoins, nous avons comparé lors de l'asystolie la DF des meilleures sources identifiées par la RobustICA et la DF de chaque dérivation de l'ECG prises individuellement mesurées par méthode de Welch, et avons noté une concordance entre la meilleure source et les dérivations précordiales gauches, qui reflètent le mieux le signal électrique de l'OG. D'autre part, l'exploitation de la structure de la matrice de mélange de la RobustICA nous a permis de confirmer que les meilleures sources atriales contribuaient davantage aux dérivations précordiales gauches de l'ECG. Comme la FA est une arythmie provenant très majoritairement de l'OG, cette contribution importante des meilleures sources sur les

dérivations gauches de l'ECG semble valider l'utilisation de la RobustICA dans ce travail pour évaluer l'évolution de la DF au cours de l'ablation de la FA.

Comme alternative à l'adénosine pour s'affranchir de l'activité ventriculaire sans modifier le signal atrial, il pourrait être imaginé une inhibition temporaire de la stimulation ventriculaire chez les patients porteurs de pacemakers et stimulo-dépendants. Cependant l'innocuité de cette manœuvre chez des patients porteurs de cardiopathie n'est pas établie, et la survenue d'un rythme d'échappement ventriculaire est fréquente, empêchant par conséquent la réalisation d'un enregistrement atrial pur.

4.4. Résultats principaux concernant l'ACI

Dans ce travail, nous avons pour objectif de déterminer des caractéristiques électrophysiologiques directement mesurables par le rythmologue à l'aide du système CARTO pour l'aider à distinguer les zones de substrat les plus intéressantes à traiter dans le cadre de l'ablation par radiofréquence de FA persistante.

Plusieurs niveaux de réponse à l'ablation ont été étudiés : l'impact de l'ablation de chaque zone atriale individuelle sur la complexité de la FA reflétée par la DF, la capacité à arrêter la FA durant la radiofréquence, et la récurrence de FA durant le suivi.

Nos résultats suggèrent que les paramètres d'ACI ont un intérêt pour l'identification des cibles atriales les plus appropriées quand utilisés en plus de l'identification visuelle de STD ou de CFAE continus.

Nos résultats principaux concernant l'ACI sont les suivants :

- 1) une valeur d'ACI < 70 ms aide à discriminer les zones de drivers actifs des zones neutres ;
- 2) l'ablation d'une zone atriale a peu de chances d'induire une réduction de la complexité de la FA si plusieurs autres zones atriales ayant un ACI plus court n'ont pas été ablatées auparavant ;

- 3) l'arrêt de la FA pendant la radiofréquence a plus de chance de se produire quand l'ACI moyen de toutes les zones de substrat est > 75 ms ;
- 4) l'arrêt de la FA pendant la radiofréquence a plus de chance de se produire quand le gradient d'ACI entre toutes les zones de substrat est élevé ;
- 5) le risque de récurrence de FA après ablation est plus élevé quand plusieurs zones atriales ont une valeur d'ACI similaires à la zone d'ACI le plus court.

4.5. Zones de CFAE actives et passives

L'ablation des CFAE a été décrite il y a deux décennies par Nademanee et al et a conduit à des taux de succès variables.^{66,116,117} Une des limitations importantes est que la fragmentation des EGM est dépendante de la direction et de la fréquence d'activation,^{78,79} et ainsi, une proportion importante des CFAE a une nature fonctionnelle et n'est pas reliée au maintien de la FA.

Dans une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement tardif pour identifier les zones de fibrose atriale, Jadidi et al¹¹⁸ ont trouvé que près de la moitié des zones affichant des CFAE ne démontraient aucune cicatrice en IRM, alors que la majorité des autres zones de CFAE apparaissaient au niveau de zones de rehaussement incomplètes, témoignant d'une cicatrice partielle. Une partie importante des CFAE était donc visualisée sur des zones anatomiquement saines, correspondant vraisemblablement à des CFAE passifs. La discrimination entre les zones de CFAE passifs et actifs – participant au maintien de la FA et localisés à proximité immédiate de fibrose tissulaire atriale qui a démontré être le lit des drivers de la FA^{115,119,120} – est donc cruciale pour cibler le substrat atrial approprié.

Certaines caractéristiques électrophysiologiques comme le gradient temporel d'activation entre les électrodes de cartographie et le pourcentage d'activité électrique continue ont précédemment été décrites comme des prédicteurs de zones actives de CFAE.⁷⁹⁻⁸¹ Dans le travail actuel, nous avons tenté d'apporter plus de précision à la discrimination entre les

zones actives et passives en effectuant une cartographie de haute résolution de l'ACI en plus de l'annotation visuelle des zones de CFAE continus (> 70% de l'échantillon) et de dispersion spatio-temporelle. Nos résultats positifs démontrent l'intérêt de la cartographie de l'ACI dans le cadre de l'ablation de la FA persistante (section 4.4).

Cependant, l'attention ne doit pas être uniquement portée sur la valeur d'ACI d'une zone atriale spécifique, mais plutôt à une échelle plus large sur l'ensemble des valeurs d'ACI de toutes les zones de substrat potentiel annotées, de manière à hiérarchiser les zones entre elles et à établir le plan d'ablation. En effet, la FA a une physiopathologie complexe et plusieurs drivers coexistent généralement en même temps.⁷¹ Ainsi, la complexité de la FA peut visiblement rester inchangée malgré l'ablation d'un driver, en raison des drivers résiduels qui peuvent être plus rapides et peuvent maintenir la FA. Cette interaction entre tous les drivers coexistant est cruciale à reconnaître et est une explication plausible au manque d'impact sur la complexité de la FA de l'ablation de zones atriales quand les zones résiduelles non ablatées présentent une valeur d'ACI plus courte.

La valeur de l'ACI reflète le degré de fragmentation du signal, et est corrélée au cycle local de la FA. Dans une étude précédente,⁸³ les EGM atriaux démontraient le plus haut degré de fragmentation au centre ou à proximité immédiate des zones présentant la fréquence dominante maximale, qui sont connues comme maintenant la FA.^{121,122,123} Ce point est l'explication physiopathologique la plus plausible concernant nos résultats positifs en utilisant l'ACI : les zones d'ACI aux valeurs les plus courtes permettent la localisation des zones présentant la fréquence dominante locale la plus rapide, expliquant l'impact positif de leur ablation sur la complexité de la FA, particulièrement lorsqu'il n'y a pas d'autres zones présentant un ACI plus court et maintenant la FA. Des expériences additionnelles seraient cependant nécessaires pour confirmer l'existence d'une corrélation entre l'ACI et la DF sur les EGM enregistrés.

De plus, Lin et al⁸³ ont également démontré qu'un plus haut gradient de fréquence dominante dans l'OG prédisposait à de meilleurs résultats à l'ablation par radiofréquence. Ces résultats sont comparables aux nôtres en utilisant l'ACI, où un plus haut gradient de valeurs d'ACI était trouvé chez les patients chez qui la FA s'arrêtait pendant l'ablation.

Plusieurs études précédentes ont confirmé que la DF de la FA était un marqueur de succès de procédure,^{90,124} cependant les études ayant spécifiquement ciblé les zones de plus haute DF ont conduit à des résultats décevants.^{125 126} Les explications possibles de ce paradoxe apparent sont la faible densité de points des cartographies électroanatomiques (environ 300 points par carte) utilisées dans ces procédures effectuées il y a plus d'une décennie, ainsi que la variabilité et la reproductibilité des mesures de la DF intra-cardiaque en raison des modifications d'amplitude et de morphologie des électrogrammes qui peuvent altérer la fiabilité des mesures en utilisant l'analyse de Fourier, particulièrement quand la durée de l'échantillon est courte et que la densité de la carte est faible.¹²⁷ Etant donné que les technologies de cartographies tridimensionnelles contemporaines permettent maintenant une très haute densité de carte mais n'intègrent pas de logiciel de mesure de la DF, la cartographie de l'ACI pourrait être une alternative intéressante pour une approche d'ablation plus ciblée.

Enfin, nous avons trouvé dans le travail actuel que les petites zones de l'OG démontrant la présence de STD ou CFAE avaient une probabilité plus importante d'être actives dans le maintien de la FA que les larges zones. La cartographie sans contact des sources et des rotors de la FA^{71,128} nous a appris que la taille des drivers avoisinait généralement les 2 cm². Ainsi, les zones atriales de CFAE ou STD dont la taille dépasse largement les 2 cm² pourraient être considérées comme probablement fonctionnelles, c'est-à-dire passives.

4.6. Implications cliniques de nos résultats concernant l'ACI

Les résultats de notre travail suggèrent que quand une ablation basée sur l'analyse des électrogrammes est effectuée pour traiter une FA persistante, une carte de haute densité de l'ACI pourrait être utile, en plus de l'identification visuelle des zones de STD et de CFAE pour établir un plan d'ablation. Un avantage important de cette cartographie basée sur l'ACI est qu'elle est déjà disponible sur le système CARTO utilisé par le rythmologue, ne nécessite pas d'autre connaissance que celle d'interprétation des signaux qui est déjà acquise par le praticien, et demande peu de temps.

Une hiérarchisation des zones basée sur la valeur de l'ACI pourrait ainsi être effectuée, avec ablation en priorité des zones ayant les valeurs les plus basses, car ces zones d'ACI court indiquent une proximité des zones présentant la plus haute fréquence dominante locale et ont plus de probabilité d'être actives dans le maintien de la FA. De plus, les larges zones atriales affichant des STD ou CFAE ayant un ACI significativement plus long que les autres zones du patient indiquent une zone probablement passive, et ne devraient donc pas être ablatées.

4.7. Limites de l'étude

Notre base de données est relativement petite, avec 29 patients inclus. Il est possible qu'avec un groupe de patients plus grand, une baisse significative de la FWA avant arrêt de la FA ait été retrouvée, notamment sur la dérivation V5. Cependant comme discuté précédemment, cette dérivation affiche mieux l'activité électrique de l'OG en raison de son positionnement, et une baisse de la FWA après ablation pourrait être aisément expliquée par la réduction du tissu atrial viable.

La mesure de la DF a été effectuée par technique de séparation des sources en utilisant toutes les dérivations de l'ECG de manière simultanée, afin d'obtenir une DF atriale unifiée permettant une interprétation simplifiée des variations au cours de l'ablation par radiofréquence. Nous ne savons pas si l'analyse séquentielle de chaque dérivation en utilisant l'annulation du signal ventriculaire suivie par une méthode de Welch aurait donné des résultats similaires. Cependant, comme vu au chapitre précédent, nous avons comparé la DF des sources du RobustICA et la DF de chaque dérivation par méthode de Welch après administration d'adénosine permettant une courte asystolie, et avons noté une concordance des DF entre la meilleure source du RobustICA et les dérivations reflétant le mieux le signal électrique de l'OG sur l'ECG, et l'exploitation de la matrice de mélange a confirmé une contribution importante des meilleures sources atriales sur les dérivations gauches de l'ECG.

Comme l'ACI est mesuré sur des échantillons de 2.5 secondes de l'EGM, il est important de pratiquer une cartographie de haute résolution pour répliquer de nombreuses fois la mesure de l'ACI ; ces multiples acquisitions séquentielles permettent ainsi de s'assurer de la stabilité temporelle et de la validité des mesures d'ACI sur chaque zone atriale. Egalement, la valeur d'ACI peut être biaisée par des artefacts ou un mauvais contact des électrodes d'ablation. Des paramètres restrictifs de l'indicateur de proximité du tissu (*Tissue Proximity Index*, TPI) du système CARTO peuvent aider à diminuer les acquisitions de points ayant un mauvais contact ; néanmoins, une revue minutieuse de toutes les zones d'ACI les plus courts est importante.

Chapitre 5 : Conclusion et perspectives

La FA est une arythmie fréquente et particulièrement complexe, responsable d'une morbidité et d'une mortalité significative, et dont le traitement interventionnel reste difficile et imparfaitement établi malgré plus de trois décennies de recherche.

L'analyse du signal de la FA a un rôle établi dans l'évaluation du risque de récurrence spontanée ou après traitement interventionnel, à travers l'évaluation de paramètres de complexité de la FA. Cependant, ces paramètres restent peu utilisés en pratique courante en raison de l'absence de seuil clair pouvant prédire un succès ou un échec de la thérapie, et en raison de leur détermination complexe pour les praticiens rythmologues non formés à l'analyse de signal.

Dans ce travail, nous avons visé à approfondir l'analyse des paramètres de signal utilisés pour caractériser la complexité de la FA, en évaluant leur évolution au cours de la thérapie d'ablation afin d'éclaircir leur interprétation électrophysiologique, et de déterminer leur capacité à guider le geste thérapeutique. Un objectif clé était de pouvoir établir un paramètre utilisable en pratique courante par le rythmologue pour le guider lors de la procédure d'ablation par radiofréquence de la FA persistante.

5.1. Résumé des contributions principales

Amplitude de l'onde fibrillatoire de la FA

Sur la base de données utilisée dans notre étude, nous avons constaté que l'amplitude de l'onde fibrillatoire en FA est invariable au cours de l'ablation par radiofréquence, alors que les autres paramètres de complexité de la FA se modifient dans le même temps. L'amplitude de l'onde fibrillatoire est intimement liée à la quantité de tissu atrial sain et de tissu cicatriciel, et devrait par conséquent être considérée comme un paramètre de pathologie tissulaire atriale, mais pas comme un paramètre direct de complexité de la FA.

Fréquence dominante de la FA et Average Complex Interval

En mesurant l'évolution de la fréquence dominante de la FA au cours de la procédure d'ablation, nous avons pu identifier des zones atriales de drivers actifs, participant au maintien de la FA et induisant une diminution de la fréquence dominante après ablation, et des zones neutres, sans effet sur la FA et n'induisant aucune modification de la fréquence dominante après ablation.

Ces zones de drivers actifs et zones neutres étaient corrélées à l'ACI, paramètre directement accessible au rythmologue au cours de la procédure d'ablation, et reflétant la complexité du signal local par une valeur continue.

Nous avons pu déterminer que la valeur de l'ACI permettait d'aider à l'identification des drivers de la FA, et était corrélée à l'arrêt de la FA durant la radiofréquence et au risque de récurrence de la FA après ablation. Une cartographie précise de l'ACI pourrait ainsi être utile en plus de l'identification visuelle des zones de dispersion spatiotemporelle et des zones de fragmentations complexes pour établir un plan d'ablation, de manière à prioriser l'ablation des zones d'ACI les plus courts.

5.2. Perspectives

Pour établir un lien avec l'amplitude de l'onde fibrillatoire, la quantité de tissu atrial sain et pathologique a été obtenue dans notre travail en utilisant la cartographie de voltage bipolaire de l'OG, en FA. Le seuil de voltage des EGM bipolaires pour identification des zones cicatricielles ayant davantage été étudié en rythme sinusal ($<0.5\text{mV}$ pour définir une zone pathologique), une confirmation de nos résultats pourrait être obtenue en évaluant la corrélation entre l'amplitude de l'onde fibrillatoire et la quantité de tissu atrial sain et pathologique obtenue par cartographie de voltage bipolaire en rythme sinusal, avant réalisation des lésions d'ablation par radiofréquence. Cependant, cela nécessiterait, dans le cadre de la FA persistante, d'effectuer une cardioversion électrique en début de procédure pour réaliser la carte en rythme sinusal. D'autre part, une méthode d'imagerie telle que l'IRM cardiaque avec analyse des zones atriales présentant un rehaussement tardif après injection de gadolinium pourrait permettre une confirmation anatomique des zones cicatricielles atriales et renforcerait également nos résultats. Néanmoins, la finesse de la paroi atriale peut rendre l'identification des zones de cicatrices atriales sur l'IRM difficile.

D'autre part, ce travail ouvre la voie à d'autres études permettant la confirmation de l'intérêt de l'ACI dans le cadre de l'ablation de la FA persistante. L'étude de la corrélation entre l'ACI et la DF locale mesurée sur les EGM enregistrés serait une piste de travail intéressante, et permettrait d'apporter une preuve supplémentaire que l'ACI est liée au substrat atrial maintenant la FA. De plus, pour confirmer l'intérêt clinique de l'utilisation de l'ACI lors de l'ablation de la FA, il serait nécessaire de réaliser une étude prospective randomisée visant à comparer une stratégie d'ablation par radiofréquence de la FA persistante basée sur l'isolation des veines pulmonaires associée à l'ablation guidée par la valeur de l'ACI, versus une stratégie d'isolation des veines pulmonaires seule ou associée à une ablation guidée par les zones de STD et de CFAE.

D'autres études sont par ailleurs nécessaires pour clarifier les liens entre les paramètres de complexité de la FA calculés sur les sources identifiées par techniques de séparation des sources, et ceux calculés à l'aide de l'analyse séquentielle de chaque dérivation de l'ECG.

L'exploitation de la structure de la matrice de mélange fournie par les méthodes de séparation des sources semble constituer une piste intéressante.

5.3. Publications et communications en rapport avec ce travail

- **Articles de journaux publiés:**

- “Fibrillatory Wave Amplitude Evolution during Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Implications for Atrial Substrate and Fibrillation Complexity Assessment”

Fabien Squara, Didier Scarlatti, Sok-Sithikun Bun, Pamela Mocerì, Emile Ferrari, Olivier Meste, Vicente Zarzoso.

J Clin Med 2022 Aug 3;11(15):4519. doi: 10.3390/jcm11154519.

- “High-density mapping of the average complex interval helps localizing atrial fibrillation drivers and predicts catheter ablation outcomes”

Fabien Squara, Didier Scarlatti, Sok-Sithikun Bun, Pamela Mocerì, Emile Ferrari, Olivier Meste, Vicente Zarzoso.

Front Cardiovasc Med 2023 Aug 17;10:1145894.

doi: 10.3389/fcvm.2023.1145894.

- **Abstracts et présentations orales dans des congrès :**

- “Fibrillatory Wave Amplitude Evolution during Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Implications for Atrial Substrate and Fibrillation Complexity Assessment”

Fabien Squara, Didier Scarlatti, Sok-Sithikun Bun, Pamela Mocerì, Emile Ferrari, Olivier Meste, Vicente Zarzoso. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements Volume 15, Issue 1, January 2023, Pages 97-98.

Présentation orale au congrès annuel de la Société Française de Cardiologie (Janvier 2023, Paris).

- “High-density mapping of the average complex interval helps localizing atrial fibrillation drivers and predicts catheter ablation outcomes”

Fabien Squara, Didier Scarlatti, Sok-Sithikun Bun, Pamela Mocerì, Emile Ferrari, Olivier Meste, Vicente Zarzoso. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements Volume 15, Issue 1, January 2023, Page 99.

Présentation orale au congrès annuel de la Société Française de Cardiologie (Janvier 2023, Paris).

References

- 1 Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Visweswariah R, et al. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev* 2015; 11:190-198
- 2 Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6:213-220
- 3 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949-953
- 4 DeWilde S, Carey IM, Emmas C, et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2006; 92:1064-1070
- 5 Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34:2746-2751
- 6 Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147:121-126
- 7 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-952
- 8 Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; 34:2731-2738
- 9 Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:232-238
- 10 Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:220-228
- 11 Marom EM, Herndon JE, Kim YH, et al. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology* 2004; 230:824-829
- 12 Stevenson WG, Soejima K. Recording techniques for clinical electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1017-1022
- 13 Otomo K, Uno K, Fujiwara H, et al. Local unipolar and bipolar electrogram criteria for evaluating the transmural depth of atrial ablation lesions at different catheter orientations relative to the endocardial surface. *Heart Rhythm* 2010; 7:1291-1300

- 14 Tada H, Oral H, Sticherling C, et al. Electrogram polarity and cavotricuspid isthmus block during ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:393-399
- 15 Bakker d. Activation mapping : Unipolar versus bipolar recording. In: Zipes DP, ed. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside.*, 1995; 1068
- 16 Goette A, Reek S, Klein HU, et al. Case report: severe skin burn at the site of the indifferent electrode after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5:337-340
- 17 Jain MK, Wolf PD. Temperature-controlled and constant-power radio-frequency ablation: what affects lesion growth? *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46:1405-1412
- 18 Haines DE, Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12:962-976
- 19 Eick OJ, Bierbaum D. Tissue temperature-controlled radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:725-730
- 20 Petersen HH, Svendsen JH. Can lesion size during radiofrequency ablation be predicted by the temperature rise to a low power test pulse in vitro? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1653-1659
- 21 Haines DE. Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation : the role of electrode-tissue contact pressure and duration of energy delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2
- 22 Nath S, Lynch C, 3rd, Wayne JG, et al. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation* 1993; 88:1826-1831
- 23 Khongphatthanayothin A, Kosar E, Nademanee K. Nonfluoroscopic three-dimensional mapping for arrhythmia ablation: tool or toy? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:239-243
- 24 Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, et al. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101:1288-1296
- 25 Nademanee K, Kosar EM. A nonfluoroscopic catheter-based mapping technique to ablate focal ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1442-1447
- 26 Nakagawa H, Jackman WM. Use of a three-dimensional, nonfluoroscopic mapping system for catheter ablation of typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1279-1286
- 27 Willems S, Weiss C, Ventura R, et al. Catheter ablation of atrial flutter guided by electroanatomic mapping (CARTO): a randomized comparison to the conventional approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:1223-1230

- 28 Ndrepepa G. Three-dimensional electroanatomic mapping systems. In: Schmitt C, ed. Catheter ablation of cardiac arrhythmias, 2006; 55
- 29 Piorkowski C, Hindricks G, Schreiber D, et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the "true anatomy" on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3:317-327
- 30 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666
- 31 Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95:572-576
- 32 Valles E, Fan R, Roux JF, et al. Localization of atrial fibrillation triggers in patients undergoing pulmonary vein isolation: importance of the carina region. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1413-1420
- 33 Ciuk S, Janas P, Klimek-Piotrowska W. Clinical anatomy of human heart atria and interatrial septum - anatomical basis for interventional cardiologists and electrocardiologists. Part 2: left atrium. *Kardiol Pol* 2018; 76:510-519
- 34 Kholová I, Kautzner J. Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1348-1355
- 35 Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:888-894
- 36 Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1878-1886
- 37 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42:373-498
- 38 Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100:1879-1886
- 39 Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002; 89:1381-1387
- 40 Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:776-780

- 41 Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000; 102:67-74
- 42 Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:229-232
- 43 Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1054-1059
- 44 Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107:3176-3183
- 45 Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:1292-1295
- 46 Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1631-1635
- 47 Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012; 9:632-696 e621
- 48 Datino T, Macle L, Chartier D, et al. Differential effectiveness of pharmacological strategies to reveal dormant pulmonary vein conduction: a clinical-experimental correlation. *Heart Rhythm*; 8:1426-1433
- 49 Hachiya H, Hirao K, Takahashi A, et al. Clinical implications of reconnection between the left atrium and isolated pulmonary veins provoked by adenosine triphosphate after extensive encircling pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:392-398
- 50 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101:1409-1417

- 51 Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98:1769-1775
- 52 Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:1599-1604
- 53 Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2619-2628
- 54 Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004; 110:3036-3042
- 55 Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-334
- 56 Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005; 111:2875-2880
- 57 Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108:2355-2360
- 58 Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374:2235-2245
- 59 Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J* 1964; 67:200-220
- 60 Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:814-823; discussion 823-814
- 61 Derval N, Duchateau J, Denis A, et al. Marshall bundle elimination, Pulmonary vein isolation, and Line completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation (Marshall-PLAN): Prospective, single-center study. *Heart Rhythm* 2021; 18:529-537
- 62 Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res* 2000; 48:220-232
- 63 Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2539-2544

- 64 Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, et al. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003; 107:1433-1439
- 65 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-1968
- 66 Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2044-2053
- 67 Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372:1812-1822
- 68 Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48:57-78
- 69 Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2774-2780
- 70 Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008; 5:872-879
- 71 Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:628-636
- 72 Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:711-717
- 73 Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130:530-538
- 74 Knecht S, Sohal M, Deisenhofer I, et al. Multicentre evaluation of non-invasive biatrial mapping for persistent atrial fibrillation ablation: the AFACART study. *Europace* 2017; 19:1302-1309
- 75 Seitz J, Bars C, Ferracci A, et al. Electrogram Fractionation-Guided Ablation in the Left Atrium Decreases the Frequency of Activation in the Pulmonary Veins and Leads to Atrial Fibrillation Termination: Pulmonary Vein Modulation Rather Than Isolation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2:732-742
- 76 Seitz J, Bars C, Theodore G, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:303-321
- 77 Seitz J, Durdez TM, Albenque JP, et al. Artificial intelligence software standardizes electrogram-based ablation outcome for persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33:2250-2260

- 78 Jadidi AS, Duncan E, Miyazaki S, et al. Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high-density mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:32-42
- 79 Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3:27-34
- 80 Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation* 2006; 113:616-625
- 81 Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, et al. Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1003-1010
- 82 Aksu T, Guler TE, Yalin K, et al. Unanswered Questions in Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39:1269-1278
- 83 Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, et al. Role of high dominant frequency sites in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: insights from high-density frequency and fractionation mapping. *Heart Rhythm* 2010; 7:1255-1262
- 84 Zarzoso V, Latcu DG, Hidalgo-Munoz AR, et al. Non-invasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation by fibrillatory wave amplitude computation in multiple electrocardiogram leads. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109:679-688
- 85 Cheng Z, Deng H, Cheng K, et al. The amplitude of fibrillatory waves on leads aVF and V1 predicting the recurrence of persistent atrial fibrillation patients who underwent catheter ablation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18:352-358
- 86 Lankveld T, Zeemering S, Scherr D, et al. Atrial Fibrillation Complexity Parameters Derived From Surface ECGs Predict Procedural Outcome and Long-Term Follow-Up of Stepwise Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9:e003354
- 87 Nault I, Lellouche N, Matsuo S, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 26:11-19
- 88 de Groot NM, Houben RP, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: epicardial breakthrough. *Circulation* 2010; 122:1674-1682
- 89 Ng J, Goldberger JJ. Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:680-685

- 90 Yoshida K, Chugh A, Good E, et al. A critical decrease in dominant frequency and clinical outcome after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7:295-302
- 91 Hidalgo-Munoz AR, Latcu DG, Meo M, et al. Spectral and spatiotemporal variability ECG parameters linked to catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation. *Comput Biol Med* 2017; 88:126-131
- 92 Zeemering S, Lankveld TAR, Bonizzi P, et al. The electrocardiogram as a predictor of successful pharmacological cardioversion and progression of atrial fibrillation. *Europace* 2018; 20:e96-e104
- 93 Bollmann A, Kanuru NK, McTeague KK, et al. Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. *Am J Cardiol* 1998; 81:1439-1445
- 94 Henriksson M, García-Alberola A, Goya R, et al. Changes in f-wave characteristics during cryoballoon catheter ablation. *Physiol Meas* 2018; 39:105001
- 95 McCann A, Vesin JM, Pruvot E, et al. ECG-Based Indices to Characterize Persistent Atrial Fibrillation Before and During Stepwise Catheter Ablation. *Front Physiol* 2021; 12:654053
- 96 Rieta JJ, Castells F, Sánchez C, et al. Atrial activity extraction for atrial fibrillation analysis using blind source separation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51:1176-1186
- 97 Meo M, Zarzoso V, Meste O, et al. Spatial variability of the 12-lead surface ECG as a tool for noninvasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013; 60:20-27
- 98 Meo M, Pambrun T, Derval N, et al. Noninvasive Assessment of Atrial Fibrillation Complexity in Relation to Ablation Characteristics and Outcome. *Front Physiol* 2018; 9:929
- 99 Rodríguez-Mañero M, Valderrábano M, Baluja A, et al. Validating Left Atrial Low Voltage Areas During Atrial Fibrillation and Atrial Flutter Using Multielectrode Automated Electroanatomic Mapping. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4:1541-1552
- 100 Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e006313
- 101 Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:823-831
- 102 Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm* 2012; 9:1375-1379

- 103 Andrade JG, Khairy P, Macle L, et al. Incidence and Significance of Early Recurrences of Atrial Fibrillation after Cryoballoon Ablation: Insights from The Multicenter STOP AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014
- 104 Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985; 32:230-236
- 105 Cabasson A, Meste O. Time Delay Estimation: A New Insight Into the Woody's Method. *IEEE Signal Processing Letters* 2008; 15:573-576
- 106 Bollmann A, Husser D, Mainardi L, et al. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: techniques, research, and clinical applications. *Europace* 2006; 8:911-926
- 107 Zarzoso V, Comon P. Robust independent component analysis by iterative maximization of the kurtosis contrast with algebraic optimal step size. *IEEE Trans Neural Netw* 2010; 21:248-261
- 108 Castells F, Rieta JJ, Millet J, et al. Spatiotemporal blind source separation approach to atrial activity estimation in atrial tachyarrhythmias. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005; 52:258-267
- 109 Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32:73-97
- 110 Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, et al. Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med* 1992; 92:655-664
- 111 Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *Lancet* 2015; 386:672-679
- 112 Pope MTB, Kuklik P, Briosca EGA, et al. Impact of Adenosine on Wavefront Propagation in Persistent Atrial Fibrillation: Insights From Global Noncontact Charge Density Mapping of the Left Atrium. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e021166
- 113 Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:1125-1137
- 114 Schreiber T, Kähler N, Tscholl V, et al. Correlation of P-wave properties with the size of left atrial low voltage areas in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2019; 56:38-42
- 115 Morgan R, Colman MA, Chubb H, et al. Slow Conduction in the Border Zones of Patchy Fibrosis Stabilizes the Drivers for Atrial Fibrillation: Insights from Multi-Scale Human Atrial Modeling. *Front Physiol* 2016; 7:474
- 116 Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010; 31:1344-1356

- 117 Verma A, Sanders P, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012; 164:1-6 e6
- 118 Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, et al. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:802-812
- 119 Deng D, Murphy MJ, Hakim JB, et al. Sensitivity of reentrant driver localization to electrophysiological parameter variability in image-based computational models of persistent atrial fibrillation sustained by a fibrotic substrate. *Chaos* 2017; 27:093932
- 120 Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4:17-29
- 121 Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005; 112:789-797
- 122 Atienza F, Almendral J, Jalife J, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2009; 6:33-40
- 123 Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, et al. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2016; 109:480-492
- 124 Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, et al. Characteristics and distribution of complex fractionated atrial electrograms and the dominant frequency during atrial fibrillation: relationship to the response and outcome of circumferential pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 34:267-275
- 125 Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, et al. Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: a noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2455-2467
- 126 Verma A, Lakkireddy D, Wulffhart Z, et al. Relationship between complex fractionated electrograms (CFE) and dominant frequency (DF) sites and prospective assessment of adding DF-guided ablation to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (AF). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:1309-1316
- 127 Fischer G, Stühlinger M, Nowak CN, et al. On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54:165-169
- 128 Baykaner T, Lalani GG, Schricker A, et al. Mapping and ablating stable sources for atrial fibrillation: summary of the literature on Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM). *J Interv Card Electrophysiol* 2014