

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Ablation de tachycardie ventriculaire par radiothérapie
stéréotaxique cardiaque : l'expérience Lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2021 à 16h00
au Pôle Formation
par **Thomas GALLOT LAVALLEE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL

Monsieur le Docteur François BRIGADEAU

Monsieur le Docteur Benjamin LONGERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sandro NINNI

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
Celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

ABREVIATIONS

ACT	Activated Clotting Time
ATCD	Antécédents
ATP	Stimulation anti-tachycardique
CEI	Choc électrique interne
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CPI	Cardiopathie ischémique
CRT	Cardiac resynchronisation therapy
Cx	(Artère) Circonflexe
DAI	Défibrillateur automatique implantable
ECG	Electrocardiogramme
ETT	Echographie trans-thoracique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
IQR	Interquartile
IVA	(Artère) inter ventriculaire antérieure
RT	Radiothérapie
RF	Radiofréquence
SEES	Sonde d'entraînement électrosystolique
SVP	Stimulation ventriculaire programmée
VD	Ventricule droit
TC	Tronc commun
TV	Tachycardie ventriculaire

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	5
1/ Définition de la tachycardie ventriculaire (TV)	5
2/ Physiopathologie de la TV	5
3/ Prise en charge actuelle des TV	8
4/ Ablation de TV par radiofréquence	10
5/ Définition d'une TV réfractaire au traitement standard	15
6/ Définition, évolution et technique de la radiothérapie	15
7/ Données pré-cliniques	17
8/ Données cliniques	19
9/ Objectif de l'étude	19
MATERIEL ET METHODE	20
1/ Population étudiée	20
2/ Protocole d'ablation par radiofréquence au CHU de Lille	20
3/ Nomenclature de localisation des TV	21
4/ Recueil des données et suivi	23
5/ Imagerie pré radiothérapie	24
6/ Fusion cartographie/imagerie, délinéation du volume cible et des organes à risque	24
7/ Procédure d'ablation par radiothérapie stéréotaxique	28
8/ Suivi de la charge en arythmie ventriculaire	30
9/ Effets indésirables/toxicité radiothérapie	30
10/ Critère de jugement principal et secondaire	30
11/ Analyse statistique	31
RESULTATS	32
1/ Population de l'étude	32
2/ Caractéristiques rythmiques des patients	33
3/ Localisation de la TV et raison de l'orientation vers une procédure de radiothérapie	36
4/ Données concernant la procédure d'ablation par radiothérapie	37
5/ Évolution de la charge en arythmie après la radiothérapie	41
6/ Sécurité	44
DISCUSSION	45
1/ Population étudiée	45
2/ Efficacité	46
3/ Faisabilité	49
4/ Dose délivrée	51
5/ Sécurité	52
6/ Limites	53
7/ Perspectives	53
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE	56

INTRODUCTION

1/ Définition de la tachycardie ventriculaire (TV)

La tachycardie ventriculaire est définie par la survenue d'au moins trois battements consécutifs d'origine ventriculaire à une cadence supérieure à 100 bpm (1). Lorsque ces TV sont soutenues (≥ 30 secondes), elles peuvent être à l'origine d'une instabilité hémodynamique, d'un choc cardiogénique, d'un orage rythmique, voir mener au décès du patient notamment lorsqu'elles surviennent sur des cardiopathies structurelles sous-jacentes. En effet, 90% des morts subites surviennent sur un terrain de cardiopathie sous-jacente au premier rang desquelles la cardiopathie ischémique (80%), le reste des cardiopathies étant principalement représenté par les cardiomyopathies dilatées et les cardiomyopathies hypertrophiques (2). De plus, la problématique des TV est fréquente chez les patients porteurs de défibrillateurs automatiques implantables (DAI). Dans une méta-analyse sur 7 grandes cohortes s'intéressant au suivi des patients porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) (3), entre 17% des patients en prévention primaire et 64% des patients en prévention secondaire, avaient reçu une thérapie appropriée de leur DAI, après un suivi variant de 20 à 45 mois.

2/ Physiopathologie de la TV

Il existe trois mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces tachycardies (4,5)

A. Activité déclenchée.

Les activités déclenchées sont liées à la présence de post-dépolarisations en lien avec des oscillations du potentiel de membrane au-delà de la dépolarisation de la cellule (après la phase 0).

Il en existe deux types :

- Les post dépolarisations précoces en phase 2 du potentiel d'action. C'est le mécanisme des torsades de pointes secondaires à un allongement du QT qu'il soit d'origine génétique ou iatrogène (hypokaliémie, anti-arythmiques de classe I et III).
- Les post dépolarisations tardives en phase 3 du potentiel d'action qui sont liées à une surcharge calcique intracellulaire (exemple de l'intoxication aux digitaliques).

B. Automaticité anormale.

Lorsque les myocytes sont soumis à l'ischémie ou une stimulation adrénargique cela peut rendre ces derniers automatiques ou augmenter l'automaticité de certains et être à l'origine d'un foyer focal de TV. Le mécanisme en cause sous-jacent est l'augmentation de la pente de dépolarisation diastolique lente et la diminution du potentiel de repos.

C. Réentrée.

Il s'agit du mécanisme le plus fréquent sur terrain de cardiopathie structurelle sous-jacente et notamment dans le contexte de cardiopathie ischémique. Dans ce contexte de cardiopathie, la présence de zones cicatricielles intra-myocardiques (post infarctus, fibrose dans le cadre de CMD/CMH, infiltration fibro-adipeuse dans les cardiopathies arythmogènes du ventricule droit) est à l'origine d'un substrat arythmogène.

Histologiquement, ce substrat se caractérise par la présence de zones de cicatrices denses créant un bloc à la propagation de l'influx électrique et de zones de cicatrices présentant des propriétés de conduction lente. Ainsi, une cicatrice arythmogène présente un certain degré d'hétérogénéité alternant zones de blocs et zones de

conduction lente correspondant à des zones critiques incriminées dans la genèse de la tachycardie et dénommés isthmes. Ces isthmes constituent le substrat de circuits de réentrées (6) schématisés par la figure 1 C.

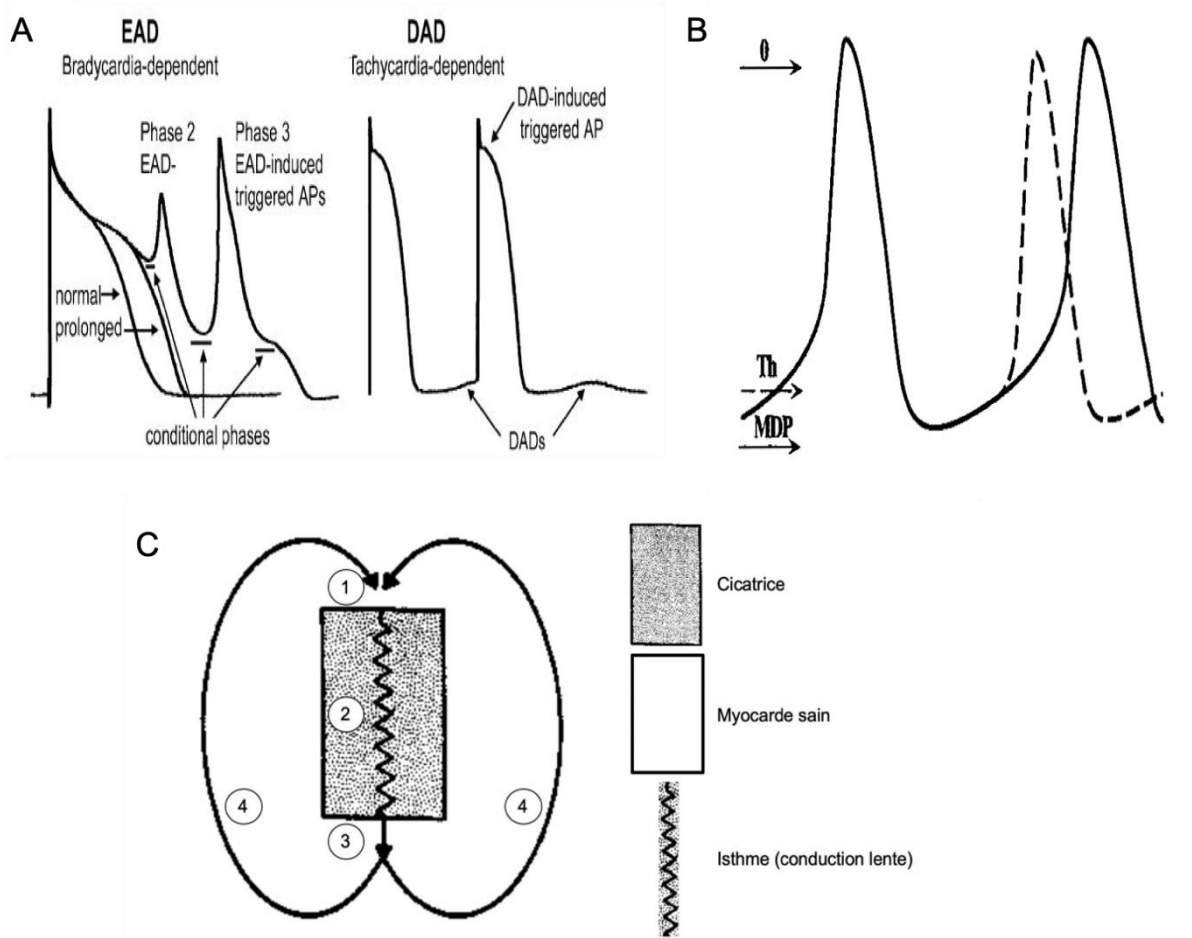


Figure 1 : Schématisation des différents mécanismes à l'origine de tachycardie ventriculaire : **A.** Activités déclenchées ; **B.** Automatismes anormaux ; **C.** Circuit de réentrée sur une cardiopathie structurale (1. L'influx électrique dépolarise le myocarde sain et pénètre l'isthme ; 2. Conduction ralentie dans l'isthme ; 3. Sortie de l'isthme ; 4. Dépolarisation du myocarde sain, sorti de sa période réfractaire ; 1. Réentrée dans l'isthme).

3/ Prise en charge actuelle des TV

La prise en charge des TV s'articule autour de deux principaux axes, le traitement préventif et le DAI.

A. Traitement préventif

Le traitement préventif repose essentiellement sur les traitements médicamenteux au premier rang desquels figurent les bêtabloquants. En effet, les bêtabloquants permettent de réduire de façon significative la charge en TV et améliorent la survie chez les patients atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche (VG) (7). D'autres thérapeutiques anti arythmiques telles que l'amiodarone, la flécaine ou le sotalol, selon le type de cardiopathie sous-jacente, permettent de réduire la charge en TV mais aucune étude randomisée contrôlée n'a permis de mettre en évidence une diminution du risque de mort subite que ce soit en prévention primaire ou secondaire (8,9). De plus, l'utilisation au long cours de l'amiodarone est souvent limitée par les nombreux effets indésirables à moyen et long terme potentiellement graves (10).

Dans ce contexte, le DAI s'est imposé comme un dispositif complémentaire de choix pour prévenir le risque de mort subite secondaire aux troubles du rythme ventriculaire.

B. Défibrillateur automatique implantable

Le DAI s'est imposé depuis les années 2000 comme un dispositif de référence de prévention de la mort subite en cas de cardiopathie sous-jacente.

Chez les patients porteurs d'un DAI, une TV peut être interrompue par stimulation anti-tachycardique (ATP) pour les DAI endocavitaires ou par choc électrique interne (CEI).

Le DAI a fait ses preuves avec une réduction de la mortalité de 7.9% chez les patients appareillés en prévention primaire (11,12) et une réduction de près de 30% chez les patients appareillés en prévention secondaire (13).

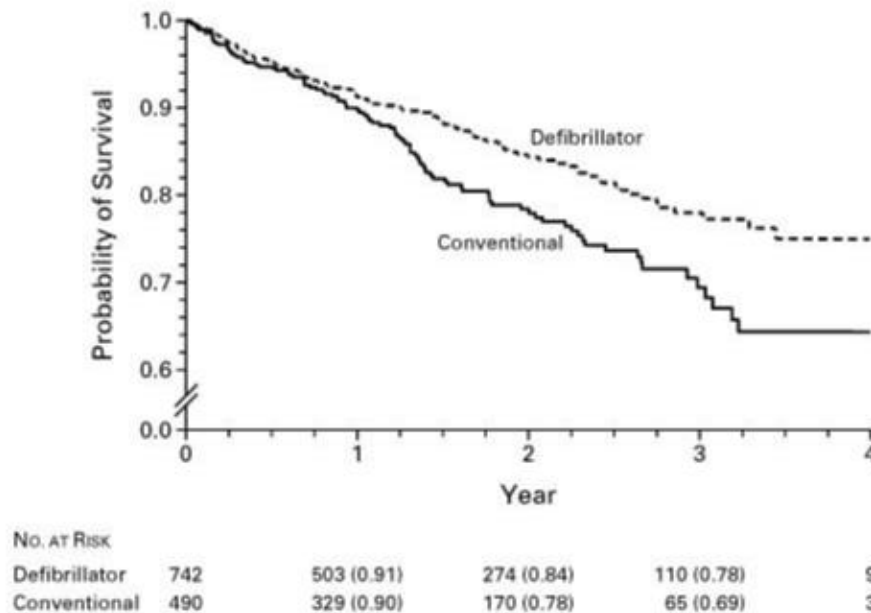


Figure 2 : Courbe de survie DAI en prévention primaire versus traitement médical chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec FEVG <30%, $p = 0.007$, étude MADIT-II (14)

(B) Sudden cardiac death in patients with ICD vs MT

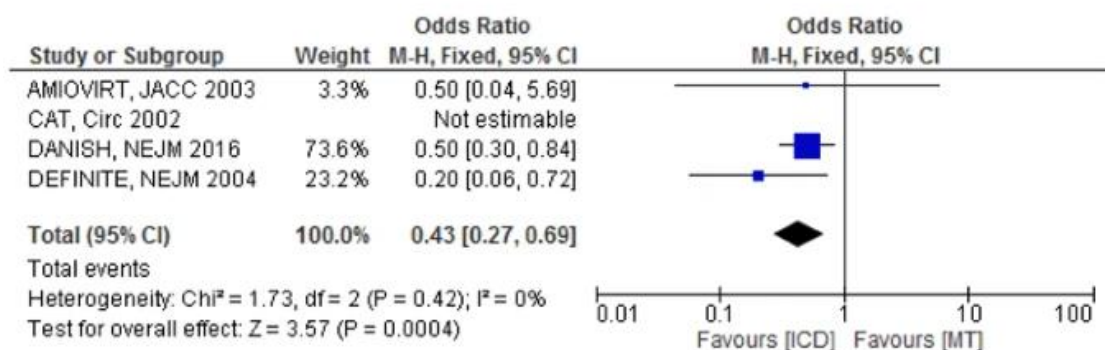


Figure 3 : Meta analyse évaluant l'intérêt du DAI (ICD) en prévention primaire des morts subites versus traitement médical (MT) chez les patients porteurs d'une CMD avec dysfonction ventriculaire gauche (15)

Ainsi les principales indications de la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable sont représentées par la prévention secondaire des morts subites rythmiques chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque par trouble du rythme ventriculaire (TV et/ou fibrillation ventriculaire) sans cause aiguë réversible ou une TV soutenue symptomatique sur cardiopathie structurelle. En prévention primaire, il est indiqué en cas de cardiopathie ischémique et non ischémique avec FEVG inférieure à 35% malgré un traitement médical optimal (9).

4/ Ablation de TV par radiofréquence

L'ablation par radiofréquence s'est développée, depuis les années 2000, en complément du DAI et des antiarythmiques, pour la prévention des récurrences d'arythmies ventriculaires et de la mort subite rythmique.

L'ablation de TV par radiofréquence est essentiellement indiquée pour les TV monomorphes soutenues réentrantes sur cicatrices. Ainsi l'ensemble du travail présenté s'intéresse à l'ablation dans ce contexte.

Les premières procédures invasives visant à réduire la charge en arythmie ventriculaire étaient initialement chirurgicales et consistaient en une résection d'anévrismes post infarctus (16). Les procédures endocavitaires se sont développées dans les années 1980 avec la réalisation d'ablation par fulguration endocavitaire dans un premier temps (17) puis secondairement par radiofréquence à partir de la fin des années 80 (18). L'ablation de TV par radiofréquence fait maintenant partie intégrante de la prise en charge des TV récidivantes après échec, intolérance ou contre-indication aux anti-arythmiques. Le niveau de preuve est plus important en cas de cardiopathie ischémique sous-jacente (IA) (8). Les indications actuelles d'ablation de TV et leur niveau de preuve respectif sont résumés ci-dessous.

Recommandations concernant l'ablation d'arythmie ventriculaire chez les patients avec une cardiopathie ischémique (CPI)			Recommandations concernant l'ablation d'arythmie ventriculaire chez les patients avec une cardiopathie non ischémique (CPNI)		
GDR	NDP	Recommandations	GDR	NDP	Recommandations
I	B-R	1. Chez les patients avec une CPI ayant subi des récurrences de TV monomorphes malgré un traitement par amiodarone au long cours, l'ablation est recommandée plutôt que l'incrémentatation des thérapies anti-arythmiques	I	B-NR	1. Chez les patients avec une CPNI ayant subi des récurrences de TV monomorphes pour lesquelles les traitements anti-arythmiques sont inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés, l'ablation est utile pour réduire la récurrence de TV et de choc par le DAI.
I	B-NR	2. Chez les patients avec une CPI ayant subi des récurrences de TV monomorphes malgré un traitement anti-arythmique ou lorsque le traitement anti-arythmique est contre-indiqué ou non toléré, l'ablation est recommandée pour réduire la récurrence des TV.	I	B-NR	2. Chez les patients avec une CPNI atteints d'un orage rythmique réfractaire aux traitements anti-arythmiques, l'ablation est utile pour réduire la récurrence de TV et de choc par le DAI.
I	B-NR	3. Chez les patients avec une CPI atteint d'un orage rythmique réfractaire aux traitements anti-arythmiques, l'ablation est recommandée.	Ila	B-NR	3. Chez les patients avec une CPNI, l'ablation de TV épicaudique peut être utile après échec d'ablation endocavitaire ou comme première procédure lorsqu'il existe une suspicion de substrat épicaudique.
Ila	C-EO	4. Chez les patients avec une CPI ayant subi des récurrences de TV monomorphes chez qui les traitements anti-arythmiques ne sont pas désirés, l'ablation peut être utile.	Ila	B-NR	4. Chez les patients avec une sarcoïdose cardiaque et des TV récurrentes malgré le traitement médical, l'ablation peut être utiles pour réduire le risque de récurrence de TV ou de choc par le DAI.
Ilb	A	5. Chez les patients avec une CPI et un DAI ayant fait l'expérience d'un premier épisode de TV monomorphe, l'ablation peut être considérée pour réduire le risque de récurrence de TV ou de thérapie par le DAI.	Ila	C-EO	5. Chez les patients avec une CPNI et présentant des TV monomorphes soutenues récurrentes pour qui les traitements anti-arythmiques ne sont pas désirés, l'ablation peut être utile pour réduire la récurrence de TV et de choc par le DAI.
Ilb	C-LD	6. Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et des épisodes de TV soutenues symptomatiques pour qui une précédente ablation endocavitaire n'avait pas été efficace et qui ont sur l'ECG, la cartographie endocavitaire et en imagerie un substrat de TV épicaudique, une ablation épicaudique peut être considérée.	Ilb	B-NR	6. Chez les patients avec une CPNI en lien avec une laminopathie présentant des récurrences de TV, l'ablation peut être considérée comme stratégie palliative pour un contrôle anti-arythmique à court terme.

Figure 4 : Indications de l'ablation de TV chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique (CPI) et non ischémique (CPNI) traduit à partir des recommandations HRS/EHRA/APHRS/LAQRS Expert Consensus Statement on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias de 2019 (5). TV = tachycardie ventriculaire, DAI = défibrillateur automatique implantable.

A. Principe de la procédure d'ablation de TV endocavitaire

L'ablation endocavitaire de TV est une procédure pouvant être réalisée sous anesthésie locale ou générale selon les conditions de stabilité hémodynamique et rythmique du patient. Le but de la procédure, dans le contexte de TV monomorphes cicatricielles est d'identifier les isthmes potentiels à l'origine des troubles du rythme. Le premier temps est donc diagnostique et vise à identifier par différentes méthodes les isthmes incriminés dans les arythmies ventriculaires.

a. Carte d'activation

Si la TV induite en début de procédure est monomorphe et avec une bonne tolérance hémodynamique, il est possible d'enregistrer la séquence d'activation ventriculaire de la TV à l'aide d'un système de cartographie tridimensionnelle électro-anatomique

endocavitaire. Pour cela l'activité électrique du myocarde est enregistrée en différents points de l'endocarde permettant de reconstruire la propagation de l'influx électrique en TV, de localiser l'isthme critique pour appliquer la radiofréquence à ce niveau et créer un bloc de conduction complet.

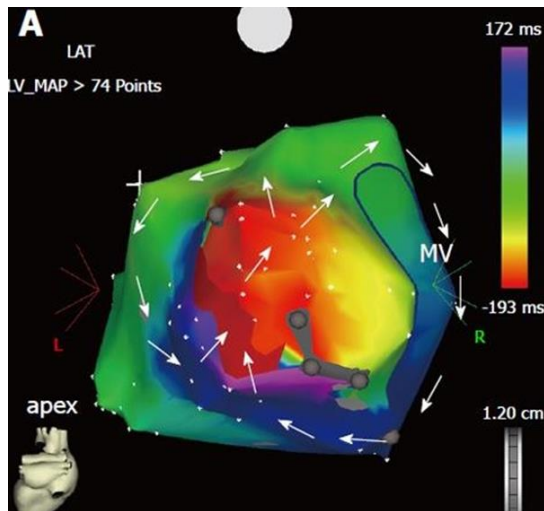


Figure 5 : Exemple de carte d'activation ventriculaire gauche s'effectuant en TV avec un code couleur en fonction du temps d'activation par rapport à un temps donné prédéfini. En rouge, l'activation locale du myocarde est la plus précoce. En violet, elle est la plus tardive. La jonction « précoce-tardif » correspond à l'isthme provoquant la TV.

b. Carte de stimulation

Si la TV est mal tolérée ou non soutenue, une carte de topostimulation est réalisée. La stimulation en différents points permet d'obtenir des morphologies de QRS différentes. Une concordance forte entre la morphologie du QRS au point de stimulation et le QRS en TV sera en faveur d'une localisation en sortie d'isthme ou au sein de l'isthme.

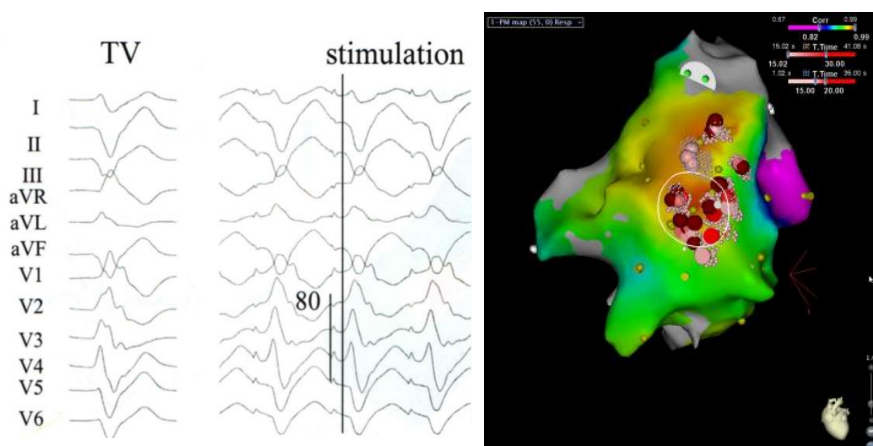


Figure 6 : Exemple de carte en topostimulation avec à gauche la morphologie de la TV clinique et à droite la morphologie des QRS stimulés en un point précis du myocarde avec comme objectif une concordance la plus forte possible.

c. Carte en voltage

Si la TV n'est pas déclenchable pendant la procédure ou en complément, une carte en voltage est réalisée en rythme sinusal ou en stimulation ventriculaire droite avec une ablation dite basée sur le substrat. La carte en voltage permet de définir des zones de voltage sain ($>1.5\text{mV}$), de cicatrice dense ($<0.5\text{mV}$) et des zones de voltage intermédiaire ($0.5\text{-}1.5\text{mV}$) pouvant constituer des isthmes de réentrée, potentielles cibles de l'ablation.

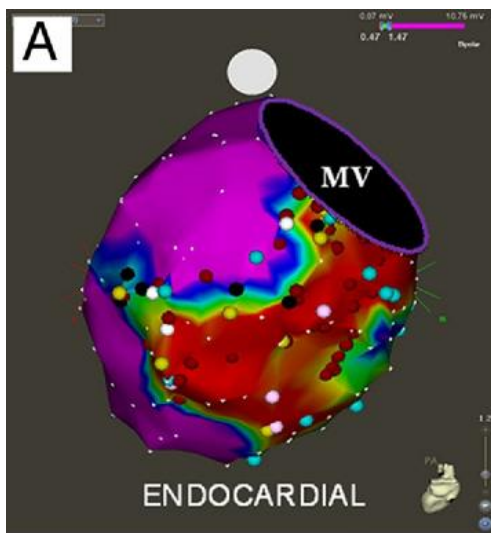


Figure 7 : Exemple de carte en voltage avec code couleur (points rouges représentant des zones de bas voltage $< 0,5\text{mV}$)

B. Limites

La prise en charge invasive de ces TV est associée à un taux de complication de l'ordre de 5%. En effet dans un registre réalisé par Palaniswamy et al. (19), sur des ablations de TV par radiofréquence chez plus de 4600 patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, le taux de complications intra hospitalières était de 11,2%, avec 6.9% de complications vasculaires (hémorragies postopératoires, lésions vasculaires), 4.3% de complications cardiaques (péricardiques, ischémiques), 0,5% de complications

neurologiques (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire) et un taux de mortalité de 1,6%.

De plus, le taux de récurrence après une ablation de TV reste important. En effet une méta-analyse de Anderson et al. (20) décrivait un taux de récurrence de TV de 39% chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique sur un suivi de 22 mois. Dans l'étude prospective randomisée VANISH (21), parmi les 132 patients porteurs d'une cardiopathie ischémique, équipés d'un DAI, ayant subi une ablation de TV, 50% d'entre eux ont récidivé sous la forme d'au moins un choc approprié et 25% ont présenté un orage rythmique après un suivi médian de 28 mois. Le critère de jugement principal composite (décès, orage rythmique ou choc approprié) est survenu chez 59% des patients. L'étude prospective HELP-VT (22) a comparé les résultats d'ablations de TV chez les patients porteurs d'une CPI versus non ischémique chez 227 patients. Après un an de suivi, 33% des patients avait récidivé dans le groupe CPI contre 59,5% dans le groupe cardiopathie non ischémique.

Une des principales raisons expliquant les récurrences après ablation de TV par radiofréquence est l'impossibilité de délivrance d'une énergie suffisante sur la zone d'intérêt. Cette situation peut être retrouvée en cas d'émergence de TV intramyocardique ou d'émergence épicaudique en cas de contre-indication à la réalisation d'un tel abord (23). La délivrance de la radiofréquence peut également être limitée par la proximité de la zone cible avec certaines structures nobles (valve aortique, artères coronaires, nœud atrioventriculaire) notamment dans les TV du sommet (22,24).

Dans les cardiopathies extrêmement évoluées, le substrat est souvent très étendu et dynamique, à l'origine de multiples isthmes apparaissant au cours de l'évolutivité de la cardiopathie, expliquant les récurrences de TV à distance de l'ablation (25).

Enfin, l'ablation endocavitaire est dans certains cas contre indiquée du fait de thrombus intra ventriculaire gauche résistant au traitement médical et du risque d'AVC associé à la procédure.

5/ Définition d'une TV réfractaire au traitement standard

Jumeau et al (26) ont proposé en 2020, une définition de la TV réfractaire au traitement standard comprenant les patients atteints de cardiopathies structurales . Cette définition correspond aux patients « porteurs d'un DAI et ayant souffert d'épisodes récidivants de TV (trois épisodes de TV soutenues ou plus réduites par stimulation anti-tachycardique ou choc approprié) en 3 à 6 mois, documentés par ECG ou sur les mémoires du DAI, malgré un traitement antiarythmique bien conduit (ou en cas de contre-indication à celui-ci), et après échec de l'ablation par radiofréquence (endocardique et/ou épicardique) ou si l'ablation est contre-indiquée ou non réalisable ».

Ces patients ont un risque de progression vers une insuffisance cardiaque terminale, d'orages rythmiques et de décès 4 à 6 fois plus important qu'en l'absence de récurrence (25,27).

Ainsi le développement de nouvelles techniques non invasives, telles que l'ablation de TV par radiothérapie (RT), semble d'intérêt dans cette population.

6/ Définition, évolution et technique de la radiothérapie

La radiothérapie est habituellement utilisée dans le traitement du cancer afin de détruire les cellules tumorales.

Le fractionnement (traitement en plusieurs séances afin de fractionner la dose totale) permet d'obtenir un effet différentiel : les cellules saines vont récupérer alors que les cellules tumorales vont subir des lésions létales.

En effet, l'efficacité antitumorale de la radiothérapie repose généralement sur la possibilité de délivrer une dose efficace aboutissant à la mort des cellules tumorales tout en respectant les tissus sains.

Progressivement des techniques de radiothérapie couplée à l'imagerie se sont développées permettant de cibler avec toujours plus de précision les cellules tumorales tout en diminuant la dose reçue aux cellules saines adjacentes (28).

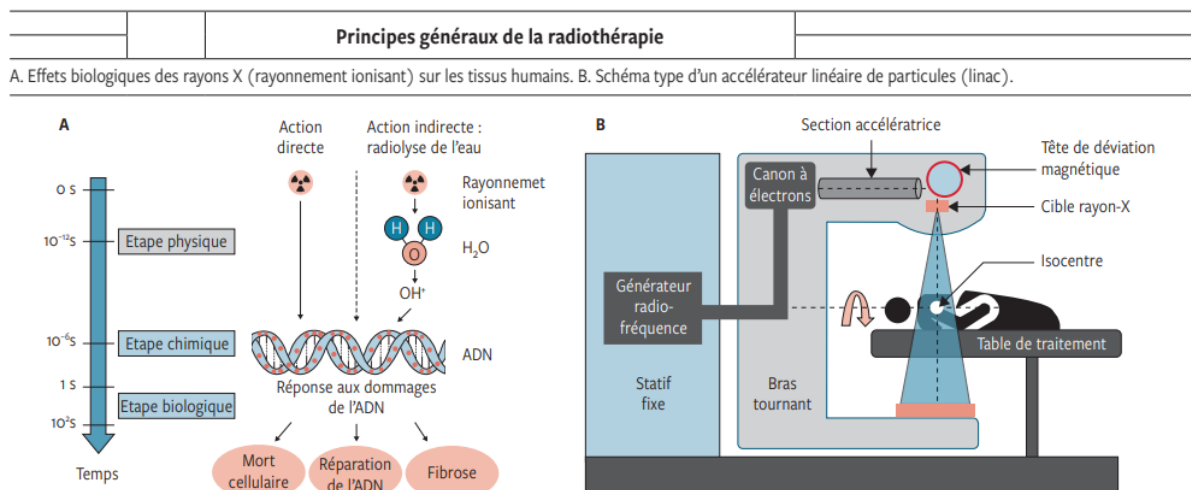


Figure 8 : Principes généraux de la radiothérapie
 A. Effets biologiques des rayons X sur les tissus humains
 B. Schéma type d'un accélérateur linéaire de particules

Ces progrès dans la balistique de l'irradiation ont permis, avec les techniques de stéréotaxie, d'atteindre une précision infra-millimétrique, autorisant alors la réduction du fractionnement sur des cibles de petite taille, allant jusqu'à des traitements en une seule fraction pour des lésions intracrânielles (29). Cette diminution du fractionnement de la dose en augmentant la dose délivrée par séance permet d'augmenter l'effet biologique de la radiothérapie. Les études radiobiologiques ont

montré une meilleure réponse tumorale avec l'augmentation de la dose par fraction délivrée (30,31)

Ce concept de radiothérapie stéréotaxique a été proposé pour la destruction des foyers de tachycardie ventriculaire, on parle alors de radiothérapie stéréotaxique cardiaque.

Pour la radiothérapie stéréotaxique cardiaque, deux modalités principales sont utilisées (26). La première technique de radiothérapie utilise des accélérateurs linéaires (LINAC). Pour prendre en compte les mouvements respiratoires et cardiaques, un scanner quadridimensionnel ou une IRM cardiaque sont réalisés en amont afin de créer un volume cible interne (internal target volume ou ITV) englobant les mouvements possibles de la cible.

L'autre modalité est le système CyberKnife®. L'accélérateur linéaire est monté sur un robot. Un système d'imagerie permet de suivre en continu les mouvements en utilisant comme repère cardiaque la partie distale de la sonde de DAI (ou une sonde d'entraînement électrosystolique temporaire si pas de DAI endocavitaire). Le système va pouvoir réaliser un « tracking » pendant toute la durée de l'irradiation, irradiation qui sera particulièrement précise grâce à une centaine de faisceaux convergents.

7/ Données pré-cliniques

Le mécanisme d'action de la radiothérapie stéréotaxique cardiaque n'est, pour l'instant, pas totalement élucidé. Toutefois, quelques études précliniques apportent certains éléments de compréhension des effets de cette thérapie.

Au niveau de l'électrophysiologie cellulaire, une méta-analyse de Van der Ree et al. (32), rapportait une réduction en voltage du potentiel d'action ou un bloc bi directionnel sur 41 des 44 animaux (chiens et porcs) analysés sur un ensemble de 4 études, ciblant

principalement les veines pulmonaires (71,4%), l'isthme cavo-tricuspidé (18,4%), le ventricule gauche (6,1%) et l'auricule (4,1%).

Sur le plan histologique, 7 études mettent en évidence la survenue de fibrose post radiothérapie dans un délai variant de 1 à 9 mois. Une nécrose de tissu adipeux, des lésions microvasculaires, des hémorragies et des signes d'inflammation chronique, étaient également décrits.

Deux études ont décrit une augmentation de la phosphorylation de l'histone γ H2AX résultant de la destruction d'ADN double brin suggérant des mécanismes d'apoptose cellulaire impliqués (33,34).

Dans 3 études sur l'animal (35–37), une augmentation significative de la connexine 43, une protéine de jonction cellulaire, était mise en évidence dès deux semaines post radiothérapie et toujours présente de façon augmentée un an après. L'augmentation du taux de connexine 43 était corrélée à une augmentation de la vitesse de conduction et une diminution de l'hétérogénéité de repolarisation, suggérant que l'effet antiarythmique de la radiothérapie pourrait inclure une conduction temporairement améliorée grâce à la régulation à la hausse de ces protéines de jonction au niveau du volume cible.

De plus, quelques études pré cliniques ont permis d'observer un effet de la radiothérapie sur la propagation de la dépolarisation à l'échelle cardiaque globale. Ainsi, l'équipe de Sharma et al. (38) a fait la preuve du modèle d'ablation par radiothérapie en démontrant qu'une dose unique de 25 Gy sur le nœud atrioventriculaire de cœurs de cochon induisait un bloc atrio-ventriculaire complet en 49 jours en créant des lésions fibrotiques.

De façon similaire, Maguire et coll. (39) ont réalisé une isolation électrique de veines pulmonaires sur modèle porcin après application de doses uniques de 25 à 35 Gy. Sur

le plan anatomopathologique, l'isolation électrique était expliquée par la mise en évidence de lésions fibrotiques transmurales.

Enfin, Blanck et al. (40) ont mis en évidence la création de cicatrices transmurales de muscle cardiaque porcin après application de doses de plus de 32,5 Gy.

8/ Données cliniques

A la suite de ces données sur les études pré-cliniques, 4 rapports de cas ont été publiés (41–44) montrant tous une réduction significative de la charge en arythmie dans les semaines/mois suivant la radiothérapie.

5 séries de cas (45–49) pour un effectif total de 49 patients dont la plus grande cohorte comprenait 19 patients, ont permis de montrer des résultats encourageants avec une diminution moyenne de 70% de la charge en arythmie ventriculaire pour un suivi moyen de 14 mois, avec une sécurité satisfaisante au moins à court et moyen terme. Les techniques utilisées pour la localisation du substrat et l'application de la radiothérapie étaient différentes selon les études.

Au total, il existe peu de données cliniques disponibles et aucune publiée en France à ce jour.

9/ Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude prospective réalisée au CHU de Lille est donc de décrire le protocole, l'efficacité et la sécurité de l'ablation de TV par radiothérapie stéréotaxique cardiaque depuis l'initiation de cette technique au CHU de Lille.

MATERIEL ET METHODE

1/ Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique d'avril 2020 à mars 2021 portant sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une ablation de TV par radiothérapie stéréotaxique dans un contexte de TV réfractaire au traitement standard. Le caractère réfractaire de la TV au traitement standard était défini par des TV récidivantes malgré un traitement médical maximal associé à la réalisation de procédures d'ablation par radiofréquence endocavitaire et/ou épiscopardique ou à une contre-indication à une ablation par radiofréquence.

2/ Protocole d'ablation par radiofréquence au CHU de Lille

Les procédures d'ablations par radio fréquence au CHU de Lille étaient réalisées par deux rythmologues expérimentés sous anesthésie locale avec antalgie adaptée pour une ablation endocavitaire et sous anesthésie générale pour une ablation épiscopardique. Une ponction par voie veineuse fémorale permettait d'accéder au ventricule droit. Pour le ventricule gauche un abord aortique rétrograde était réalisé en première intention. En cas de contre-indication (valve mécanique aortique, rétrécissement aortique serré) ou zone d'intérêt difficilement accessible par voie aortique rétrograde, une voie veineuse avec ponction trans septale sous contrôle fluoroscopique ou guidée par échocardiographie trans oesophagienne en cas de difficultés, était réalisée pour arriver dans les cavités gauches.

La procédure est réalisée sous couvert d'une héparinothérapie curative, guidée par l'Activated Clotting Time (ACT) (cible > 300).

Le mapping électro anatomique tridimensionnel était réalisé grâce au système CARTO (BIOSENSE). Une stimulation ventriculaire programmée (SVP) était réalisée en début

de procédure si le patient n'était pas en TV dans le but de déclencher la TV clinique. Si la TV était bien tolérée sur le plan hémodynamique, la cartographie d'activation des ventricules s'effectuait en TV afin d'identifier l'isthme incriminé dans la tachycardie. En cas de TV déclenchable avec mauvaise tolérance hémodynamique et nécessité de cardioversion sur table, une carte en voltage était réalisée et complétée d'une topostimulation permettant d'identifier la zone d'intérêt. En cas de TV non déclenchable, une carte de voltage était réalisée et les isthmes potentiels identifiés étaient ciblés. Les zones de myocarde sain étaient définies par un voltage local > 1.5 mV, les zones de cicatrice dense par un voltage local < 0.5 mV.

L'application de la radiofréquence était ensuite délivrée via le cathéter d'ablation avec une puissance initiale à 50 Watts avec une température ne dépassant pas 42°C .

La voie d'abord épicardique n'était pas réalisée en première intention mais uniquement en cas d'échec de procédure endocardique avec arguments endocardiques d'une émergence épicardique en l'absence de contre-indication.

Si l'état hémodynamique le permettait, une SVP était réalisée en fin de procédure.

L'ablation était considérée comme un succès si aucune TV n'était inductible en fin de procédure, de résultat intermédiaire si des TV non cliniques étaient inductibles en fin de procédure et comme un échec si la TV clinique était toujours inductible en fin de procédure. En cas d'ablation basée sur le substrat, le succès était défini comme indéterminé.

3/ Nomenclature de localisation des TV

La nomenclature définissant les différentes localisations de TV se basait sur la segmentation du ventricule gauche, en 17 segments, définie selon le rapport de la société américaine d'échographie dans la figure ci-jointe (50).

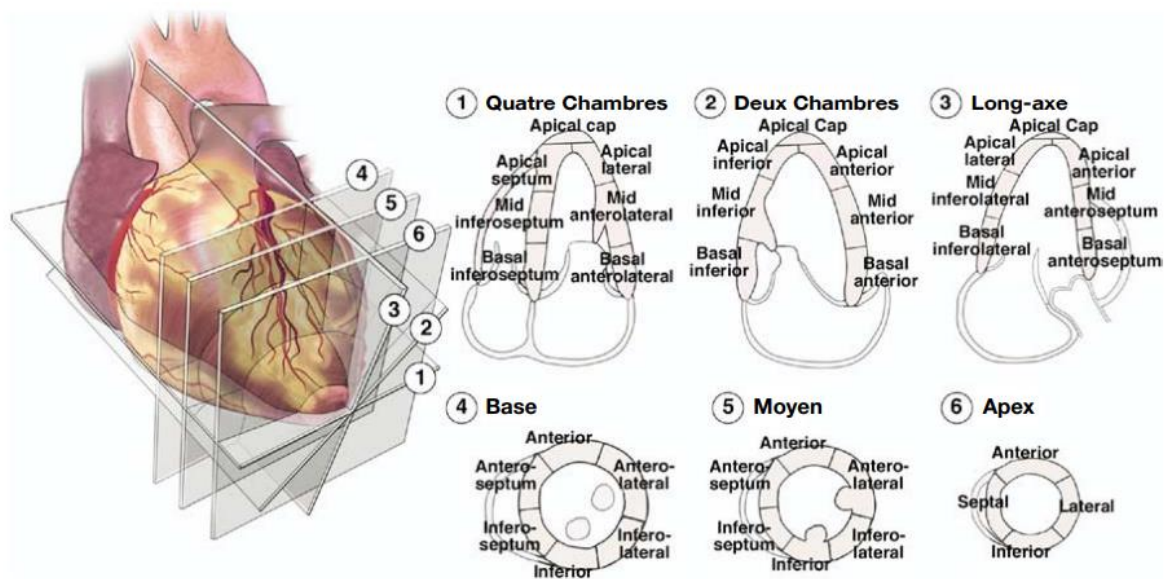


Figure 9 : segmentation du ventricule gauche tirée des recommandations de la société américaine d'échographie.

Parallèlement à cette nomenclature, le sommet ventriculaire gauche était défini comme le plus haut point épicaudique du ventricule gauche (51). Il s'agit d'une région triangulaire épicaudique délimitée par la bifurcation entre l'artère inter ventriculaire gauche (IVA) et l'artère circonflexe (Cx) en haut, et la première artère septale pour la base du triangle. Cette région présente des liens anatomiques étroits avec la cusp coronaire gauche, la cusp coronaire droite, la commissure entre ces deux cusps, la région sous aortique, la partie septale de la chambre de chasse ventriculaire droite et la jonction mitro-aortique. Cette région est illustrée dans la figure ci-dessous.

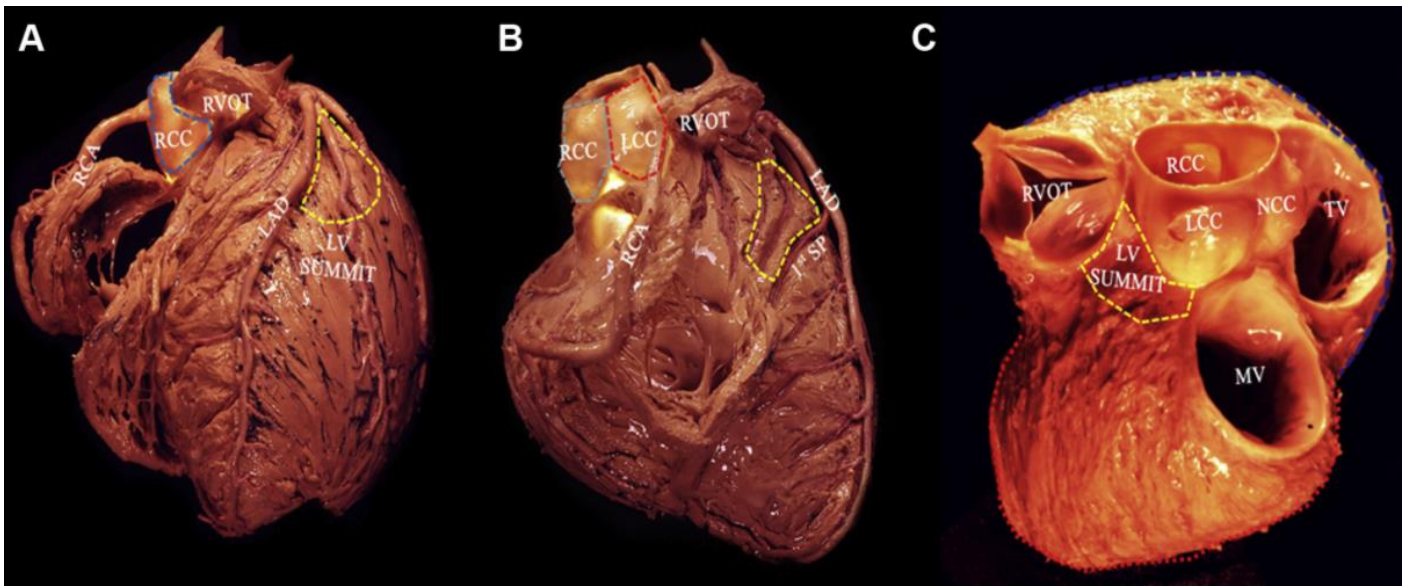


Figure 10 : Région du sommet du ventricule gauche (surface délimitée par la ligne jaune en pointillée) et rapport anatomique tiré du travail de Jorge Romero et al (52).

LV summit : sommet du ventricule gauche, LAD = artère IVA, LCx = artère circonflexe, RCA : artère coronaire droite, 1st SP : artère 1ère septale, LCC : cusp coronaire gauche, RCC : cusp coronaire droite, NCC : cusp non coronaire, RVOT : chambre de chasse du ventricule droit, MV : valve mitrale, TV : valve tricuspide

4/ Recueil des données et suivi

Nous avons recueilli l'ensemble des caractéristiques cliniques des patients à partir des dossiers médicaux. Ces données incluaient les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents médicaux, les informations concernant la cardiopathie et les traitements associés, les données ETT et les comptes rendus d'ablation par radiofréquence.

La dysfonction du ventricule droit (VD) était définie par un TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) < 17 mm et une onde S à l'anneau tricuspide < 9,5 cm/s.

L'insuffisance rénale chronique était définie par un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min et l'insuffisance respiratoire chronique par une BPCO \geq à stade Gold 2.

Sur le plan rythmique, la charge en arythmie ventriculaire (détail des thérapies délivrées chez les patients porteurs d'un DAI), l'escalade thérapeutique

médicamenteuse et interventionnelle en fonction des récurrences de TV et le contexte de l'ablation par radiothérapie, étaient recueillis avant la procédure.

Un orage rythmique était défini par la survenue d'au moins 3 épisodes distincts de TV soutenues nécessitant une réduction (stimulation anti-tachycardique, choc électrique interne ou externe) en moins de 24 heures (8).

Le suivi de la charge en TV après ablation par radiothérapie était effectué grâce aux données des consultations de suivi avec l'interrogatoire des DAI et grâce à la télésurveillance.

5/ Imagerie pré radiothérapie

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner cardiaque injecté synchronisé à l'ECG afin de fusionner les données de la cartographie au scanner cardiaque permettant de déterminer le volume cible à ablater.

Un second scanner était réalisé dans le service de radiothérapie afin d'obtenir une acquisition en coupe dans une posture similaire à la posture réalisée lors de la séance de radiothérapie. Ce second scanner est composé de deux séries d'images. La première série d'images correspond à une acquisition 4D permettant de se synchroniser à la respiration du patient permettant de définir la position du site à traiter durant toutes les phases de la respiration en créant un volume cible interne (ITV) et de définir les mouvements des sondes de DAI. La seconde série d'images est une acquisition dite « cœur rapide » afin de figer au maximum le cœur afin d'optimiser la netteté de l'image.

6/ Fusion cartographie/imagerie, délimitation du volume cible et des organes à risque

Les différentes étapes du processus sont résumées dans la figure 10.

Le volume cible était déterminé par deux rythmologues grâce aux données de la cartographie et du scanner cardiaque permettant de localiser le substrat. Sur le logiciel de cartographie tridimensionnel, le volume scanographique était importé et fusionné au volume acquis lors de la cartographie per procédure. Afin d'optimiser l'alignement des volumes, des repères anatomiques fixes acquis lors de la procédure d'ablation étaient utilisés (racine et crosse aortique, sinus coronaire, veine cave supérieure).

Le centre du volume à traiter était défini par la zone associée à la meilleure corrélation de morphologie de QRS en topo stimulation avec S-QRS allongé, ou à la zone de jonction précoce/tardif en carte d'activation. La position du centre de cette zone d'intérêt était triangulée par la mesure de la distance centre de zone d'intérêt-repère anatomique fixe (ostium de coronaire droite, de tronc commun, bifurcation IVA diagonale, extrémité de sonde de DAI, angle costo-xyphoïdien). Une marge permettant d'inclure l'ensemble du circuit identifié au centre de la cicatrice était appliquée afin de délimiter les diamètres de la zone d'intérêt.

Dans un second temps, le scanner cardiaque avec le volume cible était fusionné au scanner de planification de radiothérapie. Un volume d'intérêt était défini sur la base de la zone d'intérêt définie sur l'outil de cartographie tridimensionnelle. Le volume d'intérêt défini était utilisé par le radiothérapeute comme volume cible.

Les volumes d'intérêt utilisés en radiothérapie oncologique sont :

- le GTV (gross tumor volume ou volume tumoral macroscopique), volume visible à l'imagerie qui recevra la dose la plus importante.
- le CTV (clinical target volume ou volume cible clinique), qui comprend le GTV et les extensions infra-cliniques. Concernant les patients de cette étude, les volumes à traiter, définis par les rythmologues, ont été considérés comme des CTV.

- le PTV (planning target volume ou volume cible prévisionnel), qui comprend le CTV et une marge de sécurité permettant d'intégrer les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels des organes et du patient, ainsi que les problèmes d'homogénéité de dose au sein du volume-cible.
- le volume irradié correspond au volume recevant tout ou partie de la dose. En effet, les irradiations par photons vont délivrer, autour du volume que l'on veut traiter, une certaine dose aux tissus avoisinants.

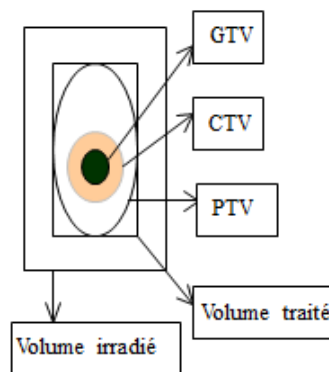


Figure 9 : définition volumes cibles en radiothérapie

- Les organes à risque étaient également définis de la même manière que pour une radiothérapie stéréotaxique pulmonaire : poumons, trachée, bronches, œsophage, estomac, côtes et artères coronaires. Par analogie au volume cible prévisionnel, une planification des organes à risque était réalisée. Cette planimétrie englobe un organe à risque donné avec une marge dans le but de compenser les incertitudes de positionnement et les mouvements de l'organes à risque au cours de l'irradiation. Lorsqu'un organe à risque est compris dans le volume cible prévisionnel, un gradient de dose était réalisé afin de limiter au maximum l'irradiation de ce dernier.
- Calcul de la distribution de dose : la planimétrie comprenant, le calcul des doses, les tracés isodoses et la réalisation d'histogrammes dose-volume, était ensuite réalisée par les physiciens médicaux et les dosimétristes.

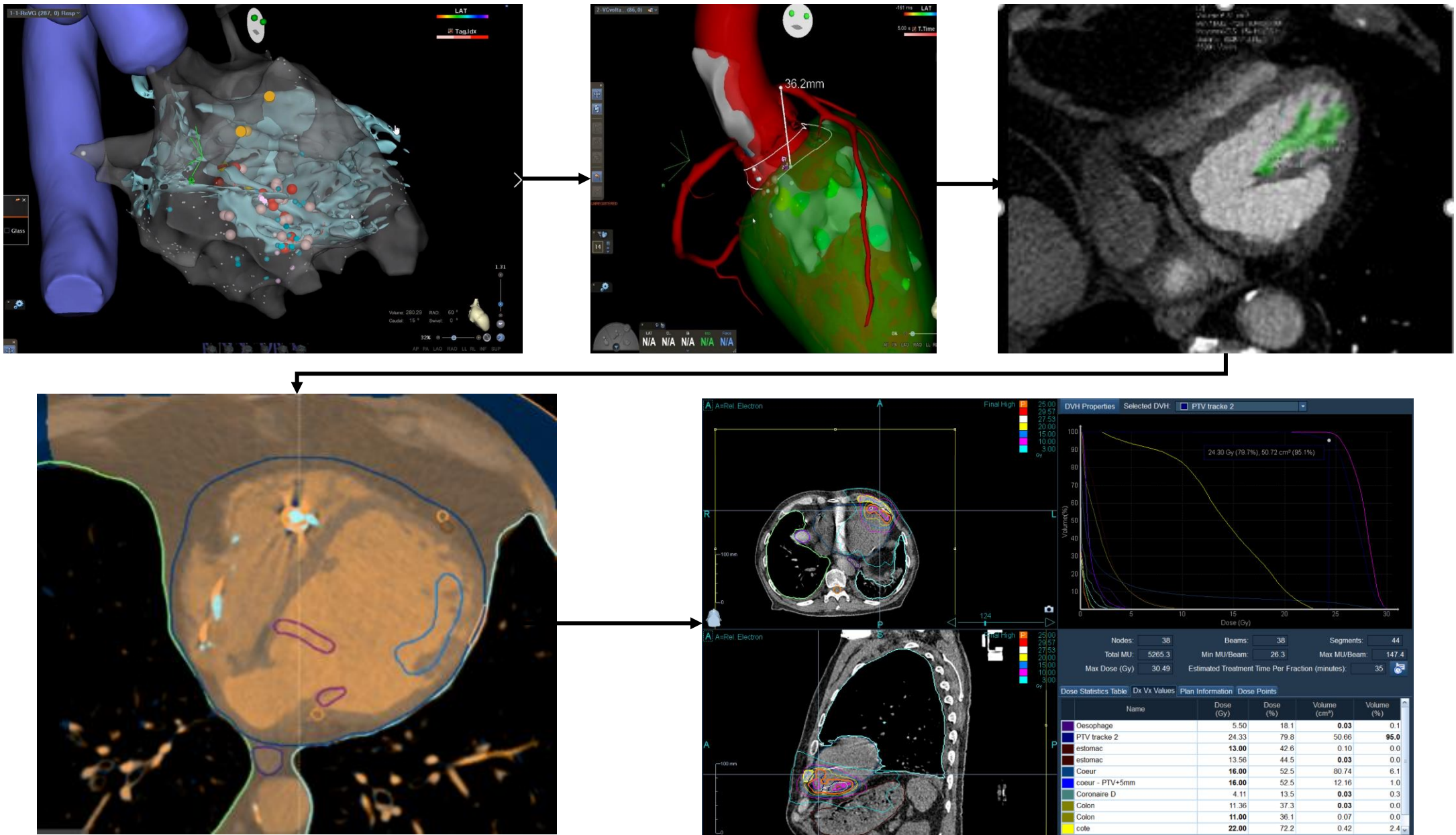


Figure 10 : carte d'activation → volume cible traité sur logiciel de cartographie tridimensionnel → report manuel, sur le scanner cardiaque, par cardiologues et radiologues du volume à traiter issu des informations de la cartographie → recalage déformable du scanner de radiothérapie et du scanner cardiaque synchronisé à l'ECG avec délimitation des organes à risque et du volume cible → planification de la dose de prescription en réalisant un gradient de dose pour prendre en compte les organes à risque. Histogramme dose/volume du PTV et des organes à risque.

7/ Procédure d'ablation par radiothérapie stéréotaxique

La majorité des patients étaient transférés au centre de radiothérapie en ambulance accompagnés d'un cardiologue si la charge en arythmie ventriculaire les jours précédant la procédure était importante. Les thérapies du DAI étaient désactivées avant l'application de la radiothérapie. Le patient était positionné de la même manière que lors du scanner de planification grâce à un système de contention adapté. La procédure était réalisée sous surveillance scopée, en présence d'un rythmologue, d'un radiothérapeute, et de deux manipulateurs en radiothérapie. L'irradiation était délivrée au moyen d'un accélérateur linéaire robotisé de type Cyberknife® délivrant des faisceaux de photons de 6 MV. Conformément aux données préalables de la littérature (46) une dose totale entre 20 et 25 Gray était délivrée. Le tracking des mouvements cardiaques en temps réel par le système Cyberknife® était possible via les sondes de DAI endocavitaire ou par une sonde d'entraînement électrosystolique (SEES) temporaire lorsque le DAI était sous-cutané. Les mouvements respiratoires étaient pris en compte grâce à des diodes luminescentes positionnées sur l'abdomen et repérées par deux caméras de la salle de radiothérapie permettant de surseoir à une scopie en continu. A la fin de la procédure, le DAI était de nouveau interrogé afin de contrôler les paramètres des sondes et de réactiver les thérapies. Enfin le patient était de nouveau transféré, via une ambulance, accompagné d'un cardiologue, soit aux soins intensifs cardiologiques soit en cardiologie conventionnelle, scopé en fonction de la charge en arythmie ventriculaire et de la stabilité du patient.

La figure 11 résume les différentes étapes menant à la radiothérapie.

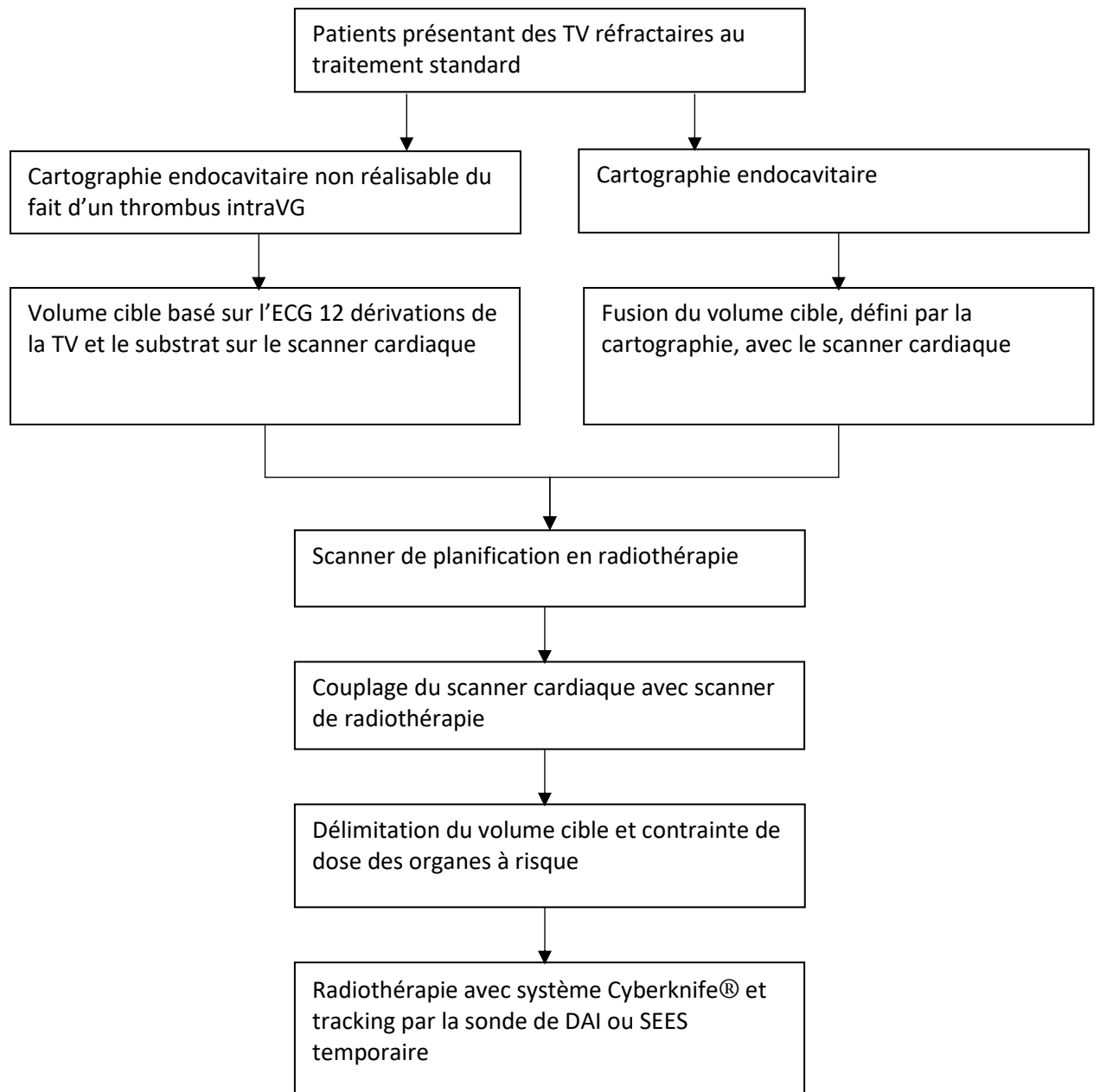


Figure 11 : Work flow

8/ Suivi de la charge en arythmie ventriculaire

Le suivi de la charge en TV après ablation par radiothérapie était effectué grâce aux données des consultations de suivi avec l'interrogatoire des DAI et grâce à la télécardiologie.

La période de blanking était définie par les 6 semaines suivant la radiothérapie.

Une récurrence de tachycardie ventriculaire était définie par tout épisode de tachycardie ventriculaire soutenue (plus de 30 secondes) ou arrêtée par les thérapies du défibrillateur, mise en évidence sur un ECG, un holter ECG, une surveillance télémétrique ou l'analyse du défibrillateur. Une récurrence de fibrillation ventriculaire était définie par tout épisode de fibrillation ventriculaire mise en évidence par les mêmes moyens.

9/ Effets indésirables/toxicité radiothérapie

Les effets indésirables immédiats et tout au long du suivi étaient systématiquement recherchés par un interrogatoire et un examen clinique minutieux au retour de la procédure et en consultation. De plus une ETT était systématiquement réalisée au retour de la procédure afin d'évaluer la FEVG, les valvulopathies, la fonction ventriculaire droite, le péricarde, les pressions de remplissage ventriculaire gauche et la volémie du patient.

10/ Critère de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal est la récurrence d'arythmie ventriculaire soutenue/traitée par le défibrillateur après une période de blanking de 6 semaines.

Le critère de jugement secondaire est la sécurité/effets indésirables du protocole réalisé au CHU de Lille.

11/ Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm déviation standard en cas de distribution normale et médiane [25 ; 75ème percentile] dans le cas contraire.

RESULTATS

1/ Population de l'étude

D'Avril 2020 à Février 2021, 9 patients ont bénéficié d'une ablation de TV par radiothérapie stéréotaxique dans un contexte de TV réfractaires au traitement médical standard. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen de la population était de $65,9 \pm 15$ ans. Deux tiers des patients étaient de sexe masculin. La FEVG moyenne était de $34 \pm 11,2\%$ et un peu plus de la moitié des patients présentaient une dysfonction ventriculaire droite. Un tiers des patients présentait une insuffisance rénale chronique et environ la moitié une insuffisance respiratoire chronique.

L'ensemble des patients était appareillé d'un DAI dont 1/3 avec resynchronisation (CRT). Une patiente était porteuse d'un défibrillateur de type sous-cutané.

L'ensemble des patients présentait une cardiopathie structurelle sous-jacente. Trois patients étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique et 3 patients d'une cardiomyopathie dilatée.

La majorité des patients était symptomatique avec une dyspnée de stade NYHA \geq II pour 8 patients sur 9.

L'ensemble des patients bénéficiait d'un traitement de fond de l'insuffisance cardiaque optimal.

Caractéristiques de la population (n=9)			
Données démographiques		Prise en charge rythmologique antérieure	
Age moyen en années ± écart type	65,9 ± 15	Antécédents d'orages rythmiques, n (%)	9 (100)
Sexe féminin, n (%)	3 (33,3)	Antécédents d'ablation par radiofréquence, n (%)	8 (88,8)
IMC moyen en kg/m ² ± écart type	26,5 ± 6.15	➤ Endocardique, n (%)	8 (88,8)
Facteurs de risque cardiovasculaire		➤ Epicardique, n (%)	2 (22,2)
HTA, n (%)	5 (55,4)		
Diabète, n (%)	3 (33,3)		
Tabac, n (%)	0 (0)		
Dyslipidémie, n (%)	6 (66,6)		
Comorbidités		Défibrillateurs	
Insuffisance rénale chronique, n (%)	3 (33,3)	Simple ou double chambre, n (%)	5 (55,5)
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	4 (44,4)	CRT, n (%)	3 (33,3)
Cirrhose, n (%)	0 (0)	Sous-cutanée, n (%)	1 (11,1)
Artériopathie périphérique, n (%)	1 (11,1)		
FA, n (%)	5 (55,5)	Thérapeutiques	
Données échographiques		Bétabloquants, n (%)	9 (100)
FEVG moyenne (% , ± écart type)	34 ± 11,2	IEC/ARA II, n (%)	2 (22,2)
DTDVG moyen (mm, ± écart type)	59,3 ± 9,4	Anti-aldostérone, n (%)	3 (33,3)
Dysfonction VD, n (%)	5 (55,5)	Entresto, n (%)	6 (66,6)
		Cordarone, n (%)	9 (100)
Stade NYHA		Type de cardiopathie	
I	1 (11,1)	Ischémique, n (%)	3 (33,3)
II	6 (66,6)	CMD, n (%)	3 (33,3)
III	2 (22,2)	Sarcoïdose cardiaque, n (%)	1 (11,1)
IV	0 (0)	Non compaction VG, n (%)	1 (11,1)
		Idiopathique, n (%)	1 (11,1)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de base

n = nombre, IMC = indice de masse corporelle, HTA = hypertension artérielle, FA = fibrillation atriale, FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche, DTDVG = diamètre télédiastolique du ventricule gauche, VD = ventricule droit, CRT = cardiac resynchronisation therapy, CMD = cardiomyopathie dilatée, VG = ventricule gauche

2/ Caractéristiques rythmiques des patients

La totalité des patients avait déjà présenté un orage rythmique.

Huit patients avaient déjà subi une procédure d'ablation endocavitaire par radiofréquence. Un patient présentait un thrombus intra ventriculaire gauche, contre-

indiquant la réalisation d'une procédure d'ablation endocavitaire. Une procédure d'ablation par voie épiscopardique avait également été réalisée pour deux patients.

L'ensemble des patients ayant subi une procédure d'ablation endocavitaire avait également présenté une récurrence d'orage rythmique au cours de l'intervention. L'histoire rythmique mettait en évidence un nombre important de choc électrique interne (CEI) avant la radiothérapie puisqu'en moyenne les patients de notre étude avaient déjà subis 4 chocs électriques internes depuis l'implantation de leur DAI. De plus, pour un tiers des patients, une sédation profonde avec intubation orotrachéale avait déjà été nécessaire pour prendre en charge l'orage rythmique, dont une intubation étant survenue après une procédure endocavitaire.

Concernant le nombre de TV soutenues dans l'année précédant l'ablation par radiothérapie, la médiane du nombre d'évènements s'élève à 25 [17-61]. Elle s'élève à 8 [4-14,25] pour le mois précédant la radiothérapie.

Enfin, le délai médian entre l'ablation par radiofréquence et l'ablation par radiothérapie était de 74,5 jours [38,75-105,5].

Profil rythmique des patients															
Patient	Age	Sexe	Cardiopathie	FEVG %	Atcd d'orage rythmique	Atcd ablation endocardique	Atcd ablation épicaordique	Atcd d'orage rythmique après ablation par RF	Atcd CEI (nb)	Atcd sédation profonde	Localisation de la TV clinique	Indication de radiothérapie	Nb de TV soutenues dans l'année précédant la RT	Nb de TV soutenues dans le mois précédent la RT	Délai en jours entre l'ablation par RF et la RT
1	76	Homme	Ischémique	40	Oui	Non	Non		3	Oui (x2)	TV inféro-septo-apicale (endocardique)	Thrombus intra VG	17	9	
2	62	Femme	Ischémique	25	Oui	Oui	Non	Oui	7	Non	Antéro-médio VG (épicaordique)	C.I. abord épicaordique	15	1	61
3	68	Homme	CMD	25	Oui	Oui	Non	Oui	3	Non	TV du sommet (épicaordique)	Foyer non accessible	20	4	88
4	62	Homme	Sarcoïdose	45	Oui	Oui	Non	Oui	3	Oui	TV du sommet (épicaordique)	Foyer non accessible	61	12	102
5	68	Homme	Non compaction VG	25	Oui	Oui	Non	Oui	6	Non	Faux tendon au niveau du pilier postéro-médian (endocardique)	Echec ablation endocavitaire	>200	>200	47
6	71	Homme	CMD	43	Oui	Oui	Non	Oui	1	Non	TV du sommet (épicaordique)	Foyer non accessible	>200	50	14
7	73	Homme	CMD	25	Oui	Oui	Oui	Oui	4	Non	TV inféro-latéro-apicale (épicaordique)	Echec ablation endo puis épi	12	4	247
8	30	Femme	Idiopathique	53	Oui	Oui	Oui	Oui	4	Non	TV du sommet (épicaordique)	Foyer non accessible	25	7	116
9	83	Femme	Ischémique	25	Oui	Oui	Non	Oui	5	Oui	TV intraseptale (intramyocardique)	Foyer non accessible	40	21	6
Médiane	68			25					4				25	8	74,5
Quartiles 25-75	62-73			25-43					3-5				17-61	4-14,25	38,75 – 105,5
Etendue (valeur min-max)	30-83			25-53					1-7				12-200	1-200	6-247

Tableau 2 : profil rythmique des patients

FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche, Atcd = antécédents, RF = radiofréquence, CEI = choc électrique interne, Nb = nombre, TV = tachycardie ventriculaire, RT = Radiothérapie, VG = ventricule gauche, C.I = contre-indication, endo = endocardique, épi = épicaordique

3/ Localisation de la TV et raison de l'orientation vers une procédure de radiothérapie

Le tableau 2 résume également le type de cardiopathie pour chaque patient, et les éléments justifiant la procédure d'ablation de la TV par radiothérapie.

Les 3 principales raisons justifiant la réalisation d'une procédure d'ablation de TV par radiothérapie étaient les suivantes :

- TV endocardique avec contre-indication à une procédure endocavitaire (thrombus intra VG)
- TV épicardique avec contre-indication à l'abord épicardique (antécédent de pontage coronarien)
- Emergence de la TV localisée sur une zone inaccessible à l'énergie par radiofréquence (TV du sommet pour 4 patients, TV intraseptale, TV provenant d'un faux tendon au niveau du pilier postéro-médian chez un patient porteur d'une non compaction VG)

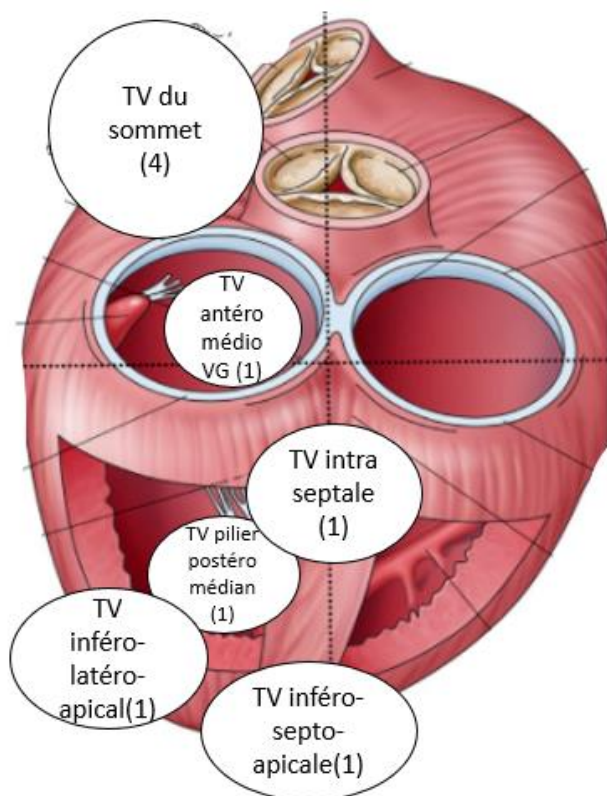


Figure 12 : Localisation des différentes TV (nombre de patients) sur une vue postéro-supérieure du cœur

4/ Données concernant la procédure d'ablation par radiothérapie

Le tableau 3 présente les données ayant permis de déterminer le volume cible. Pour chaque patient un tracé ECG 12 dérivations de la TV était disponible. Nous avons réalisé une cartographie endocavitaire chez 8 des 9 patients. Chez tous ces patients ayant eu une cartographie, une carte en voltage et en topostimulation ont été réalisées. Seulement 3 patients ont pu avoir une carte d'activation complète souvent du fait d'une instabilité hémodynamique en TV. Le système de radiothérapie utilisé pour la totalité des patients était le système Cyberknife® avec tracking en temps réel via la sonde de DAI chez 8 patients. Chez une patiente porteuse de DAI sous-cutané, une sonde intracardiaque temporaire a été mise en place. Toutefois, la superposition radiologique de l'extrémité de la sonde temporaire sur le boîtier n'a pas permis d'utiliser le dispositif de tracking.

Le tableau 3 présente également de façon précise les données pour chaque patient concernant le CTV (clinical target volume), le PTV (planning target volume), la dose totale délivrée en grays, le pourcentage de l'isodose d'irradiation et le temps de procédure incluant le temps d'installation des patients.

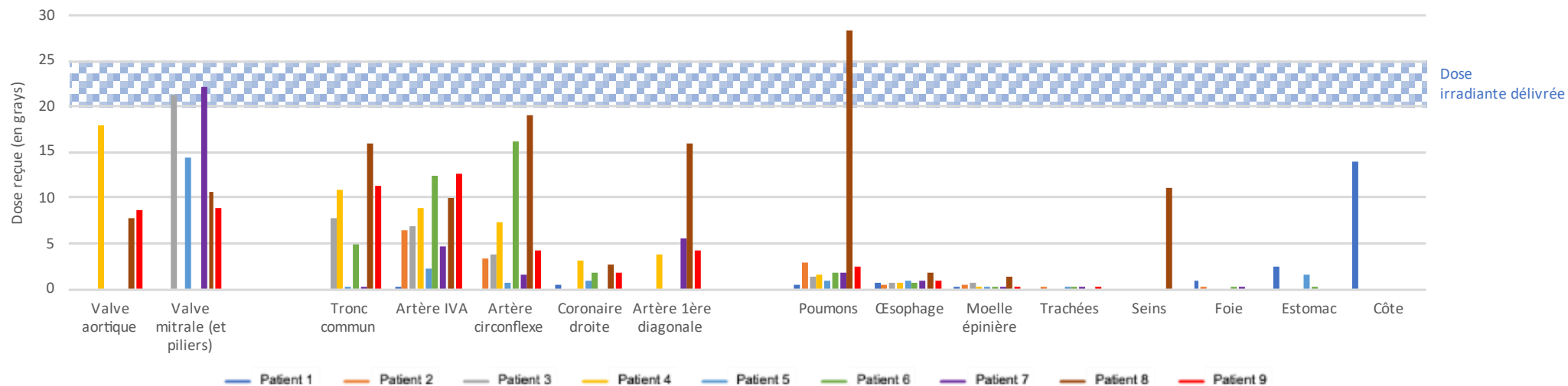
Le volume cible médian du CTV et PTV étaient respectivement de 12,85 cm³ [8,09-15,31] et 43,39 cm³ [28,72-53,3]. Il est intéressant de noter que la patiente 8, qui n'a pas pu bénéficier de la technique de tracking par la SEES, présente le CTV (qui s'apparente chez cette patiente à l'ITV) et le PTV, les plus importants des 9 patients. La dose délivrée par patient était soit de 20 Grays, soit de 25 Grays en fonction de la taille et de la localisation du volume cible ainsi que des organes à risque adjacents. La dose délivrée était réalisée sur l'isodose médian 80% [78-80]. Enfin, le temps de procédure médian, incluant l'installation du patient, était de 50 min [39-51].

Patient	ECG de la TV	Cartographie endocavitaire (activation/topostimulation /voltage)	Scanner cardiaque	Système de radiothérapie	Tracking	Volume cible CTV (cm³)	Volume cible PTV (cm³)	Dose délivrée en Grays	% isodose	Temps de procédure en min (incluant mise en place)
1	Oui	C.I cartographie (thrombus intra VG)	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	12,85	53,30	25,00	82,00	39,00
2	Oui	0/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	6,75	24,74	25,00	78,00	37,00
3	Oui	1/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	7,51	32,43	25,00	83,00	51,00
4	Oui	0/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	8,09	19,96	25,00	78,00	49,00
5	Oui	0/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	12,96	28,72	25,00	80,00	150,00
6	Oui	1/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	26,63	49,55	20,00	76.7	65,00
7	Oui	0/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	15,31	57,19	20,00	80,00	51,00
8	Oui	0/1/1	Oui	CyberKnife®	Echec tracking par SEES temporaire	34,54 ITV	78.74	20,00	80,00	24,00
9	Oui	1/1/1	Oui	CyberKnife®	Sonde DAI	11,20	43,39	20,00	79,00	50,00
Médiane						12,85	43,39	25,00	80,00	50,00
Quartiles (25 - 75)						8,09-15,31	28,72-53,3	20-25	78-80	39-51
Etendue (min-max)						(7,51-34,54)	(19,96-78,74)	(20-25)	(76,7-83)	(37-150)

Tableau 3 : Données cartographie/radiothérapie

TV = Tachycardie Ventriculaire, C.I = contre-indication, VG = Ventricule Gauche, GTV = Gross Tumor Volume, CTV = Clinical Tumor Volume, PTV = Planning Tumor Volume, DAI = Défibrillateur Automatique Implantable, SEES = Sonde d'Entrainement EléctroSystolique

La figure 13 présente l'irradiation médiane en Gray, des différents organes à risque pour chaque patient. De façon globale, les organes à risque (poumons, œsophage, moelle épinière, foie, estomac) n'ont été que très faiblement irradiés allant d'une médiane de 0,03 Grays [0-0,11] pour la trachée à 1,73 Grays [1,4-2,61] pour les poumons. L'irradiation médiane des structures cardiaques à risque (artères coronaires et valves) était très variable du fait d'une grande hétérogénéité dans la localisation des zones ciblées. L'irradiation médiane sur le tronc commun et l'artère inter ventriculaire antérieure était respectivement de 4,85 Grays [0,18-10,95] et 6,91 Grays [4,72-10]. Les patients présentant des TV du sommet ont reçu plus d'irradiation au niveau du tronc commun (médiane à 9,3 Grays [7-12,2]) et de l'IVA (médiane à 9,43 Grays [8,37-10,58]) du fait de la proximité anatomique de la TV avec le réseau coronaire gauche. Il est à noter que chez la patiente n'ayant pas pu bénéficier de la technique de tracking (patiente 8), nous avons pu observer une dose délivrée sur les organes à risque plus importante. En effet, l'émergence de la TV étant dans la région du sommet du ventricule gauche, la patiente a reçu une dose de 16 Grays au niveau de tronc commun et de l'artère 1^{ère} diagonale, 19 Grays au niveau de l'artère circonflexe et 10 Grays au niveau de l'artère IVA. De plus, le poumon a été largement plus irradié (28,3 Grays contre 2,96 Grays pour la deuxième dose la plus importante).



Dose reçue par organe (en grays)															
Patient	Valve aortique	Valve mitrale (et piliers)	Tronc commun	Artère IVA	Artère circonflexe	Coronaire droite	Artère 1 ^{ère} diagonale	Poumons	Œsophage	Moelle épinière	Trachée	Seins	Foie	Estomac	Côte
1	0	0	0	0,05	0	0,46	0	0,48	0,64	0,13	0	0,99	2,42	14	
2	0	0	0	6,39	3,4	0	0	2,96	0,57	0,4	0,12	0,27	0	0	
3	0	21,36	7,68	6,91	3,87	0	0	1,4	0,63	0,63	0	0	0	0	
4	17,98	0	10,95	8,86	7,29	3,18	3,79	1,57	0,68	0,19	0	0	0	0	
5	0	14,34	0,18	2,17	0,63	0,98	0	0,86	0,89	0,22	0,03	0	1,47	0	
6	0	0	4,85	12,34	16,28	1,83	0	1,87	0,74	0,27	0,11	0,18	0,07	0	
7	0	22,25	0,18	4,72	1,63	0	5,49	1,73	0,91	0,17	0,04	0,26	0	0	
8	7,75	10,57	16,05	10	19	2,58	15,94	28,34	1,89	1,29	0	11,07	0	0	
9	8,6	8,81	11,33	12,56	4,21	1,72	4,18	2,51	1,01	0,25	0,22	0	0	0	
Médiane [1 ^{er} quartile; 3 ^{ème} quartile]	0 [0-7,75]	8,81 [0-14,34]	4,85 [0,18-10,95]	6,91 [4,72-10]	3,87 [1,63-7,29]	0,98 [0-1,83]	0 [0-4,18]	1,73 [1,4-2,51]	0,74 [0,64-0,91]	0,25 [0,19-0,91]	0,03 [0-0,11]	11,07	0 [0-0,26]	0 [0-0,07]	14

Figure 13 : Irradiation médiane, par patient, en Grays, des organes à risque. Patiente 8 : échec de tracking de la SEES.

5/ Évolution de la charge en arythmie après la radiothérapie

La figure 14 nous permet d'apprécier l'évolution de la charge en TV soutenue après la radiothérapie, au décours d'une période de blanking de 6 semaines, avec une réduction majeure des évènements rythmiques passant d'une médiane d'évènements de 25 [17-61] à 0 [0-1] après un suivi médian post radiothérapie de 5,2 [2,3-6] mois. Notons tout de même le décès de deux patients pendant la période de blanking, le premier en raison d'une insuffisance cardiaque terminale décompensée compliquée d'un état de choc cardiogénique avec décès sur dissociation électromécanique 26 jours après la radiothérapie. Le deuxième décès est survenu 8 jours après la radiothérapie sur un orage rythmique incoercible dès l'arrêt des anti-arythmiques IV chez une patiente âgée avec décision d'arrêt des thérapies du défibrillateur pour un accompagnement vers des soins de confort.

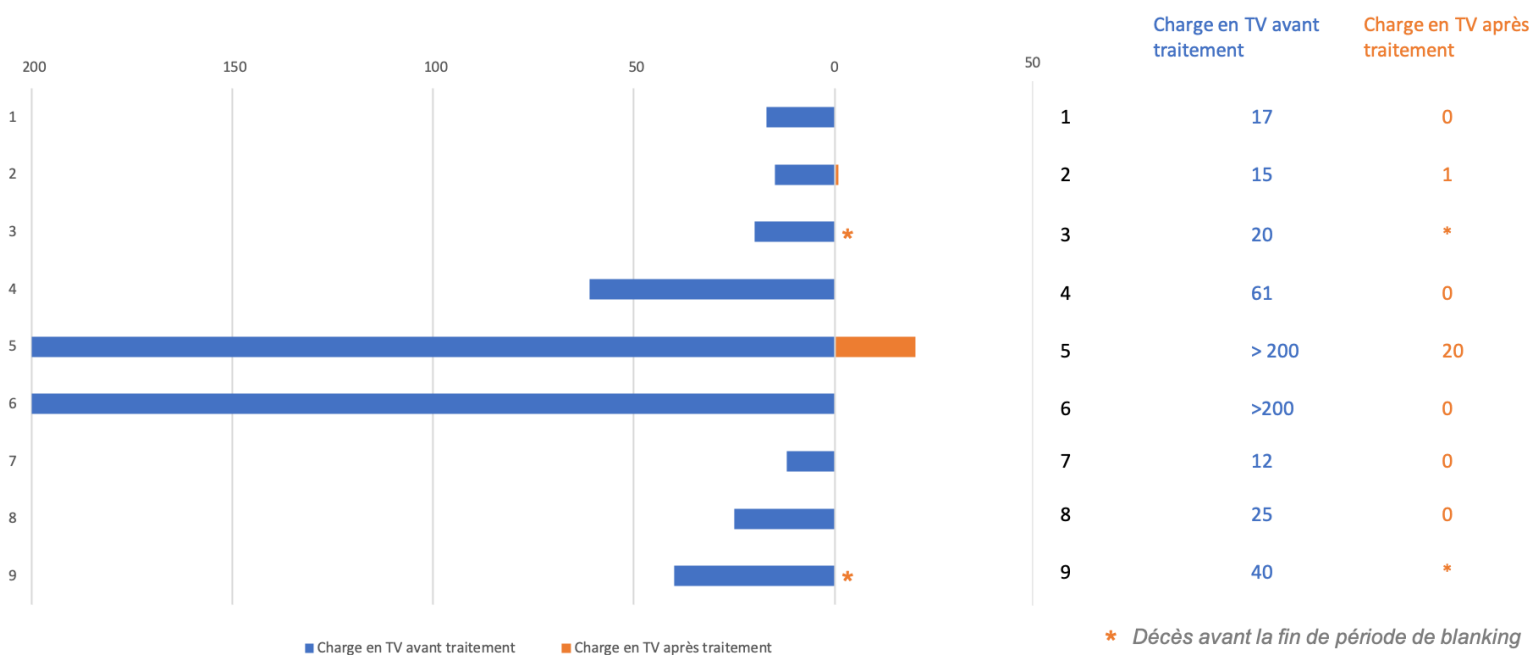
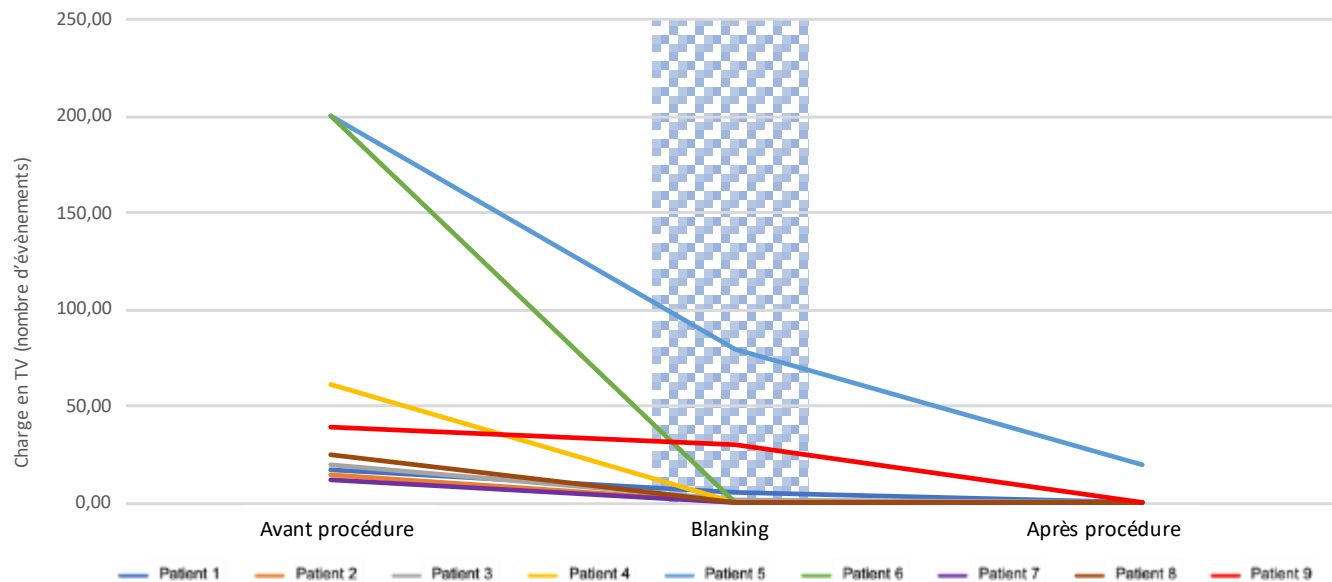


Figure 14 : Charge en arythmie ventriculaire soutenue, par patient, dans l'année précédant la radiothérapie versus après la radiothérapie, post période de blanking de 6 semaines, pour un suivi médian après radiothérapie de 5,2 mois

La figure 15 rapporte la charge en TV pendant et après la période de blanking de 6 semaines. Cinq des 9 patients ont présenté une récurrence de TV pendant la période de blanking dont deux patients sous la forme d'un orage rythmique persistant dans les jours suivants la radiothérapie. Un de ces orages rythmiques, réfractaire en post radiothérapie immédiate, a malheureusement mené au décès de la patiente après décision d'arrêt des thérapies du DAI et arrêt des anti-arythmiques IV devant l'âge avancé (83ans) et les comorbidités de la patiente. Un autre décès est survenu pendant la période de blanking sur dissociation électro-mécanique en lien avec l'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale de sa cardiopathie sous-jacente.

Après la période de blanking, deux patients ont présenté une récurrence de TV soutenue à 52 et 125 jours de la procédure. Pour ces deux patients il s'agissait de la TV clinique ayant amené à la procédure. Une récurrence était en rapport avec une TV plus lente que la TV d'origine, sous détectée par le DAI pendant 24h, régularisée par un ATP après diminution de la zone de TV1 sur le défibrillateur. Le second patient a quant à lui présenté une récurrence d'orage rythmique sur TV également plus lente que la TV d'origine, régularisée par ATP et Xylocaine IV dans un contexte de poussée d'insuffisance cardiaque, d'évolution favorable en quelques jours après retour à l'euvolémie. Par la suite, ces deux patients n'ont plus présenté de récurrence de TV tout au long du suivi.



Patient	Charge TV soutenue avant radiothérapie	Charge TV soutenue pendant période de blanking (6 semaines)	Charge TV soutenue après période de blanking	Délai en jours entre radiothérapie et récursive	Suivi total en mois
1	17	6	0	0	11
2	15	0	1*	125	8
3	20	2	Décès pendant période de blanking à J26		0,9
4	61	0	0	0	6
5	>200	80	20**	52	5,8
6	>200	0	0	0	5,2
7	12	0	0	0	4,3
8	25	1	0	0	2,3
9	40	30	Décès pendant période de blanking à J8		0,27
Médiane [1^{er} quartile; 3^{me} quartile]	25 [17-61]	1 [0-6]	0 [0-0,5]	0 [0-26]	8 [7-9,5]

* : TV lente clinique (même morphologie) sous détectée par le DAI régularisée par ATP après modification des réglages

** : Orage rythmique avec TV lentes clinique (même morphologie) régularisées par ATP et Xylocaine IV

Figure 15 : Evolution de la charge en arythmie dans l'année précédant la radiothérapie, pendant la période de blanking et après la période de blanking pour un suivi médian de 5,2 mois

6/ Sécurité

Aucune complication immédiate pendant la procédure n'a été décelée, notamment pas de trouble du rythme ventriculaire soutenu pendant l'application de la radiothérapie. Tous les DAI ont été testés après la procédure sans qu'il soit noté de modification des paramètres de sondes. Les différentes ETT réalisées directement après la procédure et dans le suivi n'ont pas mis en évidence de dégradation de la FEVG ou de majoration de valvulopathie préexistante. Un patient a présenté un épanchement péricardique de faible abondance spontanément résolutif au bout d'une semaine.

Notons tout de même le décès de deux patients pendant la période de blanking, le premier en raison d'une insuffisance cardiaque terminale décompensée avec décès sur dissociation électro-mécanique 26 jours après la radiothérapie. Le deuxième décès est survenu 8 jours après la radiothérapie sur un orage rythmique incoercible dès l'arrêt des anti-arythmiques IV chez une patiente âgée avec décision d'arrêt des thérapies du défibrillateur pour un accompagnement vers des soins de confort.

DISCUSSION

Les principaux résultats de notre étude sont les suivants :

- Diminution significative de la charge en arythmie ventriculaire chez des patients présentant des arythmies ventriculaires réfractaires au traitement standard, après un suivi médian de 5,2 mois.
- Une faisabilité en routine du protocole de radiothérapie stéréotaxique cardiaque émanant du partenariat entre le CHU de Lille et le Centre Oscar Lambret
- L'absence d'évènement indésirable grave à court terme.

1/ Population étudiée

Notre étude a inclus 9 patients en TV réfractaire au traitement standard et ayant tous déjà présenté des orages rythmiques. Il s'agit de la troisième plus grosse cohorte mondiale. Ces inclusions ont pu être réalisées au cours d'une période de 10 mois. Il est à noter que cette durée d'inclusion est plus courte que celle rapportée dans de précédentes études (par exemple 26 mois pour la cohorte de 10 patients de Neurwirth et al. (47)). Ce point souligne la fréquence de la situation clinique de TV réfractaires au traitement médical maximal dans notre centre et la nécessité absolue de mise en place de stratégies innovantes pour faire face à ces situations complexes. De plus la proximité géographique du Centre Oscar Lambret et de l'Institut Cœur Poumon permet la faisabilité de cette technique en routine.

Le profil des patients diffère néanmoins de la plupart des études précédemment publiées en deux points importants.

Le premier point est le type de cardiopathie sous-jacente. La plupart des études déjà publiées présentaient un taux de cardiopathie ischémique plus important que dans

notre étude. En effet, dans une cohorte de 10 patients de Neuwirth et al. (52), 80% des patients présentaient une cardiopathie ischémique. La cohorte mondiale la plus conséquente incluant 19 patients publiée par l'équipe de Robinson et al. (46) était composée de 58% de cardiopathie ischémique. Dans notre cohorte, le substrat de la TV était une cardiopathie ischémique pour seulement un tiers des patients. D'autre part, il existait, dans notre cohorte, un taux plus important de TV du sommet (44,4%), difficilement accessible à une ablation par radiofréquence endocardique et épiscardique. Ainsi, le profil d'efficacité et de sécurité à court terme dans cette population non ischémique soulève l'intérêt potentiel de cette technique nouvelle en situation d'urgence vitale sans alternative thérapeutique.

Le deuxième élément notable était la gravité rythmique des patients inclus dans notre étude qui semble plus importante également que dans les deux cohortes citées précédemment. En effet, 100% des patients dans notre étude avaient déjà présenté un orage rythmique, y compris après les procédures d'ablation par radiofréquence, contre 60% et 52% dans les études précédemment citées (46,47).

2/ Efficacité

Les résultats de notre étude montrent une nette réduction de la charge en TV, après une période de blanking de 6 semaines, passant d'une médiane de 25 évènements dans l'année précédant la radiothérapie à une médiane de 0 [0-1] pour un suivi médian de 5,2 mois. Ces données sont concordantes avec la littérature.

Loo et al. (42) ont publié le premier cas chez un patient porteur d'une cardiopathie ischémique avec une FEVG résiduelle à 25%, présentant une TV réfractaire aux anti-arythmiques et contre indiqué à l'ablation par radiofréquence. Cela a permis une nette réduction de la charge en TV avec tout de même une récurrence à 9 mois de la procédure.

Cvek et al. (41) ont décrit la première procédure en Europe peu de temps après chez un patient porteur d'une cardiomyopathie dilatée avec échec d'ablation par radiofréquence endo et épiscardique. À 120 jours, il n'y avait pas eu de récurrence de TV soutenue.

Cuculich et al. en 2017 (45) ont publié la première étude prospective sur une série de cinq patients. Les résultats étaient très encourageants puisqu'ils montraient une diminution de 99,9% de la charge en TV pour un suivi médian d'un an avec une bonne sécurité.

La même équipe (46) a par la suite publié une étude prospective de phase I/II : ENCORE-VT, comprenant 19 patients. La réduction des TV à 6 mois était importante puisque le nombre médian de TV était passé dans les 6 mois précédant et suivant la radiothérapie respectivement de 119 à trois. De façon concomitante on notait une réduction des ATP et chocs électriques chez 94% des patients. La survie globale était de 72% à 1 an.

Neuwirth et al. ont publié une étude rétrospective de 10 patients avec comme particularité un suivi médian de 28 mois beaucoup plus important que les autres études (47). Les résultats mettaient en évidence une réduction des TV de 87,5%.

Une série de cas publiée par Lloyd et al. s'est intéressée aux résultats de la radiothérapie stéréotaxique chez 10 patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée et présentant des TV réfractaires au traitement standard (53). Des données du DAI ont pu être analysées chez 8 patients montrant une réduction moins importante mais tout de même de 69% du nombre de TV et une réduction des chocs de 68%.

Une étude plus récente publiée par Gianni et al. relativise les résultats des études précédemment citées (49). Cette série de cas de 5 patients a mis en évidence une

récidive d'arythmie ventriculaire soutenue chez la totalité des patients à un an, malgré une réduction initiale observée dans les 6 premiers mois.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises concernant la moins bonne réponse à la radiothérapie concernant les deux dernières études citées. L'étude publiée par Lloyd et al. (53) s'intéressait à des patients présentant une insuffisance cardiaque terminale dont 3 patients sur 10 furent transplantés pendant le suivi. Nous pouvons donc supposer que les récurrences de TV seraient plus en lien avec l'évolution de la cardiopathie sous-jacente d'autant plus que la morphologie des TV récidivantes était souvent différente de la TV initialement ciblée. Toutefois, la récurrence de certaines TV de morphologie identique à la TV ciblée au moment de la radiothérapie souligne l'importance d'une délimitation précise de la zone irradiée.

Un autre élément pouvant expliquer les résultats moins encourageants pour l'étude publiée par Gianni et al. (49) est l'importance des volumes cibles plus élevés dus à des cicatrices larges. Nous pouvons supposer qu'une inhomogénéité des lésions créées par la radiothérapie sur des volumes cibles importants favorise la création de nouveaux circuits de réentrée. L'utilisation de la radiothérapie serait peut-être plus pertinente pour les volumes cibles de petite taille comme par exemple les TV du sommet.

Enfin, il faut noter que les durées de période de blanking étaient très différentes d'une étude à l'autre. Dans l'étude publiée par Gianni et al. (49), la période de blanking n'était pas mentionnée. Elle était d'une durée de 6 semaines dans l'étude de Robinson et al. (46), alors qu'elle était de 3 mois dans celle de Neuwirth et al. (52). Au vu des données in vivo et de l'évolution de la charge en arythmie dans les études déjà publiées nous avons choisi une durée de 6 semaines comme période de blanking. A l'avenir, une homogénéisation de la définition de la période de blanking serait souhaitable.

3/ Faisabilité

Les résultats présentés dans ce travail valident le protocole réalisé par le CHU de Lille et le Centre Oscar Lambret pour l'ablation de TV par radiothérapie stéréotaxique. En effet, au cours de la période d'inclusion, la procédure a pu être menée à bien chez l'ensemble des patients sélectionnés.

Notre protocole présentait beaucoup de similitudes avec le protocole de l'équipe de Neuwirth et al. (47) de par la méthode permettant la définition du volume cible et le traitement par radiothérapie grâce au système de tracking. Plusieurs approches ont été proposées afin de déterminer le volume cible de la radiothérapie.

L'équipe de Robinson et al. (34) utilise l'imagerie électrocardiographique. Il s'agit d'une cartographie électrophysiologique tridimensionnelle non invasive de la TV. Le patient porte un gilet comprenant 256 électrodes, équivalent d'un ECG très détaillé, avec sur chaque électrode, un marqueur radio-opaque. Ces électrodes ont la particularité, en plus de mesurer l'activité électrique du cœur, d'analyser la relation géométrique entre la paroi thoracique et le cœur. Par la suite, un scanner thoracique injecté est réalisé afin de repérer les électrodes radio-opaques. Ce scanner permet d'avoir les renseignements sur la géométrie épicaudique de surface par rapport à la position des électrodes. Les potentiels de surface analysés par le gilet et les données du scanner sont ensuite traités par un logiciel permettant de reconstruire l'activité électrique cardiaque épicaudique de la TV. Cette technique a l'avantage d'être totalement non invasive mais il existe des limites pour la visualisation des TV provenant du septum interventriculaire (54).

Comme la majorité des autres équipes, notre équipe s'est basée sur la cartographie endocavitaire électro-anatomique de la TV. Grâce à cette technique, une reconstruction anatomique des différentes cavités cardiaques est réalisée au sein

desquelles sont représentées les données électrophysiologiques endocavitaires ou épiscopardiques en fonction de la position du cathéter d'ablation. La carte d'activation et de topostimulation permettent une analyse fine du circuit de la TV alors que la carte en voltage nous donne des informations supplémentaires sur le substrat.

Concernant l'application de la radiothérapie, il en existe deux types dans la littérature, le système LINAC et le système Cyberknife®. Dans notre protocole nous utilisons le système Cyberknife® qui a l'avantage de pouvoir diminuer au maximum les marges d'incertitude liées aux mouvements cardiaques et respiratoires du fait d'un tracking en temps réel de ces mouvements. Dans le travail de l'équipe de Robinson et al. (34), le système LINAC était utilisé ce qui avait pour conséquence de majorer le volume cible prévisionnel (PTV) du fait des incertitudes liée à ces mouvements et ainsi d'augmenter la zone irradiée et notamment les organes à risque. Notre méthode a donc l'avantage de réduire au maximum ces incertitudes et de pouvoir irradier des zones très précises notamment pour les TV du sommet qui ont un rapport anatomique très étroit avec les artères coronaires et les valves.

Néanmoins, des progrès sont encore nécessaires pour tendre à une délimitation du volume irradié le plus petit possible en réduisant au maximum les marges d'incertitudes tout en couvrant toutefois l'ensemble du substrat ciblé. En effet, les incertitudes sont générées à chaque étape du protocole avec le report de la cartographie sur le scanner cardiaque puis la fusion du scanner cardiaque avec le scanner de planification de radiothérapie. De plus un tracking aléatoire lié par exemple à une sonde de DAI dédoublée et les marges inhérentes à la technique d'irradiation majorent le volume irradié. L'optimisation de ces incertitudes à chaque étape du

processus représente donc une piste d'intérêt majeur pour l'amélioration de la procédure de radiothérapie de TV.

Enfin, l'utilisation grandissante de modalités d'imageries innovantes permettant la prédiction des isthmes de TV de façon non invasive pourrait représenter une solution intéressante dans la délimitation des zones cibles à irradier.

4/ Dose délivrée

L'hypothèse principale expliquant l'efficacité de la radiothérapie est la création de blocs de conduction complets secondaires à la fibrose des cellules myocardiques induite par la radiothérapie. Les données précliniques suggèrent qu'il faut une dose délivrée d'au moins 30 Grays pour induire une fibrose transmurale sur un modèle porcin (40). En pratique dans notre protocole une dose de 20 à 25 Grays est utilisée conformément aux précédentes études, suggérant que l'effet de la radiothérapie ne peut être exclusivement expliqué par une fibrose transmurale. De plus cette fibrose radio induite prend plusieurs semaines à mois avant d'être complète alors que dans notre étude ainsi que dans la littérature une réduction de la charge en TV était visible en quelques jours seulement pour une majorité des patients. Ainsi il existe probablement plusieurs mécanismes intriqués expliquant l'effet anti-arythmique précoce de la radiothérapie dont les mécanismes physiopathologiques restent à élucider. L'analyse anatomopathologique in vivo sur des modèles animaux de Fajardo et coll. (55) mettait en évidence des cellules inflammatoires dans les tissus cardiaques quelques heures après l'irradiation cardiaque, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, cette réponse précoce. De plus, l'équipe de Lloyd et al. (53) a pu réaliser une analyse anatomopathologique cardiaque, chez 3 patients de leur cohorte, transplantés pendant le suivi. L'analyse microscopique des régions traitées mettaient en évidence de

l'œdème, une vacuolisation de cellules endothéliales avec une fibrose modérée ainsi qu'une perturbation des cellules de jonction cellulaire et des disques intercalaires pouvant expliquer l'effet précoce de la radiothérapie.

5/ Sécurité

Notre étude est concordante avec les données de la littérature à court terme. En effet, la sécurité immédiate pendant la procédure et les jours suivant est bonne. Comme dans les études précédemment publiées, les paramètres de sonde de défibrillateur sont restés stables après la radiothérapie. Un seul patient a présenté une lame d'épanchement péricardique d'évolution spontanément favorable en 7 jours. De façon générale les études ayant utilisé le système Cyberknife® avec tracking des mouvements cardiaques et respiratoires (47,49,53), ont présenté moins d'effets secondaires que les équipes utilisant d'autres systèmes de radiothérapie (survenue de péricardites et pneumopathies radiques d'évolution favorable après corticothérapie (46)). Cette différence est probablement en lien avec des PTV médians deux fois plus importants dans l'équipe de Robinson et al. (46) par rapport à notre étude (98,9 cm³ versus 43,9 cm³), au moins en partie expliqués par des marges d'incertitude plus grandes du fait de l'absence de tracking des mouvements cardiaques avec le système de radiothérapie LINAC.

Dans notre étude, 2 patients sont décédés pendant la période de blanking sans que cela semble être lié à la procédure de radiothérapie en elle-même. En effet, le premier patient est décédé de l'évolution de sa cardiopathie vers une insuffisance cardiaque terminale. La deuxième patiente a présenté dans les jours suivant la radiothérapie, dès l'arrêt des anti-arythmiques IV, un orage rythmique incoercible, déjà présent avant la procédure. Devant l'âge avancé et les comorbidités de la patiente, une décision

d'arrêt des thérapies du défibrillateur avec accompagnement vers des soins de confort a été prise avant la fin de la période de blanking.

Concernant la sécurité au long terme notamment pour les organes à risque, notre étude ne permet pas de répondre à cette question au vu du suivi médian de 5,2 mois. Cependant, l'étude avec le suivi médian le plus long de 28 mois (47), ayant utilisé comme dans notre étude la cartographie endocavitaire et le système Cyberknife®, n'a pas mis en évidence d'effet indésirable ce qui tend à confirmer la bonne sécurité, au moins à moyen terme.

Une des particularités de notre étude est la localisation de volume cible proche d'organes à risque notamment les artères coronaires pour les TV provenant du sommet du VG (4 patients sur les 9). A court terme aucun effet indésirable de type infarctus du myocarde n'a été mis en évidence. Un suivi ultérieur par coroscanner sera, par ailleurs, réalisé afin de dépister la présence d'une coronaropathie radique.

6/ Limites

Notre étude présente plusieurs limites. En effet, il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, sur un faible échantillon de patients avec un suivi médian de 5,2 mois. Les résultats à long terme seront donc à confirmer sur une étude dédiée. Le profil de sécurité de la procédure au long terme n'est également pas évalué pour l'instant et une étude dédiée sera nécessaire.

7/ Perspectives

Plusieurs axes sont à développer pour améliorer le protocole, la sécurité et l'efficacité de cette technique prometteuse.

Tout d'abord, une meilleure compréhension du mécanisme d'action de l'efficacité des rayonnements ionisants semble nécessaire. Ainsi, la réalisation d'IRM cardiaque avant et après la procédure, répétée dans le temps, serait un moyen objectif d'évaluer la fibrose induite par le traitement au cours du temps.

Un travail sur la chaîne de transfert de l'information (de la cartographie, quand celle-ci est disponible, à l'application de la radiothérapie) semble nécessaire afin de minimiser au maximum les marges d'incertitude créées à chaque étape.

De nouvelles techniques de radiothérapie guidée par l'image émergent actuellement avec notamment l'IRM LINAC (56) qui permet de combiner la possibilité d'une imagerie non irradiante évaluant précisément le substrat arythmogène en identifiant les isthmes de réentrée potentiels de la TV, à un tracking non invasif. Cette modalité semble particulièrement intéressante pour les patients contre indiqués à la réalisation d'une cartographie endocavitaire (exemple : thrombus intraVG) afin de déterminer de façon précise le volume cible. A terme, ce type d'approche pourrait être envisagé en alternative à la cartographie endocavitaire.

CONCLUSION

L'ablation de TV sur cicatrice par radiothérapie stéréotaxique réduit de façon importante la charge en arythmie chez les patients réfractaires au traitement standard. Le protocole d'ablation entrepris, émanant du partenariat entre le CHU de Lille et le Centre Oscar Lambret, est réalisable en routine. A court terme, aucun effet indésirable n'a été observé. Le profil de sécurité à long terme reste toutefois à évaluer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. oct 2018;72(14):e91-220.
2. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 15 nov 2001;345(20):1473-82.
3. Germano JJ, Reynolds M, Essebag V, Josephson ME. Frequency and Causes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapies: Is Device Therapy Proarrhythmic? *The American Journal of Cardiology*. 15 avr 2006;97(8):1255-61.
4. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm*. juin 2009;6(6):886-933.
5. Cherry EM, Fenton FH, Gilmour RF. Mechanisms of ventricular arrhythmias: a dynamical systems-based perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 15 juin 2012;302(12):H2451-63.
6. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, Saxon LA, Kocovic D, Harada T, et al. Exploring Postinfarction Reentrant Ventricular Tachycardia With Entrainment Mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 1997;29(6):1180-9.
7. Reiter MJ, Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *The American Journal of Cardiology*. août 1998;82(4):91-191.
8. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *J Arrhythm*. 3 janv 2020;36(1):1-58.
9. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. févr 2016;69(2):176.
10. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 1997;30(3):791-8.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):225-37.
12. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 déc 2004;44(11):2166-72.

13. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. déc 2000;21(24):2071-8.
14. Moss AJ, Wilber DJ, Brown MW. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2002;7.
15. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Wolters S, Nowak B, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. juill 2017;106(7):501-13.
16. Couch OA. Cardiac Aneurysm with Ventricular Tachycardia and Subsequent Excision of Aneurysm: Case Report. *Circulation*. août 1959;20(2):251-3.
17. Hartzler GO. Electrode catheter ablation of refractory focal ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 1983;2(6):1107-13.
18. Klein LS, Shih H-T, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. :9.
19. Palaniswamy C, Kolte D, Harikrishnan P, Khera S, Aronow WS, Mujib M, et al. Catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: Ten-year trends in utilization, in-hospital complications, and in-hospital mortality in the United States. *Heart Rhythm*. 1 nov 2014;11(11):2056-63.
20. Anderson RD, Ariyaratna N, Lee G, Virk S, Trivic I, Campbell T, et al. Catheter ablation versus medical therapy for treatment of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and comparison with observational studies. *Heart Rhythm*. oct 2019;16(10):1484-91.
21. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin J-F, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 14 juill 2016;375(2):111-21.
22. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation*. 18 févr 2014;129(7):728-36.
23. Gianni C, Mohanty S, Trivedi C, Di Biase L, Al-Ahmad A, Natale A, et al. Alternative Approaches for Ablation of Resistant Ventricular Tachycardia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 1 mars 2017;9(1):93-8.

24. Tokuda M, Kojodjojo P, Tung S, Tedrow UB, Nof E, Inada K, et al. Acute failure of catheter ablation for ventricular tachycardia due to structural heart disease: causes and significance. *J Am Heart Assoc.* 31 mai 2013;2(3):e000072.
25. Berte B, Sacher F, Venlet J, Andreu D, Mahida S, Aldhoon B, et al. VT Recurrence After Ablation: Incomplete Ablation or Disease Progression? A Multicentric European Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* janv 2016;27(1):80-7.
26. Jumeau R, Pruvot É, Thariat J, Latorzeff I, Milliez P-U, Champ-Rigot L, et al. Tachycardies ventriculaires réfractaires : quelle place pour la radiothérapie et comment ? *Cancer/Radiothérapie.* oct 2020;24(6-7):534-46.
27. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 16 déc 2008;118(25):2773-82.
28. Reese AS, Lu W, Regine WF. Utilization of intensity-modulated radiation therapy and image-guided radiation therapy in pancreatic cancer: is it beneficial? *Semin Radiat Oncol.* avr 2014;24(2):132-9.
29. Kollar L, Rengan R. Stereotactic body radiotherapy. *Semin Oncol.* déc 2014;41(6):776-89.
30. Ruggieri R, Stavrev P, Naccarato S, Stavreva N, Alongi F, Nahum AE. Optimal dose and fraction number in SBRT of lung tumours: A radiobiological analysis. *Phys Med.* déc 2017;44:188-95.
31. Kirkpatrick JP, Kelsey CR, Palta M, Cabrera AR, Salama JK, Patel P, et al. Stereotactic body radiotherapy: a critical review for nonradiation oncologists. *Cancer.* 1 avr 2014;120(7):942-54.
32. van der Ree MH, Blanck O, Limpens J, Lee CH, Balgobind BV, Dieleman EMT, et al. Cardiac radioablation—A systematic review. *Heart Rhythm.* août 2020;17(8):1381-92.
33. Lehmann HI, Richter D, Prokesch H, Graeff C, Prall M, Simoniello P, et al. Atrioventricular node ablation in Langendorff-perfused porcine hearts using carbon ion particle therapy: methods and an in vivo feasibility investigation for catheter-free ablation of cardiac arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* avr 2015;8(2):429-38.
34. Prall M, Lehmann HI, Prokesch H, Richter D, Graeff C, Kaderka R, et al. Treatment of arrhythmias by external charged particle beams: a Langendorff feasibility study. *Biomed Tech (Berl).* avr 2015;60(2):147-56.
35. Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, Tanaka E, Mori H, Furusawa Y, et al. Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1 déc 2006;72(3):412-21.

36. Amino M, Yoshioka K, Fujibayashi D, Hashida T, Furusawa Y, Zareba W, et al. Year-long upregulation of connexin43 in rabbit hearts by heavy ion irradiation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. mars 2010;298(3):H1014-1021.
37. Amino M, Yoshioka K, Furusawa Y, Tanaka S, Kawabe N, Hashida T, et al. Inducibility of Ventricular Arrhythmia 1 Year Following Treatment with Heavy Ion Irradiation in Dogs with Myocardial Infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. avr 2017;40(4):379-90.
38. Sharma A, Wong D, Weidlich G, Fogarty T, Jack A, Sumanaweera T, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. juin 2010;7(6):802-10.
39. Maguire PJ, Gardner E, Jack AB, Zei P, Al-Ahmad A, Fajardo L, et al. Cardiac Radiosurgery (CyberHeart™) for Treatment of Arrhythmia: Physiologic and Histopathologic Correlation in the Porcine Model.
40. Blanck O, Bode F, Gebhard M, Hunold P, Brandt S, Bruder R, et al. Dose-escalation study for cardiac radiosurgery in a porcine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2014;89(3):590-8.
41. Cvek J, Neuwirth R, Knybel L, Molenda L, Otahal B, Pindor J, et al. Cardiac Radiosurgery for Malignant Ventricular Tachycardia. 22 juill 2014.
42. Loo BW, Soltys SG, Wang L, Lo A, Fahimian BP, Iagaru A, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Treatment of Refractory Cardiac Ventricular Arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. juin 2015;8(3):748-50.
43. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, Vallet V, Duclos F, Zeverino M, et al. Rescue procedure for an electrical storm using robotic non-invasive cardiac radio-ablation. *Radiother Oncol*. août 2018;128(2):189-91.
44. Scholz EP, Seidensaal K, Naumann P, André F, Katus HA, Debus J. Risen from the dead: Cardiac stereotactic ablative radiotherapy as last rescue in a patient with refractory ventricular fibrillation storm. *HeartRhythm Case Rep*. juin 2019;5(6):329-32.
45. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 14 déc 2017;377(24):2325-36.
46. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, Hugo GD, Knutson N, Mutic S, et al. Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 15 janv 2019;139(3):313-21.
47. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, Jiravsky O, Molenda L, Kodaj M, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *Europace*. 1 juill 2019;21(7):1088-95.

48. Lloyd MS, Wight J, Schneider F, Hoskins M, Attia T, Escott C, et al. Clinical experience of stereotactic body radiation for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. *Heart Rhythm*. mars 2020;17(3):415-22.
49. Gianni C, Rivera D, Burkhardt JD, Pollard B, Gardner E, Maguire P, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. août 2020;17(8):1241-8.
50. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. déc 2005;18(12):1440-63.
51. McAlpine WA. *Heart and Coronary Arteries: An Anatomical Atlas for Clinical Diagnosis, Radiological Investigation, and Surgical Treatment* [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1975.
52. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, Jiravsky O, Molenda L, Kodaj M, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *EP Europace*. 1 juill 2019;21(7):1088-95.
53. Lloyd MS, Wight J, Schneider F, Hoskins M, Attia T, Escott C, et al. Clinical experience of stereotactic body radiation for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. *Heart Rhythm*. mars 2020;17(3):415-22.
54. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, Ryu K, Rudy Y. Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med*. avr 2004;10(4):422-8.
55. Fajardo LF, Stewart JR. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Am J Pathol*. mai 1970;59(2):299-316.
56. Legendijk JJW, Raaymakers BW, van Vulpen M. The Magnetic Resonance Imaging–Linac System. *Seminars in Radiation Oncology*. juill 2014;24(3):207-9.

AUTEUR : Nom : GALLOT-LAVALLEE

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 16/04/2021

Titre de la thèse : Ablation de tachycardie ventriculaire par radiothérapie stéréotaxique cardiaque : l'expérience Lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Cardiologie/Radiothérapie/Radiologie

DES + spécialité : Médecine cardiovasculaire + Rythmologie

Mots-clés : Tachycardie ventriculaire ; Orage rythmique ; Ablation ; Radiothérapie stéréotaxique cardiaque

Résumé :

Introduction : la radiothérapie stéréotaxique cardiaque est un traitement émergent dans la prise en charge des tachycardies ventriculaires (TV) réfractaires au traitement standard. Peu de données sont toutefois disponibles à ce jour. L'objectif de cette étude est de décrire le protocole, l'efficacité et la sécurité de l'ablation de TV par radiothérapie stéréotaxique cardiaque depuis l'initiation de cette technique au CHU de Lille.

Méthode : Etude prospective monocentrique réalisée au CHU de Lille en partenariat avec le centre Oscar Lambret entre avril 2020 et mars 2021. La procédure de radiothérapie stéréotaxique cardiaque était proposée aux patients présentant des TV réfractaires au traitement standard. Le volume cible était déterminé grâce à une cartographie endocavitaire, et fusionnée au scanner cardiaque afin de délimiter le volume irradié et les organes à risque. En cas de contre-indication à la réalisation d'une cartographie endocavitaire, le volume cible était délimité grâce au substrat cicatriciel délimité au scanner et à la morphologie de la TV clinique. Le traitement était délivré, en une seule séance, avec une dose entre 20 et 25 grays, par le système Cyberknife® avec tracking de la sonde de défibrillateur automatique implantable (DAI).

Résultats : 9 patients ont été inclus. Le protocole a pu être mené à bien chez l'ensemble des patients. Une réduction majeure des événements rythmiques était observée, passant d'une médiane d'évènements de 25 [17-61] dans l'année précédant la radiothérapie à 0 [0-1], après un suivi médian post radiothérapie de 5,2 mois [2,3-6]. Deux décès ont été observés au cours du suivi mais sans lien avec la procédure. La tolérance était bonne sans effet indésirable observée. L'irradiation médiane des organes à risque, tels que le tronc commun et l'artère inter ventriculaire antérieure était respectivement de 4,85 grays [0,18-10,95] et 6,91 grays [4,72-10] sans effet délétère à court terme.

Conclusion : L'ablation de TV sur cicatrice par radiothérapie stéréotaxique réduit de façon importante la charge en arythmie chez les patients réfractaires au traitement standard. Le protocole d'ablation réalisé, émanant du partenariat entre le CHU de Lille et le Centre Oscar Lambret, est réalisable en routine. A court terme, aucun effet indésirable n'a été observé. Le profil de sécurité à long terme reste toutefois à évaluer.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL

Monsieur le Docteur François BRIGADEAU

Monsieur le Docteur Benjamin LONGERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sandro NINNI