

Université de Montréal

**Modélisation de l'activité électrique des oreillettes avant et
après ablation par cathéter**

par

Mirabeau Saha

Département de physiologie moléculaire et intégrative

(Institut de génie biomédical)

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

en vue de l'obtention du grade de M.Sc. A

Novembre, 2015

© Mirabeau Saha, 2015

Résumé

La fibrillation auriculaire (FA) est la forme d'arythmie la plus fréquente chez les êtres humains. Les mécanismes qui gouvernent l'initiation et les manifestations de cette maladie sont complexes, de nature dynamique, incluant des interactions à travers multiples échelles temporelles et spatiales dans les oreillettes. Ceci conduit très souvent à des manifestations imprévisibles et à des phénomènes qui émergent à l'échelle de l'organe, et qui se reflètent à l'échelle de tout le torse. Pour remédier à ce problème, on peut effectuer une ablation par cathéter, qui consiste à créer sur le tissu auriculaire des lésions linéaires qui bloquent et contraignent la propagation électrique. Parfois, ces lignes se reconnectent quelque temps après l'intervention, ce qui mène à des récurrences, nécessitant ainsi une nouvelle intervention. Le but de ce projet est de modéliser un suivi de l'onde P post-opératoire pour détecter de manière non-invasive la reconnexion des lignes d'ablation et ainsi prédire les récurrences de fibrillation auriculaire. À l'aide d'un modèle mathématique des oreillettes et du thorax, les ondes P sont simulées avant et après ablation, ainsi qu'après reconnexion de certaines lignes d'ablation. Les résultats montrent que la morphologie et les caractéristiques de l'onde P, ainsi que la carte d'activation sont affectées significativement par l'ablation et les reconnexions subséquentes. Ces différences sont plus facilement détectables lorsque les reconnexions naissent sur la veine pulmonaire inférieure gauche. Les changements sont plus importants pour les électrodes placées sur certaines zones du torse, notamment dans le dos. Ces nouvelles données aident actuellement à la conception d'une étude clinique pour valider l'approche.

Mots-clés : Fibrillation auriculaire, Modélisation mathématique, Ablation par cathéter, Reconnexion des lignes d'ablation, Onde P, Électrocardiogramme.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common form of arrhythmia in humans. The mechanisms governing the initiation and manifestations of that disease are complex, dynamic in nature, including interactions across multiple spatial and temporal scales in the atria. This often leads to unpredictable manifestations and phenomena that arise at the level of the organ, and are reflected across the entire torso. To remedy that problem, catheter ablation can be carried out, which consists in creating linear lesions which block and force the electrical propagation in the atrial tissue. Sometimes these lines reconnect after the procedure, which leads to atrial fibrillation recurrence, thus requiring a new intervention. The purpose of this work is to model the monitoring of the postoperative P wave to detect non-invasively the reconnection of ablation lines and to predict atrial fibrillation recurrences. Using a mathematical model of the atria and thorax, the P waves are simulated before and after ablation, as well as after reconnection of some ablation lines. The results show that the morphology and the characteristics of the P wave as well as the activation map are significantly affected by the ablation lines and the subsequent reconnections. These differences are more easily detected when reconnections arise on the left inferior pulmonary vein. The changes are most important in electrodes placed in certain areas of the torso, notably in the back. These new data are helping to plan a clinical study to validate the approach.

Keywords: Atrial fibrillation, Mathematical modeling, Catheter ablation, Ablation lines reconnection, P wave, Electrocardiogram.

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Table des matières.....	3
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures	6
Liste des sigles	10
Liste des abréviations.....	12
Remerciements.....	14
Introduction.....	15
Chapitre 1 : Notions générales et mise en contexte	19
1.1 Introduction.....	19
1.2 Système cardiovasculaire.....	19
1.3 Le cœur.....	21
1.4 Activité électrique du cœur	23
1.5 Le contrôle de la fréquence cardiaque et la régulation de la pression artérielle	31
1.6 Les troubles du rythme cardiaque : exemple de la fibrillation auriculaire.....	32
1.7 Modélisation de l'activité électrique des oreillettes : exemple du modèle de Courtemanche.	41
1.7.1 Généralité sur les modèles	41
1.7.2 Modèle de Courtemanche d'une cellule cardiaque saine.....	43
1.7.3 Modèle de Courtemanche d'une cellule cardiaque modifié pour la FA	45
1.7.5 Le PA obtenu du modèle des oreillettes.....	50
1.7.6 Modèle géométrique du thorax	51
1.8 Conclusion	55
Chapitre 2 :	56

2.1. Introduction	56
2.2. Methods.....	59
2.2.1. Atrial model	59
2.2.2. Simulation of ablation.....	60
2.2.3. P wave computation.....	63
2.2.4. P wave analysis	63
2.3. Results.....	65
2.3.1. Activation maps	65
2.3.2. P wave measurements	66
2.3.3. P wave before and after ablation.....	70
2.3.4. P wave before and after pulmonary vein reconnections	71
2.4. Discussion	74
2.4.1. Activation maps	74
2.4.2. P wave morphology	75
2.4.3. Limitations	76
2.5. Conclusion	77
Chapitre 3 : Discussion et perspectives	79
3.1 Positions optimales des électrodes pour détecter des différences avant et après ablation.....	79
3.1.1 Analyse de la norme de l'onde P	79
3.1.2 Analyse de l'aire sous l'onde P.....	81
3.2 Influence de la distance d'ablation sur la norme et la morphologie de l'onde P	83
3.3 Qualités et faiblesses du modèle	84
3.4 Perspectives.....	85
Conclusion	88
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Table I: Previous clinical studies comparing P wave duration (PWD) pre- and post-ablation.

..... 58

Liste des figures

Figure 1 : Système cardiovasculaire (Figure tirée de http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/anatomie-physiologie/systeme-cardiovasculaire.html)	20
Figure 2 : Coupe schématique du cœur : les flèches indiquent le chemin parcouru par le sang dans le cœur. (Figure tirée de http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/perez/coeur/coeurpp.htm)	21
Figure 3 : (a) Potentiel pacemaker et potentiel d'action (Figure tirée de http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Cardiac.html). (b) Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile, avec ses différentes phases et les principaux mouvements ioniques transmembranaires correspondants (Figure tirée de http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca01/html/ca01_35/01_35.htm)	24
Figure 4 : Activité électrique du cœur : PA sur les différentes parties du cœur et ECG sur le torse. (Figure tirée de http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch01/ch01-conduction2.htm)	27
Figure 5 : (a) Positions standards des électrodes sur le thorax (Dérivations précordiales). (b) Position des électrodes sur les membres (Dérivations frontales). (Figure tirée de http://www.sharinginhealth.ca/imaging/ECG_placement.html)	28
Figure 6 : Les dérivations frontales : (a) Dérivations des membres. (b) Dérivations augmentées. (Figure tirée de http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A013.htm)	29
Figure 7 : 12 signaux ECG issus des 10 électrodes. (Figure tirée de http://www.Cvphysiology.com/Arrhythmias/A013.htm)	30
Figure 8 : Correspondance entre les parties de l'ECG l'activité électrique des parties du cœur. (Figure tirée de http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Cardiac.html)	31
Figure 9 : Différences de conduction entre un cœur normal et un cœur atteint de la FA. (Figure tirée de http://www.brusselsheartcenter.be/fr/chirurgie-cardiaque/interventions/chirurgie-de-la-fibrillation-auriculaire.html)	35
Figure 10 : Ablation des zones du myocarde pour remédier à la FA. (Figure tirée de http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/ablazione-cardiaca.html)	39

Figure 11 : Modèle de la cellule cardiaque humaine de Courtemanche. NSR et JSR sont respectivement les compartiments d'absorption et de relâchement du réticulum sarcoplasmique (SR). 44

Figure 12 : Modèle électrophysiologique auriculaire basé sur le modèle de la cellule cardiaque humaine proposé par Courtemanche. On y observe la carte d'activation pour une propagation normale du rythme sinusal. Le bleu foncé indique l'origine du courant (nœud SA) tandis que le rouge foncé indique le front de propagation. 46

Figure 13 : Équivalent électrique de la membrane séparant les milieux intracellulaire et extracellulaire dans le cœur. (Figure tirée du cours GBM 6105 Bioélectricité)..... 48

Figure 14 : Comparaison du PA issu du modèle mathématique (à gauche) et du PA enregistré cliniquement du tissu auriculaire d'un patient (droite). Dans chacun des deux cas, le PA normal est comparé au PA dans une situation de la FA. (Figure tirée de Courtemanche et al. *Cardiovascular research*, vol. 42, pp. 477-489, 1999) 51

Figure 15 : Modèle du thorax incluant le cœur et les poumons. $V_1...V_6$, V_R , V_L et V_F sont les positions standards des électrodes pour ECG. On peut y observer les signaux numériques des électrogrammes endocardiaux et des ECG de surface. 53

Figure 16 : (A) Geometry of the atria. Activation time at baseline is color-coded. (B) Torso model with the position of the 9 electrodes of the standard 12-lead system..... 59

Figure 17 : Ablation patterns in the left atrium. The activation map after ablation is color-coded. The grey regions are not activated. (A) Segmental pulmonary vein (PV) isolation with 5 different distances between the ablation line and the PV sleeves. (B) Wide-area PV isolation. (C) Segmental PV isolation with roof line. (D) Wide-area PV isolation with roof line. 61

Figure 18 : (A) Possible locations of the gaps representing ablation line reconnections in an example of ablation pattern. (B) Baseline activation map. (C) Activation map after ablation with complete lines. (D) Activation maps after four consecutive reconnections. The arrows indicate the location of the gaps. 62

Figure 19 : **First row:** Root-mean square error (RMSE) between P wave duration (PWD) and activation time as a function of the two parameters (threshold, frequency cutoff) used to measure PWD. Optimal parameter sets are shown as a white star. PWD is measured: (A) on the VCG, (B) on the dVCG, and (C) on the ECG (maximal value over all the leads). **Second**

row: Comparison between activation time and PWD measured using optimal parameters in all simulations. PWD is measured: (D) on the VCG, (E) on the dVCG, and (F) on the ECG. 67

Figure 20 : *P waves before (black lines) and after ablation (red lines): (A) segmental PV isolation without roof line; (B) same pattern but with roof line. The VCG and dVCG magnitude and the precordial derivations of the ECG are shown, along with the detected onset and end of the P waves (symbols with the same color as the line). The black squares denote the onset of the P wave. On the VCG and dVCG, the circles indicate the end of the P wave detected using optimal parameters. The end of the P wave on the ECG is shown as circles (Lim's method) and as triangles (optimal parameters)..... 68*

Figure 21 : *Changes in P wave duration (panels A, B) and P wave area (C, D) between pre- and post-ablation. The bars (mean \pm standard deviation) represent the different P waves (VCG; dVCG; V1 to V6 using Lim's method). 69*

Figure 22 : *Effect of the threshold on the changes pre- vs post-ablation of P wave duration (panels A, B) and area (C, D) measured on the VCG (A, C) and on the dVCG (B, D). The thick black lines represent the mean and the shaded areas the standard deviation..... 70*

Figure 23 : *Difference in P wave duration (Δ PWD) just after ablation vs after pulmonary vein reconnection. (A) Histogram of Δ PWD on the VCG. (B) Δ PWD on lead V3 and V4..... 72*

Figure 24 : *Differences in P wave duration (PWD) and area (PWA) just after ablation vs after pulmonary vein (PV) reconnection as a function of the location of PV reconnection. The four veins are schematically represented (LS: left superior; RS: right superior; LI: left inferior; RI: right inferior), as well as the five ablation patterns with increasing distance to PV ostia (grey circles) corresponding to Fig. 17A. Each colored circle represents one of the 117 cases of PV reconnection at a single site. The color of the circles shows the change in (A) PWD measured on the VCG, (B) PWA on the VCG, (C) PWD on lead V3, and (D) PWD on lead V4..... 73*

Figure 25 : *En haut : position optimale des électrodes obtenue par analyse des différences relatives entre les ondes P avant et après ablation sur toute la surface du torse. Les points en blanc sur la vue de devant indiquent les positions des électrodes des dérivations précordiales sur lesquelles les données pour le diagramme en barres (en bas de la figure) ont été prises et complétées par la donnée de l'électrode de la position optimale telle que présentée sur la vue postérieure. 80*

Figure 26 : Aire sous l'onde P (moyenne des ondes P des 9 électrodes standards) : Elle peut être sectionnée en deux parties. La première partie PWA_I est invariante après ablation par rapport à avant l'ablation tandis que la deuxième partie PWA_II varie. 81

Figure 27 : Variation de la différence entre les PWA_II avant et après ablation sur toute la surface du torse..... 83

Figure 28 : Effets de la distance d'ablation sur la norme de l'onde P. Les mesures ont été prises sur l'électrode placée à la position optimale au dos..... 84

Liste des sigles

AF : atrial fibrillation

ATP : Adénosine TriPhosphate

AV : atrio-ventriculaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

CS : sinus coronaire (coronary sinus)

dVCG: Vectorcardiogram derived

ECG : Électrocardiogramme

FA : Fibrillation auriculaire

IVC : veine cave inférieure

IRM : Imagerie par Résonance magnétique

JSR: Junctional Sarcoplasmic Reticulum

LL : Left Leg

LA : Left Arm

MV : valve mitrale

NSR : Network Sarcoplasmic Reticulum

PA : potentiel d'action

PV : veine pulmonaire (Pulmonary Vein)

PVI: Pulmonary Vein Isolation

PWA. : P-wave area

PWD. : P-wave duration

RA : Right Arm

RL : Right Leg

RMSE : Root-mean square error

RMS : Root-mean square

SA : sino-atrial (sino auriculaire)

SR : Sarcoplasmic Reticulum

SVC : veine cave supérieure (superior vena cava)

TV : valve tricuspide (tricuspid valve)

VCG : Vectorcardiogramme

Liste des abréviations

Fig. : Figure

ipsi : ipsilateral

seg. : segmental

Je dédie ce travail à mon feu fils

Harold Yvan Djiméli Saha

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, *Dr. Vincent Jacquemet*, pour le temps qu'il m'a accordé, les riches discussions que nous avons eues, son dévouement et l'aide qu'il a apportée à ce travail de recherche.

Mes remerciements vont aussi à l'endroit du *Dr. Alain Vinet* pour ces conseils, ses suggestions et son aide tout au long de ces études de maîtrise.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma maman *Suzanne Kongnina*, pour sa confiance et son support pendant ces années d'étude, et spécialement pendant les moments difficiles.

Je remercie aussi toute ma famille, mes amis et tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réussite de ce travail.

Introduction

Dans le cœur, les oreillettes génèrent une activité électrique observable sur le thorax (onde P de l'électrocardiogramme (ECG)) qui permet de suivre son fonctionnement. L'ECG est l'outil de diagnostic le plus communément utilisé en cardiologie pour les arythmies. Les troubles du rythme cardiaque les plus fréquents chez les humains sont les arythmies auriculaires. Elles conduisent souvent à de graves complications telles que l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Dans la plupart des cas chez l'humain, les mécanismes sous-jacents des arythmies sont très complexes, dynamiques, et impliquent des processus à différentes échelles temporelles et spatiales [1]. La fibrillation auriculaire (FA) est un type d'arythmie ou d'anomalie du rythme cardiaque provoqué par des signaux électriques désorganisés provenant des oreillettes. Cette perturbation du rythme cardiaque porte atteinte à l'orchestration des contractions normales coordonnées entre les oreillettes et les ventricules, compromettant la capacité du cœur à faire circuler efficacement le sang dans le corps.

Lorsque les médicaments antiarythmiques ont des résultats non satisfaisants, l'ablation devient l'alternative la plus utilisée pour traiter les patients souffrant de ce mal. Cette approche utilise des cathéters qui créent des lésions semblables aux lésions chirurgicales du labyrinthe de Cox [2], afin d'engendrer des barricades qui isolent les sources des ondes électriques déclenchant ou maintenant la FA [3, 4]. La cryoablation consiste à créer les lésions par refroidissement utilisant un circuit interne d'azote liquide [5]. L'ablation par radiofréquence quant à elle consiste à créer les lignes d'isolation électrique par une brûlure superficielle. Bien que la cryoablation ait l'avantage d'être indolore, elle expose facilement le

patient à la paralysie phrénique comparée à l'ablation par radiofréquence. C'est ce qui fait de cette dernière la méthode la plus utilisée [6]. Comme défaut commun aux deux méthodes, il arrive parfois que les lignes d'ablation se reconnectent quelque temps après l'intervention, ce qui mène à des récurrences de FA et nécessite une nouvelle intervention. Les électrophysiologistes cardiaques ont encore du mal à détecter de façon non-invasive la reconnexion de ces lignes d'ablation avant que les récurrences n'apparaissent. Un diagnostic plus précoce permettrait de mieux planifier cette nouvelle intervention.

Des études ont été menées pour l'amélioration des techniques de diagnostic clinique et de traitement des arythmies auriculaires, notamment en utilisant des modèles mathématiques. En effet, utilisant un modèle numérique de torse et du cœur à base des données d'un sujet jeune issues par traitement d'image, une étude a simulé le processus de défibrillation pour déterminer les résultats des chocs pour diverses configurations des défibrillateurs cardioverters implantables [7]. Cette étude a proposé une nouvelle approche pour prédire la configuration optimale des défibrillateurs cardioverters avant l'implantation. Cherry *et al.* ont suggéré depuis une quinzaine d'années que l'ablation par cathéter pourrait devenir le traitement préféré si les modèles cellulaires numériques produisent des résultats de la FA similaires à ceux d'un tissu auriculaire anatomique réel à cause des effets néfastes des médicaments antiarythmiques [8]. Dans cette logique, treize stratégies d'ablation ont été évaluées au moyen d'un modèle biophysique des oreillettes humaines afin de reproduire les observations faites *in vivo* [9]. Une autre étude a montré par simulation numérique que l'anatomie et la configuration des battements ectopiques jouent un rôle important dans l'initiation et le maintien de la FA [10]. Jacquemet *et al.* ont fait un état de l'art des modèles numériques de la dynamique électrique des oreillettes et ont traité de l'évolution du rôle de la

simulation dans l'aide au diagnostic clinique et le traitement des arythmies auriculaires [1]. La même équipe de recherche, dans le but de trouver une classification optimale des différents types de FA sur la base de signaux auriculaires enregistrés et de faciliter la sélection d'une thérapie optimale appropriée à chaque type de FA, avait conçu un modèle biophysique des sources électriques (actives pendant la FA) et des tissus passifs qui affectent les amplitudes et les morphologies des signaux électriques observés sur le thorax [11]. Dès lors, ce modèle est largement utilisé dans les études liées à la FA. En effet, ce modèle a été utilisé pour simuler les réentrées auriculaires [12], pour caractériser la FA en utilisant les systèmes d'électrodes du vectorcardiogramme [13], pour modéliser les contributions des oreillettes droites et gauches dans l'ECG [14] et pour étudier l'impact des flutters auriculaires sur l'ECG [15], pour ne citer que ceux-là.

Le même modèle conçu par Jacquemet et ses collaborateurs est utilisé dans le présent travail pour modéliser et analyser la morphologie de l'onde P préopératoire, postopératoire, et après reconnexion des lignes d'ablation afin de détecter de manière non-invasive cette reconnexion et ainsi prédire les récurrences de la FA et la nécessité d'une deuxième intervention. Pour cela, il est présenté au chapitre 1 les notions générales allant de l'anatomie cardiaque, son principe de fonctionnement mécanique et électrique, les arythmies avec un accent mis sur la FA, aux détails sur le modèle mathématique utilisé dans cette étude. Il s'agit d'un outil informatique intégrant la cinétique membranaire et une anatomie provenant de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), développé et habituellement utilisé par Jacquemet *et al.* [11-15]. Le protocole et les résultats de l'étude sont présentés au chapitre 2 sous forme d'un article soumis pour publication. Les résultats restants sont présentés au chapitre 3. Cette étude peut

être perçue comme une contribution à l'amélioration du diagnostic de la FA. Le document se termine avec une conclusion générale de l'étude.

Chapitre 1 : Notions générales et mise en contexte

1.1 Introduction

Pour fonctionner, le corps humain a besoin de l'oxygène contenu dans l'air et des nutriments provenant des aliments que l'on ingère. De même, le corps a besoin d'être débarrassé des déchets qu'il produit. Le transport et la distribution des éléments nutritifs et de certains déchets s'effectuent dans le corps à travers le sang qui y circule partout, afin d'alimenter chaque cellule corporelle. L'ensemble des constituants de cette structure de transport est appelé système cardiovasculaire. Le cœur est l'élément de ce système qui se contracte et se relâche en permanence pour faire circuler le sang dans tout l'organisme. Une description détaillée de ce cœur et de ses différents problèmes est faite dans ce chapitre. Un modèle mathématique des oreillettes et du torse permettant l'étude *in silico* de la FA y est aussi présenté.

1.2 Système cardiovasculaire

C'est depuis 1628 que William Harvey, médecin et physiologiste anglais a remarqué que les trois grands types de vaisseaux sanguins du système cardiovasculaire (veines, artères et capillaires) forment un système fermé [16]. L'ensemble du système cardiovasculaire est un réseau d'environ cinq mille kilomètres de long. Comme on peut le noter sur la figure 1 [17], dans ce système cardiovasculaire on a la circulation pulmonaire (aussi appelée petite circulation) et la circulation systémique (aussi appelée grande circulation). Dans la circulation

systémique, les veines conduisent le sang pauvre en oxygène et riche en dioxyde de carbone des organes vers le cœur tandis les artères conduisent le sang riche en oxygène du cœur vers des organes pour les alimenter. Par contre, dans la circulation pulmonaire, les artères conduisent le sang pauvre en oxygène du cœur vers les poumons où il se débarrasse du gaz carbonique et s'enrichit en oxygène pour retourner vers le cœur par les veines pulmonaires. Les capillaires sont intermédiaires entre les veines et les artères, et sont le siège de l'échange entre les organes et le sang.

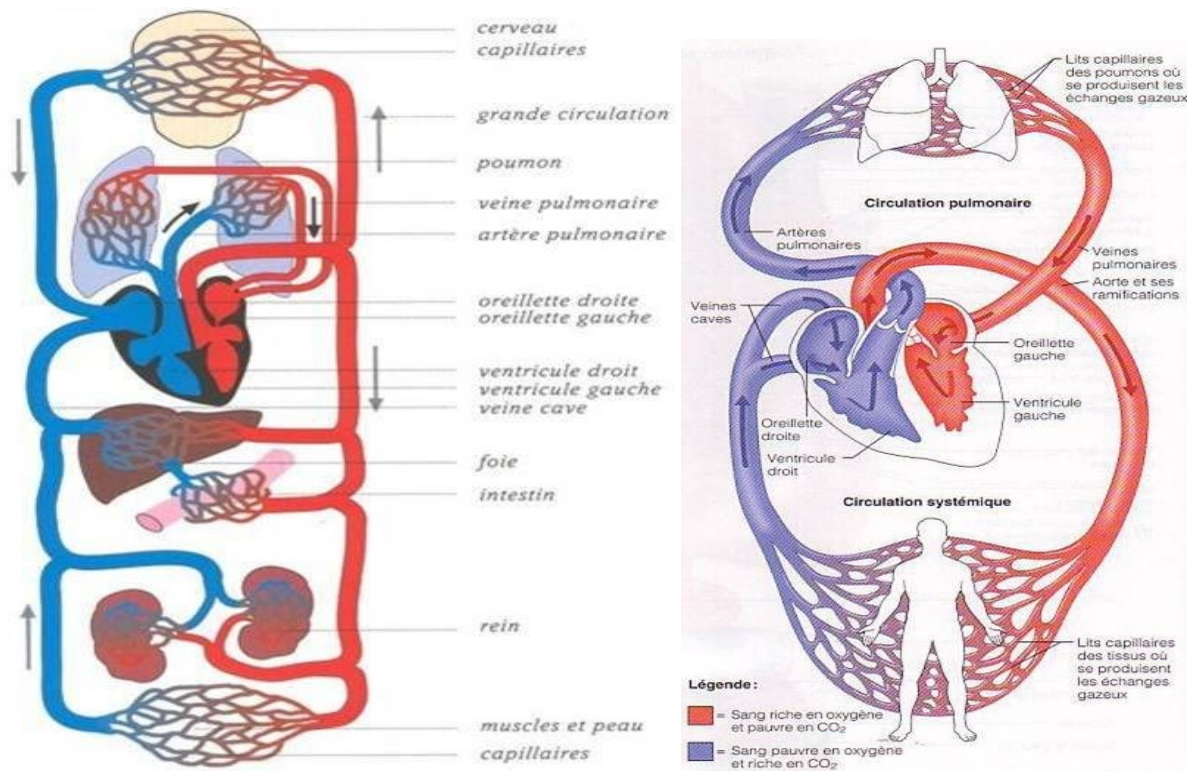


Figure 1 : Système cardiovasculaire (Figure tirée de <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/anatomie-physiologie/systeme-cardiovasculaire.html>)

Les deux circulations, systémique et pulmonaire, sont reliées par le cœur qui est une pompe aspirante et refoulante du sang.

1.3 Le cœur

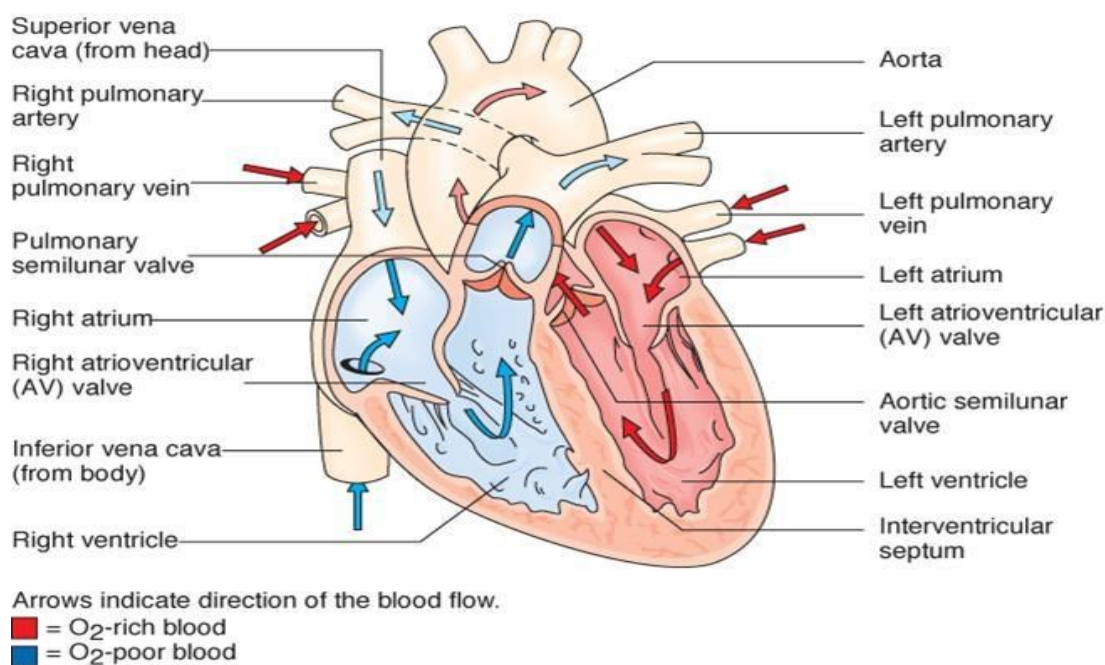


Figure 2 : Coupe schématisique du cœur : les flèches indiquent le chemin parcouru par le sang dans le cœur. (Figure tirée de <http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/perez/coeur/coeurpp.htm>)

Le cœur est le moteur de la circulation sanguine. Lorsque le corps est au repos, le cœur effectue de 60 à 90 battements par minutes. Cet organe comporte deux ventricules (gauche et droit) surmontés chacun d'une oreillette (voir figure 2) [18]. Pour assurer sa fonction de pompe, il comporte quatre valves qui séparent les ventricules des circulations respiratoire et systémique. Chaque valve laisse passer le sang dans un sens bien précis, et l'empêche de se déplacer dans le sens inverse [19, 20]. La phase de contraction ventriculaire et d'éjection sanguine est appelée systole tandis que celle de relaxation et remplissage ventriculaire est appelée diastole. Les deux forment les principales phases du cycle cardiaque.

L'oreillette droite collecte le sang pauvre en oxygène. Si l'on suit son parcours à travers le cœur, pendant la contraction des oreillettes, ce sang passe dans un premier temps

dans le ventricule droit par la valve tricuspide de l'orifice auriculo-ventriculaire. À la fin de cette contraction, l'orifice artériel s'ouvre pour libérer le flux de sang dans l'artère pulmonaire pendant la contraction ventriculaire. Le sang qui s'est chargé d'oxygène au cours de son passage dans les poumons est évacué par les veines pulmonaires et rejoint l'oreillette gauche. Deux veines pulmonaires sont rattachées à chaque poumon: une supérieure et une inférieure. Ces veines pulmonaires longent les artères pulmonaires pour se fixer au péricarde [21, 22]. Donc, normalement, quatre veines pulmonaires conduisent le sang des poumons à l'oreillette gauche [23, 24]. Mais chez certaines personnes, même en très bonne santé, on trouve trois ou cinq veines pulmonaires. Une fois dans l'oreillette gauche, la valve mitrale permet au sang d'entrer dans le ventricule gauche au cours de la diastole. Une seconde compression expulse à forte pression le sang dans l'aorte. À partir de là, il se répartit dans le reste du corps. Pendant la phase de relâchement du cœur, la valve aortique se ferme et le sang chargé d'oxygène coule dans les artères coronaires droite et gauche. Une fois passé dans les organes, le sang retourne vers le cœur par les veines coronaires et remplit à nouveau l'oreillette droite pour y effectuer un nouveau cycle de la circulation sanguine [25].

Les parois du cœur sont essentiellement composées des myocytes cardiaques constituant le myocarde [19]. Dans ce myocarde, les myocytes cardiaques se disposent en couches étroitement connectées et entourant complètement les cavités remplies de sang. Pendant la contraction, ces myocytes se rapprochent et compriment le sang qu'elles contiennent. Ce mouvement du myocarde est possible grâce à son excitabilité afin de convertir l'énergie chimique, sous forme d'ATP, en force [19, 26]. Quelques cellules cardiaques qui n'interviennent pas dans la contraction portent des structures spécialisées importantes à l'excitation cardiaque. Ces cellules sont en contact avec des cellules cardiaques à travers les

jonctions communicantes et constituent le système de conduction cardiaque, qui initie le battement et assure la propagation rapide du potentiel d'action (PA) dans tout le cœur. C'est ainsi que l'excitation d'une cellule du cœur aboutit à l'excitation de toutes les cellules cardiaques.

1.4 Activité électrique du cœur

La contraction du myocarde, qui est à l'origine de l'éjection du sang, est déclenchée par le potentiel d'action qui se propage sur toute la membrane du muscle cardiaque. Les battements spontanés rythmiques du cœur sont dus à une propriété appelée automatisme cardiaque. 99% des cellules du muscle cardiaque sont contractiles et ne donnent pas spontanément naissance à un PA, alors les 1% restantes sont autorythmiques et jouent donc un rôle majeur. Ces dernières génèrent et conduisent le PA responsable de l'excitation des cellules contractiles. Les cellules autorythmiques ont une activité de pacemaker.

Dans les cellules pacemaker du cœur (par exemple, le nœud sinusal de Keith et Flack ou nœud sino auriculaire SA), le potentiel de pacemaker (également appelé courant de pacemaker) est une augmentation lente et positive de la tension à travers la membrane de la cellule (le potentiel de membrane) qui se produit entre la fin d'un PA et le début du PA suivant (figure 3(a)) [27]. Cette augmentation du potentiel de membrane est en général à l'origine du déclenchement du PA suivant, à partir du potentiel de membrane au repos maintenu à environ $-70mV$ [27, 28].

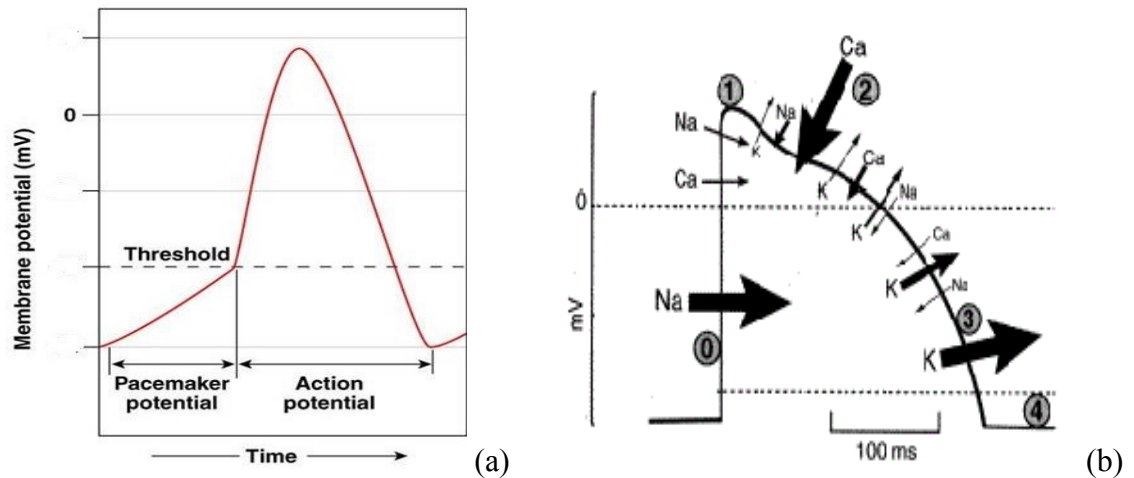


Figure 3 : (a) *Potentiel pacemaker et potentiel d'action* (Figure tirée de <http://www.Austincc.edu/apreview/PhysText/Cardiac.html>). (b) *Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile, avec ses différentes phases et les principaux mouvements ioniques transmembranaires correspondants* (Figure tirée de http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca01/html/ca01_35/01_35.htm).

Il est connu que la propagation du PA dans les neurones ou les tissus cardiaques n'est possible que grâce à l'échange des ions entre les milieux intra et extra cellulaires à travers les pompes/canaux ioniques situés sur la membrane cellulaire. Ces canaux sont de plusieurs variétés dépendamment de la région du cœur où se propage le PA. La figure 3(b) nous présente quelques-unes de ces canaux [29]. Initialement, lorsque le tissu est au repos, les ions sodium et potassium sont inégalement répartis de part et d'autre de la membrane cellulaire. Les ions Na^+ sont plus concentrés dans le milieu extra cellulaire tandis que les K^+ sont dans le milieu intra. Ce déséquilibre est maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+ . Au repos, le milieu intra cellulaire est plus négatif que le milieu extra cellulaire. On dit que la membrane est polarisée [19]. Lorsque le tissu est électriquement déstabilisé (excitation des cellules), les portes des canaux s'ouvrent. Cependant, les portes d'activation des canaux à Na^+ s'ouvrent plus rapidement que celles des canaux à K^+ . Les ions Na^+ entrent donc massivement dans la

cellule, la rendant moins négative. Dès que le seuil est atteint, par un rétrocontrôle positif, les ions Na^+ maintiennent l'ouverture d'un plus grand nombre de canaux sodiques [30]. Cette grande quantité de Na^+ qui entre dans la cellule entraîne une dépolarisation. En même temps, il y a initiation de l'ouverture de certains canaux calciques et fermeture de certains canaux potassiques, diminuant la perméabilité au K^+ [20]. Mais la perméabilité au sodium est très transitoire et les canaux sodiques s'inactivent rapidement. Toutefois, contrairement aux autres tissus excitables tels que les neurones, la repolarisation membranaire cardiaque ne suit pas, car il se produit une augmentation de la perméabilité au calcium tandis que les canaux potassiques restent fermés [19]. La membrane reste donc dépolarisée en un plateau grâce aux canaux calciques qui restent longtemps ouverts malgré qu'ils s'ouvrent lentement (d'où leur nom canaux calciques de type L). Il y a équilibre entre le flux d'ions Ca^{++} entrant dans la cellule et le flux d'ions K^+ sortant de la cellule. Ensuite les canaux calciques s'inactivent lentement et d'autres sous-types de canaux K^+ s'ouvrent, déclenchant la repolarisation. Les ions K^+ sortent de la cellule. Ces canaux potassiques se ferment une fois que le courant potassique a dépolarisé la membrane à des valeurs négatives [20]. La pompe Na^+/K^+ se chargera de ramener les ions Na^+ à l'extérieur et les ions K^+ à l'intérieur.

Les cellules pacemaker portent un type particulier de canaux sodiques appelé type F (funny), car ils ont un comportement inhabituel : s'ouvrir lorsque le potentiel membranaire est négatif pour laisser entrer les ions Na^+ afin de conduire la membrane au seuil d'excitation. Un autre type de canal calcique appelé type T (transitoire) s'ouvre brièvement dans les cellules pacemaker pour contribuer à une flambée finale de la dépolarisation du potentiel pacemaker. Toutefois, pour les cellules de pacemaker, les canaux potassium restent ouverts plus longtemps que nécessaire à la fin du PA. Beaucoup d'ions potassium sortiront, ce qui

diminuera le potentiel intra cellulaire plus bas que le potentiel de repos (hyperpolarisation) [26].

Certaines parties du myocarde sont très riches en cellules autorythmiques. Il s'agit principalement du nœud SA, du nœud d'Aschoff-Tawara, du faisceau de His et des fibres de Purkinje. Le nœud SA (voir Fig. 4 [31]) est situé dans la paroi de l'oreillette droite près de la veine cave supérieure. Le nœud d'Aschoff-Tawara ou nœud auriculo-ventriculaire (AV) est situé dans la partie inférieure du septum inter-auriculaire, juste au-dessus de la valve tricuspide. Le faisceau de His commence au niveau du nœud AV et passe par la partie haute du septum interventriculaire pour se diviser branches droite et gauche descendant jusqu'à la pointe du cœur puis remonter vers les oreillettes. Les des fibres de Purkinje naissent des branches du faisceau de His et se distribuent à l'ensemble du myocarde ventriculaire.

Les cellules autorythmiques du cœur n'ont pas la même fréquence de dépolarisation (Nœud SA 70-80 PA/min, Nœud AV 40-60 PA/min, Faisceau de His et fibres de Purkinje 20-40 PA/min). Celles situées sur le nœud SA ont une fréquence plus rapide et constituent ainsi le pacemaker normal du cœur, car ils entraînent (imposent) les autres cellules autorythmiques du cœur à la même fréquence qui est celle du nœud SA [26]. Le reste des cellules autorythmiques du cœur sont donc activées par le PA originaire du nœud SA avant que leur dépolarisation spontanée n'ait atteint leur propre seuil. Ainsi, le PA naît dans le nœud SA et se propage partout sur le myocarde comme présenté à la figure 4, causant à son passage la contraction du muscle cardiaque. Cette propagation est synchronisée de telle sorte que les oreillettes se contractent simultanément, suivie par la contraction simultanée des ventricules. Le passage du PA dans le nœud AV est relativement lent, créant un retard de l'ordre de 100 ms appelé délai nodal, permettant aux ventricules d'achever leur remplissage.

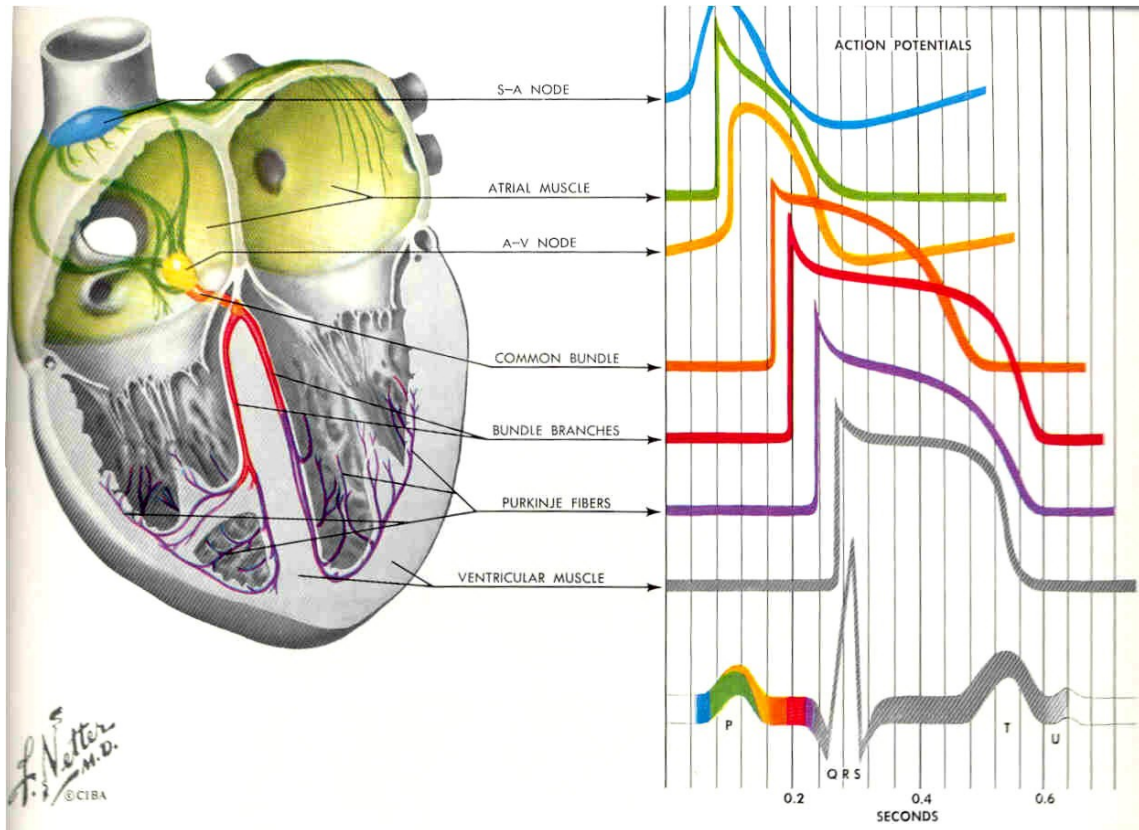


Figure 4 : *Activité électrique du cœur : PA sur les différentes parties du cœur et ECG sur le torse. (Figure tirée de <http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch01/ch01-conduction2.htm>)*

Comme observé sur la figure 4 à travers les différentes couleurs, la forme du PA diffère d'un point du myocarde à un autre, caractérisant l'activité électrique de la partie considérée. Tout commence par une forme gaussienne sur le nœud SA pour finir par un large plateau au-dessus de la forme en cloche dans le myocarde ventriculaire. L'activité électrique du cœur, qui se reflète à la surface extérieure du myocarde par le PA, se propage partout sur le torse et peut y être mesurée pendant un examen avec un électrocardiographe. Pendant cet examen, les électrodes sont placées sur le torse du patient (figure 5) [32].

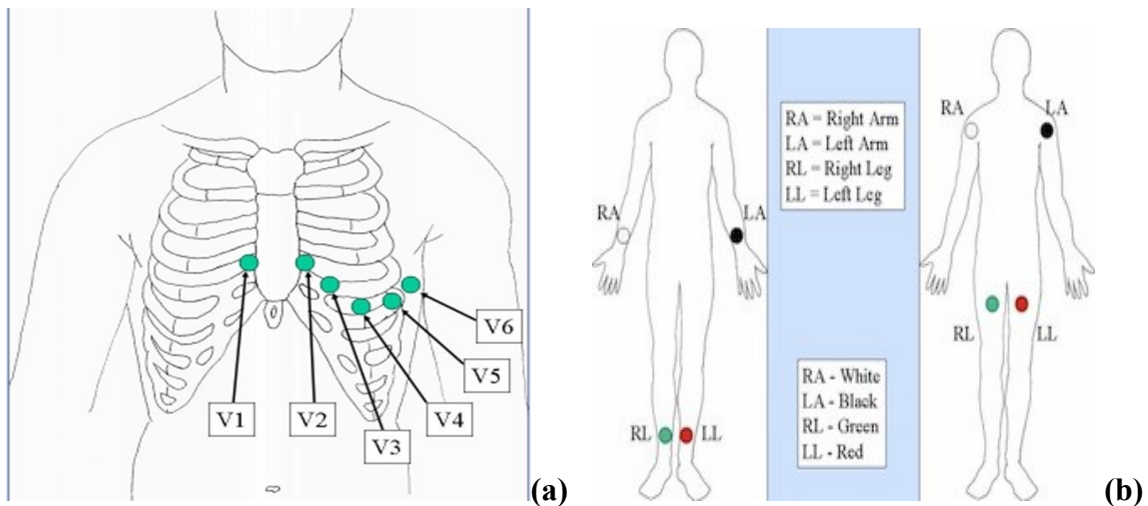


Figure 5 : (a) Positions standards des électrodes sur le thorax (Dérivations précordiales). (b) Position des électrodes sur les membres (Dérivations frontales). (Figure tirée de http://www.sharinginhealth.ca/imaging/ECG_placement.html)

Les électrodes sont généralement constituées d'un gel conducteur, qui est intégré au milieu d'un ruban auto-adhésif. Dix électrodes sont utilisées pour un ECG à 12 dérivations. Chacune de ces dérivations représente la différence de potentiel électrique entre deux points. Pour chaque dérivation, le pôle positif est l'une des dix électrodes. Dans les dérivations bipolaires, le pôle négatif est un autre des électrodes, tandis que dans les dérivations unipolaires, le pôle négatif est un pôle composite connu comme terminal central de Wilson [33-35]. Le terminal central de Wilson V_w est produit en faisant la moyenne des mesures à partir des électrodes RA, LA et LL pour donner un potentiel moyen sur le corps. Normalement, quand un ECG est enregistré, toutes les dérivations sont enregistrées simultanément, donnant lieu à ce qu'on appelle un ECG à 12 dérivations. Les dérivations des membres sont : $I = LA - RA$, $II = LL - RA$ et $III = LL - LA$. Elles sont bipolaires et forment toutes les trois le triangle d'Einthoven (pour faire honneur à Willem Einthoven qui avait développé l'électrocardiogramme en 1901) [33]. Les dérivations dites augmentées sont

unipolaires. Elles sont issues des trois mêmes électrodes que I, II, et III, mais elles utilisent le terminal central de Wilson $V_W = (RA + LA + LL)/3$ comme leur pôle négatif. Elles sont définies comme suit : $aVR = (3/2) (RA - V_W)$, $aVL = (3/2) (LA - V_W)$ et $aVF = (3/2) (LL - V_W)$. Ces dérivations sont illustrées sur la figure 6 [33].

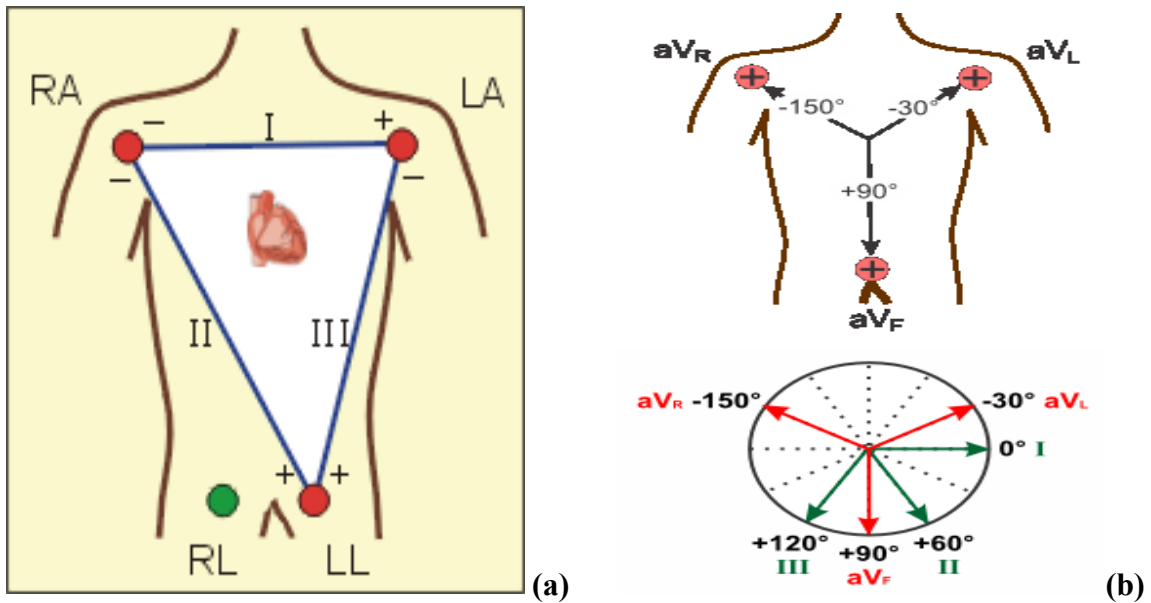


Figure 6 : Les dérivations frontales : (a) Dérivations des membres. (b) Dérivations augmentées. (Figure tirée de <http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A013.htm>)

Ensemble, les dérivations des membres et les dérivations augmentées sont à la base du système de référence hexa-axial, qui est utilisé pour calculer l'axe électrique du cœur dans le plan frontal. Les six dérivations unipolaires de la poitrine enregistrent l'activité dans un plan perpendiculaire au plan frontal. La figure 7 [33] nous présente les exemples de signaux issus de ces dérivations. On peut remarquer que ces signaux sont différents d'une dérivation à l'autre, qualitativement et/ou quantitativement. L'analyse de ces signaux dépend généralement du but de l'examen effectué. Par exemple V5 et V6 permettent de mettre l'accent sur le QRS, car ces électrodes recouvrent la paroi antérolatérale du ventricule gauche qui a une grande

masse musculaire subissant la dépolarisation. La polarité de l'ECG sur V1 est presque opposée à celle de V5 et V6, car V1 est placée du côté opposé du cœur par rapport à V5 et V6 [25, 32].

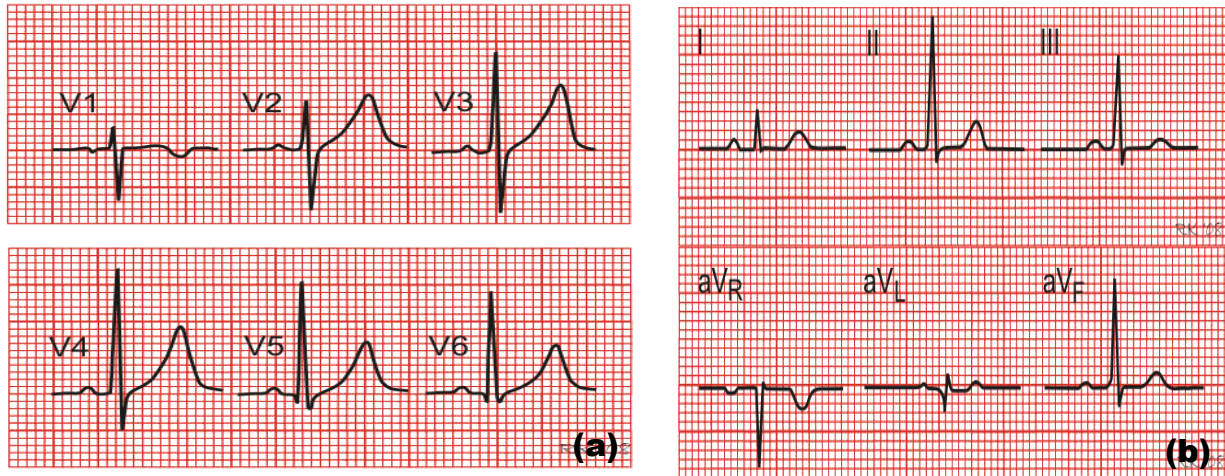


Figure 7 : 12 signaux ECG issus des 10 électrodes. (Figure tirée de [http:// www. Cvphysiology .com/ Arrhythmias /A013 .htm](http://www.Cvphysiology.com/Arrhythmias/A013.htm))

Dans les cas spéciaux, par exemple pour évaluer certaines maladies postérieures, on peut augmenter le nombre de dérivations afin d'examiner les comportements particuliers.

Les différentes parties de l'ECG enregistré sur le corps humain permettent d'analyser les activités électriques des différentes parties du cœur. Les correspondances entre les parties de l'ECG et les parties du cœur sont représentées à l'aide des couleurs sur la figure 4. Les spécifications supplémentaires sont données à la figure 8. De façon générale, l'onde P de l'ECG est utilisée pour étudier l'activation des oreillettes tandis que le complexe QRS permet d'étudier celle des ventricules.

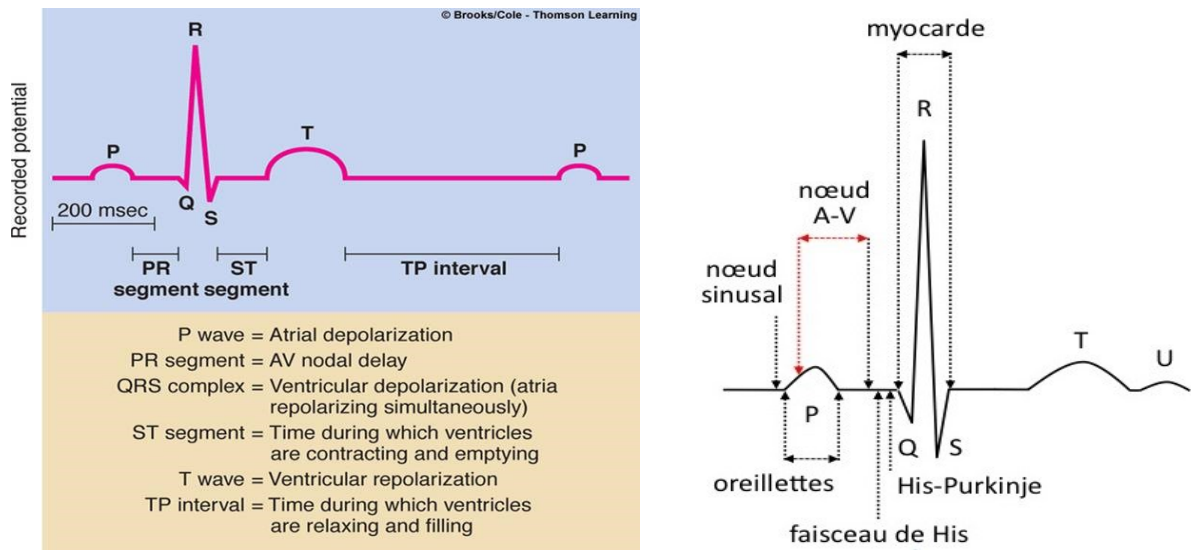


Figure 8 : Correspondance entre les parties de l'ECG l'activité électrique des parties du cœur. (Figure tirée de <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Cardiac.html>)

1.5 Le contrôle de la fréquence cardiaque et la régulation de la pression artérielle

Bien qu'étant un organe doué d'automatisme, le cœur est parcouru des fibres nerveuses appartenant au système nerveux autonome dont l'une des missions est de réguler sa fréquence de battements de façon non volontaire. Il est constitué de deux systèmes antagonistes, mais complémentaires. Le système nerveux sympathique qui est cardio-accélérateur, son activité provoquant l'accélération de la fréquence cardiaque, et le système nerveux parasympathique, qui lui est cardio-modérateur [26, 35]. L'activité de ces systèmes permet une régulation constante de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La régulation de la fréquence cardiaque est un dialogue permanent qui s'établit entre la région du cœur et la base du cerveau par l'intermédiaire d'un circuit de fibre nerveuse [26]. Les récepteurs sensoriels appelés barorécepteurs, sensibles aux variations de la pression artérielle, sont situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique. Au repos, l'activité cardio-modératrice l'emporte sur

l'activité cardio-accélétratrice [19]. Dans le cas de l'augmentation de la pression artérielle, les barorécepteurs sont stimulés, ce qui se traduit par une augmentation de la fréquence des signaux nerveux transmis par les nerfs de Hering et de Cyon vers un centre nerveux bulbaire situé dans le bulbe rachidien au-dessus de la moelle épinière [27]. Ce dernier élabore une réponse adaptée en augmentant l'activité des nerfs parasympathiques et en diminuant celle des nerfs sympathiques. Le ralentissement du cœur se fait par l'émission d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, sécrété par le système nerveux parasympathique. En conséquence, la fréquence et le débit cardiaque diminuent, ce qui abaisse la pression artérielle en la ramenant à sa valeur normale. En cas de diminution de la pression artérielle, le mécanisme inverse se met en place : la fréquence des signaux émis par les nerfs de Hering et de Cyon vers un centre nerveux bulbaire est réduite [19]. Ce centre diminue l'activité des nerfs parasympathiques et stimule les nerfs sympathiques cardio-accélérateurs qui libèrent un autre neurotransmetteur, la noradrénaline, provoquant l'accélération de la fréquence cardiaque et l'augmentation de la pression artérielle. Ces mécanismes constituent une boucle de régulation qui contribue à maintenir la pression artérielle dans d'étroite limite autour d'une valeur de référence [35].

1.6 Les troubles du rythme cardiaque : exemple de la fibrillation auriculaire.

Le cœur bat normalement entre 60 et 90 fois par minute. Mais il arrive que ce rythme devienne irrégulier, qu'il s'accélère ou diminue, on parle alors d'arythmie cardiaque. Il existe plusieurs variétés d'arythmies classées en fonction de leur fréquence, de l'endroit où elles se sont créées dans le cœur et de leurs effets sur ce rythme cardiaque. Par exemple, si le rythme cardiaque s'accélère, on parle de tachycardie, s'il se ralentit on va parler de bradycardie. Il y a

les arythmies ventriculaires ou auriculaires selon qu'elles se sont créées dans les ventricules ou bien dans les oreillettes [20].

Ces problèmes de fréquence cardiaque apparaissent en majorité chez les personnes d'âge un peu avancé. Par exemple, en Amérique du Nord, environ cinq millions de personnes âgées essentiellement de plus de cinquante ans en souffrent [36]. Parmi elles, beaucoup ne sont pas atteintes de maladies cardiaques, car les arythmies elles-mêmes ne causent pas directement de dangers vitaux, mais elles favorisent la survenue d'événements tels que les AVC.

Les arythmies surviennent généralement à cause de la détérioration du tissu cardiaque qui se manifeste de deux façons. Ce tissu peut être détérioré de façon à troubler la conduction. L'impulsion électrique émise par le nœud SA est alors bloquée et pas convenablement transmise à travers les oreillettes et les ventricules, d'où le nom bloc cardiaque. La détérioration du tissu cardiaque peut aussi créer un trouble d'excitabilité telle que l'envoi désordonné d'impulsions produites par le SA et la naissance des nouveaux foyers d'impulsions qui se substituent à celles du nœud [27]. Ces dommages des tissus cardiaques peuvent être de nature héréditaire ou congénitale, mais les personnes atteintes de maladies cardiaques nuisibles au tissu cardiaque (infection des artères ou valvules coronaires, crises ou insuffisances cardiaques, ...) sont sujettes aux arythmies. Il en est de même des personnes souffrant du diabète, d'hypertension artérielle ou d'hyperthyroïdie. Le stress, le tabagisme, l'abus de caféine, d'alcool, des drogues illicites et certains médicaments tels que les décongestionnants peuvent endommager le myocarde, provoquant des arythmies [36]. Dépendamment de l'arythmie, le patient peut ne sentir aucun symptôme. Mais dans certains cas, il peut ressentir des malaises tels que la bradycardie, la tachycardie, les battements

anarchiques du cœur, les étourdissements, les douleurs dans la poitrine, la fatigue, des palpitations et quelquefois l'évanouissement. Ces symptômes se confondent facilement aux effets de l'âge, de l'inactivité physique ou à ceux d'autres maladies du cœur. Lorsqu'elles se compliquent, les arythmies sont à l'origine des AVC, des crises cardiaques, d'insuffisances cardiaques et parfois même de décès soudain.

Parmi les arythmies les plus connues, nous pouvons citer l'extrasystole qui est la plus fréquente et la moins dangereuse. Elle est surtout bénigne, se manifeste par des tachycardies très courtes et d'origine ventriculaire ou auriculaire. La fibrillation ventriculaire ou incapacité des ventricules à se contracter normalement pour pomper le sang dans le corps, est par contre la plus dangereuse des arythmies. Elle conduit facilement au décès si elle ne cesse spontanément ou si le patient n'est pas défibrillé rapidement [25, 36]. En effet, la fibrillation ventriculaire peut annihiler l'action de pompage en créant un chaos du mouvement du sang dans les ventricules et provoquer l'arrêt de la circulation et donc la mort cérébrale. La fibrillation auriculaire (FA) quant à elle est très fréquente. C'est un battement irrégulier et désorganisé des oreillettes, causé par une altération de la cinétique membranaire qui influence la conductance des canaux ioniques [1]. Son incidence et sa prévalence augmentent avec l'âge. De nos jours, plus de 10% de la population canadienne de plus de 70 ans en souffrent. Elle augmente les risques d'AVC de près de 15% [36]. En fonction de sa durée, on distingue la FA paroxystique qui dure au maximum quelques jours, la FA persistante qui dure plus d'une semaine et la FA permanente qui est constante. Tandis que la FA paroxystique survient et cesse spontanément, la FA persistante nécessite généralement un traitement pour cesser et il est peu probable que le cœur redevienne normal dans le cas d'une FA permanente [25, 26, 34, 36].

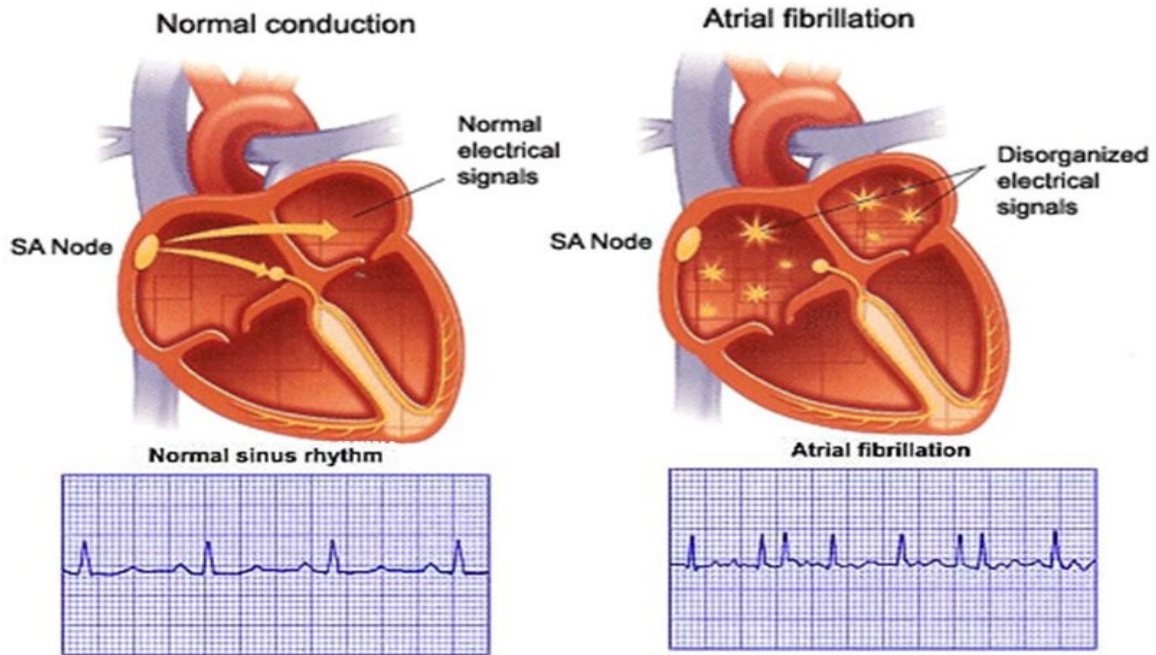


Figure 9 : Différences de conduction entre un cœur normal et un cœur atteint de la FA.
 (Figure tirée de <http://www.brusselsheartcenter.be/fr/chirurgie-cardiaque/interventions/chirurgie-de-la-fibrillation-auriculaire.html>)

Dans ce contexte de la FA, les impulsions électriques ne proviennent pas seulement du nœud SA, mais aussi des foyers secondaires aussi appelés foyers ectopiques (Fig. 9 [37]) situés sur d'autres zones des oreillettes telles qu'aux voisinages des veines pulmonaires. Ainsi, les FA récidivantes, c.-à-d. des épisodes répétés de fibrillation, sont en réalité provoquées par des extrasystoles auriculaires qui prennent naissance au voisinage ou dans les veines pulmonaires [38-41]. Ces signaux électriques anormaux s'accroissent et deviennent désorganisés, irradiant par les parois des oreillettes de façon non coordonnée. Il en résulte donc la fibrillation ou frémissement rapide des parois des oreillettes plutôt qu'une contraction normale. Les signaux électriques sont transmis d'une façon irrégulière des oreillettes aux ventricules qui échouent à se contracter de façon synchronisée. Le sang ne circule alors pas convenablement entre les cavités et s'accumule donc dans les oreillettes. Cette accumulation du sang provoque l'élargissement des oreillettes et empire la mauvaise conduction électrique

du myocarde auriculaire. Ce changement subi par les oreillettes est appelé remodelage auriculaire, qui amplifie la FA [[42-45](#)].

De nos jours, le stéthoscope est encore l'instrument de diagnostic des arythmies le plus utilisé grâce à sa facilité d'utilisation et la rapidité de l'examen. Mais ce diagnostic ne permet pas de recueillir des informations approfondies sur les arythmies et des diagnostics supplémentaires restent nécessaires pour avoir des précisions sur la maladie. Comme l'on peut le remarquer à la figure 9 avec la FA, les arythmies créent des différences sur les activités électriques enregistrées du cœur. Les correspondances entre les parties du cœur et celles de l'ECG étant connues, l'enregistrement de ces ECG est un outil efficace pour diagnostiquer la position et la nature des arythmies par analyse qualitative et quantitative de ces signaux. Avec l'évolution de la technologie, il existe de nos jours des appareils d'ECG portatifs permettant un enregistrement continu du signal électrique du cœur où que le patient soit et pendant des périodes aussi longues que souhaitées. Certains sont intelligents et ne débutent l'enregistrement que dès que l'arythmie déclenche. Il y en a qui sont même aptes à télécharger les signaux cardiaques par l'entremise des téléphones cellulaires ou des lignes téléphoniques.

La prise en charge et le traitement des arythmies bénéficient eux aussi de l'évolution de la science et des nouvelles technologies [[46](#)]. En effet, bien que certaines arythmies telle que l'extrasystole auriculaire ne nécessitent qu'une simple surveillance, d'autres nécessitent des soins beaucoup plus poussés tels que les traitements médicamenteux, les dispositifs implantables, l'ablation et même le changement des habitudes de vie, afin de rétablir la fréquence normale du cœur. Toutefois, les mesures à prendre dépendent essentiellement de sa fréquence et de la nature de la cardiopathie sous-jacente. Dans le cas spécifique de la FA, le traitement dépend de l'état d'avancement de la maladie, de son type, des autres problèmes de

santé et du choix du patient. Généralement, la première étape de la prise en charge de la FA est l'estimation du risque d'embolie systémique. Ensuite, on le prévient en utilisant un anticoagulant, suivie par un contrôle pharmacologique de l'accélération du rythme cardiaque [41]. Les substances anti-arythmiques possèdent une efficacité inférieure à 80% et peuvent toutes avoir un effet pro-arythmique, c'est-à-dire être responsables de la survenue d'une arythmie nouvelle, ou être responsables d'effets secondaires inacceptables [47]. En plus, certains patients ont l'incapacité de tolérer une thérapie médicamenteuse et ces traitements anti-arythmiques sont très peu efficaces pour les arythmies qui durent depuis longtemps [40, 41]. Face à cette situation, on se tourne très souvent vers d'autres solutions thérapeutiques (traitement non médicamenteux), parfois plus agressives, mais avec moins de revers. Par exemple, l'usage des appareils à défibrillation qui, en cas d'irrégularité, génèrent l'impulsion nécessaire à la réinitialisation du cœur et donc à la restauration d'une fréquence normale. Ces appareils sont utilisés occasionnellement ou implantés près du cœur. Dans certains cas d'arythmies comme la FA, on effectue l'ablation du tissu anormal pour y remédier. C'est la méthode la plus utilisée pour traiter les patients souffrant de ce mal. Il s'agit d'annihiler les propriétés conductrices des cellules qui génèrent les foyers ectopiques ou de créer les barricades semblables aux lésions chirurgicales du labyrinthe de Cox [2] pour isoler ces cellules et donc les ondelettes déclenchant ou maintenant la fibrillation auriculaire [3, 4]. Au cours de cette intervention, on insère sous fluoroscopie un cathéter comportant des électrodes à travers la jambe droite et l'achemine vers le cœur. Ce cathéter accède au cœur par la veine cave inférieure (Fig. 10 [31]). Il existe deux types d'ablations. La cryoablation [5] consiste à refroidir la zone à ablater à -70°C grâce à un circuit interne d'azote liquide. L'avantage est son caractère plus indolore, et la réversibilité du geste à faible puissance permettant de tester la

zone à traiter. Mais contrairement à l'ablation par radiofréquence, la cryoablation expose à une complication très inhabituelle appelée la paralysie phrénique. À ce jour, la cryoablation n'a pas montré d'avantage décisif par rapport à la radiofréquence, technique de référence utilisée dans tous les pays développés depuis 1992. En effet, l'ablation par radiofréquence [6] consiste à éliminer les foyers de dépolarisation ectopiques ou les voies de conduction non souhaitées par une brûlure superficielle à 60°C, produite par un cathéter chauffant au contact de la zone à ablater. Ainsi, il est créé sur le tissu auriculaire des lignes qui bloquent et contraignent la propagation électrique (figure 10). Le taux de succès des ablations par RF est relativement élevé, jusqu'à 90±5% en ce qui concerne les FA paroxystiques. Pour la FA persistante, le taux de succès est plus de 75±10%. En plus de nécessiter plus de points et de lignes d'ablation, la FA permanente a un taux de succès encore plus faible, avec une probabilité de récurrence plus élevée que dans les cas précédents, dépendamment de l'ancienneté de la maladie [40, 48, 49]. Il est important de mentionner ici la procédure de Maze (ou ablation chirurgicale) qui est une technique chirurgicale d'incisions dans la paroi des oreillettes, couramment utilisée chez les patients atteints de FA permanente [40, 50]. D'un point de vue général, le principal défaut de l'ablation par RF, indépendamment du type de FA, est le risque de récurrence quelque temps après l'opération. En d'autres termes, il apparaît sur les lignes d'ablation, barricades non conductrices qui isolent électriquement les foyers ectopiques (se trouvant au voisinage ou sur les veines pulmonaires) du reste du cœur, des lignes de cellules conductrices permettant à nouveau le contact électrique entre les veines pulmonaires et le reste du tissu auriculaire. La récurrence implique une nouvelle opération si elle est détectée avant la complication de la maladie, faute de quoi le patient peut se retrouver face aux complications telles qu'énumérées ci-haut [38, 39, 41].

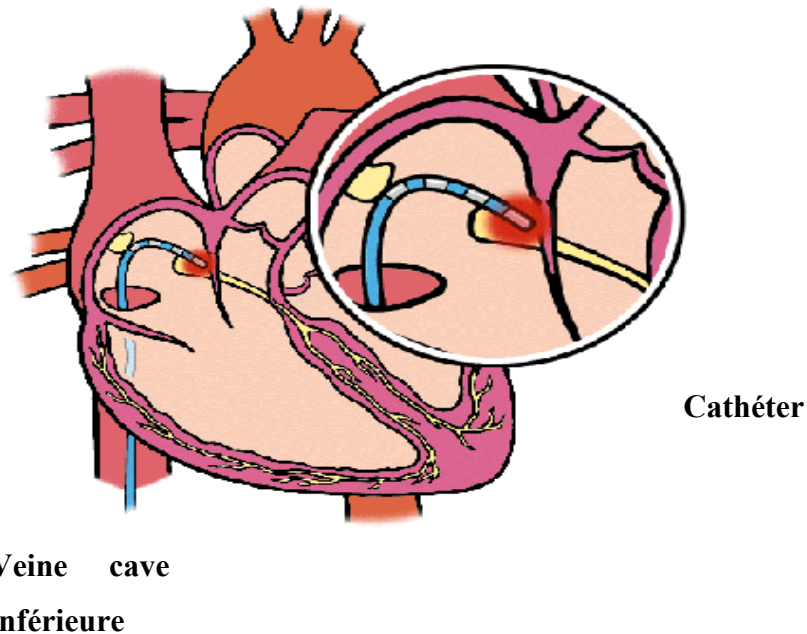


Figure 10 : Ablation des zones du myocarde pour remédier à la FA. (Figure tirée de <http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/ablazione-cardiaca.html>)

Un des aspects de l'évolution de la science dont bénéficient pleinement la médecine et donc la prise en charge des patients atteints d'arythmies cardiaques est la modélisation biomédicale qui consiste en la création des modèles mathématiques des phénomènes physiologiques pour y faire des simulations et tests pathologiques (études *in silico*). Les résultats de ces simulations numériques sur les modèles mathématiques sont par la suite utilisés comme bases des études cliniques. De nos jours, les modèles numériques ne permettent pas seulement de simuler les maladies et d'étudier leurs mécanismes, mais aussi d'évaluer les approches thérapeutiques. Cette évolution de la modélisation intégrant les informations de l'échelle moléculaire à l'échelle d'un examen clinique ouvre de nouvelles portes pour des approches *in silico* permettant à l'évaluation des pathologies, la conception de nouvelles thérapies et la formation des médecins [1].

Un modèle mathématique peut représenter un phénomène physiologique chez un animal ou chez un être humain. Pour les FA par exemple, on a pu utiliser dans grand nombre d'études les modèles d'oreillettes de porc ou de chien grâce à leurs ressemblances, à un certain nombre de facteurs près, avec les oreillettes humaines. Mais de nos jours, on utilise de plus en plus des données humaines pour construire des modèles mathématiques. En effet, bien que les études portant sur les modèles animaux aient fourni des informations importantes sur les processus électrophysiologiques associés à la FA, l'utilisation directe de ces résultats pour les thérapies humaines n'est pas évidente. Une des raisons de cet échec est la différence de nature entre la fibrillation auriculaire chez l'homme et chez l'animal. Il s'agit essentiellement des différences dans la géométrie auriculaire, dans les distributions de canaux ioniques et le degré d'hétérogénéité de la structure des tissus cardiaques [1, 51, 52]. Que le modèle mathématique soit animal ou humain, sa conception n'est possible que si l'on a les connaissances approfondies sur sa géométrie, sa structure, sa composition, son fonctionnement, et de l'influence de son environnement sur sa dynamique. Toute conception d'un modèle commence presque toujours par la modélisation des phénomènes au niveau cellulaire et évolue progressivement jusqu'à la modélisation détaillée du fonctionnement de l'organe en entier. Ainsi, la modélisation électrophysiologique cardiaque est généralement effectuée en suivant l'approche ascendante (bottom-up) suivante [1, 9, 10, 51-55] : on commence au niveau moléculaire par la modélisation des cinétiques des canaux déclencheurs de PA. Les courants ioniques, les pompes et les échangeurs d'ions y sont ensuite intégrés pour obtenir un modèle de membrane cellulaire. Pour obtenir le modèle de cellule cardiaque, on tient compte de la somme des contributions de chaque courant ionique et son effet sur la concentration ionique. Les cellules sont alors couplées entre elles de manière à former un tissu. La structure

géométrique des tissus est ensuite construite de façon à reproduire l'anatomie du cœur. Le torse est modélisé de la même manière en prenant le cœur comme source interne de courant. Enfin, pour rendre le modèle utile pour les cliniciens, des dispositifs de mesure tels que les électrodes de cathéter ou d'ECG y sont simulés.

1.7 Modélisation de l'activité électrique des oreillettes : exemple du modèle de Courtemanche.

1.7.1 Généralité sur les modèles

Comme précisé ci-haut, les modèles mathématiques et les approches par simulation numérique peuvent aider à comprendre les mécanismes de la FA afin d'aider à mieux la contrôler. Il existe une variété de modèles basés sur diverses approches méthodologiques. Tout modèle des oreillettes, pour l'étude de la FA, même dans sa représentation mathématique la plus simple, tient compte de la propagation du PA dans le tissu. La plupart des modèles des oreillettes incluent des détails biophysiques de la cinétique membranaire des cellules auriculaires dont la description mathématique est basée sur le formalisme introduit par Hodgkin et Huxley [56]. En effet, ces deux scientifiques furent les premiers à proposer un modèle mathématique reproduisant le PA des cellules nerveuses dans les années 1950 [56]. Le premier modèle, à géométrie bidimensionnelle, pour étudier la FA fut développé par Moe *et al* en 1964 [44]. Ce modèle, qui reproduit les oreillettes d'un chien, repose sur l'hypothèse que la FA est initiée et maintenue par de multiples ondelettes électriques réentrantes. Cette première modélisation de la FA ouvrit la porte à une ère nouvelle pour l'étude de cette arythmie et son impact fut très important autant sur les concepts d'arythmie que sur leurs thérapies [57]. Son principal avantage est qu'il permet une interprétation facile et rapide des observations

cliniques [57]. Nonobstant le succès fulgurant de ce modèle [58, 59], chacune des cellules le constituant est limitée dans la possibilité de se trouver dans l'un des 5 états discrets (1 état de repos, 1 état excité et 3 états réfractaires) au dépens des états des cellules environnantes [44]. Avec le temps, plusieurs autres modèles de cellules électrophysiologiques ont vu le jour notamment à base des mesures sur les grenouilles [60] et les lapins [61, 62]. Il existe un certain nombre de modèles électrophysiologiques des cellules auriculaires humaines tel celui initié par Grandi *et al* et basé sur les données enregistrées à température physiologique avec une formulation particulière de la dynamique du calcium [63]. Ce modèle a été modifié par Deo *et al* pour représenter les gènes responsables de l'encodage des canaux K1 afin d'étudier ses effets sur le PA [64]. Wijffels *et al* ont proposé un modèle des oreillettes humaines pour l'étude des FA chroniques sous l'hypothèse que les FA persistantes conduisent à l'altération des canaux ioniques et donc des propriétés physiologiques du PA, ce qui accroît le risque des FA chroniques [30, 46, 65, 66]. En particulier, deux modèles des cellules du cœur humain ont été développés et ont bénéficié d'une large utilisation pour la simulation de la FA. Il s'agit des modèles développés par Nygren *et al* [67] et Courtemanche *et al* [51], tous les deux conçus à partir des mesures expérimentales sur les humains. Les deux modèles diffèrent par leurs dynamiques et les formes de leurs PA, principalement pendant le plateau et la repolarisation, due à une différence très marquée dans la formulation de la dynamique des canaux calciques [68, 69]. Ces modèles sont régulièrement mis à jour pour mieux refléter les phénomènes biologiques qu'ils décrivent. En effet, alors que Maleckar *et al* ré-implémentaient le modèle de Nygren *et al* pour améliorer la repolarisation du tissu [70], Koivumäki *et al* l'étendaient à l'étude de la capacité du réticulum sarcoplasmique (SR) à absorber et à relâcher le calcium [71]. Le modèle de Courtemanche est le plus utilisé. Au cours des années, ce modèle a été

modifié et amélioré avec l'évolution des connaissances sur les canaux ioniques, surtout avec le progrès dans la connaissance détaillée des rôles spécifiques de chaque canal ionique. Ainsi, il a été étendu à l'étude de l'influence de l'acétylcholine [72], à la simulation des effets des médicaments anti-arythmiques [43, 73], et à la modélisation des hétérogénéités dans les oreillettes humaines [54, 73]. Récemment, Krummen *et al* ont modifié ce modèle pour prendre en compte l'accumulation extracellulaire du potassium lors d'une stimulation rapide (tachycardie par exemple) de sorte que la durée du PA dans le modèle concorde mieux avec les enregistrements cliniques récents [42]. De nos jours, on associe au modèle électrophysiologique de la cellule cardiaque humaine proposé par Courtemanche *et al.* [51, 73] un modèle à géométrie tridimensionnelle des oreillettes qui prend en compte tous les détails de la cinétique membranaire et la représentation réelle de l'anatomie auriculaire [11, 52]. Le modèle ainsi obtenu a déjà montré ses preuves dans plusieurs travaux [1, 9, 11, 14, 52, 74]. Ce modèle peut aussi permettre de simuler les thérapies telles que l'ablation. En résumé, les modèles numériques des oreillettes peuvent reproduire convenablement la FA observée chez l'humain et constituent ainsi une base pour les études relatives aux diagnostics et aux thérapies.

1.7.2 Modèle de Courtemanche d'une cellule cardiaque saine

Comme souligné plus haut, la propagation du PA, généré par le nœud SA et qui est à l'origine des contractions cardiaques, n'est possible que grâce à l'existence de canaux ioniques qui permettent l'échange des ions entre les milieux intra et extracellulaires. En effet, à l'excitation de la cellule, l'entrée des Na^+ engendre un déséquilibre des concentrations et de l'électroneutralité des deux milieux. Ce déséquilibre est plus marqué dans le milieu

intracellulaire. Le gradient de concentrations ainsi créé est à l'origine de l'afflux des ions de part et d'autre de la membrane, engendrant autant de courants qu'il y a de canaux, pompes et échangeurs. Effectivement, chacune de ces voies d'échange, faites de protéines spécifiques, ne laisse passer que des ions de nature précise et dépendamment aussi de la cinétique de ces ions.

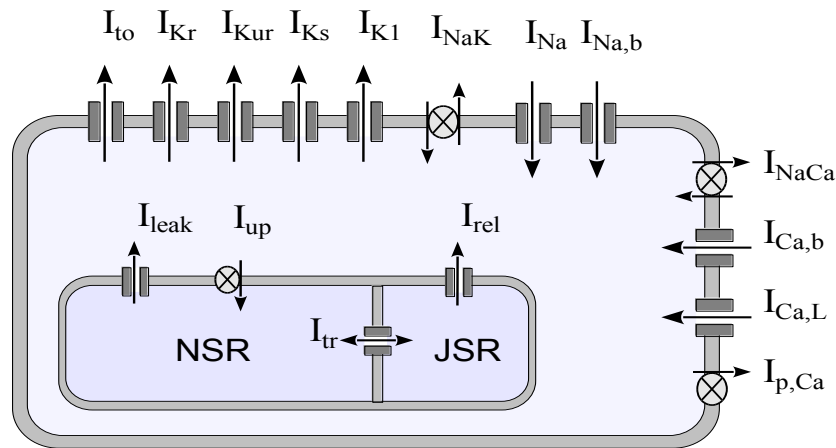


Figure 11 : *Modèle de la cellule cardiaque humaine de Courtemanche. NSR et JSR sont respectivement les compartiments d'absorption et de relâchement du réticulum sarcoplasmique (SR).*

En fonction de la conductance de ces portes, certains courants ont une activité plus rapide ou plus prolongée que d'autres. Ainsi, on distingue plusieurs courants [54, 75] : les courants potassiques (transitoire I_{to} , rapide I_{Kr} , ultrarapide I_{Kur} , lent I_{Ks} , rectification I_{K1}), les courants sodiques (entrant I_{Na} , de base $I_{Na,b}$), les courants calciques (de base $I_{Ca,b}$, lent $I_{Ca,L}$, de fuite du NSR I_{leak} , d'absorption dans le NSR I_{up} , de libération à partir du JSR I_{rel} , de transfert du NSR au JSR I_{tr}) et les courants d'échange des pompes (pompe Na^+/K^+ I_{NaK} , pompe Na^+/Ca^+ I_{NaCa} , pompe calcique sarcoplasmique $I_{p,Ca}$).

La variation d'un de ces courants cause le déséquilibre des concentrations ioniques, induisant la variation de tous les autres courants. Pour simplifier l'écriture, on note I_{ion} la somme de tous ces courants.

1.7.3 Modèle de Courtemanche d'une cellule cardiaque modifié pour la FA

Dans les études *in silico*, les arythmies sont introduites en appliquant un protocole de stimulation programmée ou des impulsions rapides de façon similaire aux expériences cliniques. Dans les études passées, différents types d'arythmies auriculaires ont été simulées avec succès en adaptant la cinétique membranaire aux différentes conditions arythmogéniques et en y introduisant l'hétérogénéité dans les propriétés électrophysiologiques [1, 41, 52, 73]. Les modèles de tissu cardiaque pathologique sont nécessaires pour créer les conditions facilitant la perpétuation de la FA. Pour des besoins de conformité dans ce travail, les dynamiques de la FA sont obtenues en utilisant le modèle modifié de Courtemanche et les mêmes propriétés de conduction [11, 41, 52, 73]. En effet, comme déjà mentionné, la FA est dû à une détérioration des propriétés de conduction des cellules auriculaires. Les travaux de Courtemanche *et al.* [73] révèlent qu'à partir des données expérimentales, la FA peut être incorporée à ce modèle mathématique en effectuant une diminution du courant $I_{Ca,L}$ de 70%, celle du courant I_{to} de 50% et celle du courant I_{Kur} de 50%. Son étude avait montré que la réduction de $I_{Ca,L}$ seule peut expliquer la plupart des changements morphologiques observés sur le PA, tandis que la réduction de I_{to} seule diminue la durée du PA et la diminution de I_{Kur} seule entraîne le ralentissement de la repolarisation précoce et l'augmentation de la hauteur du plateau du PA, provoquant l'activation d'un I_K additionnel sans causer de changement sur la

durée du PA [73]. Toutes ces considérations sont donc prises en compte dans ce travail pour introduire la FA dans le modèle.

1.7.4 Modèle géométrique des oreillettes

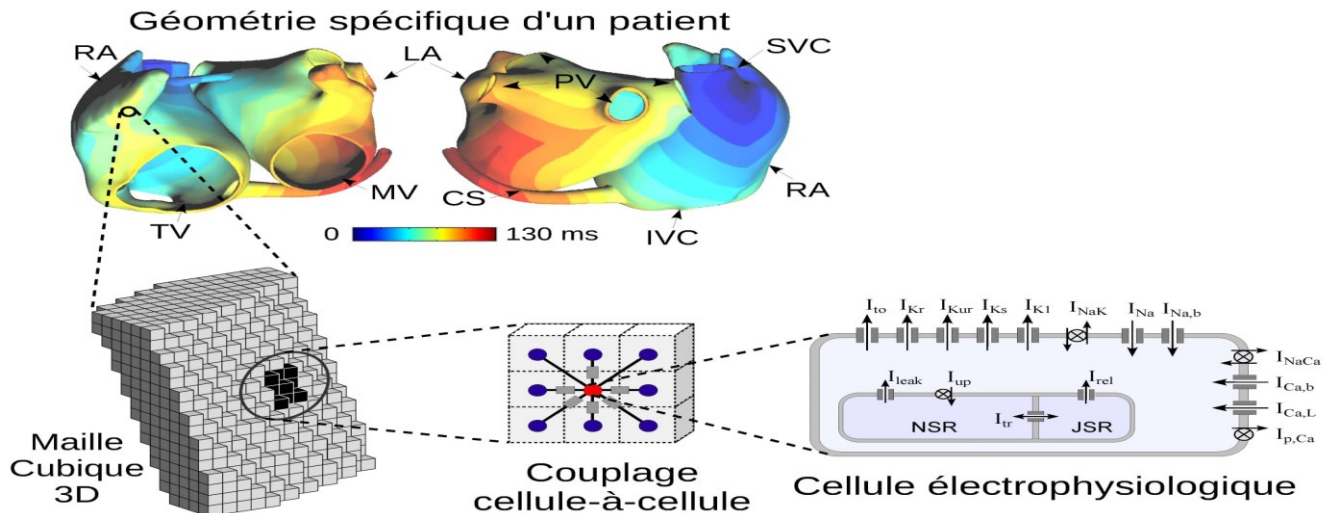


Figure 12 : *Modèle électrophysiologique auriculaire basé sur le modèle de la cellule cardiaque humaine proposé par Courtemanche. On y observe la carte d'activation pour une propagation normale du rythme sinusal. Le bleu foncé indique l'origine du courant (nœud SA) tandis que le rouge foncé indique le front de propagation.*

Dans cette étude, les cellules cardiaques sont supposées être groupées en petits blocs de formes cubiques de façon à constituer le tissu cardiaque (Fig. 12). En effet, les jonctions gap sont des petits canaux non-sélectifs formant des connexions électriques intercellulaires directes à travers lesquelles les ions et autres petites molécules peuvent être diffusés [20, 76]. En réalité, sur la membrane d'une cellule, il existe plusieurs jonctions gap, pompes, échangeurs et canaux ioniques distribués de façon aléatoire. Dans ce modèle, chaque élément du tissu auriculaire est ainsi représenté comme un petit volume cubique contenant un

ensemble de cellules qui communiquent électriquement entre elles par des jonctions gap. Ainsi en organisant ces cubes sous forme des treillis en **3D** de façon à former le tissu cardiaque comme représenté à la figure **12**, ces jonctions assurent le contact électrique entre toutes les cellules du tissu. Les cubes sont rangés de façon à respecter la forme géométrique des oreillettes et toutes les parties afférentes (cavités et vaisseaux sanguins, valves, ...). Les éléments cubiques ont $330\ \mu\text{m}$ d'arête chacun, ce qui nécessite un maillage volumique de 1,04 million de nœuds numériques environ pour former l'ensemble des oreillettes [52]. Pour ce modèle, la géométrie des oreillettes est reconstruite à partir des données obtenues par imagerie IRM des oreillettes humaines.

Du point de vue électrique, les jonctions gap, les canaux et les pompes ioniques sont des résistances avec une caractéristique courant-tension non-linéaire et un élément de membrane cellulaire est alors un circuit en parallèle : un condensateur couplé à une branche contenant en série un dipôle et une résistance [77]. L'épaisseur du myocarde auriculaire est dans notre modèle d'environ six éléments cubiques. Toute cette épaisseur est modélisée comme l'équivalent d'une membrane séparant deux milieux résistifs (figure **13**). Cette figure montre une représentation spatiale de l'équivalent électrique de la membrane séparant les milieux intracellulaire et extracellulaire. Elle est appelée modèle bidomaine et est la référence pour la modélisation tissulaire [14]. Les cellules auriculaires sont alors couplées ensemble avec leurs voisins de façon à former un réseau électrique. Le courant ionique peut se propager d'une cellule à l'autre à travers ce réseau. Les valeurs des conductivités associées à ces résistances sont généralement attribuées de façon à reproduire l'effet électrique mesuré *in vivo* [14]. Ce modèle prend en compte l'anisotropie de la conduction dans le volume, de l'hétérogénéité de cette conduction et de sa rapidité dans certains faisceaux tels que le faisceau

de Bachmann. Mais il faut noter qu'en réalité, il existe une grande variabilité qualitative et quantitative entre les oreillettes des différentes personnes [52].

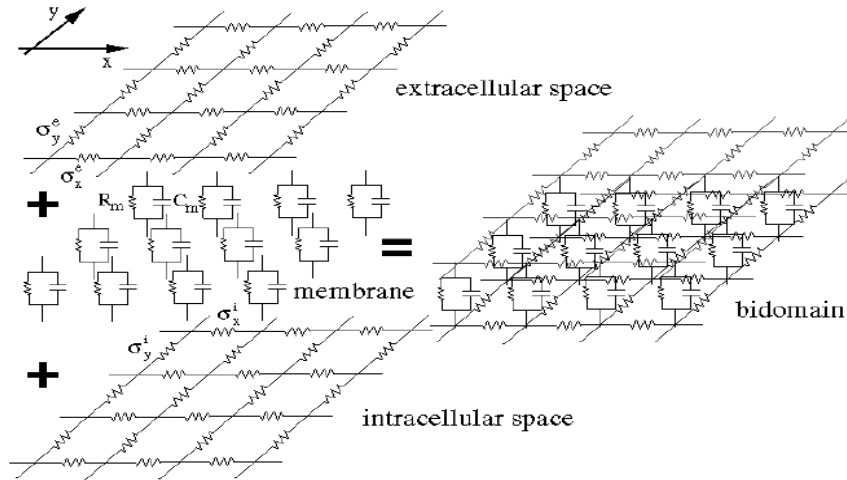


Figure 13 : Équivalent électrique de la membrane séparant les milieux intracellulaire et extracellulaire dans le cœur. (Figure tirée du cours GBM 6105 Bioélectricité)

L'approche pour déterminer la dynamique du modèle est continue. Elle consiste à considérer la moyenne du tissu cardiaque. Cette moyenne est prise comme un milieu à deux phases, une phase intracellulaire et une phase extracellulaire, de telle sorte que chaque petit élément de ce milieu soit composé d'une fraction intracellulaire et d'une fraction extracellulaire. En appelant respectivement \mathbf{i}_i, V_i et σ_i l'intensité, le potentiel et le tenseur de conductivité intracellulaire et \mathbf{i}_e, V_e et σ_e leurs correspondances extracellulaires, la relation potentiel-courant nous permet d'écrire :

$$\mathbf{i}_i = -\sigma_i \nabla V_i, \quad \mathbf{i}_e = -\sigma_e \nabla V_e \quad (1)$$

Le courant total peut s'écrire $\mathbf{i}_{tot} = \mathbf{i}_i + \mathbf{i}_e$ et la différence $V_i - V_e = V$ est le potentiel transmembranaire. En l'absence de tout courant injecté, la conservation de charge nous permet d'écrire $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i + \sigma_e \nabla V_e) = \mathbf{0}$.

Le courant transmembranaire \mathbf{i}_T quitte l'espace intracellulaire pour l'espace extracellulaire à travers la membrane. En notant χ le rapport surface sur volume nécessaire pour convertir le courant transmembranaire par surface en courant par volume et C_m la capacitance transmembranaire, le courant transmembranaire peut donc s'écrire :

$$\mathbf{i}_T = \chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i) \quad (2)$$

Ces deux équations (1) et (2) forment le modèle bidomaine. En ramenant les expressions de V et \mathbf{i}_{tot} dans l'équation (1), il en découle que $\nabla V_i = (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} (\sigma_e \nabla V - \mathbf{i}_{tot})$, ce qui conduit à une nouvelle expression du courant membranaire :

$$\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V) - \nabla \cdot \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \mathbf{i}_{tot} \quad (3)$$

Le signal d'intérêt dans l'étude du tissu cardiaque est le potentiel transmembranaire V . Le dernier terme de cette équation (3) disparaît, car dans le modèle électrique tel que représenté ci-haut, il n'y a aucune contribution du courant transmembranaire à travers la divergence du courant total ($\nabla \cdot \mathbf{i}_{tot} = \mathbf{0}$), et le terme $\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ est proportionnel à la matrice identité dans l'hypothèse des rapports d'anisotropie égaux $\sigma_i = k \sigma_e$ où k est une constante scalaire. Ces simplifications réduisent l'équation (3) ci-dessus à :

$$\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma \nabla V) \quad (4)$$

où $\sigma = \sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}\sigma_e$ est le tenseur de conductivité effectif. On a approximé que le rapport d'anisotropie est égal dans les deux domaines. Cette dernière équation (équation (4)) est appelée équation monodomaine. C'est une équation de réaction-diffusion. On y associe les conditions aux limites ou effets de bords sur la surface des oreillettes pour signifier qu'aucun flux ne sort perpendiculairement à la surface des oreillettes :

$$\vec{n} \cdot \sigma \nabla V = 0 \quad (5)$$

La propagation du battement sinusal normal est initiée par injection d'un courant intracellulaire dans les cellules de la région du nœud SA. Ainsi, à l'instant initial, tout le tissu est au repos et on stimule les cellules du nœud SA avec un courant I_{stim} qu'on peut ajouter à la partie droite de l'équation (4). La simulation de cette équation est très longue dans le temps [14, 52, 78]. Les isochrones du battement sinusal normal sont montrées à la figure 12. L'activation atriale se propage de l'oreillette droite à l'oreillette gauche à travers le faisceau de Bachmann et le septum et finit dans la zone latérale gauche vers où trois fronts d'onde convergent.

1.7.5 Le PA obtenu du modèle des oreillettes

Des exemples de PA issus de ce modèle pour un patient sain et pour un patient malade de la FA, ainsi que ceux mesurés expérimentalement sont représentés à la figure 14 [73, 79]. Il est à remarquer la concordance entre le PA simulé avec le modèle mathématique et celui obtenu par les mesures expérimentales autant au niveau de la morphologie qu'au niveau des caractéristiques [80]. Il n'en est pas moins pour les PA dans une situation de FA. Évidemment, l'effet de la réduction simultanée des trois courants susmentionnés pour engendrer la FA dans le modèle est clairement visible sur cette figure.

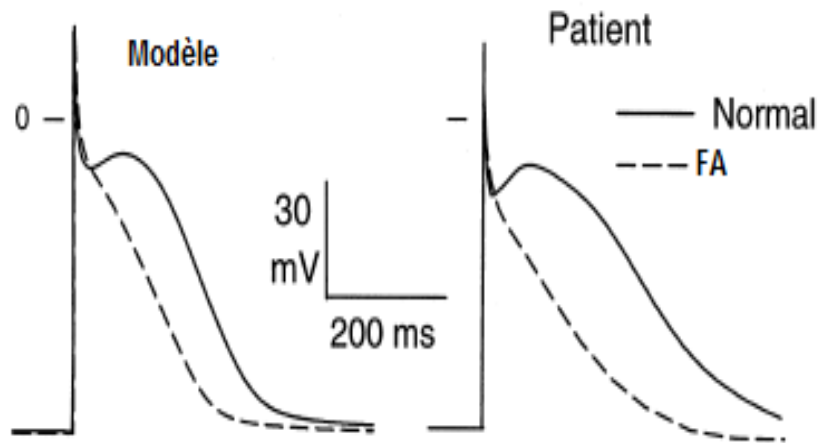


Figure 14 : Comparaison du PA issu du modèle mathématique (à gauche) et du PA enregistré cliniquement du tissu auriculaire d'un patient (droite). Dans chacun des deux cas, le PA normal est comparé au PA dans une situation de la FA. (Figure tirée de Courtemanche et al. *Cardiovascular research*, vol. 42, pp. 477-489, 1999)

Le modèle des oreillettes ainsi conçu permet de mener plusieurs études sur la FA. Pour le traitement en particulier, l'ablation agit sur le terme de diffusion, car les cellules constituant les lignes d'ablation ont été dépourvues de leurs propriétés conductrices ($\sigma=0$). Les médicaments anti-arythmiques agissent quant à eux sur le terme de réaction, car ceux-ci ont pour rôle de bloquer certains canaux et pompes ioniques. Les stimulateurs émettent des courants et donc influent sur le terme de stimulation.

1.7.6 Modèle géométrique du thorax

Pour que les expériences issues du modèle numérique soient validées et pour une bonne translation des résultats qui en découlent vers l'application clinique, le lien entre le modèle numérique et les données cliniques doit être important [14]. Sous l'hypothèse que le diagnostic de la FA se fait à partir des ECG, il faut associer au modèle des oreillettes, ci-

dessus décrit, un modèle du torse sur lequel on peut numériquement enregistrer les ECG en divers points. Mais le modèle du thorax décrit ci-après est général pour la simulation des ECG complet partout sur le torse. Il sera expliqué plus loin comment l'utiliser pour l'étude de la FA uniquement.

Le modèle du thorax à utiliser a été conçu sur la base des données géométriques obtenues par IRM [78, 81]. Ce modèle de thorax inclut la géométrie du torse, les poumons, le cœur et ses cavités remplies de sang (figure 15). Tous ces volumes sont supposés homogènes et de conductivité électrique constante [78]. À partir des données géométriques, ces volumes ont été triangulés de façon à supposer le potentiel constant sur chaque petit triangle. Sous l'hypothèse que plus l'on est proche du cœur, plus le gradient du potentiel est fort, la triangulation n'est pas uniforme. Ainsi, les cavités cardiaques ont été triangulées en 850 nœuds, les poumons en 232 nœuds et le torse en 300 nœuds [78].

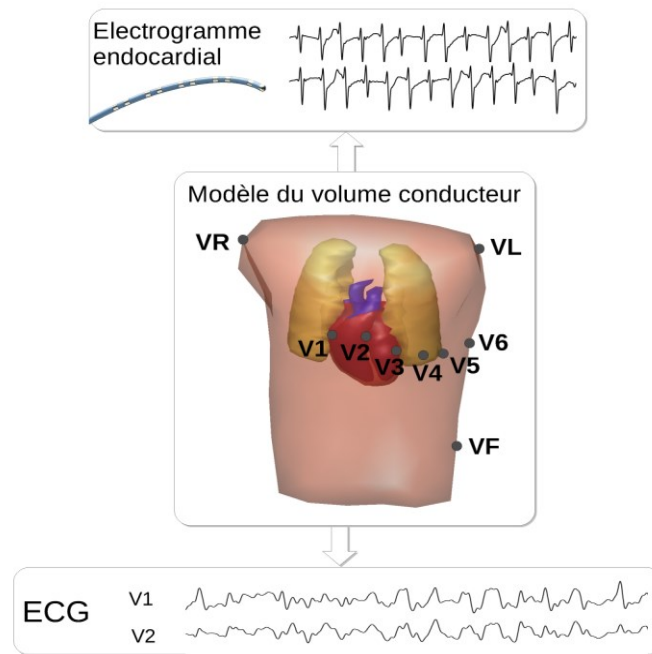


Figure 15 : *Modèle du thorax incluant le cœur et les poumons. $V_1...V_6$, V_R , V_L et V_F sont les positions standards des électrodes pour ECG. On peut y observer les signaux numériques des électrogrammes endocardiaux et des ECG de surface.*

L'ensemble des milieux formés par les poumons, les cavités cardiaques et le reste du thorax est considéré comme un volume conducteur dans lequel la somme des courants extracellulaires du myocarde est une source de courant qui se propage dans le volume. Un tel système est régi par l'équation de Poisson [82-84] :

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \Phi = -I_{src}$$

À cette équation de Poisson, on associe, à cause des frontières qui limitent le volume de conduction qui est ici le thorax, la condition de bord suivante pour exprimer que la composante normale du courant est nulle à la surface extérieure du thorax (aucun courant ne quitte perpendiculairement le thorax pour aller dans l'air environnant) :

$$\sigma \nabla \Phi \cdot \vec{n} = 0.$$

où σ est le tenseur conductivité, \mathbf{I}_{src} est le courant source, Φ le potentiel en un point quelconque, et \vec{n} est le vecteur normal à la surface du torse. Soit \mathbf{x}_{src} la position du centre de gravité de la source. Dans un volume conducteur illimité, uniforme et isotrope de conductivité σ dans lequel se propage un courant de densité \mathbf{j}_{src} tel que $\mathbf{I}_{src} = -\nabla \mathbf{j}_{src}$ provenant d'une source biologique localisée dans un domaine Ω_{src} , le potentiel en un point \mathbf{x}_{obs} est donné par l'intégral volumique sur la source suivant [1, 14, 82]:

$$\Phi(\mathbf{x}_{obs}) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_{\Omega_{src}} \frac{I_{src}}{\|\mathbf{x}_{obs} - \mathbf{x}_{src}\|} dV(\mathbf{x}_{src}).$$

Le potentiel Φ est donc une superposition des champs monopolaires [85]. Puisque la composante normale du courant à la surface de la source est nulle ($\vec{j}_{src} \cdot \vec{n} = 0$), l'extension de cette formule de façon à prendre en compte les dimensions finies du thorax, incluant les poumons et les cavités sanguines, et l'utilisation du théorème de divergence permet de simuler l'activité électrique du cœur [14, 85].

Comme mentionné ci-haut, les signaux ECG reçoivent des contributions venant de toutes les parties du cœur grâce à l'effet de filtrage spatial du volume conducteur du torse. On note sur un ECG qu'à cause du retard occasionné par le nœud AV, l'onde P, dépolarisation des oreillettes, est bien séparée du complexe QRS, qui reflète la dépolarisation ventriculaire. Le fait d'isoler la contribution des oreillettes de celle des ventricules rend possible la différenciation des arythmies liées à chacune de ces deux grandes parties du cœur pendant le diagnostic, et par conséquent, rend l'étude de ces arythmies plus spécifique. La décomposition de l'ECG, dans les modèles numériques, en somme de signaux générés par des sources situées

en différents emplacements dans le thorax est très simple lorsque les sources bioélectriques sont exprimées comme des dipôles de courants tel qu'exprimé dans le modèle développé ci-dessus. Ainsi pour la présente étude qui est concentrée sur la FA, le volume source Ω_{src} est uniquement celui des oreillettes, la source provenant des ventricules étant prise égale à zéro.

L'avantage des modèles numériques, comme celui-ci, est la possibilité d'accès direct au potentiel transmembranaire à tout moment et à toutes les positions du myocarde. Dans les expériences cliniques, les outils invasifs tels que les électrodes d'un cathéter guidé ou d'un appareil implanté permettent d'enregistrer des électrogrammes endocardiaux. Les modèles numériques peuvent aussi générer ces électrogrammes, comme illustré à la figure **15**, qui sont semblables aux données cliniques [[52](#), [85](#)]. Les 12 dérivations standards, telles que représentées sur cette figure, sont les plus utilisées comme outils non-invasifs pour diagnostiquer les arythmies cardiaques. Plus important encore, il en résulte des signaux comparables à ceux observés cliniquement (voir figure **15**), faisant de ce modèle un complément pour les études cliniques.

1.8 Conclusion

Ce modèle a déjà fait ses preuves avec succès dans plusieurs études [[1](#), [9](#), [11](#), [14](#), [51](#), [52](#), [54](#), [55](#), [73](#), [78](#), [85](#)]. Le modèle ainsi obtenu à partir de la représentation électrophysiologique de la cellule cardiaque par Courtemanche *et al.* est devenu populaire grâce à l'accessibilité des données pour le concevoir et à la cohérence entre les résultats qui y résultent et les données expérimentales [[52](#)]. Le modèle ainsi constitué est utilisé dans la suite de cette étude pour modéliser les ablations et ensuite simuler les connexions de ces lignes afin d'analyser les effets de ceux-ci sur les caractéristiques de l'onde P de l'ECG.

Chapitre 2 :

Changes in P wave morphology after pulmonary vein isolation: Insights from computer simulations*

Mirabeau Saha,^{1,2} Vincent Jacquemet^{1,2}

¹ *Département de Physiologie Moléculaire et Intégrative, Université de Montréal*

² *Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*

2.1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia and a major cause of stroke. Pulmonary vein (PV) isolation by catheter ablation is a therapy of choice for patients with paroxysmal AF refractory to antiarrhythmic drug treatment [86]. This intervention is based on the mechanistic assumption that the triggers of paroxysmal AF originate from the PVs [87]. Despite significant success of PV isolation, AF recurrences and incomplete substrate modification-related arrhythmias (e.g. reentrant left atrial flutter or focal tachycardia) are not infrequent (up to 30% at 1-year follow-up) and could require additional catheter ablations, thus impacting quality of life of patients and cost-effectiveness of the treatment [86, 88, 89].

A long (> 140-150 ms) pre-ablation P wave duration has been proposed as a predictor of AF recurrence after PV isolation [90-92]. These results motivated further analysis of P wave morphology pre- and post-ablation, and after AF recurrence. Table I summarizes the comparison of P wave duration pre- and post-ablation in seven published clinical studies [92-98]. These studies differed by the ablation strategy, by the lead system used and by the P-wave

measurement technique, resulting in a wide range of group-averaged P-wave durations before ablation. Most of them observed a shortening of the P wave of about 10 ms after ablation. These changes in P wave duration were sometimes absent in patients who eventually had AF recurrences. Two studies reported a prolongation of the P wave following ablation [95, 96]. Their ablation strategy were however different, including additional linear ablations in the left atrium.

The modifications of P wave morphology after ablation has been hypothesized to be associated with the reduction in the mass of electrically-active tissue caused by electrical isolation of the PVs [97]. In addition, possible isolation of slow conduction zones might affect left atrium activation time. Acute surgical factors such as inflammation or vagal denervation may also play a role. Nassif *et al.* reported a reversal of the effect 6 months post-procedure, which might indicate reverse remodeling [95]. Finally, possible intake and/or discontinuation of antiarrhythmic agents may be a confounding factor.

In this paper, the purely electrophysiological effect of PV isolation on P wave indices is studied using a generic computer model of the heart and torso in order to clarify apparently conflicting clinical measurements. As compared to clinical studies, the strength of our approach is that it will enable us to compare the different ablation patterns and P wave measurement techniques in the exact same atrial geometry, with the same conduction properties and in the absence of noise and confounding factors. As a result, small changes (in the millisecond range) in the activation map and P wave morphology can be accurately identified in the model. In this computational framework, the P waves will be compared before

and after ablation, as well as after PV reconnections. The leads and features with the most significant diagnostic value for patient follow-up will be sought.

Table I: Previous clinical studies comparing P wave duration (PWD) pre- and post-ablation.

Study / procedure / outcome	Measurement	Pre-ablation PWD	Post-ablation PWD	p-value
<i>Ogawa et al.</i> [98]				
PVI, no recurrence	12-lead ECG	161 ± 7 ms	151 ± 8 ms	p < 0.0001 n = 24
PVI, AF recurrence	12-lead ECG	168 ± 10 ms	170 ± 8 ms	p = ns n = 7
<i>van Beeumen et al.</i> [97]				
PVI, no recurrence	dVCG	131 ± 14 ms	123 ± 16 ms	p = 0.003 n = 31
PVI, AF recurrence	dVCG	136 ± 15 ms	135 ± 11 ms	p = ns n = 8
<i>Okumura et al.</i> [92]				
PVI (seg. or ipsi.) no recurrence	I, aVF, V1	146 ± 13 ms	136 ± 12 ms	p < 0.01 n = 36
PVI (seg. or ipsi.), AF recurrence	I, aVF, V1	167 ± 15 ms	157 ± 15 ms	p = ns n = 15
<i>Redfearn et al.</i> [96]				
Segmental PVI	Pseudo-VCG	143 ± 3 ms	140 ± 3 ms	p = ns n = 13
Ipsilateral PVI + sometimes roof line	Pseudo-VCG	149 ± 5 ms	160 ± 6 ms	p = 0.003 n = 14
<i>Nassif et al.</i> [95]				
Thoracoscopic PVI + ganglionated plexi + left lines	I, aVF, V2	115 ± 5 ms	131 ± 4 ms	p < 0.01 n = 29
<i>Maan et al.</i> [94]				
PVI + posterior wall isolation	V1	87 ± 32 ms	73 ± 28 ms	n = 32
PVI	V1	87 ± 20 ms	70 ± 15 ms	n = 14
PVI + posterior wall isolation	aVF	93 ± 22 ms	80 ± 17 ms	n = 32
PVI	aVF	91 ± 14 ms	69 ± 12 ms	n = 14
<i>Lim et al.</i> [93]				
Posterior left atrial isolation	Mean PWD of 12-lead ECG	104 ± 11 ms	93 ± 15 ms	p < 0.001 n = 52

PWD: P-wave duration; PVI: pulmonary vein isolation; AF: atrial fibrillation; dVCG: vectorcardiogram derived from the 12-lead ECG; seg.: segmental; ipsi: ipsilateral.

2.2. Methods

2.2.1. Atrial model

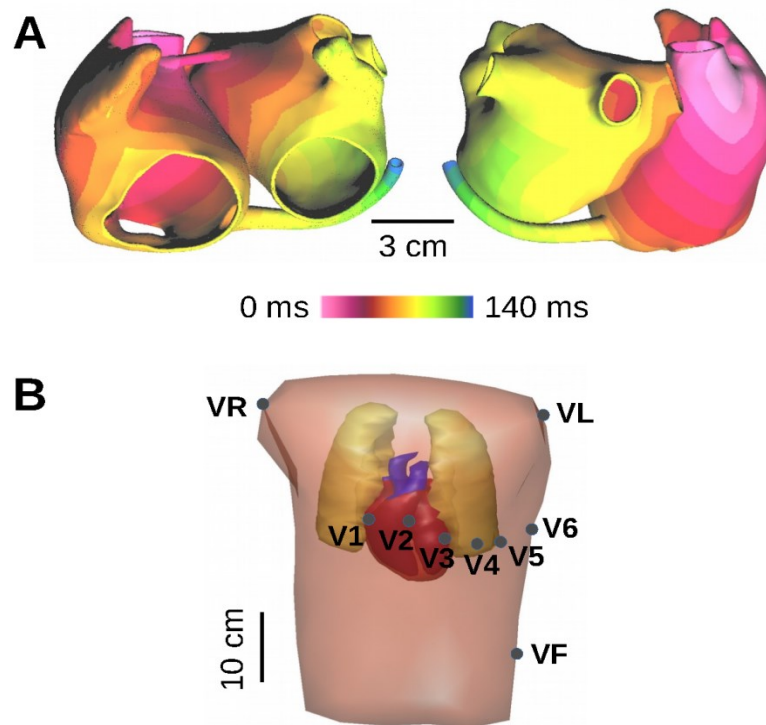


Figure 16 : (A) Geometry of the atria. Activation time at baseline is color-coded. (B) Torso model with the position of the 9 electrodes of the standard 12-lead system.

The geometry was derived from an imaging dataset of a patient with AF and included the atria, atrial and ventricular blood cavities, the lungs and the torso [14, 99]. The atrial model incorporate a rule-based fiber orientation and a simplified fast conducting system (Bachmann's bundle, crista terminalis, and pectinate muscles) [100]. A cubic mesh of the atria was constructed at a resolution of 330 μm . Propagation of the electrical impulse was computed using the mono-domain equation with a capacitance of $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ and a surface-to-

volume ratio of $\beta = 2000 \text{ cm}^{-1}$. Membrane kinetics was described by the AF-remodeled version of the Courtemanche model [73]. This modification led to triangular-shaped action potentials with an effective refractory period of about 225 ms, a relatively flat restitution and, as a result, an atrial T wave with a smaller, more realistic amplitude than the original Courtemanche model [14].

The reaction-diffusion system was solved using an operator-splitting scheme based on finite differences with a time step of 12.5 μs . The baseline tissue conductivity was set to 9 mS/cm² (longitudinal) and 3 mS/cm² (transverse) in the working myocardium. The longitudinal conductivity was increased to 12 mS/cm² in the fast conducting system. This configuration corresponds to a paroxysmal AF substrate at an early stage in the development of the disease, prior to structural remodeling, when PV isolation is most likely to be effective at preventing AF.

Normal propagation was initiated by injecting intracellular current in the region of the sino-atrial node. Before measurements were made, 10 beats were simulated at a cycle length of 600 ms in order to reach a stable state. In the control case, the propagation velocity was $80 \pm 17 \text{ cm/s}$ during sinus rhythm. The local depolarization time of each node of the mesh was determined as the first time when the membrane potential reached -60 mV (computed using linear interpolation). Activation time of the atria was defined as the time interval between the activation of the sinus node and the latest local depolarization time in the left atrium.

2.2.2. Simulation of ablation

Ablation lines were interactively positioned on the atrial model based on published ablation patterns [94, 96]. The lines were transmural and had a width of 4 mm. Within these

ablation lines, the intercellular tissue conductivity was set to zero to form perfect propagation barriers. Normal propagation post-ablation was simulated as in the control case. After 10 simulated beats in control conditions, ablation lines were abruptly applied and the subsequent beat was analyzed.

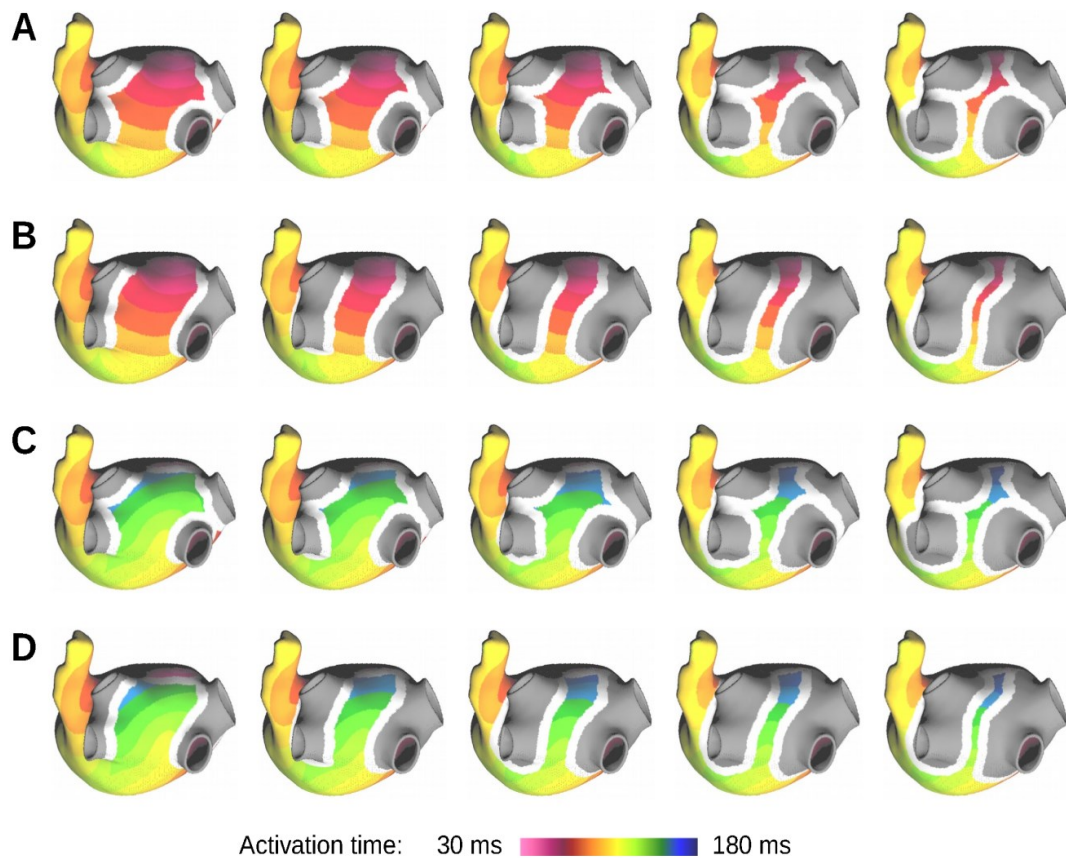


Figure 17 : Ablation patterns in the left atrium. The activation map after ablation is color-coded. The grey regions are not activated. (A) Segmental pulmonary vein (PV) isolation with 5 different distances between the ablation line and the PV sleeves. (B) Wide-area PV isolation. (C) Segmental PV isolation with roof line. (D) Wide-area PV isolation with roof line.

Two PV isolation strategies were tested: segmental isolation of the four PVs (Fig. 17A) and combined isolation of the right and left veins (wide area circumferential ipsilateral ablation; Fig. 17B). The ablation lines were placed at 5 different distances from the PV ostia (5 columns of Fig. 17) to vary the percentage of isolated left atrial area. In additional simulations, a roof line was added (Figs. 17C and D) as in Redfearn *et al.*[96]. This resulted in a total of 20 ablation patterns (Fig. 17).

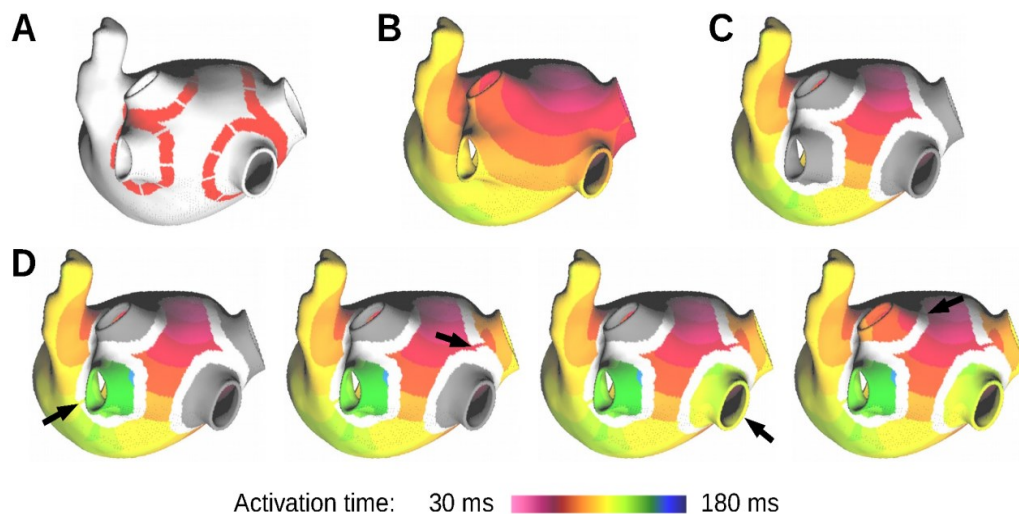


Figure 18 : (A) Possible locations of the gaps representing ablation line reconnections in an example of ablation pattern. (B) Baseline activation map. (C) Activation map after ablation with complete lines. (D) Activation maps after four consecutive reconnections. The arrows indicate the location of the gaps.

For the first set of lines with independent isolation of the PVs and no roof line (Fig. 17A), incomplete lines were simulated by introducing gaps that represent PV reconnections. Eight gap positions were considered around each PV (Fig. 18A). Those that could not enable the wave front to enter in the PV sleeve were discarded (e.g. at the location

where the superior and inferior PV circular lines merge, as in Fig. **18A**). Simulations were run with one to four reconnections randomly distributed, with at most one gap in each vein (Fig. **18D**). In total, there were 814 simulations with reconnections: 117 with one reconnection (all possibilities in the five distances from the PV ostia), 222 with two, 239 with three and 236 with four.

2.2.3. P wave computation

Volume conduction theory was applied to the torso model (Fig. **16**) to compute body surface potentials every 1 ms (atrial contribution to the ECG, and therefore P-waves) using boundary element methods and a dipole-current source approach validated previously [[14](#), [78](#), [101](#)]. The standard 12-lead ECG was derived from the body surface potentials using the Wilson central terminal as reference.

The vectorcardiogram (VCG) was computed from body surface potential maps using the Gabor-Nelson formula [[102](#)]. This notably means that electrodes in the back were used in the computations of the VCG.

A derived VCG (dVCG) was obtained from the simulated 12-lead ECG using a transfer matrix specifically designed to extract information about atrial activity [[13](#)] [[103](#)].

2.2.4. P wave analysis

In clinical studies, P wave duration is often measured manually [[104](#)] [[105](#)]. More reproducible, automatic methods have been proposed [[106-108](#)] [[106-108](#)]. Here, P wave duration was estimated using a simple automatic procedure based on two adjustable parameters: a cutoff frequency and a threshold. First, the signals were filtered using a Butterworth low-pass filter of order 1 and with a cutoff frequency varying between 0 and 500

Hz. Then, a signal $S(t)$ expressing the instantaneous power of the P wave was defined [109, 110]. For the VCG and dVCG, $S(t)$ was obtained from the time-derivative of the filtered components X, Y and Z, i.e. $S(t) = (dX/dt)^2 + (dY/dt)^2 + (dZ/dt)^2$. In the 12-lead ECG, each lead was treated separately, so $S(t) = (dE/dt)^2$ for the derivation E. Then, the signal $S(t)$ was normalized by its maximum value. The onset and the end of the P waves were defined as the first and the last sample above a dimensionless threshold varying between 0 and 0.04. P wave duration was the time interval between the onset and the end of the P wave.

P wave area was defined as the time integral of the unfiltered signal between the onset and the end of the P wave (unit: μVs). In the VCG and dVCG, the area under the magnitude signal $(X^2+Y^2+Z^2)^{1/2}$ was computed. In the ECGs, the area was computed separately in each lead.

Following the approach of Lim *et al.* [93], the duration of the positive part of the P waves was defined as the time interval between the onset of the P wave and the first crossing with the baseline, and was measured on lead V1 to V6. The area under the P wave was computed in the same time interval. These P wave measurements will be hereafter referred to as Lim's method.

In summary, for every simulation, the following variables were extracted: the P wave duration and area of the VCG and dVCG magnitude and the duration and area of the positive part of the P wave on lead V1 to V6.

2.3. Results

2.3.1. Activation maps

The activation map in control, shown in Fig. 1, has been previously compared to clinical data and other computer models [14, 99]. The activation time was 130.9 ms. Activation maps were affected by the ablation lines (Fig. 17). Activation times were slightly, but systematically longer after ablation (133.4 ± 2.4 ms; t-test $p < 0.01$; Figs. 17A-B). The two ablation approaches (segmental, Figs. 17A,C vs ipsilateral, Figs. 17B,D) did not significantly differ (paired t-test $p = 0.7$). The addition of the roof line reversed the propagation direction in the PV region (Figs. 17C-D), with major impact on activation time (178.9 ± 6.2 ms vs 133.4 ± 2.4 ms; paired t-test $p < 0.001$).

An example of successive reconnections of PVs is presented in Fig. 18. The gaps in the ablation lines re-enabled the activation of the PV sleeves, possibly increasing the total activation time, for example in the case of the left inferior PV (Fig. 18D).

In all cases without exception, PV reconnections prolonged (or did not change) activation time as compared to post-ablation. Multi-factor analysis of variance identified reconnections in the left and right inferior PVs and the size of the isolated region as having a significant effect on activation time ($p < 0.001$). The prolongation of activation time after left inferior PV reconnection (independently from any other reconnections) was 19.5 ± 13.4 ms as compared to 4.6 ± 7.9 without (t-test $p < 0.001$). The effect was less marked but still significant for the right inferior PV (16.3 ± 13.4 ms with reconnection vs 11.7 ± 14.1 ms without; t-test $p < 0.001$). The prolongation of activation time was longer when a larger area

was isolated (columns 3-5 vs columns 1-2 in Fig. 18: 20.2 ± 14.5 ms vs 7.1 ± 7.7 ms; t-test $p < 0.001$).

Activation time in a simulation with reconnections in multiple veins could be predicted from the simulations of separate reconnections at the same location in each of the veins. The activation time (e.g. after two reconnections, one in the left inferior PV and one in the right inferior PV) was approximately equal to the longest activation time among the separate reconnections in the PV (e.g. one simulation with reconnection in the left inferior PV; one simulation with in the right inferior PV). The prediction error was always < 0.35 ms among 814 simulations. As far as activation time is concerned, it is sufficient to study reconnections in each vein separately.

2.3.2. P wave measurements

These parameters were estimated by minimizing the root mean square (RMS) difference between P wave duration and activation time in all the simulations. On the VCG and dVCG, the P wave duration was that of the vector magnitude signal. On the 12-lead ECG, activation time was compared to the maximum duration of the P waves in all leads.

Figures 19A-C display the RMS errors as a function of the two parameters for the three definitions of P wave duration. Although there was no baseline wander in simulated signals, the presence of an atrial T wave required a non-zero threshold to achieve sufficient accuracy. Further increase of the threshold shortened P wave duration and decreased accuracy. The dVCG was more sensitive to the choice of threshold than the VCG. ECG signals required a higher threshold and more smoothing because taking the maximum over the leads was less robust than combining the leads into a RMS signal. The influence of filtering cutoff frequency

was relatively limited over a reasonable range. Optimal parameter sets (white stars) were identified. Lim's method was not considered here since it does not have any adjustable parameter and is not intended to represent activation time (negative deflections may also be caused by atrial depolarization).

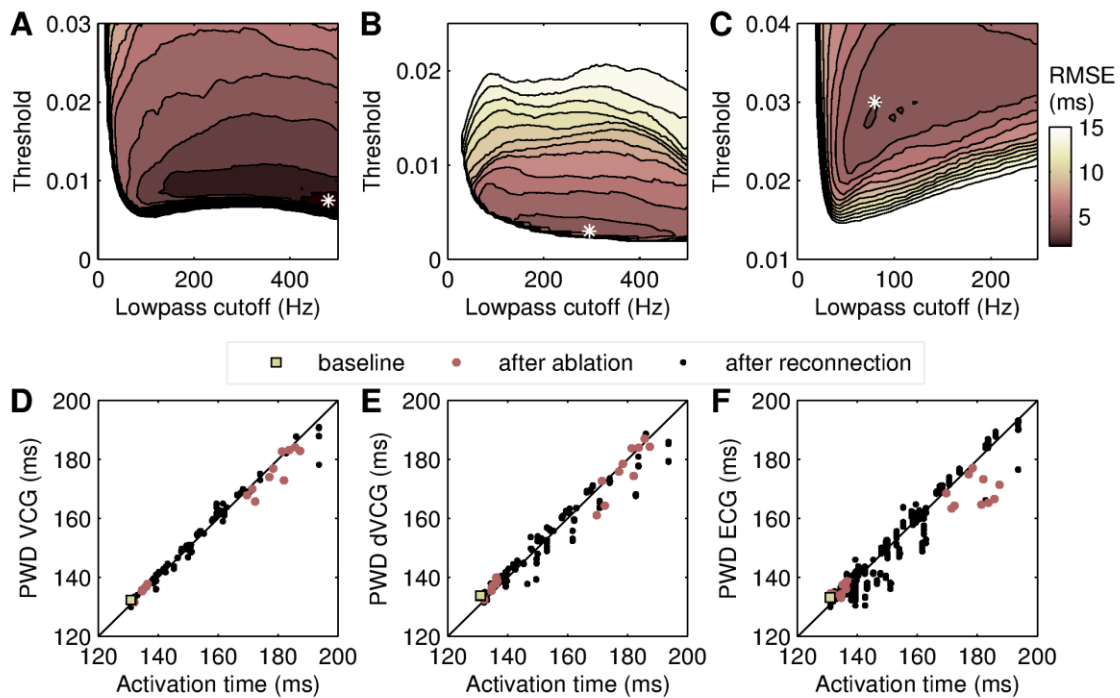


Figure 19 : *First row:* Root-mean square error (RMSE) between P wave duration (PWD) and activation time as a function of the two parameters (threshold, frequency cutoff) used to measure PWD. Optimal parameter sets are shown as a white star. PWD is measured: (A) on the VCG, (B) on the dVCG, and (C) on the ECG (maximal value over all the leads). *Second row:* Comparison between activation time and PWD measured using optimal parameters in all simulations. PWD is measured: (D) on the VCG, (E) on the dVCG, and (F) on the ECG.

Figures 19D-F illustrate the correlation between activation times and P wave durations measured using optimal parameter values. In general, P wave duration tended to underestimate activation time because of undetected below-threshold deflections associated with late atrial depolarization. The minimal RMS errors were 1.7 ms (VCG), 4.5 ms (dVCG) and 4.0 ms (ECG) and the correlation coefficients were 0.99, 0.97 and 0.97 respectively. Although the ECG gave marginally better average accuracy than the dVCG, the error in the worst case scenario was larger (19 ms vs 15 ms).

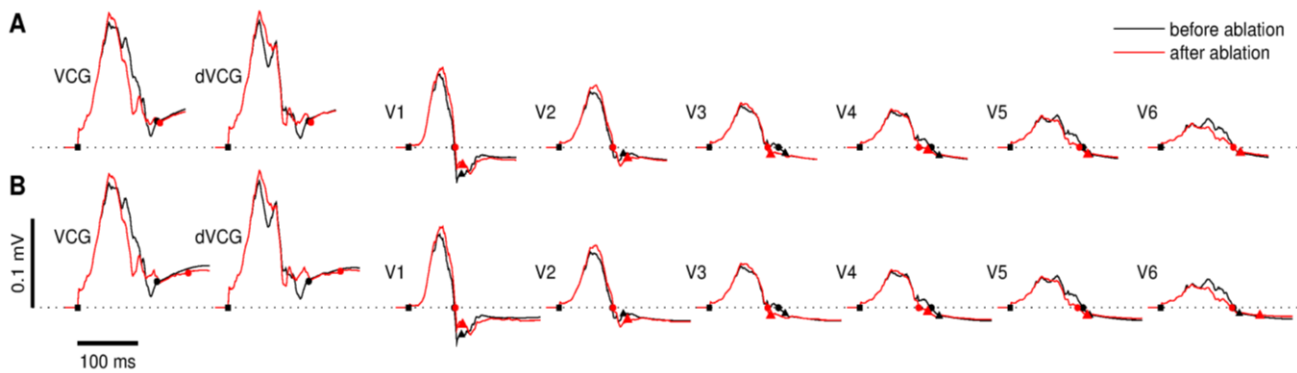


Figure 20 : *P waves before (black lines) and after ablation (red lines): (A) segmental PV isolation without roof line; (B) same pattern but with roof line. The VCG and dVCG magnitude and the precordial derivations of the ECG are shown, along with the detected onset and end of the P waves (symbols with the same color as the line). The black squares denote the onset of the P wave. On the VCG and dVCG, the circles indicate the end of the P wave detected using optimal parameters. The end of the P wave on the ECG is shown as circles (Lim's method) and as triangles (optimal parameters).*

This suggests that combining leads by calculating the RMS signal (as in pseudo-orthogonal lead systems) is more robust than taking the maximum P wave duration over all the

leads. Since none of the published clinical studies of Table I used the latter approach, only lead-dependent P wave durations measured using Lim's method will be used in the subsequent analyses.

Examples of P wave measurements in two sets of signals are provided in Fig. 20. It appears that very small deflections need to be detected to correctly identify the end of depolarization in the P wave. Stronger filtering or higher threshold may impede their identification (Fig. 19A-C).

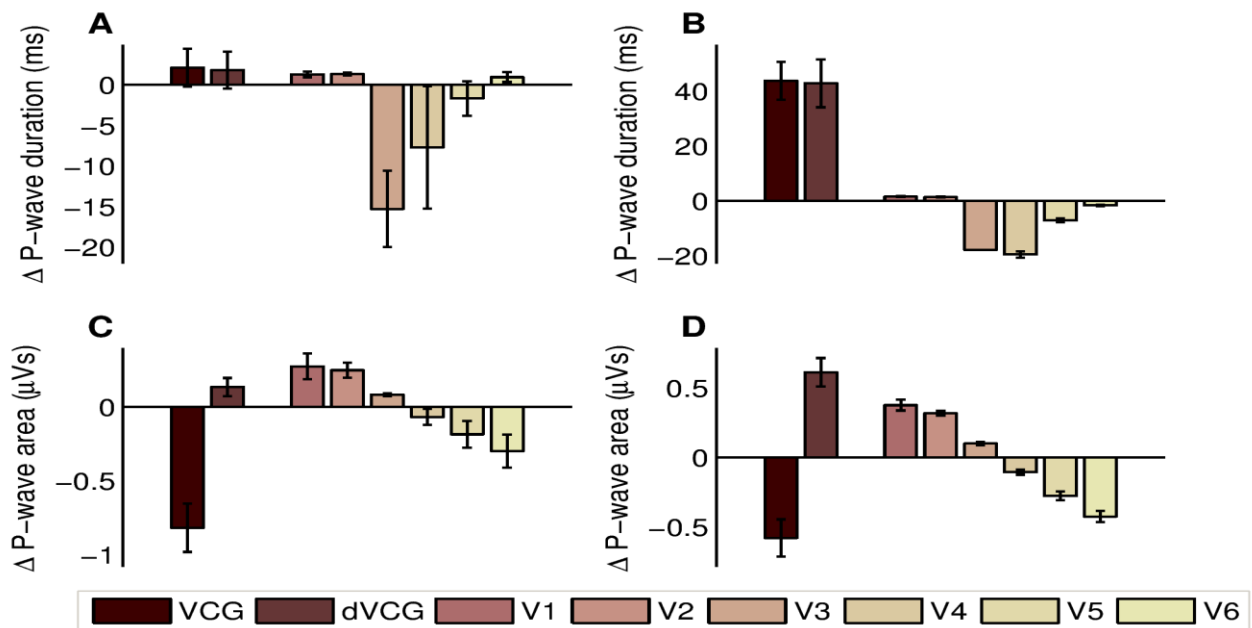


Figure 21 : Changes in P wave duration (panels A, B) and P wave area (C, D) between pre- and post-ablation. The bars (mean \pm standard deviation) represent the different P waves (VCG; dVCG; V1 to V6 using Lim's method).

2.3.3. P wave before and after ablation

For the 20 ablation patterns of Fig. 17, P wave duration and area were compared before and after ablation (Fig. 21). P wave duration was longer post-ablation in the VCG and dVCG, the effect being much larger when a roof line was added, in agreement with the corresponding changes in activation duration (Figs. 21A-B). In contrast, the measurements using Lim's method showed significant shortening of the P wave on leads V3, V4 and V5, although a slight prolongation was observed on lead V1, V2 and V6. The results were similar with and without a roof line, although P waves were considerably prolonged on the VCG in the presence of a roof line.

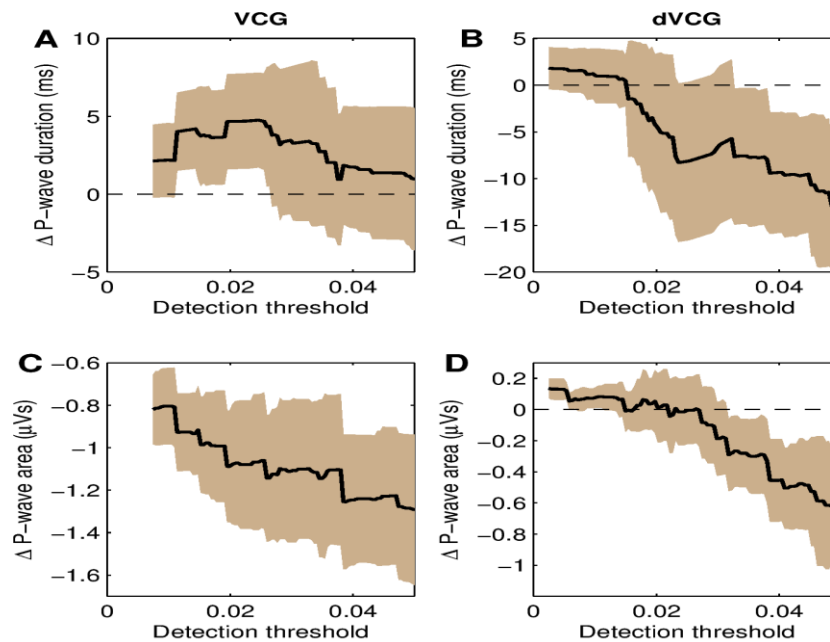


Figure 22 : Effect of the threshold on the changes pre- vs post-ablation of P wave duration (panels A, B) and area (C, D) measured on the VCG (A, C) and on the dVCG (B, D). The thick black lines represent the mean and the shaded areas the standard deviation.

After ablation, P wave area significantly decreased in the VCG, but increased in the dVCG (Figs. 21C-D). In the ECG, the polarity of the effect reversed from V1 (positive) to V6 (negative).

To investigate the discordance between the VCG and the dVCG, the threshold of P wave onset and end detection was varied in the signals corresponding to ablation patterns without roof line. Figure 22 illustrates how increasing the threshold (e.g. when the signal-to-noise ratio is lower) affects P wave duration and area. As expected from Figs. 19A-B, the dVCG is more sensitive to threshold. The changes in both P wave duration and area became negative when the threshold was elevated. Thus, at a higher threshold (> 0.03), the effects of ablation on P wave area were consistent in the VCG and dVCG.

2.3.4. P wave before and after pulmonary vein reconnections

To analyze the variations in the P wave indices resulting from PV reconnection, an 814-by-16 data matrix was constructed. Each line corresponded to a simulation of PV reconnection and each column corresponded to the difference (after PV reconnection – after ablation) of one of the 16 variables (P wave duration and area of the VCG and dVCG magnitude and the duration and area of the positive part of the P wave on lead V1 to V6). Principal component analysis was applied to that data matrix. The first two components accounted for about 90% of the variance. The main contributions to the first component came from P wave duration on the VCG and dVCG. The main contributions to the second component came from P wave duration on lead V3 and V4. These variables were precisely the ones that changed the most pre- vs post-ablation (Fig. 21).

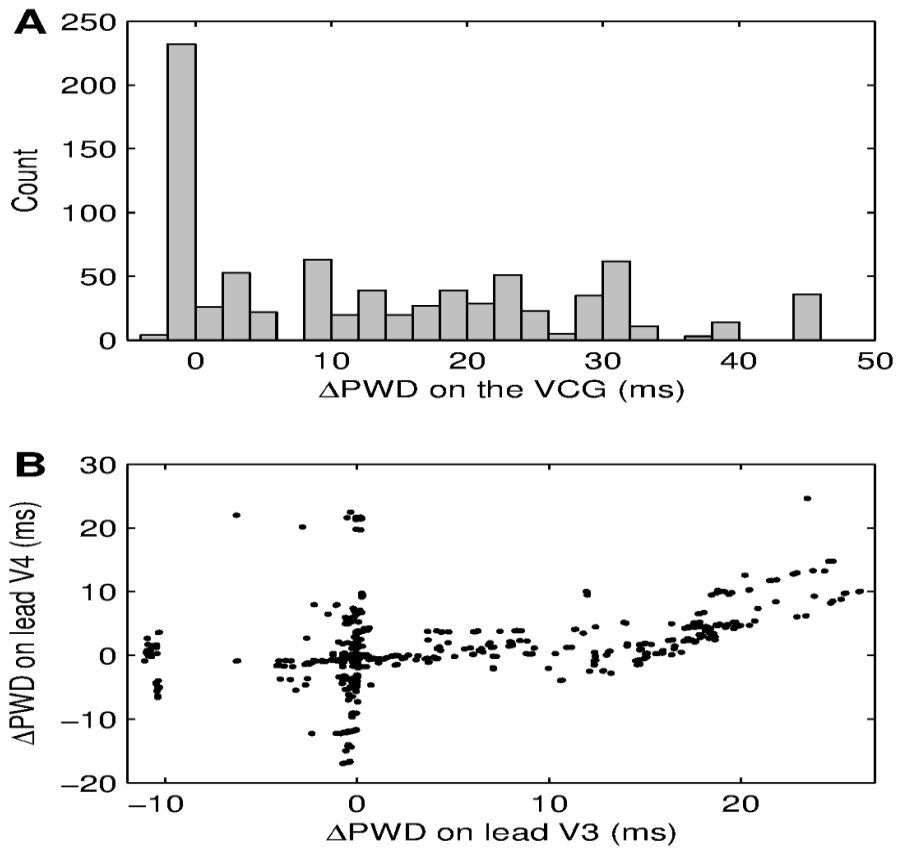


Figure 23 : Difference in P wave duration (ΔPWD) just after ablation vs after pulmonary vein reconnection. (A) Histogram of ΔPWD on the VCG. (B) ΔPWD on lead V3 and V4.

Figure 23 shows how P wave duration changed on V3, V4 and on the VCG after PV reconnection. Assuming that a difference of 5 ms could be reliably detected in a real case scenario, P wave duration changed by > 5 ms in 61% / 31% / 27% of the configurations of PV reconnections when measured on the VCG / V3 / V4. When combining the 3 variables, a change of > 5 ms in at least one of them was identified in 83% of the configurations of PV

reconnections. In particular, the changes in V3 and V4 were weakly correlated with a correlation coefficient of $\rho = 0.37$. The correlation was even lower for the pairs VCG-V3 ($\rho = 0.01$) and VCG-V4 ($\rho = -0.15$).

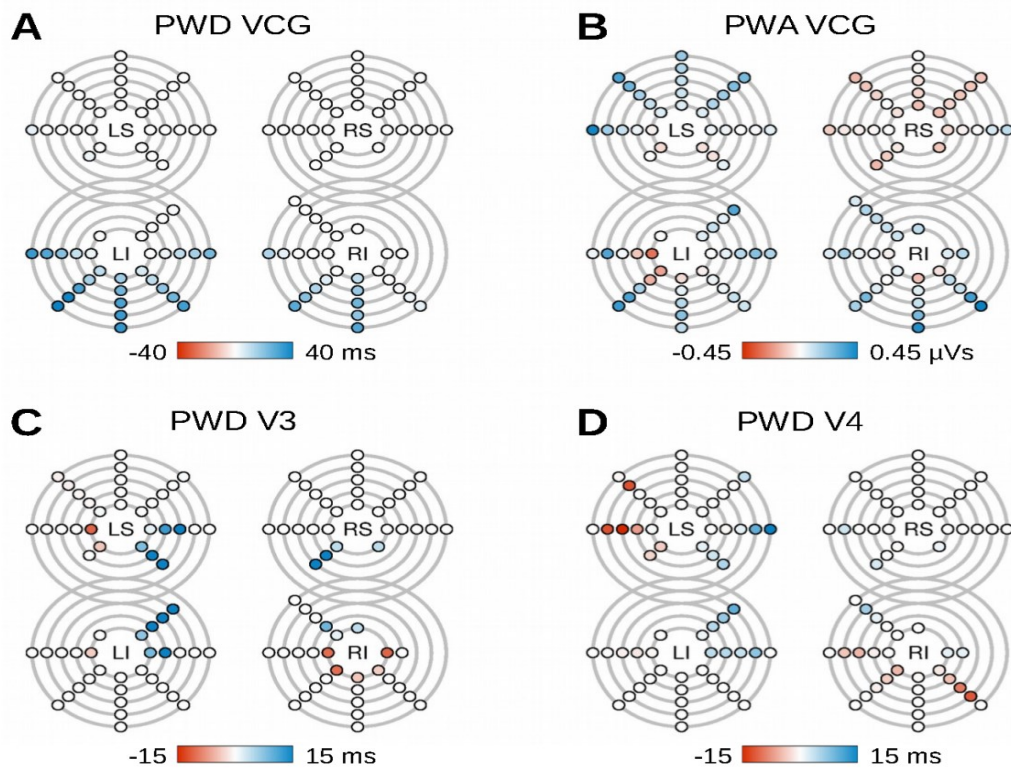


Figure 24 : Differences in P wave duration (PWD) and area (PWA) just after ablation vs after pulmonary vein (PV) reconnection as a function of the location of PV reconnection. The four veins are schematically represented (LS: left superior; RS: right superior; LI: left inferior; RI: right inferior), as well as the five ablation patterns with increasing distance to PV ostia (grey circles) corresponding to Fig. 17A. Each colored circle represents one of the 117 cases of PV reconnection at a single site. The color of the circles shows the change in (A) PWD measured on the VCG, (B) PWA on the VCG. (C) PWD on lead V3. and (D) PWD on lead V4.

To investigate the impact of the location of the gap causing PV reconnection, the changes in the variables (P wave duration and area) are displayed in Fig. 24 in the case of reconnections at a single site. The largest variation in P wave duration on the VCG was observed when reconnection occurred in the lower part of the inferior veins, where activation time is the latest (Fig. 17A). P wave area was generally increased by PV reconnection, except in the right superior PV. On lead V3 and V4, the changes in P wave duration depended on the direction of propagation within the reconnected vein. The effect was particularly clear in the left superior PV (Fig. 24C-D). This reflects the dipolar nature of the contribution of the PV to the ECG [14].

2.4. Discussion

2.4.1. Activation maps

In the simulations, activation time was prolonged by 0 to 6.5 ms after PV isolation. In contrast, Okumura *et al.* [92] observed using the CARTO electroanatomical mapping system a decrease in activation time from 160 ± 16 ms to 147 ± 19 ms ($n = 10$). Udyavar *et al.* [111] documented the breakthrough sites (earliest activation) in the left atrium. After PV isolation, they reported a shift of the breakthrough site by 5-6 mm when ablation points were close to it. In 12 out of 43 patients, the breakthrough site switched from the Bachmann's bundle to midseptum or posterior septum. Left atrial activation time did not change significantly before vs after ablation (78.2 ± 8 ms vs 78.9 ± 8 ms) when the breakthrough site remained the same. Interestingly, left atrial activation time decreased when the breakthrough site moved to the posterior septum (81.4 ± 6 ms vs 71.8 ± 3 ms) or to the midseptum (76.2 ± 1 ms vs 67 ± 2 ms) [111]. Note however that a shorter left atrial activation time does not necessarily translate into

a shorter biatrial activation time. In our model, propagation from the right to the left atrium always followed the Bachmann's bundle and we made sure that ablation lines did not affect that pathway.

The addition of a roof line prolonged considerably the activation time. This might apply to other left lines and explain in part the increased P wave duration reported by Redfearn *et al.* [96] and Nassif *et al.* [95]. Note that Redfearn did not find pre- vs post-ablation difference in P wave duration when purely segmental PV isolation (no roof line) was performed.

2.4.2. P wave morphology

The simulation results show that P wave shortening may be observed in spite of a prolongation or no change in atrial activation time. Optimal parameters were found to accurately estimate activation time from PWD on the VCG. This however required to detect small deflections that would be hidden by noise in real signals, even after signal averaging (as in Fig. 20B). An increase of the detection threshold above the noise level may significantly impact the observed changes in P wave morphology, and even possibly reverse the effect as in the dVCG (Figs. 20 and 22).

P wave measurements using Lim's method were consistent with clinical data. When comparing P waves before and after ablation, Lim *et al.*[93] found that PWD did not change in leads V1 and V2, but decreased in V3 to V6; PWA increased in lead V1 and decreased in V5 and V6. This is similar to Fig. 20. The advantage of Lim's method is that manual measurements used in clinical studies are closer to automated measurements in simulated signals because the point of zero-crossing is more reproducibly identified by human observers

than the end of the P wave. For instance, van Beeumen *et al.* [97] obtained an inter-observer correlation coefficient of only 0.67 for PWD measured on the dVCG.

Lim *et al.* [93] also found that in patients who had PV reconnection, PWD and PWA measured before a second ablation procedure both increased in leads V4 and V5 (PWA also in lead V3). This was interpreted as a reversal of the effect. In our simulations, PV reconnections were introduced as a gap in the ablation lines. The effect on the P wave depended on the location of the gap (Fig. 24). PWA tended to increase (Fig. 24B), but PWD sometimes decreased in lead V4. These simulations represent the earliest stage in PV reconnection characterized by a few gaps. Patients undergoing a second procedure are likely to have more extensive PV reconnection.

The simulation results identified V3 and V4 as candidate leads to track the changes caused by PV isolation and reconnection. The amplitude of the expected changes on V3 and V4, ranging from 0 to 20 ms, are consistent with Lim's measurements and are sufficiently large to potentially assist clinical diagnosis (Fig. 23B). Preliminary work indicated that an electrode in the back would facilitate the detection of the changes in P wave morphology since the electrode would be closer to the PV region [14]. The use of an electrode in the back would be consistent with optimal lead systems designed to study atrial activity [112, 113].

2.4.3. Limitations

The simulations were performed using a single generic model of the atria and torso. This enabled us to study the effect of ablation patterns on the P wave in the absence of any confounding effect. As a result, small variations in P wave morphology can be reliably identified, as if the same patient could be ablated several times using different approaches. In

contrast, clinical studies involve inter-patient variability in atrial tissue geometry and conduction properties, as well as in torso volume conductor. This was ignored in our model in order to focus on the role of the ablation pattern.

Factors such as inflammation, autonomic influence, drugs were not included in the model. Our results showed that observed changes in P wave morphology may be explained by the activation pattern alone. This does not rule out an involvement of surgical factors or reverse remodeling, notably to explain the recovery (acute P wave prolongation, then shortening at 6 month post-procedure) reported by Nassif *et al.* [95].

The model was not intended to reproduce the substrate of permanent AF. Propagation wave fronts were smooth (Fig. 17). There was no structural remodeling and fibrotic obstacles. In the presence of a slow conduction zone, the position of the ablation lines with respect to that zone (e.g. inside vs outside isolated area) may have a significant impact on the activation map, and therefore on the P wave.

The anatomy and structure of the PV sleeves is complex [114-116]. Determination of myocardial wall thickness near the PV or the length of the electrically active part of the PV sleeve is difficult. There is therefore an uncertainty about the mass of electrically active tissue in the PV. Despite a considerable simplification of atrial anatomy, the absolute values and the changes in PWD and area computed in the model were within physiological range. Further studies are needed to determine the sensitivity of the P wave to PV sleeve properties.

2.5. Conclusion

This study illustrates how computer modeling provides a complementary approach to help elucidate the genesis and the shortening of the P wave. P wave shortening and changes in

PWA were observed following PV isolation, despite a slight prolongation of the total activation time. We used a computer model to test the hypothesis that these changes could be explained by the modification of the activation map caused by the ablation lines. The results showed the importance of the choice of P wave measurement technique and suggested that monitoring the P wave in leads V3 and V4 of the ECG may be used in the follow up of AF patients after PV isolation.

Chapitre 3 : Discussion et perspectives

Dans les chapitres précédents, les notions de base, le modèle des oreillettes et les résultats dans notre article ayant été présentés, voici d'autres résultats ainsi qu'un certain nombre d'autres pistes qui pourraient être explorées à partir des données obtenues de cette étude.

3.1 Positions optimales des électrodes pour détecter des différences avant et après ablation

3.1.1 Analyse de la norme de l'onde P

Comme le modèle permet la mesure de l'onde P partout sur la surface du torse, environ 1150 positions d'électrodes ont été simulées. Pour chacune de ces électrodes, la norme de la différence entre l'onde P avant et après ablation a été évaluée. Comme présentée à la figure 25, une analyse de ces différences relatives en fonction des positions des électrodes montre une grande différence entre les ondes P post et préopératoires pour les électrodes placées dans la partie supérieure avant de l'épaule gauche. La position optimale est celle de l'électrode située à l'arrière supérieur de cette épaule. Le diagramme en barres placé en-dessous exprime l'inhomogénéité des données issues des électrodes standards d'une part, et d'autre part la prédominance très remarquable de la donnée issue de la position optimale à l'arrière de l'épaule gauche. Cette différence peut s'expliquer par le fait que cette région de la surface du thorax qui est la plus proche des oreillettes.

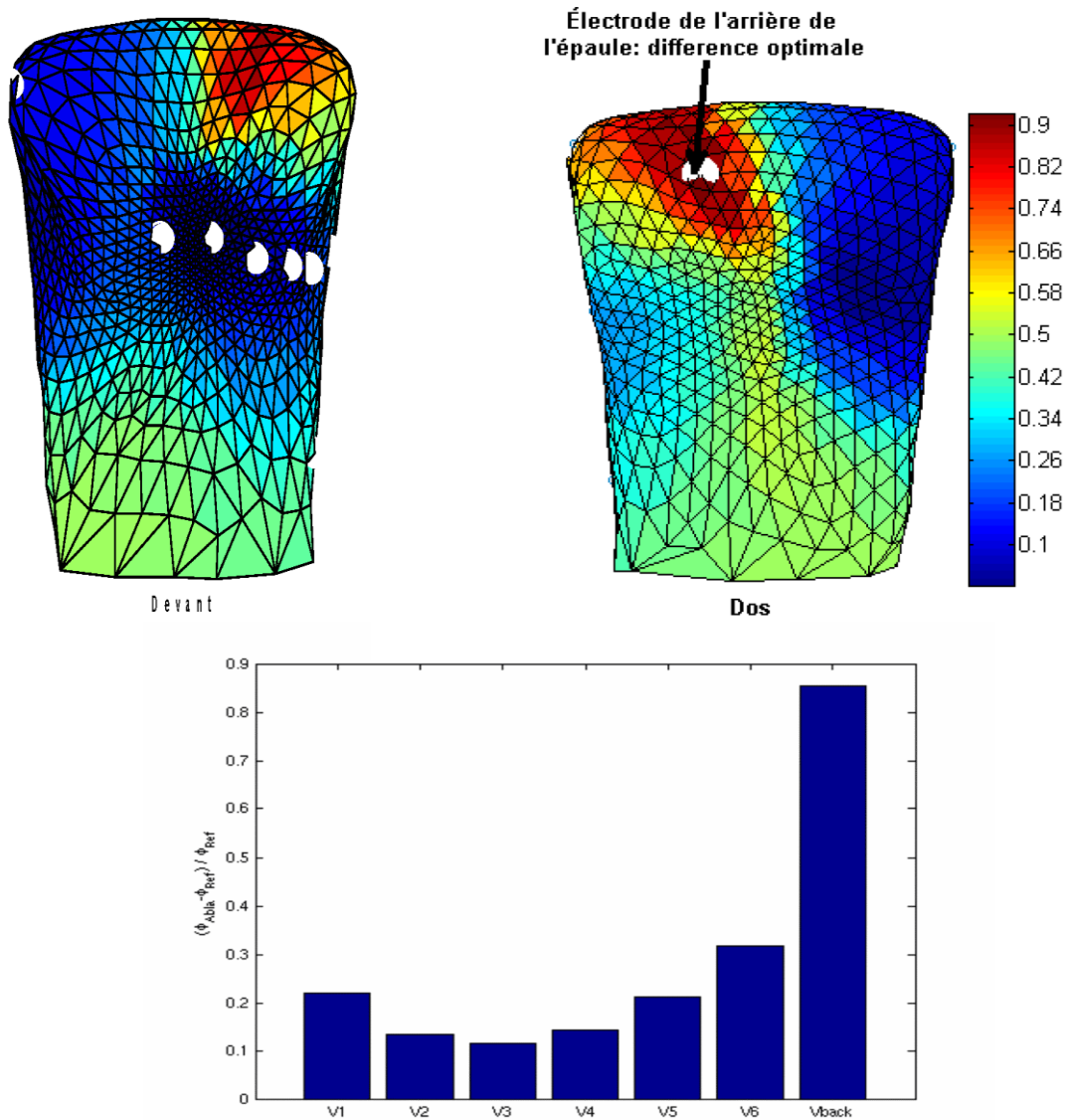


Figure 25 : En haut : position optimale des électrodes obtenue par analyse des différences relatives entre les ondes P avant et après ablation sur toute la surface du torse. Les points en blanc sur la vue de devant indiquent les positions des électrodes des dérivation précordiales sur lesquelles les données pour le diagramme en barres (en bas de la figure) ont été prises et complétées par la donnée de l'électrode de la position optimale telle que présentée sur la vue postérieure.

3.1.2 Analyse de l'aire sous l'onde P

Un des paramètres de l'onde P, l'aire qui se trouve entre cette dernière et l'axe du temps, est fréquemment utilisé pour illustrer les différences entre post- et pré-ablation [93, 95, 97, 104, 117]. Plus précisément, c'est le changement dans la deuxième partie de cette aire qui serait à considérer (van Beumen *et al* [97]). En effet, pendant leur étude clinique portant sur l'isolation des veines pulmonaires par ablation circonférentielle, menée sur 39 patients d'âges et de sexes variés et souffrants initialement de la FA, ces auteurs ont remarqué qu'en sectionnant l'aire sous l'onde P moyen en deux parties comme à la figure 26, la première partie (PWA_I) restait inchangée avant et après ablation pour un patient donné, tandis que la deuxième partie (PWA_II) diminuait remarquablement après ablation, comparativement à avant l'ablation. L'intersection des deux parties est l'instant correspondant au maximum de l'onde P avant l'opération.

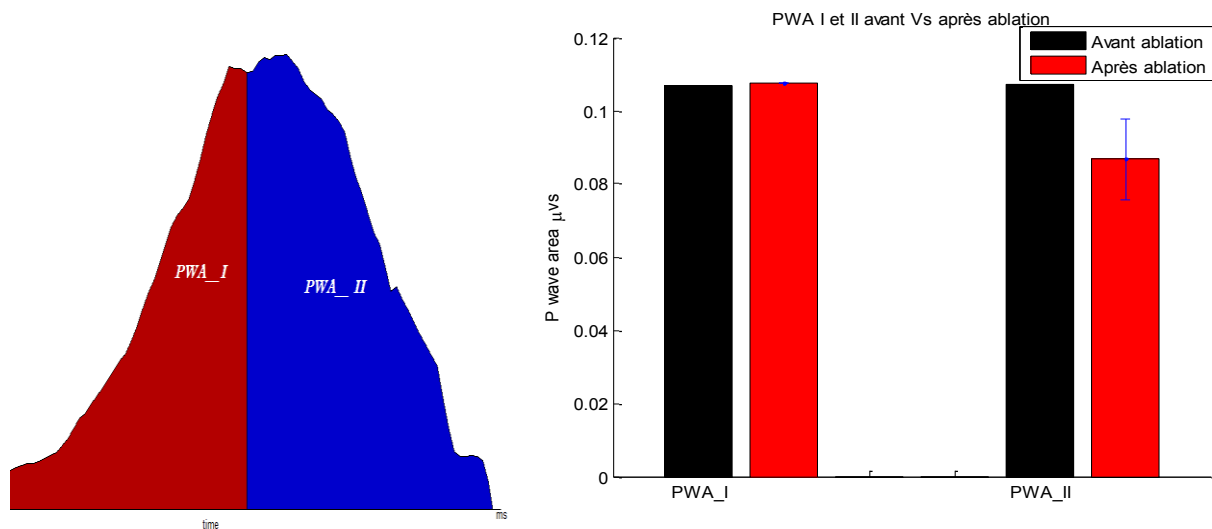


Figure 26 : Aire sous l'onde P (moyenne des ondes P des 9 électrodes standards) : Elle peut être sectionnée en deux parties. La première partie PWA_I est invariante après ablation par rapport à avant l'ablation tandis que la deuxième partie PWA_II varie.

Dans la présente étude, l'analyse de la variation de la différence avant et après ablation de la deuxième partie de l'aire sous l'onde P PWA_{II} a été faite pour toutes les électrodes du thorax. Comme pour l'analyse de la norme de l'onde P avant et après ablation faite dans la section précédente, les variations de la différence entre PWA_{II} préopératoire et postopératoire selon la position des électrodes sur le thorax sont présentées à la figure 27. On y note que la moyenne des PWA_{II} pour les dérivations standards est bien négative (diminution de PWA_{II}) conformément à la logique de van Beeumen *et al* [97]. Parmi les éléments les plus frappants sur cette figure, on observe non pas seulement des zones de diminution de PWA_{II}, mais aussi des zones d'augmentation de cette grandeur après ablation par rapport à avant l'ablation. Ainsi, peut-on noter qu'il y a deux régions bien distinctes et très intéressantes sur le thorax : l'une indiquant un écart négatif maximal situé à l'avant sur le pectoral droit, signifiant la position où l'on peut détecter la plus grande diminution de PWA_{II} après ablation par rapport à avant l'ablation. L'autre, située au dos, un peu à gauche entre les deux omoplates et indiquant un écart positif optimal, signifiant la position des électrodes où l'on peut détecter la plus grande augmentation de PWA_{II} après ablation par rapport à avant l'ablation.

Difference on area part II

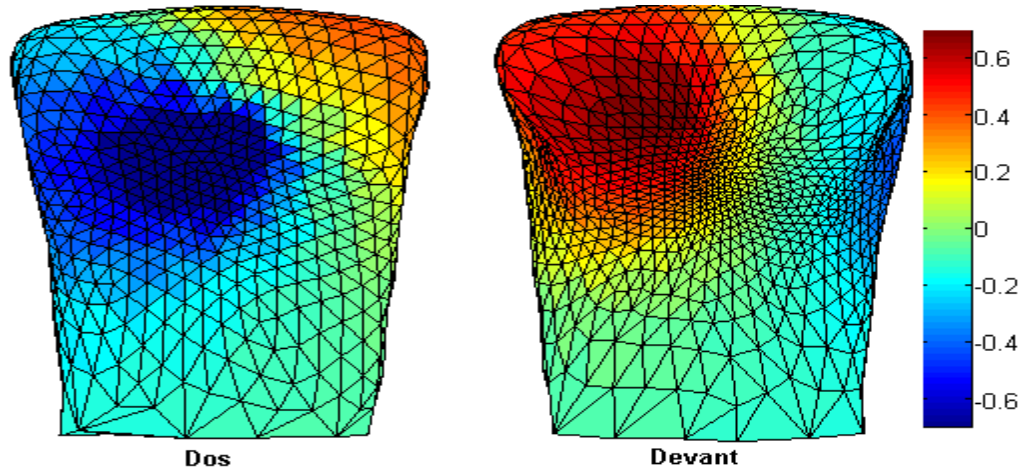


Figure 27 : Variation de la différence entre les PWA_II avant et après ablation sur toute la surface du torse.

3.2 Influence de la distance d'ablation sur la norme et la morphologie de l'onde P

L'analyse de la norme de la différence (section 3.1.1) a permis de conclure que pour mieux différencier l'onde avant et après ablation des veines pulmonaires la position optimale des électrodes est sur le dos dans la partie supérieure de l'épaule gauche. Sur cette position optimale des électrodes, la norme des différences de l'onde P avant et après ablation a été calculée pour 6 distances d'ablation variant de ~5 mm à ~20 mm. Comme on peut le remarquer sur la figure 28, cette norme croît avec l'augmentation de la distance d'ablation. Par la même occasion, on remarque à la gauche de cette figure que la différence de morphologie entre les ondes P dans les deux situations devient de plus en plus marquée au fur et à mesure que la distance d'ablation augmente. Ces remarques suggèrent donc qu'il faudrait isoler une

surface raisonnable des oreillettes pendant la procédure d'ablation tout en évitant de réduire l'efficacité contractile de celles-ci.

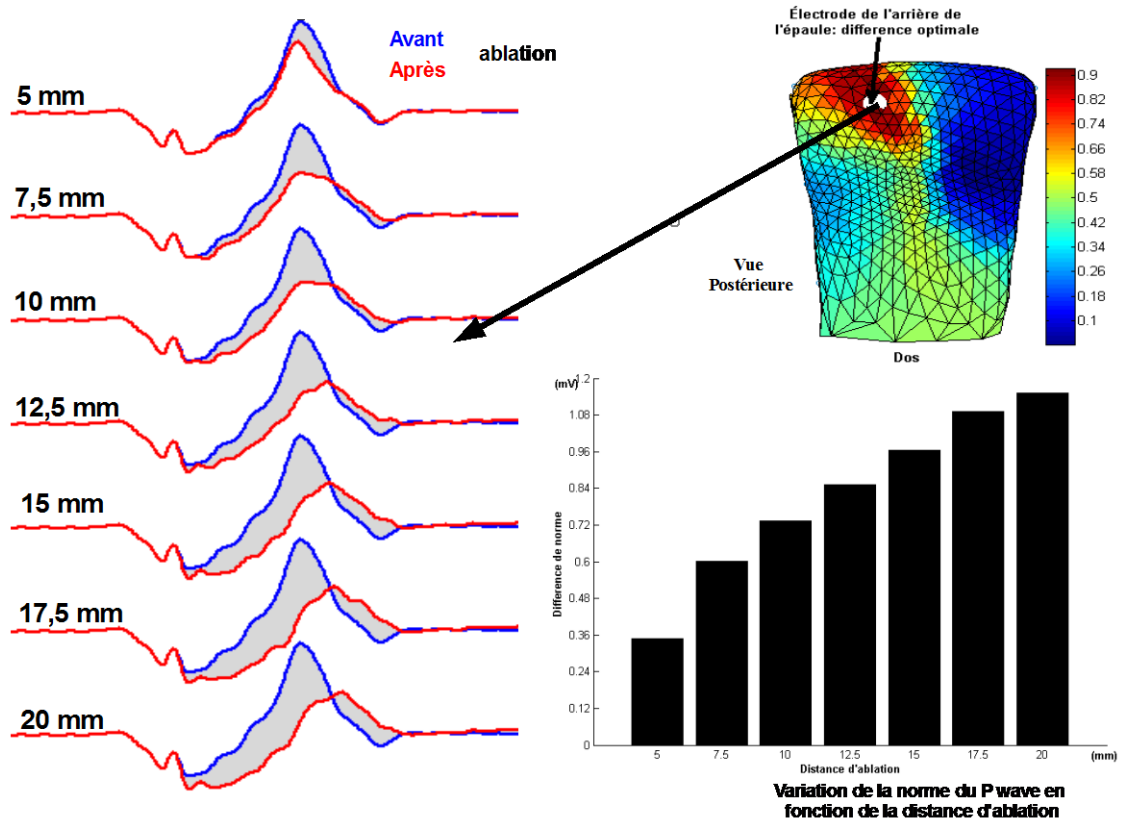


Figure 28 : Effets de la distance d'ablation sur la norme de l'onde P. Les mesures ont été prises sur l'électrode placée à la position optimale au dos.

3.3 Qualités et faiblesses du modèle

Bien que cette étude, comme toute étude *in silico* faite au moyen de modèles numériques ou de calculs complexes informatisés, soit rapide et permette une très grande malléabilité des conditions et des paramètres, et un accès total aux variables dynamiques, sa pertinence clinique doit être validée. Les études *in vivo* et *in silico* sont complémentaires, chacune ayant ses avantages et ses défauts, et conduisent à une avancée plus rapide de la

science. En effet, dans la présente étude il y a un grand nombre d'électrodes (environ 1150 électrodes par simulation), et la mesure des aires et des durées de l'onde P se fait automatiquement. C'est ce nombre élevé d'électrodes qui a permis de détecter de nouvelles positions optimales des électrodes. Dans un contexte clinique, la récolte des données peut être influencée par plusieurs facteurs, allant de l'état et du comportement du sujet aux facteurs environnementaux en passant par le bruit et les imprécisions des techniques d'acquisition. Néanmoins les mesures *in vivo* sont prises sur la structure humaine réelle, avec des valeurs quantitatives (tailles et épaisseurs des organes, du thorax,...) et des approximations (géométrie, hétérogénéité,...) comparativement aux valeurs approximées pour les études *in silico*. Le fait qu'*in vivo* les mesures des grandeurs aient été réalisées à la main dans les études cliniques citées, limite leur précision et leur reproductibilité. Toutefois, les études *in silico* permettent non seulement de mieux planifier celles *in vitro* et *in vivo*, mais aussi de réduire les coûts et les risques qui y sont liés.

3.4 Perspectives

En plus des paramètres utilisés dans la présente étude pour caractériser les variations de l'onde P, certaines autres propriétés de cette onde ont déjà été utilisées dans plusieurs études et ont montré leur efficacité dans l'étude de la FA. Il s'agit entre autres de son amplitude, de sa dispersion et de la boucle du VCG qui en dérive. Ces paramètres pourront aussi être étudiés à partir des données de la présente étude afin d'apporter plus de bien-fondé au modèle utilisé. En effet, l'analyse de l'amplitude de l'onde P a souvent mené à des conclusions contradictoires d'une étude à l'autre [95, 98, 104, 118, 119]. La dispersion de l'onde P reflète la disparité dans la conduction auriculaire. Elle se mesure directement sur l'ECG et il a été montré qu'elle augmente chez les patients souffrant de la FA [95, 98, 104,

[120](#)]. Le VCG, qui est une représentation graphique de la grandeur et la direction des courants électriques issus de l'activité électrique du cœur, a déjà été intensément utilisé dans l'étude [[97](#), [119](#), [121](#)]. Il a même été démontré que le VCG est mieux adapté à certaines situations particulières telles que l'évaluation des zones électriquement inactives, de la conduction désordonnée, de la pré-excitation de certaines zones,... [[121](#)]. Il a d'ailleurs été utilisé dans le chapitre précédant pour l'analyse de la durée et de l'aire à partir de l'onde P. Mais un certain nombre de pistes restent à être explorées pour le VCG. Par exemple l'analyse des propriétés de chacune des composantes de ce vecteur tridimensionnel pourra être effectuée à la suite de la présente étude afin de voir comment celles-ci pourraient influencer le suivi des patients de la FA.

Dans ce travail, les meilleures positions d'électrodes ne sont pas nécessairement les positions standards et dépendent du paramètre à analyser. Et pourtant, dans les études cliniques antérieures, les grandeurs telles que la durée et l'aire sous l'onde P sont généralement évaluées sur le signal moyen (SA-ECG) obtenu des 12 électrodes standards [[96-98](#), [117](#), [122](#), [123](#)]. Compte tenu des nouvelles positions optimales obtenues ci-haut, la quantité et les positions des électrodes pourraient être réévaluées afin d'améliorer les résultats de suivi des patients souffrant de la FA, dépendamment du paramètre de ce suivi.

Une étude clinique relative à la présente étude *in silico* est en cours de préparation pour la validation des résultats ainsi obtenus. Il s'agira plus précisément de vérifier *in vivo* l'efficacité des conclusions tirées ci-haut concernant la durée, la norme et l'aire sous l'onde P, le VCG et les positions optimales des électrodes. Il est pratiquement impossible de placer 1150 électrodes sur le torse d'un patient comme dans cette étude *in silico*. Un système à 16 dérivations sera utilisé et les électrodes seront placées en fonction des suggestions du modèle.

On peut donc noter que bien que ne faisant pas partie de la publication, les résultats préliminaires de ce chapitre ne sont pas moins intéressants. Le changement de morphologie et de norme en fonction des distances d'ablation ainsi que les positions optimales proposées peuvent être déterminantes du point de vue clinique. Tel que mentionné ci-dessus, d'autres pistes sont encore explorables et une étude clinique est à venir.

Conclusion

Le but de ce travail était d'identifier les différences entre l'onde P avant l'ablation par cathéter et les caractéristiques de cette onde après l'opération et après reconnexion des lignes d'ablation. Pour ce faire, un modèle mathématique des oreillettes et du torse a été utilisé pour simuler l'onde P dans trois situations. Il en ressort que les différences observées sur l'onde P dépendent de la distance à laquelle les veines ont été ablatées, de la position des électrodes sur le torse et du paramètre de l'onde P considéré. La veine inférieure gauche se trouve être la plus sensible aux modifications de la conduction, permettant ainsi de bien différencier les trois situations. L'apport de cette étude s'avère important pour le suivi des patients de la FA et pour la pratique de l'ablation par cathéter qui est plus économique à long terme comparé au traitement médicamenteux contre cette maladie. Les nouvelles idées sont déjà ciblées pour la continuité de l'analyse des données de ce travail et il est prévu une étude clinique pour valider les résultats obtenus.

Bibliographie

- [1] V. Jacquemet, L. Kappenberger, and C. S. Henriquez, "Modeling Atrial Arrhythmias: Impact on Clinical Diagnosis and Therapies," *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 1, pp. 94-114, 2008.
- [2] S. M. Prasad, H. S. Maniar, C. J. Camillo, R. B. Schuessler, J. P. Boineau, T. M. Sundt III, J. L. Cox and R. J. Damiano Jr, "The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 126, pp. 1822-1827, 2003.
- [3] J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino-Jr., C. M. Stone, B. C. Chang, M. E. Cain, P. B. Corr and J. P. Boineau, "The surgical treatment of atrial fibrillation, III: Development of a definitive surgical procedure," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 101, pp. 569-583, 1999.
- [4] E. K. Lee, E. K. Y. Chan, and B. S. Minhas, "Quadratic Model Predicts Lesion Outcome for the CARDIMA Cardiac Electrophysiology Radiofrequency Ablation System," in *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, Shanghai, China, 2005, pp. 3921-3926.
- [5] L.-M. Rodriguez, J. C. Geller, H.-F. Tse, C. Timmermans, S. Reek, K. -F. Lee, G. M. Ayers, C. -P. Lau, H. U. Klein and H. J. G. M. Crijns, "Acute Results of Transvenous Cryoablation of Supraventricular Tachycardia (Atrial Fibrillation, Atrial Flutter, Wolff-Parkinson-White Syndrome, Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia)," *J. Card. Electrophys.*, vol. 13, pp. 1082-1089, 2002.
- [6] S. Nath and D. E. Haines, "Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 37, pp. 185-204, 1995.
- [7] L. J. Rantner, F. Vadakkumpadan, P. J. Spevak, J. E. Crosson, and N. A. Trayanova, "Placement of implantable cardioverter-defibrillators in paediatric and congenital heart defect patients: a pipeline for model generation and simulation prediction of optimal configurations," *The Journal of physiology*, vol. 591, pp. 4321-4334, 2013.
- [8] E. M. Cherry, F. Xie, Z. Feliciano, and A. Garfinkel, "Computer modeling of atrial fibrillation," *Cardiac Electrophysiology Review*, vol. 5, pp. 271-276, 2001.

- [9] L. Dang, N. Virag, Z. Ihara, V. Jacquemet, J. M. Vesin, J. Schlaepfer, P. Ruchat and L. Kappenberger, "Evaluation of Ablation Patterns Using a Biophysical Model of Atrial Fibrillation. ," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 33, pp. 465-474, 2005.
- [10] M. Reumann, J. Bohnert, G. Seemann, B. Osswald, and O. Dossel, "Preventive ablation strategies in a biophysical model of atrial fibrillation based on realistic anatomical data," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 55, pp. 399-406, Feb 2008.
- [11] V. Jacquemet, A. Van Oosterom, J.-M. Vesin, and L. Kappenberger, "Analysis of electrocardiograms during atrial fibrillation," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 25, pp. 79-88, 2006.
- [12] V. Jacquemet, "An Eikonal Approach for the Initiation of Reentrant Cardiac Propagation in Reaction-Diffusion Models," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, pp. 2090-2098, 2010.
- [13] A. van Oosterom, Z. Ihara, V. Jacquemet, and R. Hoekema, "Vectorcardiographic lead systems for the characterization of atrial fibrillation," *Journal of Electrocardiology*, vol. 40, pp. 343.e1-343.e11, 2007.
- [14] V. Jacquemet, "Modeling left and right atrial contributions to the ECG: A dipole-current source approach," *Computers in Biology and Medicine*, pp. 192–199, 2015.
- [15] V. Jacquemet, B. Dube, P. van Dam, A. R. LeBlanc, R. Nadeau, M. Sturmer, T. Kus and A. Vinet, "Modulation of ECG atrial flutter wave amplitude by heart motion: A model-based and a bedside estimate," in *Computing in Cardiology*, pp. 121-124, 2010.
- [16] J. Rostand, "La Formation de l'être. Histoire des idées sur la génération," ed: Hachette, 1930, pp. 52 et 56-57.
- [17] A. M. A. R. Constantine. (2015, july 2015). *Système Cardiovasculaire*. Available: <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/anatomie-physiologie/systeme-cardiovasculaire.html>
- [18] P. Perez. (July 2015). *Coeur2: Logiciel traitant de la fonction cardiaque chez l'homme*. Available: <http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/perez/coeur/coeurpp.htm>
- [19] E. P. Widmaier, H. Raff, and K. T. Strang, *Vander's human physiology: The mechanisms of body function*, 11th ed. 1221 Avenue of the Americas, New York, NY 10020: Michelle Watnick, 2008.

- [20] E. P. Widmaier, *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme : Vander, Sherman, Luciano*, 5e ed. Montréal et Paris: Montréal : Chenelière éducation. Paris : Maloine, 2009.
- [21] J. E. Skandalakis, G. L. Colborn, and T. A. Weidman, "Pericardium, Heart, and Great Vessels in the Thorax," in *Skandalakis' surgical anatomy*, ed Athens, Greece, 2004.
- [22] Z. Aftab and A. Wladis, "Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryology and Anatomic Basis of Modern Surgery," *Sultan Qaboos University Medical Journal*, vol. 8, pp. 97-98, 2008.
- [23] J. Lejeune, M. Gautier, J. Lafourcade, R. Berger, and R. Turpin, "Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Cinquième cas de syndrome du cri du chat," *Ann. Genet.*, vol. 7, pp. 7-10, 1964.
- [24] J. Cruveilhier, *Traité d'anatomie descriptive* vol. 3: P. Asselin, 1867.
- [25] E. -P. D'Alche, *Comprendre la physiologie cardiovasculaire*, 3é ed., 2008.
- [26] A. Perez-Martin, S. Faure, I. Schuster-Beck, C. Martinez, L. Goret, M. Dautzat and G. Leftheriotis, *Physiologie Cardiovasculaire*, 2012.
- [27] Austin community college. (2015). *Cardiovascular System (Heart)*. Available: <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Cardiac.html>
- [28] R. M. Berne, M. N. Levy, B. M. Koeppen, and B. A. Stanton, *Physiology*, 5th ed. St Louis & Baltimore: Mosby-Elsevier, 2003.
- [29] F. Covili and L. Jacob. (2001, july 27, 2015). *Hypercalcémie aiguë (2001 ed.)*. Available: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca01/html/ca01_35/01_35.htm
- [30] R. F. Bosch, X. Zeng, J. B. Grammer, K. Popovic, C. Mewis and V. Kühlkamp, "Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation," *Cardiovascular research*, vol. 44, pp. 121-131, 1999.
- [31] P. Pagé, T. Kus, R. Nadeau, A. Armour, R. Cardinal, L. Glass, R. Leblanc, P. Savard, M. Potse, A. Vinet, R. Gardo, P. Daleau, G. Tremblay, B. Dubé, M. Vermeulen, P. Comtois, L. P. Richer, F. Xiong and S. Dubeau, "Groupe de recherche en électrophysiologie cardiaque," Institut de Génie biomédical, Faculté de médecine de l'université de Montréal, École Polytechnique, Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Eds. Montréal.

- [32] D. LaPierre and S. Vriesema. (2012). *Electrocardiogram (ECG) Placement*. Available: http://www.sharinginhealth.ca/imaging/ECG_placement.html
- [33] R. E. Klabunde. (2013). *Cardiovascular Physiology Concepts*. Available: <http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A013.htm>
- [34] F. Delahaye, J. Artigou, J. Daubert, and M. Huques, *Cardiologie*, 3e ed. Paris: Elsevier Masson, 2008.
- [35] D. Michel, *Manuel de physiologie cardio-vasculaire intégrée*: publication Broché 2002.
- [36] MediResource. (2015). *Canoe santé: Arythmie*. Available: http://sante.canoe.ca/condition_info_details.asp?channel_id=0&relation_id=0&disease_id=10&page_no=1#Facts
- [37] B. H. Center. (2015). *Brussels Heart Center*. Available: <http://www.brusselsheartcenter.be/fr/chirurgie-cardiaque/interventions/chirurgie-de-la-fibrillation-auriculaire.html>
- [38] A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby, D. E. Singer, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study," *Journal: Jama*, vol. 285, pp. 2370-2375, 2001.
- [39] P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study," *Stroke*, vol. 22, pp. 983-988, 1991.
- [40] H. Calkins, K. H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A. J. Camm, S. -A. Chen, H. J. Crijns, R. J. Damiano, D. W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M. D. Ezekowitz, D. E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y. H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B. D. Lindsay, M. Mansour, F. E. Marchlinski, P. M. McCarthy, J. L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D. L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J. N. Ruskin, R. J. Shemin, H. M. Tsao and D. Wilber, Heart Rhythm Society Task Force on Catheter Surgical Ablation of Atrial Fibrillation, "2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection,

- Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design," *Europace*, vol. 14, pp. 528-606, 2012.
- [41] G. Y. Lip and H. -F. Tse, "Management of atrial fibrillation," *The Lancet*, vol. 370, pp. 604-618, 2007.
- [42] D. E. Krummen, J. D. Bayer, J. Ho, G. Ho, M. R. Smetak, P. Clopton, N. A. Trayanova and S. M. Narayan, "Mechanisms of Human Atrial Fibrillation Initiation Clinical and Computational Studies of Repolarization Restitution and Activation Latency," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 5, pp. 1149-1159, 2012.
- [43] J. Kneller, J. Kalifa, R. Zou, A. V. Zaitsev, M. Warren, O. Berenfeld, E. J. Vigmond, L. J. Leon, S. Nattel and J. Jalife, "Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model," *Circulation research*, vol. 96, pp. e35-e47, 2005.
- [44] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. A. Abildskov, "A computer model of atrial fibrillation," *American Heart Journal*, vol. 67, pp. 200-220, 1964.
- [45] E. Cherry, F. Xie, Z. Feliciano, and A. Garfinkel, "Computer Modeling of Atrial Fibrillation," *Cardiac Electrophysiology Review*, vol. 5, pp. 271-276, 2001.
- [46] M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, and M. A. Allesie, "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation A study in awake chronically instrumented goats," *Circulation*, vol. 92, pp. 1954-1968, 1995.
- [47] F. Briand and J. -P. Bassand. (2001, August 05th, 2015). *Le traitement des troubles du rythme cardiaque*. Available: <http://www.besancon-cardio.org/cours/40-traitement-tdr.php>
- [48] Y. -J. Lin, H.-M. Tsao, S. -L. Chang, L. -W. Lo, Y. -F. Hu, C. -J. Chang, W. -C. Tsai, K. Suenari, S. -Y. Huang and H. -Y. Chang, "Role of high dominant frequency sites in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: insights from high-density frequency and fractionation mapping," *Heart Rhythm*, vol. 7, pp. 1255-1262, 2010.
- [49] P. Sanders, O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jaïs, R. Vaidyanathan, L. -F. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter and F. Sacher, "Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans," *Circulation*, vol. 112, pp. 789-797, 2005.

- [50] J. L. Cox, R. Schuessler, H. D'Agostino Jr, C. Stone, B.-C. Chang, M. Cain, P. B. Corr and J. P. Boineau, "The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 101, pp. 569-583, 1991.
- [51] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 275, pp. H301-H321, 1998.
- [52] N. Virag, V. Jacquemet, and L. Kappenberger, "Modeling of atrial fibrillation," *Cardiac Mapping, Fourth Edition*, pp. 131-139, 2012.
- [53] S. Nattel and L. Carlsson, "Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy," *Nature reviews Drug discovery*, vol. 5, pp. 1034-1049, 2006.
- [54] R. J. Ramirez, S. Nattel, and M. Courtemanche, "Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 279, pp. H1767-H1785, 2000.
- [55] L. Dang, N. Virag, Z. Ihara, V. Jacquemet, J. M. Vesin, J. Schlaepfer, P. Ruchat, and L. Kappenberger, "Evaluation of Ablation Patterns Using a Biophysical Model of Atrial Fibrillation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 33, pp. 465-474, 2005.
- [56] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *The Journal of physiology*, vol. 117, pp. 500-544, 1952.
- [57] N. A. Trayanova, "Mathematical Approaches to Understanding and Imaging Atrial Fibrillation: Significance for Mechanisms and Management," *Circulation research*, vol. 114, pp. 1516-1531, 2014.
- [58] R. T. Carrick, B. Benson, N. Habel, O. R. Bates, J. H. Bates, and P. S. Spector, "Ablation of Multiwavelet Re-entry Guided by Circuit-Density and Distribution Maximizing the Probability of Circuit Annihilation," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 6, pp. 1229-1235, 2013.
- [59] D. D. C. de Sa, N. Thompson, J. Stinnett-Donnelly, P. Znojkwicz, N. Habel, J. G. Müller, J. HT Bates, J. S. Buzas, P. S. Spector, "Electrogram fractionation the

- relationship between spatiotemporal variation of tissue excitation and electrode spatial resolution," *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, pp. 909-916, 2011.
- [60] R. L. Rasmusson, J. W. Clark, W. R. Giles, K. Robinson, R. B. Clark, E. F. Shibata, and D. L. Campbell, "A mathematical model of electrophysiological activity in a bullfrog atrial cell," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 259, pp. H370-H389, 1990.
- [61] D. S. Lindblad, C. R. Murphey, J. W. Clark, and W. R. Giles, "A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 271, pp. H1666-H1696, 1996.
- [62] D. W. Hilgemann and D. Noble, "Excitation-Contraction Coupling and Extracellular Calcium Transients in Rabbit Atrium: Reconstruction of Basic Cellular Mechanisms," *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, vol. 230, pp. 163-205, 1987.
- [63] E. Grandi, S. V. Pandit, N. Voigt, A. J. Workman, D. Dobrev, J. Jalife and M. D. Bers, "Human Atrial Action Potential and Ca²⁺ Model Sinus Rhythm and Chronic Atrial Fibrillation," *Circulation research*, vol. 109, pp. 1055-1066, 2011.
- [64] M. Deo, Y. Ruan, S. V. Pandit, K. Shah, O. Berenfeld, A. Blaufox, M. Cerrone, S. F. Noujaim, M. Denegri and J. Jalife, "KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, pp. 4291-4296, 2013.
- [65] D. Dobrev, E. Graf, E. Wettwer, H. Himmel, O. Hala, C. Doerfel, T. Christ, S. Schüler and U. Ravens, "Molecular Basis of Downregulation of G-Protein–Coupled Inward Rectifying K⁺ Current (IK, ACh) in Chronic Human Atrial Fibrillation Decrease in GIRK4 mRNA Correlates With Reduced IK, ACh and Muscarinic Receptor–Mediated Shortening of Action Potentials," *Circulation*, vol. 104, pp. 2551-2557, 2001.
- [66] D. R. Van Wagoner, A. L. Pond, P. M. McCarthy, J. S. Trimmer, and J. M. Nerbonne, "Outward K⁺ current densities and Kv1. 5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation," *Circulation research*, vol. 80, pp. 772-781, 1997.
- [67] A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. Clark, D. Lindblad, R. Clark, W. R. Giles, "Mathematical model of an adult human atrial cell the role of k⁺ currents in repolarization," *Circulation Research*, vol. 82, pp. 63-81, 1998.

- [68] E. M. Cherry and S. J. Evans, "Properties of two human atrial cell models in tissue: restitution, memory, propagation, and reentry," *Journal of theoretical biology*, vol. 254, pp. 674-690, 2008.
- [69] A. Nygren, L. Leon, and W. Giles, "Simulations of the human atrial action potential," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 359, pp. 1111-1125, 2001.
- [70] M. M. Maleckar, J. L. Greenstein, W. R. Giles, and N. A. Trayanova, "K⁺ current changes account for the rate dependence of the action potential in the human atrial myocyte," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 297, pp. H1398-H1410, 2009.
- [71] J. T. Koivumäki, T. Korhonen, and P. Tavi, "Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: a computational study," 2011.
- [72] J. Kneller, R. Zou, E. J. Vigmond, Z. Wang, L. J. Leon, and S. Nattel, "Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties," *Circulation research*, vol. 90, pp. e73-e87, 2002.
- [73] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model," *Cardiovascular research*, vol. 42, pp. 477-489, 1999.
- [74] G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, and J. Abildskov, "A computer model of atrial fibrillation," *American heart journal*, vol. 67, pp. 200-220, 1964.
- [75] M. Pourrier and S. Nattel, "Protéines d'ancrage et mort subite cardiaque: comment et pourquoi?," *M/S revues*, 2004.
- [76] W. H. Evans and P. E. Martin, "Gap junctions: structure and function (Review)," *Molecular membrane biology*, vol. 19, pp. 121-136, 2002.
- [77] R. Gulrajani, *Bioelectricity and biomagnetism*. New York J. W. Wiley & Son, 1998.
- [78] A. van Oosterom and V. Jacquemet, "Genesis of the P wave: atrial signals as generated by the equivalent double layer source model," *Europace*, vol. 7 Suppl 2, pp. S21-S29, 2005.

- [79] M. Boutjdir, J. Y. Heuzey, T. Lavergne, S. Chauvaud, L. Guize, A. Carpentier and P. Peronneau, "Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia?," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 9, pp. 1095-1100, 1986.
- [80] Z. Wang, L. C. Pelletier, M. Talajic, and S. Nattel, "Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues," *Circulation*, vol. 82, pp. 274-283, 1990.
- [81] G. Huiskamp and A. Van Oosterom, "The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 35, pp. 1047-1058, 1988.
- [82] R. M. Gulrajani, *Bioelectricity and Biomagnetism*. New York: Wiley, 1998.
- [83] J. T. Nenonen, "Solving the inverse problem in magnetocardiography," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 13, pp. 487-496, 1994.
- [84] B. He, "Method and apparatus of biosignal spatial analysis," ed: Google Patents, 2000.
- [85] V. Jacquemet, N. Virag, Z. Ihara, L. Dang, O. Blanc, S. Zozor, J. VESIN, L. Kappenberger, and C. Henriquez, "Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 14, pp. S172-S179, 2003.
- [86] H. Calkins, K. H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A. J. Camm, S. A. Chen, H. J. G. Crijns, R. J. Damiano, D. W. D. Davies, J. Marco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M. D. Ezekowitz, D. E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y. -H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B. D. Lindsay, M. Mansour, F. E. Marchlinski, P. M. McCarthy, J. L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D. L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J. N. Ruskin, R. J. Shemin, H.-M. Tsao, Wilber, H. Calkins, K. H. Kuck, R. Cappato, S. -A. Chen, E. N. Prystowsky, K. H. Kuck, A. Natale, D. E. Haines, F. E. Marchlinski, H. Calkins, D. W. Davies, B. D. Lindsay, R. Damiano, D. L. Packer, J. Brugada, A. J. Camm, H. J. G. Crijns, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, T. Tsuchiya, D. Shah, T. W. Siong and P. E. Vardas, "2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research

trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society," *Heart Rhythm*, vol. 9, pp. 632-696 e21, Apr 2012.

- [87] M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer and J. Clementy, "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 659-66, 1998.
- [88] R. Latchamsetty and F. Morady, "Long-term benefits following catheter ablation of atrial fibrillation," *Circ J*, vol. 77, pp. 1091-6, 2013.
- [89] A. N. Ganesan, N. J. Shipp, A. G. Brooks, P. Kuklik, D. H. Lau, H. S. Lim, T. Sullivan, K. C. Roberts-Thomson and P. Sanders, "Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis," *J Am Heart Assoc*, vol. 2, p. e004549, Apr 2013.
- [90] C. Blanche, N. Tran, F. Rigamonti, H. Burri, and M. Zimmermann, "Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation," *Europace*, vol. 15, pp. 198-204, Feb 2013.
- [91] J. Caldwell, S. Koppikar, W. Barake, D. Redfearn, K. Michael, C. Simpson, W. Hopman and A. Baranchuk, "Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation," *J Interv Card Electrophysiol*, vol. 39, pp. 131-8, Mar 2014.
- [92] Y. Okumura, I. Watanabe, K. Ohkubo, S. Ashino, M. Kofune, K. Hashimoto, A. Shindo, H. Sugimura, T. Nakai, Y. Kasamaki and S. Saito, "Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by the signal-

- averaged P-wave duration," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 30, pp. 304-13, Mar 2007.
- [93] T. W. Lim, G. Wu, D. L. Ross, and S. P. Thomas, "P-wave Measurements and Electrical Reconnection of the Posterior Left Atrium after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 22, pp. 1324-1334, Nov 2010.
- [94] A. Maan, M. Mansour, J. N. Ruskin, and E. K. Heist, "Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation," *J Electrocardiol*, vol. 47, pp. 725-33, Sep-Oct 2014.
- [95] M. Nassif, S. P. Krul, A. H. Driessen, T. Deneke, A. A. Wilde, J. M. de Bakker and J. R. de Groot, "Electrocardiographic P wave changes after thoracoscopic pulmonary vein isolation for atrial fibrillation," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 37, pp. 275-282, Sep 2013.
- [96] D. P. Redfearn, A. C. Skanes, L. J. Gula, M. J. Griffith, H. J. Marshall and P. J. Stafford, "Noninvasive assessment of atrial substrate change after wide area circumferential ablation: a comparison with segmental pulmonary vein isolation," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 12, pp. 329-337, 2007.
- [97] K. Van Beeumen, R. Houben, R. Tavernier, S. Ketels, and M. Duytschaever, "Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation," *Europace*, vol. 12, pp. 798-804, 2010-06-01 00:00:00 2010.
- [98] M. Ogawa, K. Kumagai, M. Vakulenko, T. Yasuda, C. Siegerman, A. Garfinkel, P.-S. Chen and K. Saku, "Reduction of P-Wave Duration and Successful Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, pp. 931-938, 2007.
- [99] N. Virag, V. Jacquemet, and L. Kappenberger, "Modeling of Atrial Fibrillation," in *Cardiac Mapping*, ed Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd, 2012, pp. 131-138.
- [100] M. Krueger, V. Schmidt, C. Tobón, F. Weber, C. Lorenz, D. Keller, H. Barschdorf, M. Burdumy, P. Neher and G. Plank, "Modeling Atrial Fiber Orientation in Patient-Specific Geometries: A Semi-automatic Rule-Based Approach," in *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, 2011, pp. 223-232.

- [101] V. Jacquemet, A. van Oosterom, J. M. Vesin, and L. Kappenberger, "Analysis of electrocardiograms during atrial fibrillation. A biophysical model approach," *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 25, pp. 79-88, Nov-Dec 2006.
- [102] D. Gabor and C. V. Nelson, "Determination of the resultant dipole of the heart from measurements on the body surface," *Journal of Applied Physics*, vol. 25, pp. 413-416, 1954.
- [103] A. van Oosterom, Z. Ihara, V. Jacquemet, and R. Hoekema, "Vectorcardiographic lead systems for the characterization of atrial fibrillation," *J Electrocardiol*, vol. 40, pp. 343-1, 2007.
- [104] P. Dilaveris, V. Batchvarov, J. Gialafos, and M. Malik, "Comparison of Different Methods for Manual P Wave Duration Measurement in 12-Lead Electrocardiograms," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 22, pp. 1532-1538, October 1999.
- [105] P. Dilaveris, V. Batchvarov, J. Gialafos, and M. Malik, "Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 22, pp. 1532-8, Oct 1999.
- [106] P. Bonizzi, N. Kumar, S. Zeemering, R. L. M. Peeters, and L. Pison, "A Novel P-wave Duration Estimation Method to Assess the Impact of the Hybrid Procedure for Atrial Fibrillation Ablation," *Computing in Cardiology*, vol. 41, pp. 813-816, 2014.
- [107] L. Clavier, J. M. Boucher, R. Lepage, J. J. Blanc, and J. C. Cornily, "Automatic P-wave analysis of patients prone to atrial fibrillation," *Med Biol Eng Comput*, vol. 40, pp. 63-71, Jan 2002.
- [108] A. Martinez, R. Alcaraz, and J. J. Rieta, "Application of the phasor transform for automatic delineation of single-lead ECG fiducial points," *Physiol Meas*, vol. 31, pp. 1467-85, Nov 2010.
- [109] B. Dube, A. Vinet, F. Xiong, Y. Yin, A. R. LeBlanc, and P. Page, "Automatic detection and classification of human epicardial atrial unipolar electrograms," *Physiol Meas*, vol. 30, pp. 1303-25, Dec 2009.
- [110] J. Pan and W. J. Tompkins, "A real-time QRS detection algorithm," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 32, pp. 230-6, Mar 1985.

- [111] A. R. Udyavar, S. H. Huang, S. L. Chang, Y. J. Lin, C. T. Tai, L. W. Lo and T. C. Tuan, "Acute effect of circumferential pulmonary vein isolation on left atrial substrate," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 20, pp. 715-22, Jul 2009.
- [112] Z. Ihara, A. van Oosterom, V. Jacquemet, and R. Hoekema, "Adaptation of the standard 12-lead electrocardiogram system dedicated to the analysis of atrial fibrillation," *J Electrocardiol*, vol. 40, pp. 68 e1-8, Jan 2007.
- [113] M. S. Guillem, A. V. Sahakian, and S. Swiryn, "Derivation of orthogonal leads from the 12-lead electrocardiogram. Performance of an atrial-based transform for the derivation of P loops," *J Electrocardiol*, vol. 41, pp. 19-25, Jan-Feb 2008.
- [114] S. Y. Ho, D. Sanchez-Quintana, J. A. Cabrera, and R. H. Anderson, "Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation," *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 10, pp. 1525-1533, 1999.
- [115] S. Y. Ho and K. P. McCarthy, "Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 33, pp. 620-7, May 2010.
- [116] N. Roux, E. Havet, and P. Mertl, "The myocardial sleeves of the pulmonary veins: potential implications for atrial fibrillation," *Surg Radiol Anat*, vol. 26, pp. 285-9, Aug 2004.
- [117] E. R. Valvbrde, R. A. Quinteiro, G. C. Bertran, P. D. Arini, P. Glenny, and M. O. Biagetti, "Influence of Filtering Techniques on the Time-Domain Analysis of Signal-Averaged P Wave Electrocardiogram," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 9, pp. 253-260, 1998.
- [118] P. G. Platonov, "P-Wave Morphology: Underlying Mechanisms and Clinical Implications," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 17, pp. 161-169, 2012.
- [119] T. Yamane, k. Inada, s. Matsuo, y. Kanzaki, s. Miyanaga and k. Shibayama, "The effects of pulmonary vein isolation on the morphology of P waves: The contribution of pulmonary vein muscle excitation to the formation of P waves," *Pacing and clinical electrophysiology*, vol. 30, pp. 93-101, 2007.
- [120] C. Perzanowski, A. T. Ho, and A. K. Jacobson, "Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion," *Journal of Electrocardiology*, vol. 38, pp. 43-46, 2005.

- [121] A. R. Perez Riera, A. H. Uchida, A. Meneghini, C. Ferreira, E. Schapacknik, S. Dubner, and P. Moffa, "Significance of vectorcardiogram in the cardiological diagnosis of the 21st century," *Clinical cardiology*, vol. 30, pp. 319-323, 2007.
- [122] P. J. Stafford, "Will my ablation work? Check the P-wave," *Europace*, vol. 15, pp. 159-160, 2013-02-01 2013.
- [123] P. Stafford, P. Denbigh, and R. Vincent, "Frequency Analysis of the P Wave: Comparative Techniques," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 18, pp. 261-270, 1995.

