



**HAL**  
open science

# Fibrillation Ventriculaire : caractéristiques invasives et non-invasives chez l'Homme

Josselin Duchateau

► **To cite this version:**

Josselin Duchateau. Fibrillation Ventriculaire : caractéristiques invasives et non-invasives chez l'Homme. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01592015

**HAL Id: dumas-01592015**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01592015>**

Submitted on 22 Sep 2017

**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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX  
UFR DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 2016 – THÈSE N°3109

# FIBRILLATION VENTRICULAIRE

CARACTÉRISTIQUES INVASIVES ET NON-INVASIVES  
CHEZ L'HOMME

Thèse présentée le 20 octobre 2016  
Pour l'obtention du  
Diplôme d'État de Docteur en Médecine par

**Monsieur Josselin Duchateau**

né le 10 avril 1986 à Paris (75)

Thèse dirigée par  
Madame le Docteur Méléze Hocini

Composition du jury  
Monsieur le Professeur Michel Haïssaguerre, président  
Monsieur le Docteur Rémi Dubois, rapporteur  
Monsieur le Professeur Louis Labrousse, juge  
Monsieur le Professeur Pierre Bordachar, juge  
Monsieur le Docteur Arnaud Denis, juge

université  
de **BORDEAUX**





Couverture :  
*La Grande Vague de Kanagawa* — Hokusai





# REMERCIEMENTS

MONSIEUR LE PROFESSEUR **MICHEL HAÏSSAGUERRE**, *président du jury*.

Vous avez construit un service d'électrophysiologie et un laboratoire de recherche au rayonnement international. Malgré cette réussite, vous gardez un leadership simple, attentif et bienveillant que je porte en exemple. Je mesure ma chance de faire partie de cette équipe et de profiter de votre enseignement. Je suis honoré de votre présence et de votre soutien.

MADAME LE DOCTEUR **MÉLÈZE HOCINI**, *directrice*.

Vos idées sont à l'origine des enregistrements uniques qui ont permis cette étude. Vous êtes un modèle d'audace et de ténacité, qualités essentielles à l'avancement de nos connaissances. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de votre accompagnement tout au long de ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR **RÉMI DUBOIS**, *rapporteur*.

Tu apportes la caution mathématique à ce travail. Je ne saurai assez te remercier pour ton enseignement dans ce domaine depuis deux ans. Merci aussi et surtout pour ta disponibilité, ta réactivité et ton enthousiasme. J'espère pouvoir travailler sur de nombreux autres projets avec toi.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **LOUIS LABROUSSE**, *juge*.

Vous êtes certainement la personne avec laquelle j'ai eu le plus l'opportunité d'échanger sur la physiopathologie cardiaque. Votre vision et votre expertise chirurgicale sont précieuses et complètent parfaitement notre apprentissage de cardiologue médical. Merci pour tous ces moments partagés et d'avoir eu la patience de me transmettre un peu de votre savoir faire.

MONSIEUR LE PROFESSEUR **PIERRE BORDACHAR**, *juge*.

Ce sujet est le tien avant d'être le notre, aussi nos échanges ont toujours été très instructifs pour moi. Ton implication dans l'enseignement de notre spécialité marquera à coup sûr des générations de cardiologues de Bordeaux et d'ailleurs. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR **ARNAUD DENIS**, *juge*.

Tu as été mon premier chef de clinique de rythmologie, et donc le premier à m'enseigner cette spécialité. Toujours disponible, ta gentillesse, ton calme et ta patience sont pour moi un exemple. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

## Remerciements

---

MONSIEUR LE PROFESSEUR **PIERRE JAÏS**,  
MESSIEURS LES DOCTEURS **FREDERIC SACHER & NICOLAS DERVAL**.

J'ai eu le privilège d'être initié à l'électrophysiologie par votre enseignement. Il me reste beaucoup à apprendre mais je pars avec la certitude d'avoir des professeurs d'exception.

MESSIEURS LES DOCTEURS **PHILIPPE RITTER & SYLVAIN PLOUX**.

MADAME LE DOCTEUR **SANA AMRAOUI**,  
MONSIEUR LE DOCTEUR **NICOLAS KLOTZ**

MONSIEUR LE DOCTEUR **GRÉGOIRE MASSOULLIÉ**.  
Je suis ravi de pouvoir continuer à travailler avec toi l'année prochaine.

MESSIEURS LES PROFESSEURS **PIERRE COSTE, STÉPHANE LAFITTE & CHRISTIAN DE CHILLOU**,  
MESDAMES LES DOCTEURS **SUNTARETH YEIM & ISABELLE MAGNIN**,  
MESSIEURS LES DOCTEURS **BENJAMIN SEGUY, LIONEL LEROUX, PHILIPPE BADIA, JEAN-NOËL DRAULT, PAUL AYE, FRANK DECAMPS, WALTER PICARD, PAUL BONNEIL, STÉPHANE WROBLEWSKI, PIERRE OSES, MARIUS ANDRONACHE & JEAN-MARC SELLAL**.  
Vous avez chacun à votre manière marqué mon internat. Je vous en remercie.

À L'ÉQUIPE SOIGNANTE DU 3<sup>ÈME</sup> OUEST.

À **ANAÏS**,

Il faudrait une thèse pour te remercier pour ton aide sur celle-ci. En plus d'être mon meilleur choix personnel, tu constitues mon meilleur choix de carrière. Je t'aime.

À **MES PARENTS**,

Merci de m'avoir élevé dans ces valeurs de travail, d'écoute et de critique qui sont aujourd'hui mes plus grandes forces.

À **MES SŒURS & MON FRÈRE**,

Tous différents et tous géniaux à leur manière.

À **MES GRANDS PARENTS**.

À **MA BELLE FAMILLE**,

Merci de m'avoir accueilli aussi chaleureusement.

À **Z, BOB, MATT, KOLYAN, RAPH, JU, SYLVANO & THIBAUT**,

Merci d'être présents depuis le lycée, à former un groupe indéboulonnable.

À **THIBAUD, CLARA, ANA, ADI & COURTNEY**,

My fellow ERASMUSers. Ihr seid silber und gold.

À **BÉBERT & ELI, CLEM & MAG, MARION, JULIE, CLAIRE, YANN & WILL**

À **JÉREM & BABOU**,

Mes conseillers conjugaux, fiscaux et sportifs.

À **BOUBOU, MUMU, BIBINE, AURORE, PRUNE, MATHIEU, THOMAS**,

Ma promo de cœur.

À **PIERRE & VIVI, À STAN, AMANDINE & CALLIG, À MARIE, THOMAS, ANNE-SO & EVA, AUX DEUX CRÉTINS BARACK & VLADIMIR, À MAUD & MARIE-LOU, À ATHANASIOS**,

Je ne garde que des bons souvenirs de nos stages en commun.





## ABSTRACT

**BACKGROUND**— Ventricular fibrillation (VF) is a heterogeneous arrhythmia. Due to its lethal nature, descriptive human data is scarce. Our main goal was to study the relationships between the electrical characteristics of VF episodes and the clinical characteristics of the corresponding patients. We also sought to establish links between endocardial activity and ECG recordings during VF.

**METHODS**— We performed an electrophysiological study in patients with a history of VF. Left and right ventricular (LV/RV) endocardial electrograms (EGMs) were recorded with simultaneous 12-lead ECG. VF episodes were spontaneous or triggered using a stepwise induction protocol. Dominant frequencies (DF), regularity indexes (RI), Shannon entropy (ShEn) and percentage of continuous electrical activity (CEA) markers were computed. These markers were compared to ECG markers of DF, phase and waveform amplitude.

**RESULTS**— 63 VF episodes from 36 patients were analyzed. Electrical characteristics depended on VF induction mode, site and underlying substrate. Burst pacing induction produced faster and more disorganized arrhythmias, identified by higher DFs, ShEn and CEA markers. The different electrical diseases studied exhibited distinct electrical phenotypes during VF. Overall, they produced faster and more disorganized arrhythmias than observed in structurally damaged hearts. Patients induced from the RV displayed a right to left phase gradient on ECG recordings that was absent in patients induced from the LV. Endocardial DF correlated strongly with surface DF and low surface ECG waveform amplitudes correlated with high values of CEA and ShEn, indicating disorganized underlying electrical activity.

**CONCLUSION**— The VF electrical phenotype is dependent on the underlying substrate and mode and site of induction. Surface ECG recordings provide information about the underlying electrical activity and may give an idea of arrhythmia organization. These findings must be taken into consideration for further mechanistic studies of VF.

**KEY WORDS**— electrocardiography; mapping; electrophysiology; ventricular fibrillation



## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION**— La fibrillation ventriculaire (FV) est une entité hétérogène. En raison de sa nature létale, les données humaines descriptives sont rares. Notre objectif était d'étudier les liens entre les caractéristiques électriques des épisodes de FV et les caractéristiques cliniques des patients qui en sont victimes. Notre objectif secondaire était d'étudier les liens entre l'activité électrique endocardique et l'ECG pendant la FV.

**MÉTHODES**— Une étude électrophysiologique a été réalisée chez des patients adressés pour FV. Des électrogrammes (EGM) endocavitaires ventriculaires gauches et droits (VG/VD) et un ECG simultané ont été enregistrés. Les FV étudiées étaient spontanées ou induites. Les marqueurs suivants ont été calculés à partir des EGM : fréquence dominante (DF), index de régularité (RI), entropie de Shannon (ShEn) et pourcentage d'activité électrique continue (CEA). Ceux-ci ont été comparés à la DF, la phase et l'amplitude de l'ECG.

**RÉSULTATS**— 63 épisodes provenant de 36 patients ont été analysés. Les caractéristiques des FV dépendaient de la cardiopathie, du mode et du site d'induction. Une induction par salves produisait des FV plus rapides et désorganisées, avec des valeurs accrues de DF, ShEn et CEA. Les différentes pathologies non structurelles étudiées présentaient des phénotypes électriques distincts. Les FV de ces patients étaient plus rapides et plus désorganisées que celles des patients porteurs d'une cardiopathie structurelle. Les patients induits du VD présentaient un retard de phase de la droite vers la gauche, absent chez les patients induits du VG. Les valeurs de DF sur l'ECG de surface étaient bien corrélées à celles mesurées en endocardique, et une faible amplitude ECG était corrélée à des valeurs élevées de CEA et ShEn, reflet d'une activité électrique désorganisée.

**CONCLUSION**— Le phénotype des FV dépend de la cardiopathie et du mode et du site d'induction. Les enregistrements ECG sont corrélés à l'activité myocardique et permettent de prédire l'organisation de la FV en cours.

**MOTS CLÉS**— électrocardiographie ; cartographie ; électrophysiologie ; fibrillation ventriculaire



# TABLE DES MATIÈRES

<b>Remerciements</b>	<b>i</b>
<b>Abstract en anglais/Résumé en français</b>	<b>v</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xiii</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xv</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2 Méthodes</b>	<b>3</b>
2.1 Exploration électrophysiologique . . . . .	3
2.2 Protocole de stimulation . . . . .	4
2.3 Episodes de fibrillation ventriculaire . . . . .	5
2.4 Traitement et analyse du signal . . . . .	5
2.4.1 Export et sélection des signaux . . . . .	7
2.4.2 ECG de surface . . . . .	7
2.4.3 EGMs endocavitaires . . . . .	7
2.4.4 Analyse statistique . . . . .	8
<b>3 Résultats</b>	<b>9</b>
3.1 Corrélation entre les EGM endocavitaires et l'ECG de surface . . . . .	9
3.1.1 Fréquences dominantes (DF) et durées de cycle (CL) . . . . .	9
3.1.2 Gradients de fréquence . . . . .	9
3.1.3 Index de régularité (RI) . . . . .	10
3.1.4 Amplitude de l'onde fibrillatoire (EAmplitude) . . . . .	11
3.2 Relations entre mode d'induction et phénotype électrique . . . . .	11
3.2.1 Protocole d'induction . . . . .	11
3.2.2 Site d'induction . . . . .	12
3.3 Relations entre cardiopathie et phénotype électrique . . . . .	14
3.4 Relations entre traitement en cours et phénotype électrique . . . . .	15
3.5 Analyse multivariée . . . . .	16
3.6 Phénotype électrique et mode de terminaison . . . . .	17

## Table des matières

---

<b>4</b>	<b>Discussion</b>	<b>19</b>
4.1	Liens entre marqueurs invasifs et non-invasifs . . . . .	19
4.1.1	Fréquences dominantes . . . . .	19
4.1.2	Index de régularité . . . . .	20
4.1.3	Fragmentation et entropie . . . . .	21
4.2	Cardiopathie et phénotype électrique . . . . .	22
4.3	Mode d'induction et phénotype électrique . . . . .	23
4.4	Limites et travaux futurs . . . . .	24
	<b>Conclusion</b>	<b>25</b>
<b>A</b>	<b>Annexe</b>	<b>27</b>
A.1	Méthodes . . . . .	27
A.1.1	Marqueurs . . . . .	27
A.1.2	Segments . . . . .	28
A.1.3	Analyse de phase . . . . .	29
A.2	Résultats . . . . .	29
	<b>Bibliographie</b>	<b>33</b>



## LISTE DES FIGURES

2.1	Positionnement de cathéters endocardiques . . . . .	4
2.2	Signaux synthétiques et valeurs des différents marqueurs . . . . .	6
3.1	Amplitude de surface et complexité endocardique . . . . .	12
3.2	Mode d'induction et phénotype en FV . . . . .	13
3.3	Site d'induction dans les différents groupes . . . . .	13
3.4	Déphasage ECG fonction du site d'induction . . . . .	14
3.5	Cardiopathie sous-jacente et phénotype en FV . . . . .	15
3.6	Phénotype en FV et terminaison spontanée . . . . .	18
A.1	Déphasage ECG chez les patients avec double induction . . . . .	30
A.2	Déphasage ECG chez les patients Brugada . . . . .	30
A.3	Traitement en cours et phénotype des FV . . . . .	31
A.4	Phénotype en FV et arrêt spontané . . . . .	31







## **LISTE DES TABLEAUX**

2.1	Valeurs des différents marqueurs calculés sur les signaux synthétiques . . . . .	6
3.1	Caractéristiques des patients inclus . . . . .	10
3.2	Caractéristiques des épisodes analysés . . . . .	11
3.3	Analyse multivariée : DF de surface . . . . .	16
A.1	Analyse multivariée : DF endocavitaire . . . . .	32





## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAR	Traitement anti-arythmique
BrS	Syndrome de Brugada ( <i>Brugada syndrome</i> )
BSPM	Enregistrements de surface de haute densité ( <i>body surface potential map</i> )
CEA	Activité électrique continue ( <i>continuous electrical activity</i> )
CEE	Choc électrique externe
CS	Sinus coronaire ( <i>coronary sinus</i> )
DAI	Défibrillateur automatique interne
DF	Fréquence dominante ( <i>dominant frequency</i> )
EAmplitude	Amplitude de l'enveloppe ECG ( <i>envelope amplitude</i> )
ERS	Syndrome de repolarisation précoce ( <i>early repolarization syndrome</i> )
EGM	Electrogramme
FFT	Transformée de Fourier rapide ( <i>fast-Fourier transform</i> )
FV	Fibrillation ventriculaire
HCM	Cardiomyopathie hypertrophique ( <i>hypertrophic cardiomyopathy</i> )
ICM	Cardiopathie ischémique ( <i>ischemic cardiomyopathy</i> )
IVF	Fibrillation ventriculaire idiopathique ( <i>idiopathic ventricular fibrillation</i> )
LQTS	Syndrome du QT long ( <i>long QT syndrome</i> )
NS	Non-significatif
RI	Index de régularité ( <i>regularity index</i> )
ShEn	Entropie de Shannon ( <i>Shannon entropy</i> )
SQTS	Syndrome du QT court ( <i>short QT syndrome</i> )
SVP	Stimulation ventriculaire programmée
TV	Tachycardie ventriculaire
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche



# 1 INTRODUCTION

**L**A MORT SUBITE par arythmie ventriculaire est responsable d'environ 25 à 50% des décès d'origine cardiovasculaire [1, 2]. La fibrillation ventriculaire (FV) en est une cause majeure et est presque toujours létale en l'absence de cardioversion électrique immédiate. Pour cette raison, l'étude de cette arythmie polymorphe est délicate et a reposé principalement sur des modèles tissulaires [3] ou animaux [4] et des simulations numériques [5, 6].

Les données disponibles concernant la FV humaine sont relativement rares, et les séries les plus conséquentes s'intéressant à la dynamique de cette arythmie proviennent de procédures d'implantation de défibrillateurs automatiques internes (DAI) [7, 8, 9].

Différents groupes ont également publié des données de cartographies plus complètes provenant de patients porteurs de cardiopathie. Ces différentes études avaient lieu dans des conditions contrôlées d'anesthésie générale, de circulation extracorporelle [10], ou parfois en post-mortem sur cœur explanté dans une configuration de type Langendorf [11, 12]. Ces conditions expérimentales ont permis l'obtention de données de qualité, mais l'interprétation de leurs résultats est limitée par deux problématiques :

- Aucun des patients étudiés n'avait d'antécédent personnel de FV spontanée. Les arythmies induites étaient donc purement artificielle, et déclenchées chez des patients dont la susceptibilité individuelle à fibriller était inconnue.
- Les conditions expérimentales contrôlées sus-citées avaient un impact important sur l'excitabilité myocardique et modifiaient donc vraisemblablement la dynamique fibrillatoire [13, 14] des épisodes enregistrés.

Les données publiées concernant des patients éveillés aux antécédents personnels de FV sont quasi-inexistantes.

Les séquences d'activation en fibrillation sont complexes à interpréter. Deux théories s'opposent actuellement quant à leur origine : celles-ci peuvent être le produit de multiples ondelettes actives, ou alors correspondre à une activation majoritairement passive secondaire à l'activité d'un faible nombre de régions actives (régions *drivers* – rotors [15] ou autre).

## Chapitre 1. Introduction

---

Cette controverse scientifique souligne le fait que la FV est une entité hétérogène, avec différents degrés d'organisation et possiblement des mécanismes physiopathologiques multiples [16]. En 1940, Wiggers avait déjà décrit différentes phases de FV [17], en rapport avec des mouvements contractiles différents. Dans cet article historique, il décrit ces différents phénotypes comme des étapes, l'une précédant l'autre temporellement avec un ordre systématique.

Alors qu'une relation claire existe entre l'organisation d'une FV et le temps écoulé depuis le début de l'épisode, il est également possible que les caractéristiques d'une FV soient différentes d'un patient à l'autre, ou encore d'un épisode à l'autre chez le même patient.

Le but de cette étude était de décrire les liens entre les caractéristiques électriques des FV et différentes caractéristiques cliniques chez des patients aux antécédents de FV spontanée. Nous essayons de proposer une description phénotypique, qui peut orienter ensuite la réflexion vers différents mécanismes. Nous nous sommes focalisés sur différents facteurs pouvant potentiellement impacter la physiologie fibrillatoire : la cardiopathie, le mode et le site d'induction de l'arythmie et les éventuels traitements médicamenteux en cours.

Notre objectif secondaire était de comprendre les liens entre les signaux endocardiques recueillis pendant une FV et ceux enregistrés de manière concomitante par un ECG de surface standard [18].

## 2 MÉTHODES

CETTE ÉTUDE est une étude mono-centrique réalisée au CHU de Bordeaux. Les patients adressés à notre centre pour une exploration électrophysiologique dans un contexte de FV [19] entre 2006 et 2016 ont été sélectionnés de manière rétrospective. Trente-six patients consécutifs ont été inclus, chacun ayant au minimum un épisode de FV documentée par ECG avant la procédure. Il en découle que tous les patients étaient porteurs d'un DAI ou ont été implantés dans les suites immédiates de la procédure d'exploration électrophysiologique.

Les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu moins de 5 jours avant la procédure ont été exclus, ainsi qu'un patient porteur d'une assistance circulatoire mono-ventriculaire gauche. Les diagnostics de syndrome de Brugada (BrS), de syndrome de repolarisation précoce (ERS), de syndrome du QT long (LQTS), de syndrome du QT court (SQTS) et de FV idiopathique (IVF) ont été établis conformément aux recommandations en vigueur, après exclusion de toute cardiopathie structurale patente [20]. Le bilan morphologique réalisé comprenait une imagerie par résonance magnétique cardiaque, un scanner cardiaque et thoracique ainsi qu'une échographie trans-thoracique pour tous les patients non contre-indiqués.

Les épisodes de FV analysés devaient comporter des enregistrements endocavitaires et de surface simultanés. Lorsqu'un patient présentait plus de 3 épisodes de VF correspondant à ces critères, les 3 épisodes qui étaient considérés comme les meilleurs d'un point de vue de la qualité de l'enregistrement étaient conservés et les autres rejetés pour éviter la surreprésentation de patients individuels dans l'analyse.

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre Mer.

### 2.1 Exploration électrophysiologique

L'ECG de surface ainsi que les électrogrammes (EGMs) endocavitaires ont été enregistrés et sauvegardés sur un système d'amplification et d'enregistrement informatisé (Labsystem Pro, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA). Ceux-ci ont été échantillonnés à 1000 Hz. Les



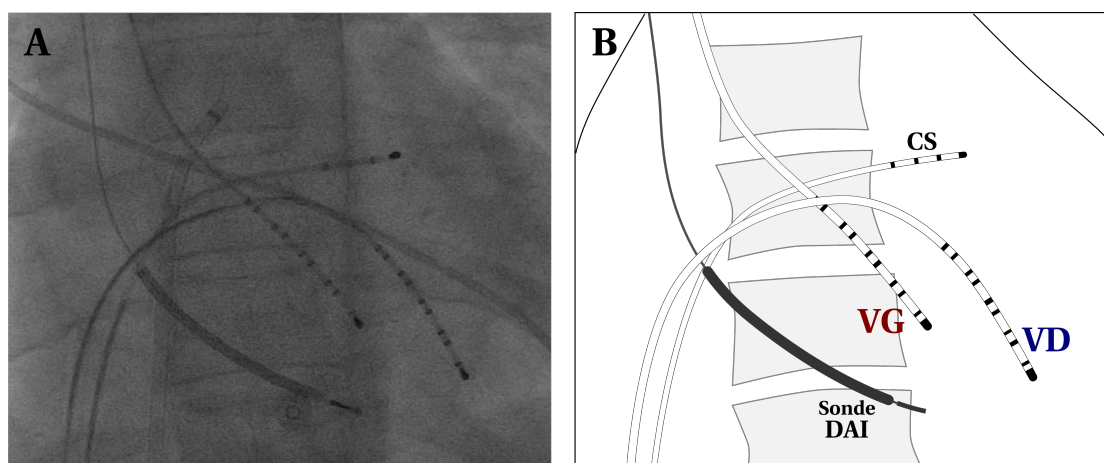


FIGURE 2.1 – Exemple de positionnement des cathéters endocardiques.

A) Vue radioscopique antéro-postérieure. B) Vue schématique. Deux cathéters décapolaires enregistrent l'activité endocardique VD et VG. Un cathéter dans le sinus coronaire permet d'enregistrer et de stimuler l'oreillette gauche si besoin. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; CS : sinus coronaire ; DAI : défibrillateur automatique implantable.

signaux endocardiques ont été filtrés au moment de l'acquisition par un filtre passe-bande de 30 à 500 Hz, et l'ECG de surface a été filtré par un filtre passe-bande de 0,1 à 100 Hz.

Les patients ont été équipés d'électrodes de défibrillation externes, et leur défibrillateur interne a été désactivé afin d'éviter toute interférence avec les protocoles de stimulation et une défibrillation externe éventuelle.

Le choix des cathéters ainsi que des sites d'insertion et d'enregistrement endocavitaires ont été laissés à la discrétion de l'opérateur (exemple figure 2.1). La procédure a débuté de manière conventionnelle avec une cartographie électro-anatomique (Carto, Biosense-Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA ou NavX, St Jude Medical Inc., Saint Paul, MN, USA) afin de reconstruire l'anatomie endocavitaire et d'obtenir des cartes de voltage et d'activation à l'état basal.

Sauf pour les patients instables se présentant en orage rythmique et ceux traités par amiodarone, tout traitement antiarythmique a été interrompu avant la procédure, en respectant un temps d'élimination de 4 demi-vies.

## 2.2 Protocole de stimulation

Pour les patients pour lesquels aucun épisode de FV *spontanée* n'a pu être enregistré en salle, un protocole de stimulation ventriculaire programmée (SVP) a été réalisé. Ce protocole a consisté en une stimulation de plus en plus agressive, jusqu'à 3 extrastimuli, appliqués à un minimum de deux sites différents. Les extrastimuli ont été appliqués avec un couplage initial de 400 ms et un décrement de 20 ms jusqu'à atteindre la période réfractaire du ventricule ou

### 2.3. Episodes de fibrillation ventriculaire

---

une limite inférieure fixée à 200 ms. Le choix des sites de stimulation a été effectué en fonction de la cardiopathie sous-jacente, en préférant les zones potentiellement arythmogènes. Dans les cas où ce protocole n'a pas permis l'induction d'une FV soutenue, des salves de stimulation d'une douzaine de battements avec un intervalle de couplage initial de 300 ms et un décrétement de 10 ms ont été appliqués jusqu'à induction.

Une image radioscopique a été enregistrée à chaque séquence d'induction, permettant la localisation des cathéters lors de la relecture des cas.

Dans plusieurs cas, la FV a été induite de manière involontaire par contact mécanique du myocarde avec les cathéters endocavitaires. Les éléments suivants permettaient de faire la différence avec un événement spontané :

- Le patient ne s'est pas présenté en situation d'orage rythmique ;
- La FV a démarré sur une extrasystole provenant du cathéter (déflexion précoce sur les EGMs du cathéter et extrasystole de morphologie compatible).

Ces cas, en plus des cas pour lesquels le mode d'induction était incertain ou qui correspondaient à la dégradation d'une tachycardie ventriculaire (TV) soutenue en FV ont été marqués comme *autre*.

Pour les patients pour lesquels une ablation a pu être pratiquée [19], une nouvelle SVP a été réalisée en fin de procédure pour évaluer une inductibilité résiduelle.

### 2.3 Episodes de fibrillation ventriculaire

Le diagnostic de FV a été retenu dès lors que l'arythmie ventriculaire enregistrée était polymorphe avec une fréquence supérieure à 220 bpm, afin d'exclure les TV polymorphes et les torsades de pointes.

Les épisodes non-soutenus de plus de 5 secondes ont été inclus dans l'analyse. Lorsque la FV ne s'est pas arrêtée spontanément, une cardioversion par choc électrique externe (CEE) a été réalisée dès la perte de connaissance du patient.

### 2.4 Traitement et analyse du signal

Après inspection visuelle des enregistrements, des paramètres pertinents à la description des signaux ont été déterminés : l'amplitude, la fréquence et la phase au niveau des ECG de surface ; et la fréquence, la régularité et le degré de complexité ou de fragmentation des EGMs endocavitaires. Ces mesures ont permis de décrire différents *phénotypes électriques* de FV. Un exemple de valeurs obtenues sur différents signaux synthétiques est présenté à la figure 2.2 et dans le tableau 2.1.

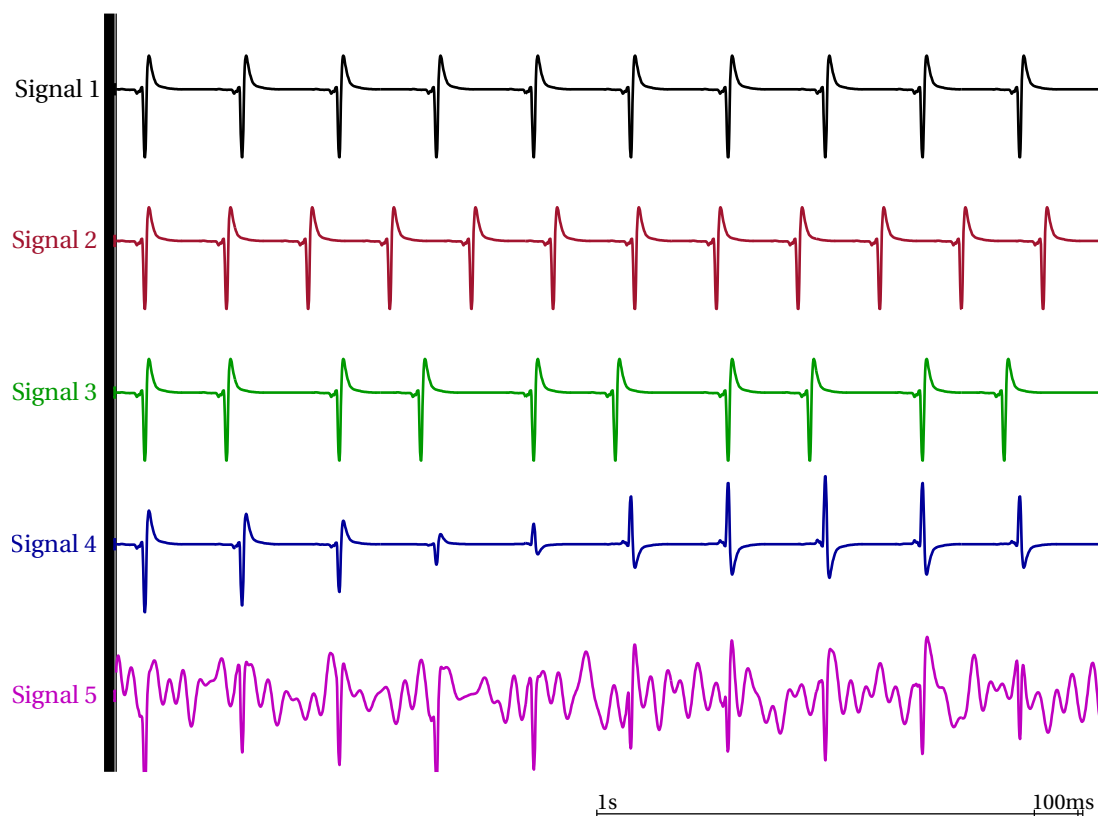


FIGURE 2.2 – Signaux synthétiques : exemples de différents phénotypes électriques et valeurs des marqueurs.

La fréquence, la régularité, la morphologie et le fractionnement des signaux est variable. Le signal 1 est une séquence répétitive simple non-fragmentée. Le signal 2 est une séquence similaire de fréquence supérieure. Le signal 3 a la même fréquence globale que le 1, mais l'activation est irrégulière. Le signal 4 est régulier, mais avec une morphologie variable. Le signal 5 est régulier mais présente un fractionnement important.

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

TABEAU 2.1 – Valeurs des différents marqueurs sur les signaux de la figure 2.2.

DF : fréquence dominante ; RI : index de régularité ; ShEn : entropie de Shannon ; CEA : activité électrique continue.

### 2.4.1 Export et sélection des signaux

Tous les signaux ont été exportés au format brut. Une première inspection visuelle a permis d'exclure les signaux de mauvaise qualité. Ainsi, les signaux avec une ligne de base non-corrigeable, un rapport signal sur bruit jugé insatisfaisant, ou des portions en dehors des gammes d'enregistrement de l'amplificateur ont été exclus de l'analyse.

Les premiers instants des épisodes induits ont également été coupés jusqu'au retour à la ligne de base de l'EGM après fermeture du circuit de stimulation.

### 2.4.2 ECG de surface

A partir des signaux ECG bruts, la fréquence dominante (DF) et l'index de régularité (RI) ont été calculés pour chaque dérivation.

Dans la première partie des résultats qui a étudié la corrélation avec les marqueurs endocavitaires, des valeurs de DF et RI *instantanées* ont été calculées sur des segments de 2 s. Ces calculs ont été effectués à l'aide d'une transformée de Fourier rapide (FFT). Les valeurs obtenues pour les dérivations  $V_1$  et  $V_2$  ont été comparées aux enregistrements endocavitaires du ventricule droit (VD) et les valeurs des dérivations  $V_5$  et  $V_6$  aux enregistrements du ventricule gauche (VG).

Dans la deuxième partie des résultats, les comparaisons avec les caractéristiques cliniques des patients ont été réalisées à partir des données moyennes de DF et RI sur l'ensemble des 12 dérivations de surface. Ces calculs de DF et de RI *par épisode* ont été réalisés par la méthode de Welch [21]. Un déphasage entre les différentes dérivations précordiales a ensuite été recherché en calculant la phase à l'aide d'une FFT standard à la DF du signal [22]. L'objectif de cette analyse était de mettre en évidence une séquence d'activation prédominante au cours de l'épisode (gauche vers droite ou droite vers gauche par exemple).

L'évolution temporelle des DF a été évaluée par la différence entre la DF des 2 dernières secondes de l'épisode et celle des 2 premières.

L'enveloppe du signal et son amplitude (EAmplitude) ont été calculées pour chaque dérivation.

### 2.4.3 EGMs endocavitaires

L'analyse spectrale (calcul des DF et RI) des EGMs bipolaires a été réalisée après pré-traitement des signaux par la technique décrite par Everett *et al.* [23]. Des marqueurs d'activation locale ont été placés automatiquement sur chaque signal afin d'en extraire des durées moyennes de cycle de tachycardie (CL) et de comparer ces valeurs à celles obtenues par l'analyse spectrale.

L'entropie de Shannon [24] (ShEn) a été utilisée pour quantifier la complexité des EGMs, et la fraction d'activité électrique continue (CEA) utilisée pour quantifier le degré de fragmentation

## Chapitre 2. Méthodes

---

des signaux.

Hormis les CEA et EAmP, tous ces marqueurs dépendent de la durée du signal analysé. Pour cette raison, les calculs de marqueurs ont été réalisés sur des segments de 2 s pour obtenir une valeur *instantanée*. Ces valeurs *instantanées* ont été utilisées dans la comparaison entre marqueurs endocavitaires et obtenus par l'ECG de surface. Pour chaque épisode, une valeur *moyenne par épisode* a ensuite été calculée et comparée avec les différentes variables cliniques en rapport avec le patient ou l'épisode.

Pour comparer l'évolution au cours du temps de EAmP et CEA à l'arrêt spontané de l'épisode, chaque épisode a été normalisé en temps. De cette manière, chaque épisode commençait au temps 0 et se terminait au temps 1.

Le traitement des signaux a été réalisé automatiquement par un logiciel personnalisé basé sur Matlab (The Mathworks Inc. Nattick, MA, USA). Une description plus détaillée des différentes étapes de traitement du signal est disponible en annexe.

### 2.4.4 Analyse statistique

La comparaison entre les marqueurs endocavitaires et ceux provenant de l'analyse de l'ECG de surface a été réalisée par une analyse de corrélation linéaire de Pearson ( $r$ ) pour les variables qualitativement similaires (DF, gradient de DF et RI), et par une corrélation de rang de Spearman ( $\rho$ ) pour les variables non similaires. Les résultats des différents coefficients de corrélation sont exprimés en valeur absolue dans le texte.

Les variables continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Un test d'Anderson-Darling a été utilisé pour tester la normalité des différentes distributions. Les différences inter-groupes pour ces variables ont été recherchées par le test de Kruskal-Wallis, et le test des rangs signés de Wilcoxon pour l'analyse appariée.

Une analyse multivariée a été réalisée par la construction d'un modèle linéaire généralisé à effet mixte afin de prendre en compte la variabilité inter-patient. Le modèle a été construit à partir des résultats de l'analyse univariée.

Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du  $\chi^2$  et sont présentées en nombres et pourcentages dans le texte.

Les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives, et une correction de Holm-Bonferroni a été appliquée pour les comparaisons multiples et les analyses post-hoc des résultats du Kruskal-Wallis (les valeurs de  $p$  présentées sont corrigées). Toutes les analyses ont été réalisées avec la boîte à outils statistiques de Matlab (The Mathworks Inc. Nattick, MA, USA).

## 3 RÉSULTATS

**T**RENTE-SIX PATIENTS ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 3.1. La plupart des patients ont été adressés dans un contexte d'orage rythmique ou de chocs itératifs sur DAI.

La cohorte étudiée était constituée d'une majorité d'individus sans cardiopathie structurale. Le nombre élevé de patients porteurs d'un syndrome de Brugada est en rapport avec les bons résultats de l'ablation dans cette population, ce qui explique un recrutement important.

En moyenne,  $1,8 \pm 0,8$  épisodes de FV ont été enregistrés par patient, soit un total de 63 épisodes analysés. Les caractéristiques des épisodes sont présentés dans le tableau 3.2.

### 3.1 Corrélation entre les EGM endocavitaires et l'ECG de surface

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

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

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

#### 3.1.2 Gradients de fréquence

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

### Chapitre 3. Résultats

	n=36
Sexe, n (%)	
Masculin	28 (78)
Féminin	8 (22)
Age, moyenne $\pm$ écart-type, années	44 $\pm$ 17
Cardiopathie sous-jacente, n (%)	
Syndrome de Brugada	17 (47)
FV idiopathique	8 (22)
Cardiopathie ischémique	4 (11)
Syndrome de repolarisation précoce	3 (8)
Cardiomyopathie hypertrophique	2 (6)
Syndrome du QT long	1 (3)
Syndrome du QT court	1 (3)
Présentation clinique, n (%)	
Chocs itératifs du DAI	15 (42)
Orage rythmique	11 (31)
Mort subite avec FV documentée	10 (28)
Fraction d'éjection VG, moyenne $\pm$ écart-type, %	60 $\pm$ 12
Traitement en cours (ou arrêt < 4 demi-vies), n (%)	5 (14)
Amiodarone + Beta-bloquant + Lidocaine	2 (6)
Amiodarone + Beta-bloquant	1 (3)
Amiodarone + Lidocaine	1 (3)
Amiodarone	1 (3)

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques cliniques des patients inclus.

FV : fibrillation ventriculaire ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; VG : ventricule gauche.

la différence des moyennes de CL entre VD et VG ( $\rho=0,08$  ;  $p=NS$ ).

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

#### 3.1.3 Index de régularité (RI)

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

### 3.2. Relations entre mode d'induction et phénotype électrique

	n=63
Durée de l'épisode, moyenne $\pm$ écart-type, s	18 $\pm$ 7
Arrêt spontané (n=10)	11 $\pm$ 7 <sup>†</sup>
Défibrillation par CEE (n=53)	19 $\pm$ 6 <sup>†</sup>
Mode d'induction, n (%)	
Spontanée	9 (17)
Un extrastimulus	2 (3)
Deux extrastimuli	4 (7)
Trois extrastimuli	10 (10)
Salve	22 (41)
Autre	16 (22)
Site d'induction (extrastimuli ou salves), n (%)	
VD	35 (66)
VG	15 (33)

TABLEAU 3.2 – Caractéristiques des épisodes analysés.

CEE : choc électrique externe ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; † : p<0,01.

#### 3.1.4 Amplitude de l'onde fibrillatoire (EAmp)

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

Un exemple de lien entre activité endocardique fragmentée et faible voltage ECG est présenté à la figure 3.1.

### 3.2 Relations entre mode d'induction et phénotype électrique

#### 3.2.1 Protocole d'induction

Le type de stimulation utilisée pour l'induction avait un impact direct sur la DF de l'épisode comme présenté à la figure 3.2. La DF était plus élevée pour les protocoles plus agressifs. La DF moyenne sur l'ECG de surface était à  $4,9 \pm 0,5$ ,  $5,6 \pm 0,5$  et  $6,6 \pm 1,5$  Hz pour les épisodes spontanés, induits par extrastimuli et induits par salves, respectivement.

Les mesures de fractionnement et d'entropie permettaient elles-aussi d'identifier différents phénotypes (figure 3.2, bas). Aucune différence de RI endocardique n'était observée entre les différents groupes.



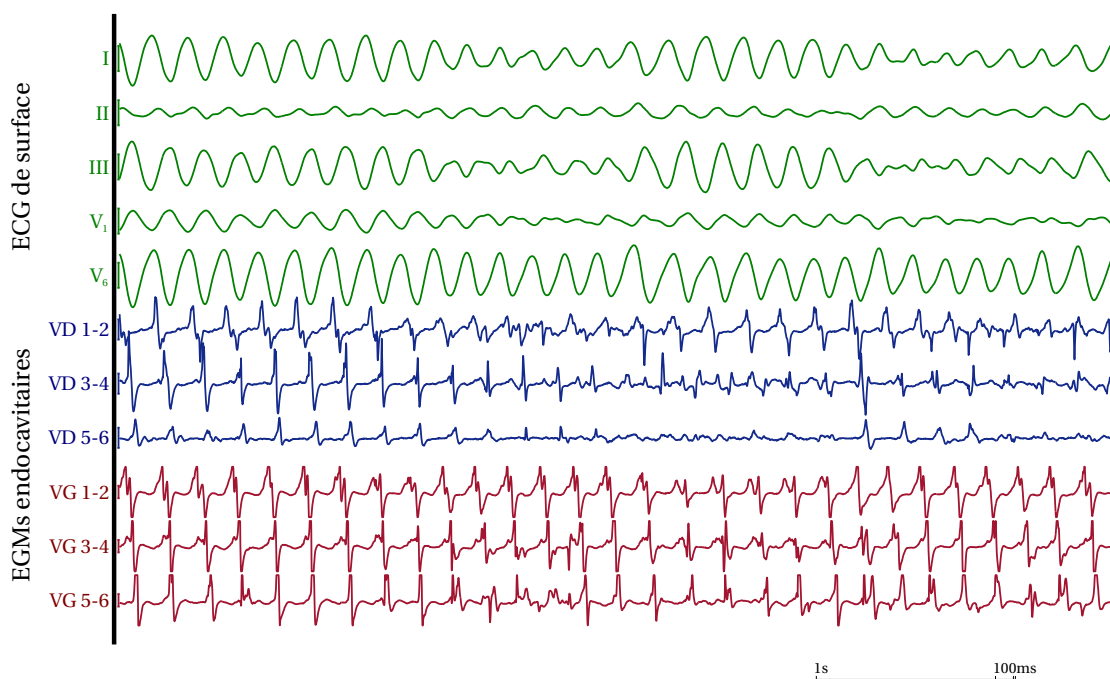


FIGURE 3.1 – Amplitude de surface et complexité endocardique.

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

### 3.2.2 Site d'induction

Le site d'induction pour les différents groupes est présenté à la figure 3.3. Les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique arrivaient plus fréquemment dans un contexte d'orage rythmique réfractaire aux traitements médicamenteux avec des FV incessantes, ce qui explique le nombre plus élevé d'événements spontanés dans cette population par rapport aux autres groupes ( $p < 0,01$ ).

Aucune différence entre les populations n'était constatée sur les paramètres de DF, de gradient de DF ou sur les marqueurs d'organisation endocardiques précédemment décrits.

De manière similaire, dans le sous-groupe de 7 patients induits à la fois à gauche et à droite, une analyse appariée ne mettait pas en évidence de différence de phénotype sur les marqueurs précédents ( $p = \text{NS}$ ).

Le déphasage entre les différentes dérivation précordiales est présenté à la figure 3.4. Les patients induits du VD présentaient un profil de retard de phase dans les précordiales gauches par rapport aux précordiales droites (déphasage médian de  $V_1$  à  $V_6$  : 2,19 [2,73 ; 0,18] ;  $p < 0,01$ ),

### 3.2. Relations entre mode d'induction et phénotype électrique

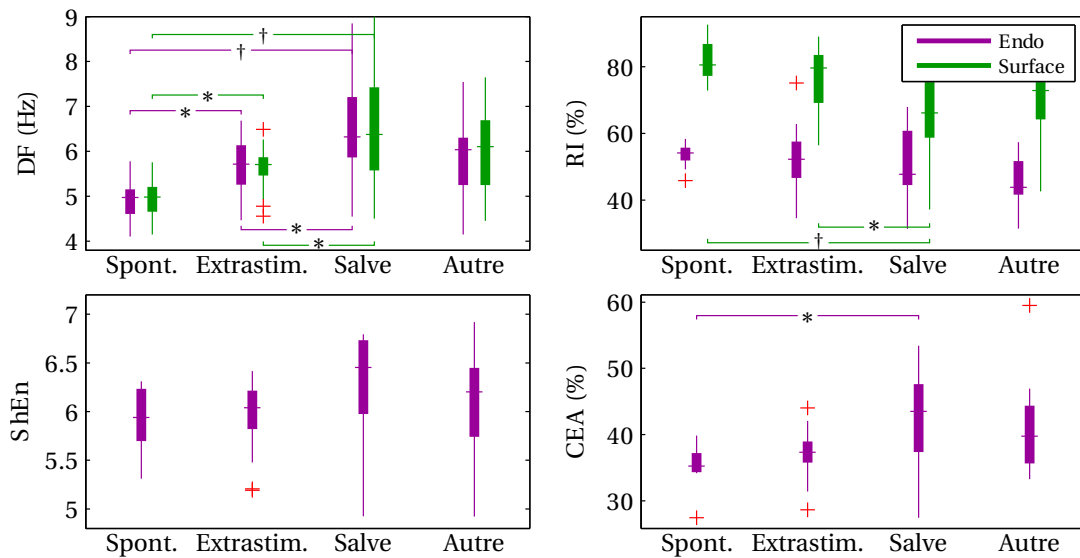


FIGURE 3.2 – Phénotype en FV en fonction du mode d'induction.

Des protocoles de stimulation plus agressifs induisaient des arythmies plus rapides et avec un degré de complexité et de fractionnement plus important (DF :  $p < 0,01$  pour les deux ; RI :  $p < 0,01$  en surface et  $p = \text{NS}$  en endocavitaire ; ShEn :  $p = 0,03$  ; CEA :  $p = 0,01$ ). Tous les tests ont été effectués après exclusion du groupe *Autres*. Spont. : spontanée ; Extrastim. : extrastimuli (1 à 3) ; DF : fréquence dominante ; RI : index de régularité ; ShEn : entropie de Shannon ; CEA : activité électrique continue ; \* :  $p < 0,05$  ; † :  $p < 0,01$ .

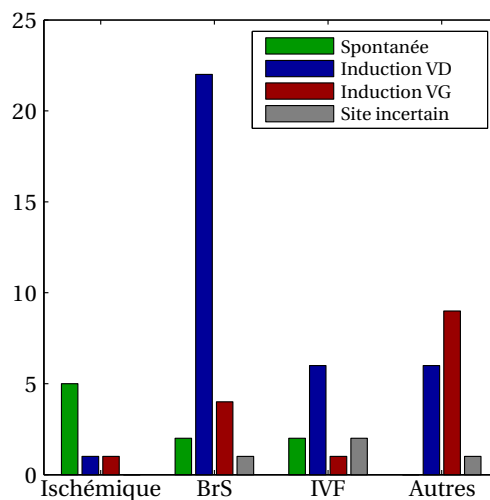


FIGURE 3.3 – Sites d'induction dans les différents groupes.

L'axe vertical représente le nombre d'épisodes. Les patients BrS étaient plus souvent induits du VD par rapport aux autres populations ( $p < 0,01$ ). Les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avaient un nombre plus élevé d'épisodes spontanés ( $p < 0,01$ ) et étaient moins fréquemment induits du VD ( $p = 0,04$ ) que les populations BrS ou IVF. BrS : syndrome de Brugada ; IVF : fibrillation ventriculaire idiopathique.

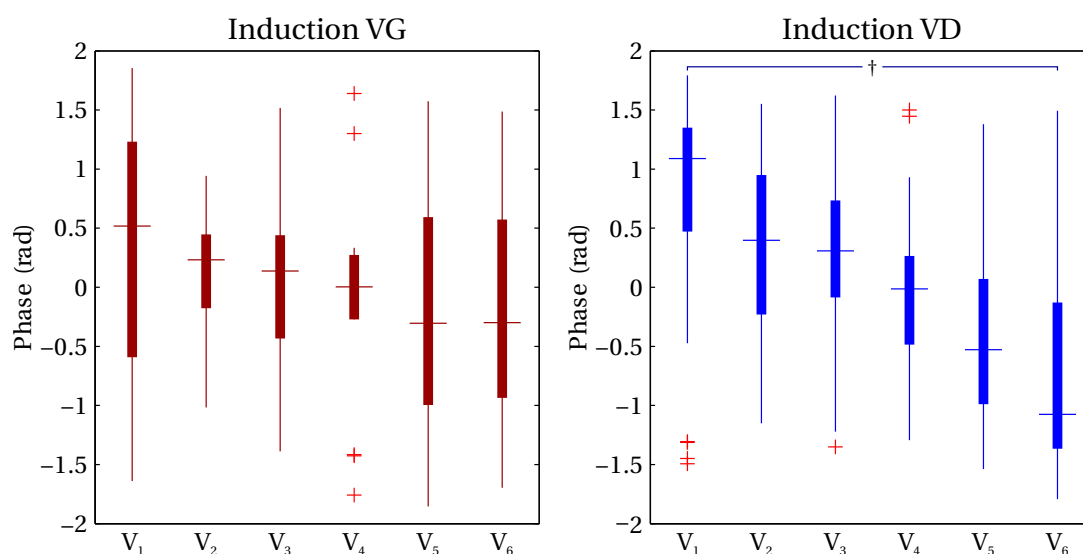


FIGURE 3.4 – Déphasage ECG mesuré à la fréquence dominante en fonction du site d’induction. L’induction du VD entraînait un profil de retard de phase du VD au VG, en faveur d’une activation de la droite vers la gauche. L’induction à partir du VG ne produisait pas de phénotype particulier. VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; † :  $p < 0,01$  (analyse appariée  $V_1$  vs.  $V_6$ ).

alors que les patients induits au niveau du VG ne présentaient pas de déphasage particulier (0,60 [1,87 ; -1,44] ;  $p = \text{NS}$ ). Des profils de déphasage équivalents étaient retrouvés dans le sous-groupe de patients induits à la fois du VG et du VD (en annexe, figure A.1).

### 3.3 Relations entre cardiopathie et phénotype électrique

Les liens entre le phénotype en FV et la cardiopathie sous-jacente sont présentés à la figure 3.5. Les différents marqueurs mettent en évidence des différences de phénotype nettes entre les populations.

Les différences de DF étaient particulièrement marquées, avec une différence nette entre les cardiopathies structurales et non-structurales, mais aussi une hiérarchie au sein des cardiopathies non-structurales (figure 3.5, en haut à gauche).

Chez les patients porteurs d’une cardiopathie ischémique, il existait un lien entre fraction d’éjection VG et la DF mesurée sur l’ECG de surface ou sur les EGM endocardiques du VD ( $\rho = 0,89$  ;  $p = 0,01$  et  $\rho = 0,95$  ;  $p < 0,01$ , respectivement). La corrélation avec la DF mesurée sur les EGM endocardiques du VG n’atteignait pas le seuil de significativité, probablement par manque de puissance ( $\rho = 0,77$  ;  $p = 0,06$ ).

L’analyse de phase de l’ECG retrouvait un déphasage de la droite vers la gauche chez les patients porteurs d’un BrS ( $p < 0,01$ ). L’analyse de sous-groupe montrait que les patients BrS

### 3.4. Relations entre traitement en cours et phénotype électrique

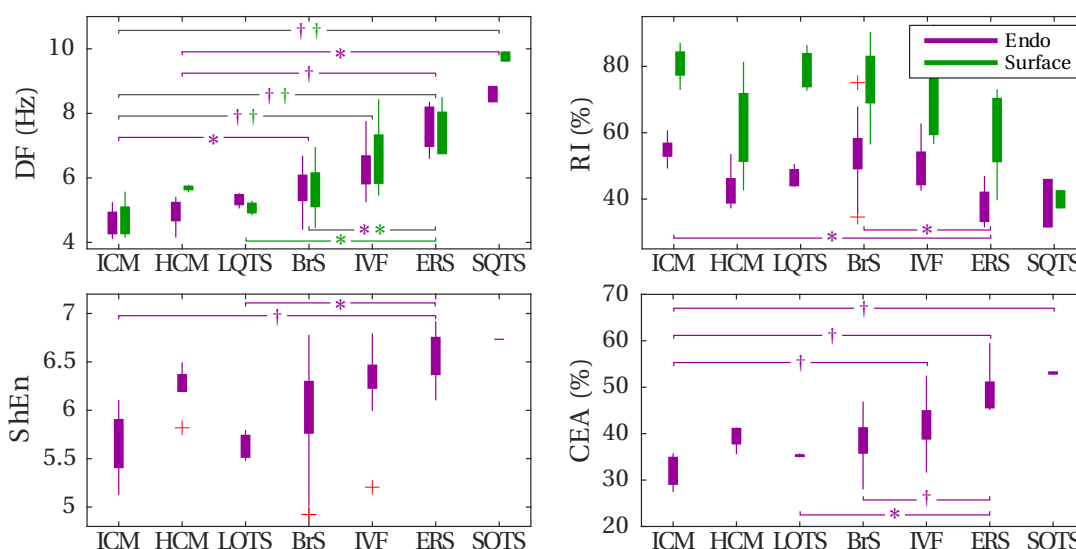


FIGURE 3.5 – Liens entre la cardiopathie sous-jacente et le phénotype en FV.

Les différents groupes de patients présentent des phénotypes électriques très différents. Les cardiopathie structurales (ischémiques et hypertrophiques) donnent des FV plus lentes. Parmi les cardiopathies non-structurales, les patients porteurs d'un QT long présentent les arythmies les plus lentes, et ceux porteurs d'un QT court les arythmies les plus rapides.

Les épisodes des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique sont également plus organisés comme en atteste les valeurs plus faibles de ShEn et de CEA.

Les phénotypes électriques des BrS et des ERS sont différents, au niveau de la DF mais également au niveau des marqueurs d'organisation.

ICM : cardiopathie ischémique ; HCM : cardiomyopathie hypertrophique ; LQTS : syndrome du QT long ; BrS : syndrome de Brugada ; IVF : VF idiopathique ; ERS : syndrome de repolarisation précoce ; SQTS : syndrome du QT court ; DF : fréquence dominante ; RI : index de régularité ; ShEn : entropie de Shannon ; CEA : activité électrique continue ; \* :  $p < 0,05$  ; † :  $p < 0,01$  ; les couleurs des symboles indiquent si l'analyse concerne les tracés de surface ou endocavitaires.

induits du VG (N=4) ne présentaient pas ce phénotype ( $p=NS$ ). L'analyse de phase des autres groupes de patients est disponible en annexe (figure A.2).

### 3.4 Relations entre traitement en cours et phénotype électrique

Les patients traités par antiarythmiques au moment de l'exploration électrophysiologique avaient des épisodes de FV plus lents que ceux sans traitement ( $5,0 \pm 0,7$  contre  $6,2 \pm 1,2$  Hz pour la DF mesurée sur l'ECG de surface ;  $p < 0,01$ ). De manière similaire, les enregistrements endocardiques étaient moins complexes et fractionnés dans ce groupe de patients (voir annexe — figure A.3).

Tous les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique se présentaient avec un tableau de chocs récurrent de leur DAI ou en orage rythmique, si bien qu'un traitement médicamenteux

### Chapitre 3. Résultats

Variable	Coefficient (Hz)	<i>p</i>
(Ordonnée à l'origine)	3,48 ± 0,69	< 0,01
Mode d'induction (base spontanée)		
<i>Extrastimuli</i>	0,41 ± 0,28	0,14
<i>Salves</i>	0,67 ± 0,28	0,02
<i>Autre</i>	0,62 ± 0,31	0,05
Cardiopathie (base ischémique)		
<i>Cardiomyopathie hypertrophique</i>	1,66 ± 0,79	0,04
<i>Syndrome du QT long</i>	0,96 ± 0,85	0,27
<i>Syndrome de Brugada</i>	1,59 ± 0,69	0,03
<i>FV idiopathique</i>	2,69 ± 0,72	< 0,01
<i>Syndrome de repolarisation précoce</i>	3,32 ± 0,77	< 0,01
<i>Syndrome du QT court</i>	5,60 ± 0,94	< 0,01
Prise médicamenteuse	1,00 ± 0,63	0,12
Effet patient	± 0,45	< 0,05

TABLEAU 3.3 – DF de surface estimée par modèle linéaire généralisé à effet mixte (analyse multivariée).

Modèle :  $DF \sim \text{Mode d'induction} + \text{Cardiopathie} + \text{Médicaments} + (1|\text{Patient})$ . Distribution cible de type *Gamma*. Les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, avec des épisodes spontanés et une absence de traitement médicamenteux correspondent à la population de référence (ordonnée à l'origine). FV : fibrillation ventriculaire ; DF : Fréquence dominante.

était en cours pour tous ces patients (association d'amiodarone — demi-vie très longue — et d'autres antiarythmiques). L'analyse de sous-groupe pour l'influence du traitement dans cette population n'était donc pas réalisable.

### 3.5 Analyse multivariée

La cardiopathie, le mode d'induction et les traitements en cours étaient prédictifs du phénotype électrique et ont donc été inclus comme variables indépendantes dans notre modèle. L'analyse multivariée montrait une influence indépendante du mode d'induction et de la cardiopathie sous-jacente sur les paramètres de DF sur l'ECG de surface ( $p \leq 0,01$  pour le deux).

Les paramètres estimés par ce modèle pour la DF de surface sont présentés dans le tableau 3.3. L'effet des médicaments n'était pas significatif.

Pour tous les autres marqueurs, la cardiopathie était le seul facteur prédictif du phénotype en analyse multivariée.

Une analyse similaire réalisée sur les données endocavitaires retrouve des résultats semblables (voir section A.2).

## 3.6 Phénotype électrique et mode de terminaison

Il existait des différences de phénotype électrique entre les épisodes nécessitant une cardioversion électrique et ceux s'arrêtant spontanément. L'organisation globale des épisodes s'arrêtant spontanément était supérieure à celle de ceux nécessitant un choc électrique externe (différences de ShEn et CEA — voir figure A.4 en annexe).

Une analyse approfondie révèle que ces différences sur les valeurs moyennes par *épisode* étaient en rapport avec une différence dans l'*évolution temporelle* des FV entre les deux groupes.

La figure 3.6 compare l'évolution de l'amplitude de surface et du degré de fractionnement dans ces deux groupes. Des différences de variation de ShEn entre début et fin de l'épisode existent également entre les groupes ( $-0,29 \pm 0,68$  contre  $+0,43 \pm 0,68$  pour ceux nécessitant une cardioversion ;  $p < 0,01$ ).

Il n'y avait pas de différence de DF entre les deux groupes, que ce soit sur l'ECG de surface ou les EGMs endocavitaires. En revanche, l'*évolution* de la DF était différente, avec une accélération de l'arythmie pour les épisodes nécessitant un CEE. Cette accélération se traduisant sur l'ECG de surface par une différence entre fin et début d'épisode de  $-0,19 \pm 0,63$  Hz pour les épisodes à terminaison spontanée contre  $+0,56 \pm 0,59$  pour les épisodes nécessitant une cardioversion ( $p < 0,01$ ).

Il n'y avait pas de différence sur le nombre de terminaisons spontanées en fonction de la cardiopathie, le mode ou le site d'induction. Il y avait par contre une tendance à de plus nombreuses terminaisons spontanées lorsque l'induction se faisait par une stimulation en salve ( $p = 0,07$ ).

### Chapitre 3. Résultats

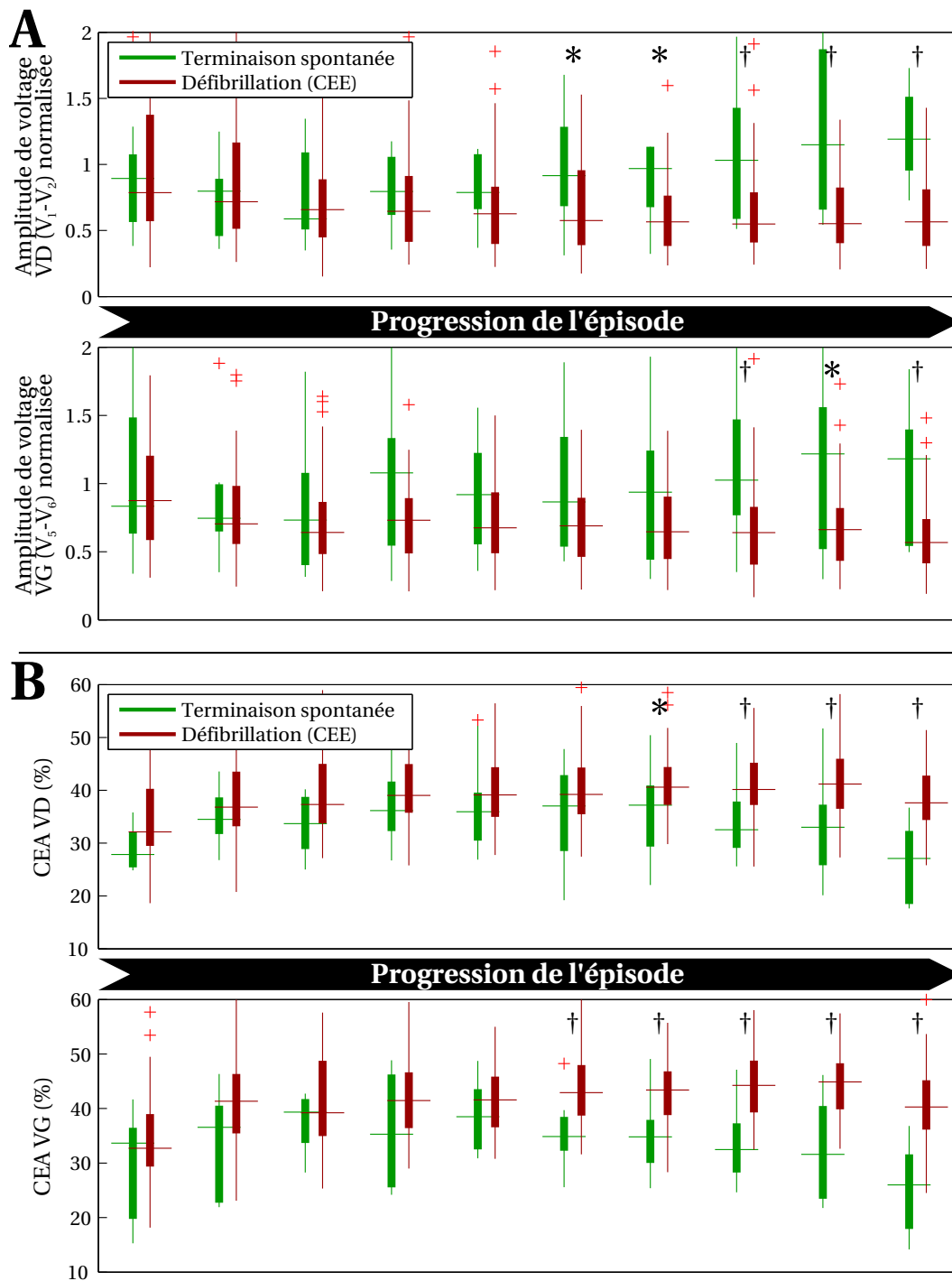


FIGURE 3.6 – Liens entre le phénotype en FV et la terminaison spontanée de l'épisode. A) Les épisodes terminés spontanément maintiennent des amplitudes de voltage importantes tout au long de l'épisode, alors que ceux nécessitant une cardioversion électrique évoluent rapidement vers une fibrillation *fine*. B) Ces différences d'amplitude sont le reflet de différences d'organisation endocavitaire, avec des épisodes se terminant spontanément qui se réorganisent avant de s'arrêter, alors que les épisodes nécessitant une cardioversion restent très désorganisés. VD : ventricule droite; VG : ventricule gauche; CEA : activité électrique continue; CEE : choc électrique externe; \* :  $p < 0,05$ ; † :  $p < 0,01$ .

## 4 DISCUSSION

**L**ES RÉSULTATS PRINCIPAUX de cette étude étaient les suivants :

- Il existait des liens entre EGMs endocavitaires et ECG de surface. En particulier, une arythmie désorganisée au niveau endocavitaire se traduisait par une amplitude fibrillaire faible sur l'ECG de surface.
- Différents phénotypes électriques de FV coexistaient. Ces phénotypes dépendaient du mode et du site d'induction, de la cardiopathie sous-jacente et des traitements médicamenteux en cours. Notre analyse multivariée identifiait la cardiopathie et le mode d'induction comme les principaux déterminants de ce phénotype.
- Le phénotype électrique d'un épisode était utile pour prédire l'arrêt spontané de celui-ci, et pourrait être le reflet d'une diversité de mécanismes physiopathologiques dans la FV.

### 4.1 Liens entre marqueurs invasifs et non-invasifs

#### 4.1.1 Fréquences dominantes

Différents travaux ont montré que des gradients de fréquence enregistrés pendant une fibrillation atriale pouvaient être mis en évidence de manière non-invasive à partir d'enregistrements de surface de haute densité (BPSM) [25, 26]. Cette identification non-invasive permet de donner une idée des régions les plus actives. Il a récemment été suggéré qu'un ECG de surface standard permettrait une analyse identique en FV [22]. Notre étude ne retrouvait pas de lien entre les gradients de fréquence endocavitaires et les gradients de fréquence mesurés sur l'ECG de surface.

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



## Chapitre 4. Discussion

---

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat :

- Les gradients existants au niveau myocardique et enregistrés sur nos signaux endocardiques ne parviennent possiblement pas jusqu'à la surface du torse (pour être enregistrés par ECG). Il a en effet été montré sur des simulations numériques que le torse a un effet de *filtrage passe-bas* sur les signaux de fibrillation [27], gênant ainsi l'enregistrement de zones de haute fréquence.
- Les gradients importants de DF identifiés dans les oreillettes et fibrillation chronique [28, 29] sont moins présents dans les ventricules lors des phases initiales de FV. Le gradient moyen de DF (en valeur absolue) sur notre jeu de données était de 0,6 Hz. A titre de comparaison, Sanders *et al.* [28] considéraient dans leur étude qu'une zone atriale était plus rapide que ses voisines lorsqu'il existait un gradient de fréquence relatif de 20% entre celles-ci. Ces gradients étaient retrouvés dans l'immense majorité des cas étudiés. Si l'on applique ces critères quantitatifs à nos données, seul 6% des enregistrements peuvent être considérés comme ayant un gradient dans un sens ou dans l'autre. L'explication physiologique à cette différence provient du fait que les ventricules constituent une masse contractile dont la continuité électrique est forte. Les connexions entre les différentes portions tissulaires des oreillettes (par exemple les connexions inter-atriales) sont plus focales [30].
- Il est également possible que la densité spatiale de mesures soit insuffisante pour mettre en évidence les gradients de fréquence recherchés. Certains auteurs ayant mis en évidence de tels gradients endocavitaires utilisaient des méthodes de mesure haute densité, ce qui leur permettait de couvrir des zones plus larges avec plus de précision [31, 32, 33]. Ce problème de densité spatiale de mesure s'applique également à nos enregistrements de surface. Dans leur étude, Guillem *et al.* [26] ont constaté qu'une densité insuffisante de mesures faisait perdre en sensibilité la localisation de zones de haute DF de manière non-invasive, et préconisaient donc des mesures de surface haute densité (BSPM).

### 4.1.2 Index de régularité

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

Comme évoqué ci-dessus, les effets filtrants du torse sur le potentiel électrique ont comme effet de détruire la complexité des signaux enregistrés [27] et donc de diminuer le RI mesuré en surface par rapport à celui mesuré en endocardique.

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

Les RIs obtenus à partir de l'ECG de surface sont calculés directement à partir de l'onde

## 4.1. Liens entre marqueurs invasifs et non-invasifs

---

de fibrillation, et donne donc une idée de la proximité du signal à une onde parfaitement périodique.

Les RIs provenant des signaux bipolaires dépendent non seulement de la régularité du signal, mais également de la fréquence dominante et de la morphologie des signaux enregistrés [34]. Pour cette raison, cette mesure est considérée comme un mauvais marqueur de l'organisation endocavitaire.

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

### 4.1.3 Fragmentation et entropie

Nous avons utilisé différents marqueurs pour décrire l'organisation et la complexité des séquences d'activation endocavitaire. Le concept de fragmentation est subjectif et est difficile à quantifier avec des mesures classiques [35], et il n'existe pas de marqueur *gold standard*.

L'entropie de Shannon a l'avantage d'être un marqueur simple à calculer, avec un nombre très limité de variables à définir. C'est une mesure couramment utilisée dans l'informatique théorique. Elle a le désavantage de négliger totalement la nature du signal analysé, et donc de manquer de sens clinique.

Le pourcentage d'activité électrique continue (CEA) est plus pertinent cliniquement, et plus facile à se représenter. Il est par contre plus complexe à calculer, et dépend de nombreuses variables ajustées de manière empirique.

Ces deux marqueurs se sont révélés utiles pour déterminer différents phénotypes de FV. Des valeurs de CEA et de ShEn élevées entraînaient une baisse de l'amplitude du voltage de surface. Cette évolution est attendue lorsque l'activité devient plus chaotique.

En effet, une activité endocardique plus fractionnée et désorganisée est souvent la conséquence de collisions entre différents fronts d'ondes, d'une fragmentation d'un front d'onde ou alors d'une propagation hétérogène [36, 37]. Ces différentes situations sont directement liées au nombre de front d'onde et aux propriétés électrophysiologiques dynamiques du myocarde étudié. Ces différents facteurs et mécanismes contribuent à créer une situation d'asynchronisme macroscopique, avec un découplage entre différentes zones du myocarde, dont l'activité électrique s'annule avant d'atteindre la surface du torse.

Les valeurs de DF, CEA, ShEn et EAmplitude étaient également utiles pour prédire une cardioversion spontanée. Nous confirmons donc les résultats d'autres travaux [38, 39] qui avaient montré avec d'autres marqueurs des résultats semblables.

### 4.2 Cardiopathie et phénotype électrique

Dans notre analyse multivariée, la cardiopathie était la principale (et souvent la seule) variable déterminante des différents marqueurs étudiés. Chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, la fonction ventriculaire gauche était corrélée avec la DF, les patients les plus sévères ayant les arythmies les plus lentes. Ces deux résultats soulignent l'importance du substrat sur la physiologie de la FV.

Récemment, Bonnes *et al.* ont obtenu des résultats similaires dans deux analyses rétrospectives d'implantation de DAI [40, 41]. Des études expérimentales sur modèle murin [42] et porcine [43] retrouvaient elles aussi des résultats similaires.

Les raisons de cet impact fort du substrat sur le phénotype de la FV sont imparfaitement comprises. Les modèles animaux de cardiopathie ischémique suggèrent que les baisses de DF sont associées à des fronts d'ondes plus larges et des vitesses de conduction plus faibles. Les données expérimentales indiquent que les zones bordantes des cicatrices où la conduction est lente et l'excitabilité réduite sont la cause de ces différentes observations, et qu'elles ont un rôle dans le maintien de la FV [44].

Chez l'homme, Nanthakumar *et al.* ont montré que l'activité réentrante en FV peut s'ancrer aux hétérogénéités structurelles chez des patients porteurs de cardiopathies ischémiques ou dilatées, ce qui stabilise l'arythmie [45, 46]. Une étude sur des patients candidats à une ablation de TV a montré une relation significative entre la stabilité de l'activité rotationnelle et la FEVG [47], suggérant également un lien entre l'extension des zones fibrotiques et la stabilité de l'arythmie. Des résultats similaires ont été obtenus sur cœur humain explanté, dans lesquels l'activité réentrante tridimensionnelle (*scroll waves*) s'ancre aux hétérogénéités structurelles [12].

Les différences de DF et des différents paramètres d'organisation observés dans notre étude sont donc probablement en rapport avec ces hétérogénéités de structure. Le profil intermédiaire affiché par les patients BrS alimente la controverse sur la nature de ce syndrome, et la possibilité d'une atteinte structurelle *a minima* [48].

Les anomalies structurelles ne peuvent pas à elles seules expliquer les différences de phénotype constatées, comme en atteste l'hétérogénéité des résultats des cardiopathies non-structurelles. Dans ce groupe, deux résultats méritent une attention particulière :

- La différence phénotypique entre les patients BrS et ERS [49], aussi bien au niveau des fréquences que de la fragmentation. Ces deux pathologies sont souvent décrites comme cousines puisqu'elles partagent en effet de nombreux points communs épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et électrocardiographiques. Ces similitudes ont été à l'origine de leur regroupement au sein d'une entité unique intitulée *syndromes de surélévation du point J* [50]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une physiopathologie identique, avec comme seule différence une variation spatiale de l'expression des

anomalies [51].

Nos données indiquent que ces deux syndromes induisent pourtant des phénotypes électriques différents, avec des FV plus rapides chez les ERS que chez les BrS, ce qui est plutôt en défaveur d'une physiologie similaire. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ce résultat et l'expliquer d'un point de vue mécanistique.

- La différence importante de DF entre les épisodes du patient porteur d'un syndrome du QT long et ceux du porteur d'un syndrome du QT court. Ces deux patients se trouvent en effet aux deux extrêmes de la distribution des DF de notre cohorte. Bien que ces données proviennent de cas isolés, elles illustrent que le substrat électrique est un déterminant majeur du phénotype électrique des épisodes induits.

L'hypothèse la plus probable pour expliquer cette opposition est la durée des potentiels d'action et donc des périodes réfractaires ventriculaires qui sont respectivement longues et courtes, induisant des fibrillations respectivement lentes et rapides.

Dans cette étude, la prise de traitement antiarythmique constitue le principal facteur de confusion. En effet, il a été démontré que ces traitements ont un impact fort sur les DF et le degré d'organisation en FV [52, 53]. D'après les résultats de notre analyse multivariée, la prise médicamenteuse n'avait pas d'impact significatif sur les différents marqueurs étudiés. Néanmoins il reste impossible de faire la différence entre l'impact du substrat ischémique et la prise médicamenteuse, puisque l'ensemble de la population porteuse d'une cardiopathie ischémique avait au moins un traitement antiarythmique en cours. D'autres études sur de plus larges populations seront donc nécessaires. Une réponse définitive sera toutefois difficile à obtenir puisque les bêta bloquants, l'amiodarone et la lidocaïne sont considérés comme traitements de référence des orages rythmiques dans cette population [54].

Notre analyse de phase sur l'ECG de surface est en accord avec les résultats publiés précédemment avec notamment un déphasage de la droite vers la gauche chez nos patients BrS [22]. Ce gradient de phase est néanmoins très dépendant du site d'induction, qui était principalement dans le VD dans notre population, et exclusivement dans le VD dans le travail précédemment publié. L'analyse isolée des BrS induits dans le VG ne retrouvait pas de profil droit vers gauche significatif. D'après nos données, il semble donc que le déterminant principal du profil de phase sur l'ECG de surface ne soit pas la cardiopathie mais le site d'induction.

### 4.3 Mode d'induction et phénotype électrique

Chez l'animal, une étude a comparé de manière systématique l'impact du mode d'induction sur les arythmies ventriculaires sur un modèle canin [55]. Leurs résultats sont difficiles à comparer aux nôtres, mais semblaient indiquer des fréquences plus lentes de FV lors d'un choc sur l'onde T par rapport à d'autres modes d'induction.

Chez l'homme, les travaux précédemment publiés comparaient les FV spontanées aux FV induites lors de la pose chez les patients recevant des DAI [7, 8, 9], ou alors différents modes d'induction entre eux [56, 57]. Les résultats de ces études étaient assez hétérogènes, et ne

## Chapitre 4. Discussion

---

retrouvaient pas toujours des résultats concordants. Notre analyse multivariée retrouvait un lien entre la DF et le mode d'induction. Une induction agressive par stimulation en salve entraînait des épisodes plus rapides que les arythmies spontanées.

Au cours des procédures d'implantation de DAI, l'anesthésie générale est un facteur de confusion potentiel. Celle-ci a recours à des produits modifiant la physiologie fibrillatoire [58], en plus de réduire de manière drastique le tonus sympathique. Ces deux perturbations peuvent ralentir de manière marquée les épisodes de FV et masquer les effets d'une induction agressive.

La limite principale de notre analyse est liée au protocole d'induction d'agressivité croissante utilisé. Il est impossible d'établir un lien de causalité directe entre le mode d'induction et le phénotype induit puisque l'inductibilité joue le rôle d'un facteur de confusion potentiel. Par exemple, il est possible qu'un patient inductible par un seul extrastimulus soit tout simplement différent d'un patient nécessitant une salve rapide pour fibriller. Le mode d'induction devient alors la conséquence d'un substrat arythmogène imparfaitement défini. D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.

Les différences phénotypiques observées impliquent que toute conclusion mécanistique tirée de FV induites devra être confirmée sur des épisodes spontanés.

### 4.4 Limites et travaux futurs

Notre analyse de la dynamique des FV était limitée par la localisation approximative des cathéters endocardiques et l'utilisation d'un ECG 12-dérivations standard. Ces deux éléments contribuent à la faible résolution spatiale de notre analyse.

Des enregistrements de plus haute densité seront donc nécessaires pour faire progresser notre compréhension de la FV humaine. L'obtention de tels enregistrements dans un contexte clinique est une tâche délicate, et nos résultats montrent que celle-ci est encore complexifiée par les différences existantes entre FV induites et spontanées, et entre les différentes populations.

Pour ces raisons, le développement de nouveaux outils de cartographie non-invasive [59] permettant une haute résolution spatiale et des enregistrements en temps réel semble particulièrement prometteur pour cette application [60, 61, 62].



## CONCLUSION

**L**ES CARACTÉRISTIQUES de la fibrillation ventriculaire humaine sont fortement dépendantes du patient et de l'épisode considérés. Le site et le mode d'induction de l'arythmie, la cardiopathie sous-jacente ainsi que les traitements antiarythmiques en cours ont un impact sur la fréquence et la phase de l'arythmie ainsi que son organisation endocavitaire.

Ces différences de comportement mesurées en endocavitaire se traduisent par des modifications sur l'ECG de surface. Les fréquences dominantes sont fortement corrélées entre-elles et le degré d'organisation endocavitaire est corrélé à l'amplitude de l'onde fibrillatoire sur l'ECG.

Les différences phénotypiques constatées permettent de prédire l'arrêt spontané de la fibrillation et sont vraisemblablement en rapport avec des différences mécanistiques qui doivent être prises en considération dans notre étude de cette arythmie létale.



# A ANNEXE

## A.1 Méthodes

### A.1.1 Marqueurs

L'ENTROPIE DE SHANNON [24] est un marqueur de complexité du signal. Cette mesure découle de la théorie de l'information, et correspond dans ce contexte à la quantité d'information contenue par la source.

Son écriture mathématique est la suivante :

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

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

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

LE POURCENTAGE D'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE CONTINUE correspond à une vision plus *clinique* de la fragmentation d'un signal. Son calcul est entièrement automatisé et se déroule en trois étapes distinctes, en même temps que la détection des temps d'activation locaux [63].

- Une première étape de pré-traitement (algorithme 1) permet d'obtenir un signal filtré et rectifié.



## Annexe A. Annexe

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

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

---

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

---

**pour chaque  $Sig_i$  faire**

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

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

---

L'AMPLITUDE DE L'ENVELOPPE de l'ECG de surface était calculée dans ce travail par une méthode de détection de pics. La détection des pics positifs et négatifs se faisait automatiquement, avec comme seule contrainte une distance minimale inter-pics de même polarité égale à  $\frac{1}{DF}$ .

Les pics étaient alors reliés par deux splines cubiques, et un algorithme récursif permettait de corriger les enveloppes afin que l'ensemble du signal brut y soit complètement inclus. La valeur d'amplitude à chaque point était alors définie comme la différence entre ces deux enveloppes (positive et négative).

Les mesures d'EAmplitude étaient normalisées par rapport à l'amplitude ECG moyenne dans les précordiales en rythme spontané afin de prendre en compte les variations inter-individuelles d'amplitude du signal.

### A.1.2 Segments

Afin d'obtenir des segments de même durées, les différents épisodes étaient découpés en segments de 2048 ms se chevauchant de 1024 ms. De nombreux marqueurs étant directement ou indirectement dépendants de la durée du signal analysé, ce procédé permettait de s'affranchir d'un biais potentiel de mesure.

L'analyse spectrale des segments était effectuée après convolution de chacun avec une fenêtre de Hamming afin d'éviter les effets de bords. La DF était définie comme le pic d'amplitude maximale dans la bande 3–10 Hz. Le RI était défini comme la proportion de l'énergie du signal

dans la bande 1–30 Hz contenue à la DF et son premier harmonique ( $\pm 0,5$  Hz).

Pour les marqueurs temporels comme le CEA ou les temps d'activation, le découpage se faisait directement sur les marqueurs, puisque l'initialisation des filtres numériques utilisés dans le traitement du signal (voir *ci-avant*) aurait rendu ces mesures peu robustes sur des fenêtres de courte durée.

### A.1.3 Analyse de phase

L'analyse de phase de l'ECG de surface se faisait à la fréquence dite *partagée* du signal [22]. Cette fréquence était définie comme la puissance la plus élevée sur les spectres sommés des 6 dérivations précordiales.

Pour calculer la phase de manière spatialement cohérente, nous avons procédé à un *déroulement de phase*, qui repose sur l'hypothèse d'un déphasage progressif d'une dérivation précordiale à sa voisine.

L'analyse de phase sur les signaux bipolaires ne donnait pas de résultat cohérent. Les raisons de cette constatation sont similaires à celles discutées pour l'index de régularité (RI).

## A.2 Résultats

Les figures A.2, A.3 et A.4 sont mentionnées dans le texte principal aux sections 3.3, 3.4 et 3.6, respectivement.

L'ANALYSE MULTIVARIÉE réalisée sur les données endocavitaires est présentée dans le tableau A.1.

Celle-ci confirme les résultats présentés dans le texte principal. Les coefficients du modèle sont proches de ceux présentés précédemment.

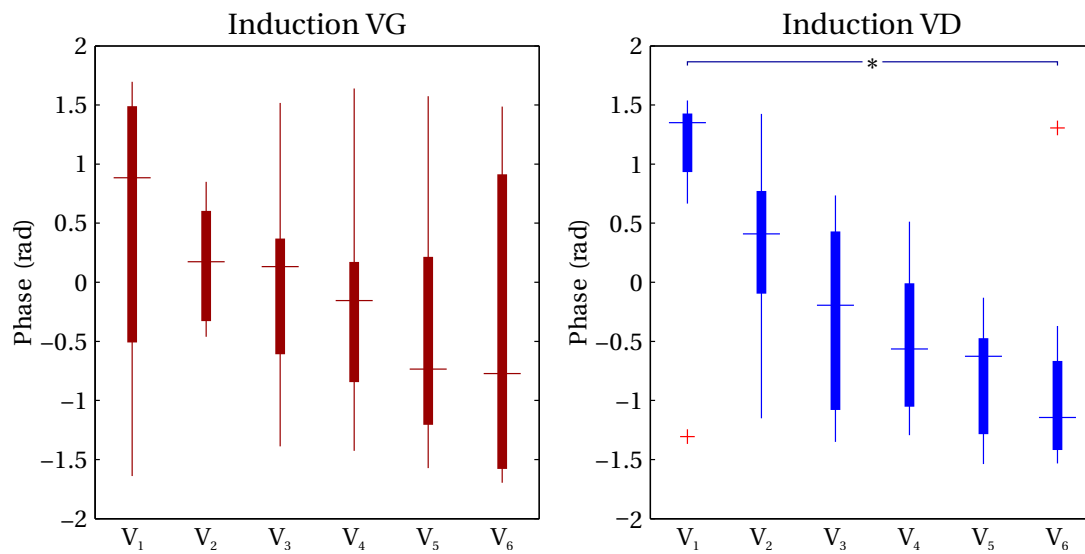


FIGURE A.1 – Déphasage ECG chez les patients avec double induction. L'induction du VD entraîne un profil de retard de phase du VD au VG, en faveur d'une activation de la droite vers la gauche, similaire au résultat obtenu sur la population entière. L'induction à partir du VG ne produisait pas de phénotype particulier. VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; \* :  $p < 0,05$  (analyse appariée  $V_1$  vs.  $V_6$ ).

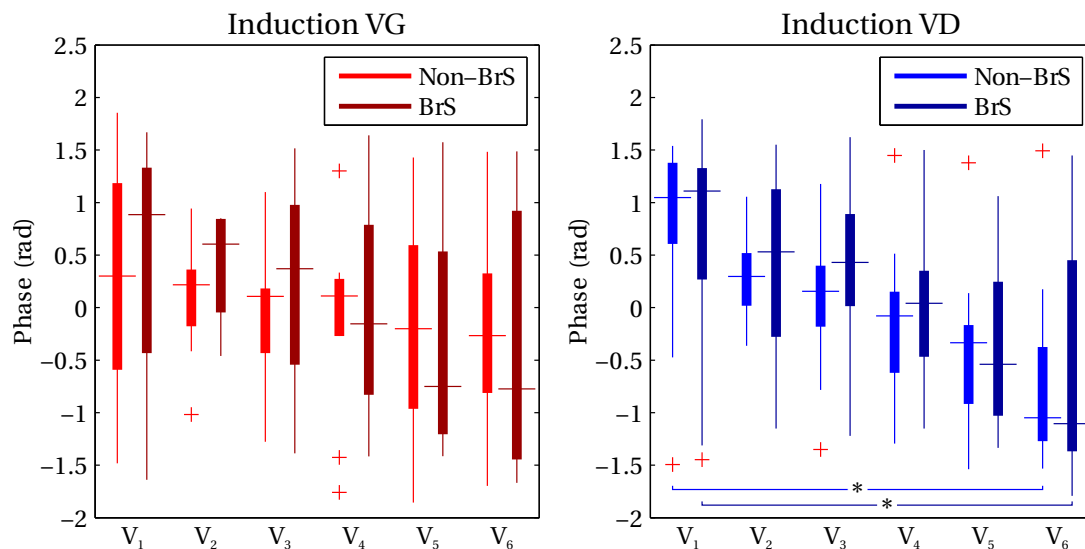


FIGURE A.2 – Déphasage ECG mesurée à la fréquence partagée chez les patients porteurs d'un BrS et les autres. L'induction du VD entraîne un profil de retard de phase du VD au VG, en faveur d'une activation de la droite vers la gauche. Ce profil est présent chez les patients BrS mais également chez les non-BrS. L'induction à partir du VG ne crée pas de phénotype particulier dans les deux populations. BrS : syndrome de Brugada ; VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; \* :  $p < 0,05$  (analyses appariées  $V_1$  vs.  $V_6$ ).

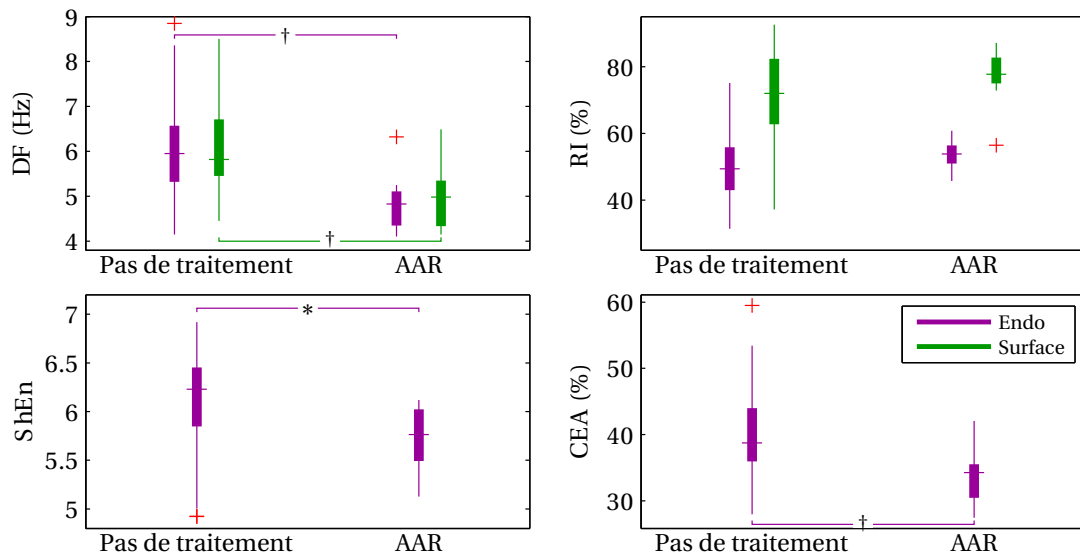


FIGURE A.3 – Phénotype des FV en fonction de la prise d’antiarythmique.

La prise d’un traitement antiarythmique (AAR) induit un phénotype de FV plus lente et plus organisée, comme en atteste les DF ( $p < 0,01$  pour les deux) et les marqueurs d’organisation (RI :  $p = \text{NS}$  pour les deux ; ShEn :  $p = 0,02$  ; CEA :  $p < 0,01$ ). AAR : traitement anti-arythmique ; VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; DF : fréquence dominante ; RI : index de régularité ; ShEn : entropie de Shannon ; CEA : activité électrique continue ; \* :  $p < 0,05$  ; † :  $p < 0,01$ .

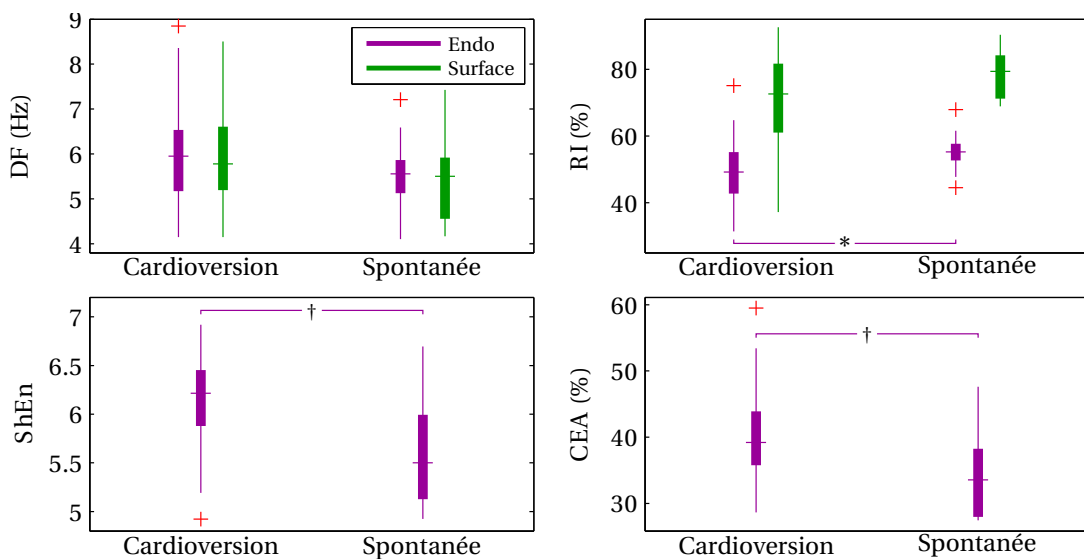


FIGURE A.4 – Phénotype comparé des FV s’arrêtant spontanément et celles nécessitant une cardioversion.

Les FV s’arrêtant spontanément ne montrent pas de différence de DF ( $p = \text{NS}$  pour les deux). Celles-ci ont par contre un phénotype plus organisé comme le montre les valeurs de RI endocardiques ( $p = 0,04$ ), de ShEn ( $p < 0,01$ ) et de CEA ( $p < 0,01$ ). VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; DF : fréquence dominante ; RI : index de régularité ; ShEn : entropie de Shannon ; CEA : activité électrique continue ; \* :  $p < 0,05$  ; † :  $p < 0,01$ .

**Annexe A. Annexe**

Variable	Coefficient (Hz)	<i>p</i>
(Ordonnée à l'origine)	3,80 ± 0,65	< 0,01
Mode d'induction (base spontanée)		
<i>Extrastimuli</i>	0,40 ± 0,25	0,11
<i>Salves</i>	0,53 ± 0,25	0,04
<i>Autre</i>	0,27 ± 0,27	0,32
Cardiopathie (base ischémique)		
<i>Cardiomyopathie hypertrophique</i>	0,81 ± 0,74	0,28
<i>Syndrome du QT long</i>	1,27 ± 0,83	0,13
<i>Syndrome de Brugada</i>	1,49 ± 0,64	0,02
<i>FV idiopathique</i>	2,23 ± 0,67	< 0,01
<i>Syndrome de repolarisation précoce</i>	3,19 ± 0,72	< 0,01
<i>Syndrome du QT court</i>	4,25 ± 0,86	< 0,01
Prise médicamenteuse	0,63 ± 0,58	0,29
Effet patient	± 0,46	< 0,05

TABLEAU A.1 – DF endocavitaire estimée par modèle linéaire généralisé à effet mixte (analyse multivariée).

Modèle :  $DF \sim Mode\ d'induction + Cardiopathie + Médicaments + (1|Patient)$ . Distribution cible de type *Gamma*. Les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, avec des épisodes spontanés et une absence de traitement médicamenteux correspondent à la population de référence (ordonnée à l'origine). FV : fibrillation ventriculaire ; DF : Fréquence dominante.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. V. Huikuri, A. Castellanos, and R. J. Myerburg, "Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias," *New England Journal of Medicine*, vol. 345, pp. 1473–1482, nov 2001.
- [2] World Health Organization, "Global atlas on cardiovascular disease prevention and control,"
- [3] J. M. Davidenko, A. M. Pertsov, R. Salomonsz, W. T. Baxter, and J. Jalife, "Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle.," *Nature*, vol. 355, pp. 349–351, 1991.
- [4] R. A. Gray, J. Jalife, A. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko, and A. M. Pertsov, "Nonstationary Vortexlike Reentrant Activity as a Mechanism of Polymorphic Ventricular Tachycardia in the Isolated Rabbit Heart," *Circulation*, vol. 91, pp. 2454–2469, may 1995.
- [5] K. H. W. J. ten Tusscher, A. Mourad, M. P. Nash, R. H. Clayton, C. P. Bradley, D. J. Paterson, R. Hren, M. Hayward, A. V. Panfilov, and P. Taggart, "Organization of ventricular fibrillation in the human heart : experiments and models.," *Experimental physiology*, vol. 94, pp. 553–62, may 2009.
- [6] R. H. Keldermann, K. H. W. J. ten Tusscher, M. P. Nash, C. P. Bradley, R. Hren, P. Taggart, and a. V. Panfilov, "A computational study of mother rotor VF in the human ventricles.," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 296, no. 2, pp. H370–H379, 2009.
- [7] E. Zima, M. Gergely, P. Soós, L. A. Gellér, A. Nemes, G. Acsády, and B. Merkely, "The effect of induction method on defibrillation threshold and ventricular fibrillation cycle length.," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, pp. 377–81, apr 2006.
- [8] N. a. Lever, E. G. Newall, and P. D. Larsen, "Differences in the characteristics of induced and spontaneous episodes of ventricular fibrillation," *Europace*, vol. 9, no. 11, pp. 1054–1058, 2007.
- [9] J. J. Sánchez-Muñoz, J. L. Rojo-Álvarez, A. García-Alberola, E. Everss, F. Alonso-Atienza, M. Ortiz, J. Martínez-Sánchez, J. Ramos-López, and M. Valdés-Chavarri, "Spectral analysis of intracardiac electrograms during induced and spontaneous ventricular fibrillation in humans," *Europace*, vol. 11, no. 3, pp. 328–331, 2009.
- [10] K. Nanthakumar, G. P. Walcott, S. Melnick, J. M. Rogers, M. W. Kay, W. M. Smith, R. E. Ideker, and W. Holman, "Epicardial organization of human ventricular fibrillation.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 1, pp. 14–23, may 2004.

## Bibliographie

---

- [11] K. Nanthakumar, J. Jalife, S. Massé, E. Downar, M. Pop, J. Asta, H. Ross, V. Rao, S. Mironov, E. Sevaptisidis, J. Rogers, G. Wright, and R. Dhopeshwarkar, "Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts : establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans.," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 293, no. 1, pp. H875–H880, 2007.
- [12] K. Nair, K. Umapathy, T. Farid, S. Masse, E. Mueller, R. V. Sivanandan, K. Poku, V. Rao, V. Nair, J. Butany, R. E. Ideker, and K. Nanthakumar, "Intramural activation during early human ventricular fibrillation," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, no. 5, pp. 692–703, 2011.
- [13] H. Qin, M. W. Kay, N. Chattipakorn, D. T. Redden, R. E. Ideker, and J. M. Rogers, "Effects of heart isolation, voltage-sensitive dye, and electromechanical uncoupling agents on ventricular fibrillation," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 284, no. 5, pp. H1818–26, 2003.
- [14] R. H. Clayton, M. P. Nash, C. P. Bradley, A. V. Panfilov, D. J. Paterson, and P. Taggart, "Experiment-model interaction for analysis of epicardial activation during human ventricular fibrillation with global myocardial ischaemia," *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 107, no. 1, pp. 101–11, 2011.
- [15] S. V. Pandit and J. Jalife, "Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation," *Circulation research*, vol. 112, pp. 849–862, mar 2013.
- [16] M. P. Nash, A. Mourad, R. H. Clayton, P. M. Sutton, C. P. Bradley, M. Hayward, D. J. Paterson, and P. Taggart, "Evidence for multiple mechanisms in human ventricular fibrillation," *Circulation*, vol. 114, pp. 536–542, aug 2006.
- [17] C. J. Wiggers, "The mechanism and nature of ventricular fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 20, pp. 399–412, 1940.
- [18] G. D. Latcu, O. Meste, A. Duparc, P. Mondoly, A. Rollin, M. Delay, and P. Maury, "Temporal and spectral analysis of ventricular fibrillation in humans," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 30, no. 3, pp. 199–209, 2011.
- [19] M. Haissaguerre, M. Shoda, P. Jais, a. Nogami, D. C. Shah, J. Kautzner, T. Arentz, D. Kalushe, D. Lamaison, M. Griffith, F. Cruz, a. de Paola, F. Gaita, M. Hocini, S. Garrigue, L. Macle, R. Weerasooriya, and J. Clementy, "Mapping and Ablation of Idiopathic Ventricular Fibrillation," *Circulation*, vol. 106, pp. 962–967, aug 2002.
- [20] S. G. Priori, A. a. Wilde, M. Horie, Y. Cho, E. R. Behr, C. Berul, N. Blom, J. Brugada, C.-E. Chiang, H. Huikuri, P. Kannankeril, A. Krahn, A. Leenhardt, A. Moss, P. J. Schwartz, W. Shimizu, G. Tomaselli, C. Tracy, M. Ackerman, B. Belhassen, N. a. M. Estes, D. Fatkin, J. Kalman, E. Kaufman, P. Kirchhof, E. Schulze-Bahr, C. Wolpert, J. Vohra, M. Refaat, S. P. Etheridge, R. M. Campbell, E. T. Martin, and S. C. Quek, "Executive summary : HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes.," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 15, pp. 1389–406, oct 2013.

- 
- [21] P. Welch, "The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra : A method based on time averaging over short, modified periodograms," *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15, pp. 70–73, jun 1967.
- [22] D. Calvo, F. Atienza, J. Saiz, L. Martínez, P. Ávila, J. Rubín, B. Herreros, Á. Arenal, J. García-Fernández, A. Ferrer, R. Sebastián, P. Martínez-Cambor, J. Jalife, and O. Berenfeld, "Ventricular Tachycardia and Early Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome and Ischemic Cardiomyopathy Show Predictable Frequency-Phase Properties on the Precordial ECG Consistent With the Respective Arrhythmogenic Substrate," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 8, no. 5, pp. 1133–1143, 2015.
- [23] T. H. Everett, J. R. Moorman, L. C. Kok, J. G. Akar, and D. E. Haines, "Assessment of global atrial fibrillation organization to optimize timing of atrial defibrillation.," *Circulation*, vol. 103, no. 23, pp. 2857–2861, 2001.
- [24] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication," *The Bell System Technical Journal*, vol. 27, no. July 1928, pp. 379–423, 1948.
- [25] M. Rodrigo, M. S. Guillem, A. M. Climent, J. Pedrón-Torrecilla, A. Liberos, J. Millet, F. Fernández-Avilés, F. Atienza, and O. Berenfeld, "Body surface localization of left and right atrial high-frequency rotors in atrial fibrillation patients : a clinical-computational study.," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 11, pp. 1584–91, sep 2014.
- [26] M. S. Guillem, A. M. Climent, J. Millet, n. Arenal, F. Fern ? ? ndez-Avil ? ? s, J. Jalife, F. Atienza, and O. Berenfeld, "Noninvasive localization of maximal frequency sites of atrial fibrillation by body surface potential mapping," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 6, no. 2, pp. 294–301, 2013.
- [27] C. N. Nowak, F. Gerald, W. Leonhard, T. Bernhard, N. Andreas, S. H. U, G. Fischer, L. Wieser, B. Tilg, A. Neurauder, and H. U. Strohmenger, "Spatial-temporal filter effect in a computer model study of ventricular fibrillation.," *Biomedizinische Technik*, vol. 53, no. 4, pp. 163–73, 2008.
- [28] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jaïs, R. Vaidyanathan, L.-F. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, C. Scavée, R. Ploutz-Snyder, J. Jalife, and M. Haïssaguerre, "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans.," *Circulation*, vol. 112, pp. 789–97, aug 2005.
- [29] J. Pedrón-Torrecilla, M. Rodrigo, A. M. Climent, A. Liberos, E. Pérez-David, J. Bermejo, Á. Arenal, J. Millet, F. Fernández-Avilés, O. Berenfeld, F. Atienza, and M. S. Guillem, "Noninvasive Estimation of Epicardial Dominant High-Frequency Regions During Atrial Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 27, pp. 435–442, apr 2016.
- [30] S. I. Sakamoto, T. Nitta, Y. Ishii, Y. Miyagi, H. Ohmori, and K. Shimizu, "Interatrial electrical connections : The precise location and preferential conduction," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 16, no. 10, pp. 1077–1086, 2005.
- [31] a. V. Zaitsev, O. Berenfeld, S. F. Mironov, J. Jalife, and a. M. Pertsov, "Distribution of Excitation Frequencies on the Epicardial and Endocardial Surfaces of Fibrillating Ventricular Wall of the Sheep Heart," *Circulation Research*, vol. 86, pp. 408–417, mar 2000.



## Bibliographie

---

- [32] M. Valderrábano, M. H. Lee, T. Ohara, A. C. Lai, M. C. Fishbein, S. F. Lin, H. S. Karagueuzian, and P. S. Chen, "Dynamics of intramural and transmural reentry during ventricular fibrillation in isolated swine ventricles.," *Circulation research*, vol. 88, no. 8, pp. 839–848, 2001.
- [33] K. Umapathy, S. Masse, E. Sevaptsidis, J. Asta, H. Ross, N. Thavandiran, K. Nair, T. Farid, R. Cusimano, J. Rogers, S. Krishnan, and K. Nanthakumar, "Regional frequency variation during human ventricular fibrillation," *Medical Engineering and Physics*, vol. 31, no. 8, pp. 964–970, 2009.
- [34] G. Fischer, M. C. Stühlinger, C. N. Nowak, L. Wieser, B. Tilg, and F. Hintringer, "On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 1, pp. 165–169, 2007.
- [35] M. Meo, S. Yamashita, J. Duchateau, V. Meillet, C. Pomier, M. Hocini, M. Haïssaguerre, and R. Dubois, "Atrial Electrogram Assessment in Relation with Noninvasive Reentry Mapping in Atrial Fibrillation," 2016.
- [36] T. Ino, M. C. Fishbein, W. J. Mandel, P. sheng Chen, and H. S. Karagueuzian, "Cellular mechanisms of ventricular bipolar electrograms showing double and fractionated potentials," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 26, no. 4, pp. 1080–1089, 1995.
- [37] E. J. Ciaccio, H. Ashikaga, J. Coromilas, B. Hopenfeld, D. O. Cervantes, A. L. Wit, N. S. Peters, E. R. McVeigh, and H. Garan, "Model of bipolar electrogram fractionation and conduction block associated with activation wavefront direction at infarct border zone lateral isthmus boundaries," *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 7, no. 1, pp. 152–163, 2014.
- [38] T. H. Mäkikallio, H. V. Huikuri, R. J. Myerburg, T. Seppänen, M. Kloosterman, A. Interian, A. Castellanos, and R. D. Mitrani, "Differences in the activation patterns between sustained and self-terminating episodes of human ventricular fibrillation.," *Annals of medicine*, vol. 34, no. 2, pp. 130–5, 2002.
- [39] G. Cismaru, B. Brembilla-Perrot, M. Pauriah, P. Y. Zinzius, J. M. Sellal, J. Schwartz, and N. Sadoul, "Cycle length characteristics differentiating non-sustained from self-terminating ventricular fibrillation in Brugada syndrome.," *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 15, no. 9, pp. 1313–8, 2013.
- [40] J. L. Bonnes, J. Thannhauser, M. C. Hermans, S. W. Westra, T. F. Oostendorp, G. Meinsma, M. J. de Boer, M. A. Brouwer, and J. L. R. M. Smeets, "Ventricular fibrillation waveform characteristics differ according to the presence of a previous myocardial infarction : A surface ECG study in ICD-patients," *Resuscitation*, vol. 96, pp. 239–245, 2015.
- [41] J. L. Bonnes, W. Keuper, S. W. Westra, E. S. Zegers, T. F. Oostendorp, M. A. Brouwer, and J. L. R. M. Smeets, "Characteristics of ventricular fibrillation in relation to cardiac aetiology and shock success : A waveform analysis study in ICD-patients," *Resuscitation*, vol. 86, pp. 95–99, 2015.

- 
- [42] J. H. Indik, R. L. Donnerstein, K. B. Kern, S. Goldman, M. A. Gaballa, and R. A. Berg, "Ventricular fibrillation waveform characteristics are different in ischemic heart failure compared with structurally normal hearts," *Resuscitation*, vol. 69, no. 3, pp. 471–477, 2006.
- [43] J. H. Indik, R. L. Donnerstein, R. W. Hilwig, M. Zuercher, J. Feigelman, K. B. Kern, M. D. Berg, and R. A. Berg, "The influence of myocardial substrate on ventricular fibrillation waveform : A swine model of acute and postmyocardial infarction," *Critical Care Medicine*, vol. 36, pp. 2136–2142, jul 2008.
- [44] H. Qin, J. Huang, J. M. Rogers, G. P. Walcott, D. L. Rollins, W. M. Smith, and R. E. Ideker, "Mechanisms for the maintenance of ventricular fibrillation : the nonuniform dispersion of refractoriness, restitution properties, or anatomic heterogeneities ?," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 16, pp. 888–897, aug 2005.
- [45] J. Jeyaratnam, K. Umapathy, S. Masse, K. Nair, T. Farid, S. Krishnan, and K. Nanthakumar, "Relating spatial heterogeneities to rotor formation in studying human ventricular fibrillation," in *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 231–234, IEEE, aug 2011.
- [46] S. Massé, E. Downar, V. Chauhan, E. Sevaptisidis, and K. Nanthakumar, "Ventricular fibrillation in myopathic human hearts : mechanistic insights from in vivo global endocardial and epicardial mapping.," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 292, no. 6, pp. H2589–H2597, 2007.
- [47] D. E. Krummen, J. Hayase, D. J. Morris, J. Ho, M. R. Smetak, P. Clopton, W. J. Rappel, and S. M. Narayan, "Rotor stability separates sustained ventricular fibrillation from self-terminating episodes in humans," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 63, no. 24, pp. 2712–2721, 2014.
- [48] A. a. M. Wilde, P. G. Postema, J. M. Di Diego, S. Viskin, H. Morita, J. M. Fish, and C. Antzelevitch, "The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome : depolarization versus repolarization.," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 49, pp. 543–53, oct 2010.
- [49] M. Haïssaguerre, N. Derval, F. Sacher, L. Jesel, I. Deisenhofer, L. de Roy, J.-L. Pasquié, A. Nogami, D. Babuty, S. Yli-Mayry, C. De Chillou, P. Scanu, P. Mabo, S. Matsuo, V. Probst, S. Le Scouarnec, P. Defaye, J. Schlaepfer, T. Rostock, D. Lacroix, D. Lamaison, T. Lavergne, Y. Aizawa, A. Englund, F. Anselme, M. O'Neill, M. Hocini, K. T. Lim, S. Knecht, G. D. Veenhuyzen, P. Bordachar, M. Chauvin, P. Jais, G. Coureau, G. Chene, G. J. Klein, and J. Clémenty, "Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization," *New England Journal of Medicine*, vol. 358, pp. 2016–2023, may 2008.
- [50] C. Antzelevitch, G.-X. Yan, M. J. Ackerman, M. Borggreffe, D. Corrado, J. Guo, I. Gussak, C. Hasdemir, M. Horie, H. Huikuri, C. Ma, H. Morita, G.-B. Nam, F. Sacher, W. Shimizu, S. Viskin, and A. A. Wilde, "J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge," *Heart Rhythm*, vol. 13, pp. e295–e324, oct 2016.

## Bibliographie

---

- [51] C. Antzelevitch and G.-X. Yan, “J-wave syndromes : Brugada and early repolarization syndromes,” *Heart Rhythm*, vol. 12, pp. 1852–1866, aug 2015.
- [52] F. J. Chorro, J. J. Sánchez-Muñoz, J. Sanchis, J. Cortina, M. Bataller, J. Guerrero, J. Espí, J. A. Ruipérez, and V. López-Merino, “Modifications in the evolution of the dominant frequency in ventricular fibrillation induced by amiodarone, diltiazem, and flecainide,” *Journal of Electrocardiology*, vol. 29, pp. 319–326, oct 1996.
- [53] I. Panfilov, N. A. Lever, B. H. Smaill, and P. D. Larsen, “Ventricular fibrillation frequency from implanted cardioverter defibrillator devices,” *Europace*, vol. 11, no. 8, pp. 1052–1056, 2009.
- [54] C. T. Pedersen, G. N. Kay, J. Kalman, M. Borggrefe, P. Della-Bella, T. Dickfeld, P. Dorian, H. Huikuri, Y.-H. Kim, B. Knight, F. Marchlinski, D. Ross, F. Sacher, J. Sapp, K. Shivkumar, K. Soejima, H. Tada, M. E. Alexander, J. K. Triedman, T. Yamada, P. Kirchhof, G. Y. Lip, K. H. Kuck, L. Mont, D. Haines, J. Indik, J. Dimarco, D. Exner, Y. Iesaka, and I. Savelieva, “EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias,” *Journal of Arrhythmia*, vol. 30, pp. 327–349, oct 2014.
- [55] T. Taneja, J. Goldberger, D. Johnson, and a. Kadish, “Is all ventricular fibrillation the same ? Influence of mode of induction on characteristics of ventricular fibrillation.,” *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 11, no. 12, pp. 1355–63, 2000.
- [56] H. S. Lim, S. Flannigan, and H. Marshall, “Induction by direct current pulse versus 50-Hz pacing on ventricular fibrillation and defibrillation,” *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 28, pp. 209–214, sep 2010.
- [57] H. Ito, M. Kawamura, N. Badhwar, V. Vedantham, Z. H. Tseng, B. K. Lee, R. J. Lee, G. M. Marcus, E. P. Gerstenfeld, and M. M. Scheinman, “The Effect of Direct Current Stimulation versus T Wave Shock on Defibrillation Threshold Testing.,” *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 38, no. October, pp. 1173–1180, 2015.
- [58] R. Cervigón, J. Moreno, J. Pérez-Villacastín, and F. Castells, “Profound sedation with propofol modifies atrial fibrillation dynamics,” *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 36, no. 9, pp. 1176–1188, 2013.
- [59] R. Dubois, A. J. Shah, M. Hocini, A. Denis, N. Derval, H. Cochet, F. Sacher, L. Bear, J. Duchateau, P. Jais, and M. Haïssaguerre, “Non-invasive cardiac mapping in clinical practice : Application to the ablation of cardiac arrhythmias,” *Journal of Electrocardiology*, vol. 48, pp. 966–974, nov 2015.
- [60] J. R. Fitz-Clarke, J. L. Sapp, J. W. Warren, J. C. Clements, and B. M. Horáček, “Body Surface Potential Mapping and Computer Simulation of Human Ventricular Fibrillation,” *Computers in Cardiology*, pp. 397–400, 2006.
- [61] J. R. Fitz-Clarke, J. L. Sapp, and B. M. Horáček, “Non-Invasive Epicardial Imaging of Human Ventricular Fibrillation,” *Computers in Cardiology 2013*, vol. 40, pp. 607–610, 2013.
- [62] J. Duchateau, M. Hocini, A. Denis, F. Sacher, N. Derval, M. Haïssaguerre, and R. Dubois, “Non-Invasive Mapping of Long Duration Ventricular Fibrillation,” in *Heart Rhythm*, vol. 13, pp. S97–S165, 2016.

- [63] R. Dubois, "Peak Detection Algorithm and related features," tech. rep., ESPCI, 2010.