

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'overdrive pacing dans la prise en charge de
l'orage rythmique sur ESV initiatrice : expérience Lilloise
de 2015 à 2024**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2024 à
18 heures au Pôle Formation

Par Madame Emilie HANNECART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs :

Monsieur le Docteur François BRIGADEAU

Monsieur le Docteur Sandro NINNI

Monsieur le Docteur Guillaume SCHURTZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Cédric KLEIN

Avertissement

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

Abréviations

ACR	Arrêt cardiorespiratoire
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ATP	Thérapie anti tachycardique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CEE	Choc électrique externe
CEI	Choc électrique interne
CMD	Cardiomyopathie dilaté
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
DAI	Défibrillateur automatique implantable
ECG	Electrocardiogramme
ECMO	Membrane d'oxygénation extracorporelle
EGM	Electromyogramme
ERP	Période électrique réfractaire
ESC	Société Européenne de Cardiologie
ESV	Extrasystole ventriculaire
FA	Fibrillation atriale
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FV	Fibrillation ventriculaire
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
OR	Orage rythmique
PM	Pacemaker
SAOS	Syndrome d'apnée du sommeil obstructif
SEES	Sonde d'entraînement électrosystolique
TV	Tachycardie ventriculaire
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche

Sommaire

AVERTISSEMENT.....	2
ABREVIATIONS	3
SOMMAIRE.....	4
INTRODUCTION.....	6
1. ACTIVATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE	6
1.1. LES CARDIOMYOCYTES CONTRACTILES.....	6
1.2. LES CARDIOMYOCYTES « PACEMAKER »	8
1.3. ACTIVITE ELECTRIQUE PHYSIOLOGIQUE	8
2. EXTRASYSTOLE VENTRICULAIRE.....	9
2.1. DEFINITION.....	9
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	11
2.2.1. <i>Post dépolarisation précoce et tardive</i>	11
2.2.2. <i>Automatisme anormal</i>	12
2.2.3. <i>Micro réentrée</i>	13
2.3. DESCRIPTION ELECTRO CLINIQUE : ESV MYOCARDIQUE VS ESV DU PURKINJE.....	14
3. ORAGE RYTHMIQUE.....	15
3.1. DEFINITION.....	15
3.2. EPIDEMIOLOGIE.....	15
3.3. PRONOSTIC.....	16
3.4. PHYSIOPATHOLOGIE DES ORAGES RYTHMIQUES SUR ESV INITIATRICE	18
3.5. PRISE EN CHARGE DE L'ORAGE RYTHMIQUE SUR ESV INITIATRICE	20
3.6. PLACE ET RATIONNEL DE L'OVERDRIVING PACING	22
4. OBJECTIF	25
METHODE.....	26
1. DESIGN DE L'ETUDE	26
2. POPULATION ETUDIEE	26
3. DONNEES CLINIQUES ET ECG.....	27
4. DONNEES ET MODALITES DE L'OVERDRIVING	29
5. ANALYSES STATISTIQUES	30
RESULTATS	31
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GLOBALE	31

2.	ORAGE RYTHMIQUE EN POST INFARCTUS	34
2.1.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	34
2.2.	CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	36
2.3.	STRATEGIE ANTI ARYTHMIQUE	37
2.3.1.	<i>Place de l'overdriving</i>	38
2.3.2.	<i>Modalités de l'overdriving</i>	38
2.3.3.	<i>Résultats à court terme de l'overdrive</i>	39
3.	ORAGE RYTHMIQUE HORS POST INFARCTUS	39
3.1.	COMPARATIF ENTRE LES PATIENTS AVEC OU SANS CARDIOPATHIE STRUCTURELLE	39
3.2.	CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	41
3.3.	STRATEGIE ANTI ARYTHMIQUE	41
3.4.	PLACE ET MODALITES DE L'OVERDRIVE PACING	42
4.	FAISABILITE ET SECURITE DE L'OVERDRIVE PACING	43
5.	PRONOSTIC AU LONG COURS	47
5.1.	POPULATION GLOBALE	47
5.2.	POPULATION POST INFARCTUS	48
5.3.	POPULATION HORS INFARCTUS	48
	DISCUSSION	51
	CONCLUSION.....	58

Introduction

1. Activation électrophysiologique

Le cœur est un organe complexe dont le rôle essentiel est d'assurer la perfusion des organes périphériques grâce à une contraction cyclique. Pour se faire, il est composé principalement de cellules musculaires, les cardiomyocytes. Ces cellules possèdent des caractéristiques et propriétés variables selon leur type. On distingue ainsi les cardiomyocytes contractiles des cardiomyocytes « pacemaker ».

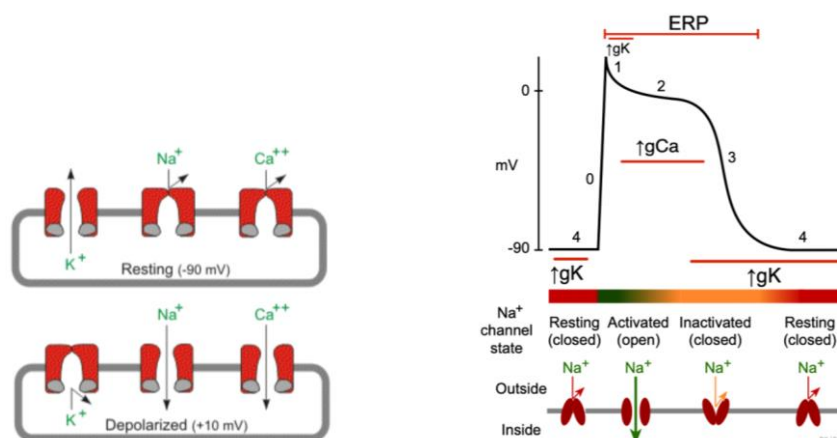
1.1. Les cardiomyocytes contractiles

Ces cellules sont « excitables », c'est-à-dire qu'un courant électrique leur fait perdre leur potentiel membranaire de repos et provoque une dépolarisation via l'ouverture et la fermeture d'une cascade de canaux ioniques voltage dépendants. De par leur structure cellulaire composée de myofibrilles et d'un réticulum sarcoplasmique riche en calcium, cette dépolarisation conduit à leur contraction. Elles ne sont physiologiquement pas pourvues d'une capacité d'automatisme, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas générer un influx électrique. Elles sont caractérisées par un potentiel de repos stable à -90 mV entretenu par un potentiel sortant de potassium, entraînant ainsi une sortie de cations et entretenant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Les canaux sodiques et calciques lents entrants sont inactifs et alors non perméables, empêchant l'entrée de cations. C'est la phase 4 du potentiel d'action (1).

Lors de la dépolarisation d'une cellule adjacente, le potentiel de membrane s'élève à -70mV, permettant la fermeture des canaux potassiques et l'ouverture des canaux sodiques. Ceci entraîne l'entrée massive de sodium en intracellulaire, entraînant une

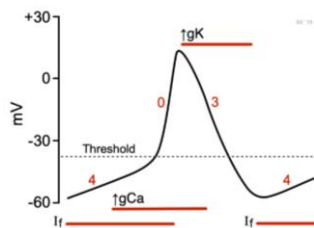
dépolarisation rapide (phase 0). Puis survient un début de repolarisation avec sortie brève de potassium via le canal Ito (phase 1). Ce flux entrant permet d'abaisser le potentiel de membrane jusqu'au potentiel de repos des canaux calciques (-40mV). En raison de la forte augmentation du calcium lent entrant, la repolarisation est retardée et il existe une phase de plateau dans le potentiel d'action (phase 2), ce qui distingue le myocarde des muscles squelettiques. La phase 3 de la repolarisation est caractérisée par l'ouverture des canaux potassiques IKr, permettant un retour du potentiel de membrane jusqu'à -90mV.

Les phases 0, 1, 2, 3 et le début de la phase 4 forment la période réfractaire (ERP). Durant cette période, toute nouvelle stimulation par une cellule adjacente n'entraîne pas de nouveau potentiel d'action propagé. Cela se produit parce que les canaux sodiques rapides restent inactivés après la fermeture des canaux pendant la phase 1, et ne passent à leur état de repos (et donc excitables) que quelques temps après que le potentiel de membrane soit complètement repolarisé. Il s'agit d'un mécanisme de protection pour éviter une nouvelle dépolarisation trop précoce et une fréquence cardiaque trop rapide.



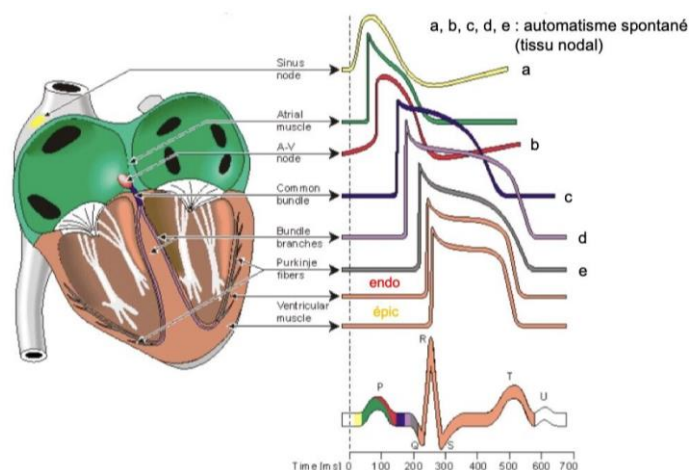
1.2. Les cardiomyocytes « pacemaker »

Il s'agit du fonctionnement des cellules composant le nœud sinusal et le nœud atrio ventriculaire. Contrairement aux cardiomyocytes contractiles, ces cellules n'ont pas de potentiel de repos. Cette particularité est liée à la présence d'un courant sodique entrant lent appelé « funny currents » (canaux I_f), permettant l'ouverture de canaux calciques à partir de -50 mV (phase 4). Il s'agit d'un courant calcique entrant lent, raison pour laquelle la dépolarisation de ces cellules est plus lente (phase 0). La repolarisation est enclenchée par l'ouverture des canaux potassiques entraînant un courant sortant hyperpolarisant (phase 3), jusqu'à -60 mV, où les canaux potassiques se ferment et laissent place au canal sodique I_f . Les canaux I_f sont très sensibles aux stimuli externes tels que le tonus sympathique, l'hypoxie ou l'ischémie.



Potentiel d'action des cellules pacemaker, Cardiovascular Physiology Concepts, 3rd edition 2021

1.3. Activité électrique physiologique



Activation électrophysiologique du cœur

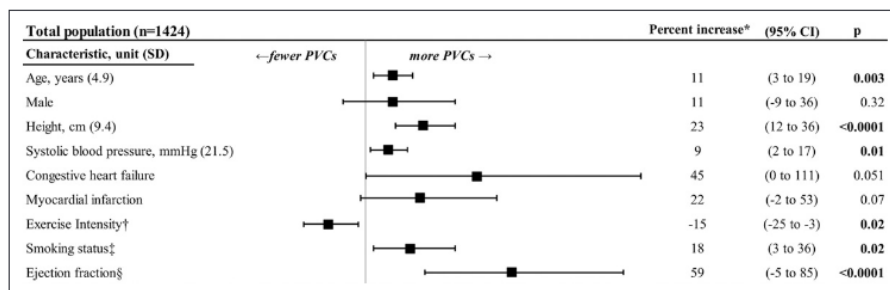
L'activité électrique est générée par le nœud sinusal. Cet influx est transmis de proche en proche dans le massif atrial (cardiomyocytes contractiles), jusqu'au nœud atrio ventriculaire. Les ventricules sont dépolarisés via les branches du faisceau de His, puis par le réseau dit de Purkinje en distalité. Il s'agit d'un enchevêtrement complexe de fibres électriques, qui se ramifient dans la partie médioseptale en un large réseau interconnecté, couvrant la partie apicale du septum interventriculaire et une large partie de la paroi libre du ventricule gauche (VG). Sur la face droite du septum, un maximum de fibres émergent du faisceau de His couvrant une petite partie du septum. Quelques fibres en partent pour se connecter à un large réseau de fibres périphériques dans l'endocarde du ventricule droit (VD). Toutes ces structures sont composées de tissu nodal, et donc pourvues d'automatisme (2). Le réseau de His – Purkinje représente une infime proportion de la masse ventriculaire, mais présente des propriétés de conduction rapide, permettant l'activation synchronisée des deux ventricules. Cette anatomie complexe peut représenter d'une part un substrat d'arythmie quel que soit son mécanisme (macro réentrée, automatisme, activité déclenchée que nous détaillerons ci-dessous), et d'autre part une zone de gâchette par la naissance d'une extrasystole ventriculaire (ESV).

2. Extrasystole ventriculaire

2.1. Définition

Une extrasystole ventriculaire (ESV) est une activité ventriculaire prématurée, qui trouve son origine dans le faisceau de Purkinje, ou dans le myocarde ventriculaire. Il s'agit d'un phénomène très fréquent, dont la prévalence est de plus en plus élevée du fait du développement important des techniques de monitoring ECG longue durée

(Holter ECG des 24h, montres connectées). Elles surviennent aussi bien sur cœur sain qu'en cas de cardiopathie sous-jacente (3). Kerola et al retrouvaient au moins une extrasystole ventriculaire chez 69% des Holter ECG de 24h réalisés chez des patients sains. Cette prévalence augmente avec l'âge, avec en moyenne 2 ESV/heure chez les plus de 75 ans. Certaines études se sont intéressées aux facteurs prédictifs d'ESV, mettant ainsi en évidence le sexe masculin, l'âge, le surpoids, un antécédent de cardiopathie ischémique, une FEVG basse, l'hypertension artérielle ou le tabagisme (4).



Modifiable predictors of ventricular ectopy in the community. J Am Heart Assoc. 2018

Bien que les ESV soient le plus souvent bénignes sur cœur sain, certaines caractéristiques doivent faire évoquer une ESV symptomatique d'une cardiopathie ou à risque de malignité. Ces paramètres sont les suivants :

- La morphologie de l'ESV, qui permet de déterminer son lieu d'émergence dans le myocarde. On distingue classiquement les ESV dites infundibulaires, le plus souvent bénignes et survenant sur cœur sain.
- Le caractère polymorphe des ESV, c'est-à-dire ≥ 3 morphologies d'ESV, en faveur de malignité.
- Le couplage des ESV, qui correspond au délai de survenue de l'ESV après un battement physiologique. Plus il est court, plus l'ESV est à risque de malignité, car il favorise la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

- La fréquence des ESV. La charge excédant 10% d'ESV/24h étant habituellement retenue comme associée à un surrisque de cardiopathie rythmique, bien que cette notion soit débattue.

2.2. Physiopathologie

Il existe 3 grands mécanismes physiopathologiques permettant l'émergence d'ESV, souvent intriqués les uns les autres : post dépolarisation précoce et tardive, automatisme anormal et micro réentrée (5). Ces différentes entités sont importantes à distinguer car elles ont des conséquences thérapeutiques différentes, notamment concernant l'efficacité des traitements anti arythmiques et l'ablation endocavitaire par radiofréquence.

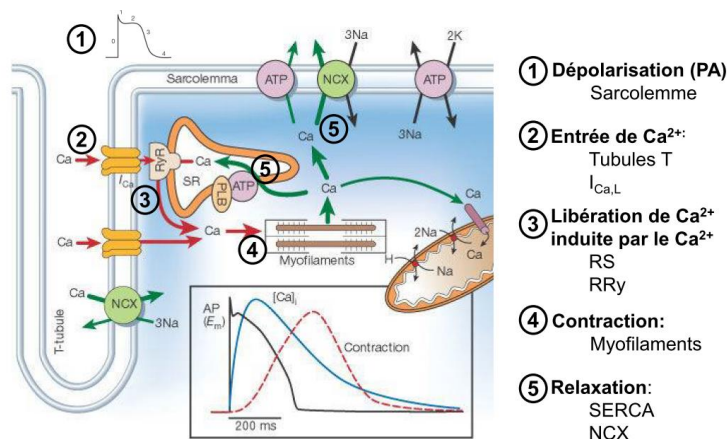
2.2.1. Post dépolarisation précoce et tardive

Il s'agit du mécanisme le plus fréquent, aussi appelée « activité déclenchée ». Elle est liée à une entrée trop importante de calcium en intra cellulaire ; soit précocement, lors de la phase 3 du potentiel d'action, en général lorsque la période de repolarisation est allongée, soit tardivement, lors de la phase 4 du potentiel d'action, par excès de calcium intracellulaire, activant l'échangeur membranaire $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, qui, au prix d'une sortie de calcium fait entrer le cation Na^+ , favorisant une oscillation du potentiel de membrane (6).

L'entrée lente de calcium en intracellulaire via les canaux calciques membranaires entraine secondairement un influx plus important de calcium par relargage du réticulum cytoplasmique (par fixation du calcium intracytosolique sur le récepteur sarcoplasmique Ryr2, permettant son ouverture et la sortie du calcium présent dans

le réticulum sarcoplasmique). Le calcium se fixe alors sur la troponine C, permettant le couplage actine/troponine/myosine et donc la contraction des cardiomyocytes. Il se fixe également sur une autre protéine intracellulaire, la calmoduline, qui permet de stimuler diverses protéines kinases, qui phosphoryleront des protéines telles qu'une ATPase $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$ au niveau du réticulum sarcoplasmique, l'adényl cyclase et la phosphodiesterase, qui favorisent l'entrée de calcium dans le cytoplasme et donc l'extrasystole (7).

Le retour au potentiel de repos passe par la sortie du calcium par la pompe SERCA du réticulum sarcoplasmique et l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ membranaire.



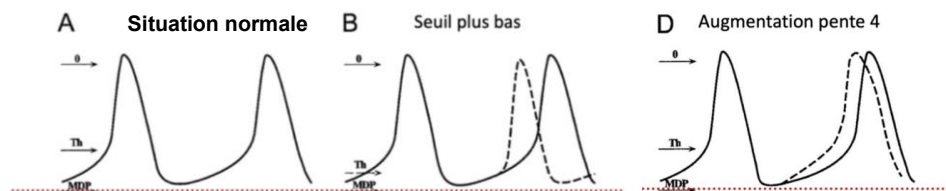
Homéostasie calcique du cardiomyocyte, Bers D.M. Nature, 2002

2.2.2. Automatisme anormal

Dans cette configuration, des cellules normalement dépourvues d'automatisme acquièrent cette fonction, ou des cellules automatiques le deviennent encore plus. Cela peut résulter de différents mécanismes. Tout d'abord par l'abaissement du seuil de dépolarisation de la cellule automatique, lui permettant de se dépolariser plus rapidement (figure B). Ce phénomène peut être favorisé par une hyperadrénergique, en lien avec un tonus sympathique trop important. Le traitement bêtabloquant dans cette situation est efficace, réduisant le risque de post dépolarisation, alors qu'une

stimulation externe programmée ou une accélération de stimulation d'un pacemaker sont délétères.

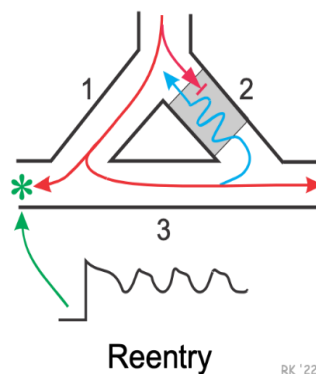
Enfin, l'hypokaliémie ou l'ischémie (par anoxie tissulaire), peuvent favoriser ou augmenter la dépolarisation spontanée en phase 4 (figure D).



E cardiogram, Docteur Pierre Taboulet 2023

2.2.3. Micro réentrée

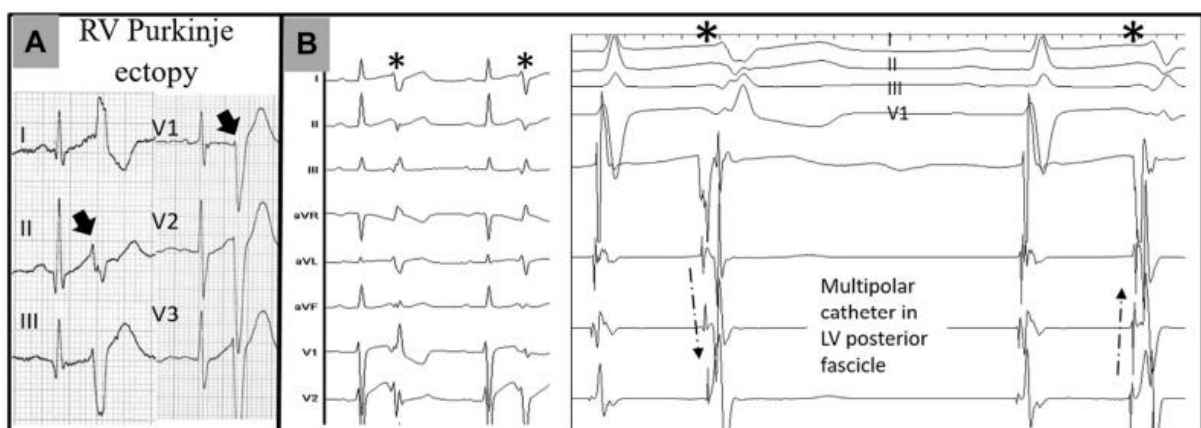
L'influx électrique, bloqué transitoirement dans un circuit électrique en période réfractaire, contourne cet obstacle par une voie de conduction ralentie, et réactive la région redevenue excitable dans l'intervalle. Il s'agit classiquement du mécanisme des tachycardies monomorphes survenant sur une cicatrice d'infarctus, mais il intervient aussi dans la genèse des ESV, sur un mode de micro réentrée. En effet, des zones de conduction lentes et hétérogènes dans les fibres du Purkinje bordant la zone infarctée ont été mises en évidence, notamment à des fréquences cardiaques élevées. Ces anomalies pourraient être en lien avec des défauts de protéines intercellulaires, déjà constatés dans les cardiomyocytes épicaudiques en phase aiguë d'infarctus (8).



RK '22

2.3. Description électro clinique : ESV myocardique vs ESV du Purkinje

On distingue classiquement les ESV dites du Purkinje (originaires des voies de conduction distales du réseau de Purkinje), des ESV ventriculaires ou myocardiques (provenant des cardiomyocytes contractiles). Ces dernières sont le plus souvent larges (> 130 -150 ms), avec une déflexion initiale lente. Leur présence signe le plus souvent des anomalies structurelles voire microstructurelles du tissu myocardique, tel que de la fibrose, de l'œdème, de la graisse ou de la dysplasie, surtout quand elles n'ont pas l'aspect typique d'une ESV de chambre de chasse du VG ou du VD. Les ESV du Purkinje démarrent de manière plus abrupte (« sharp »), avec un QRS plus fin, classiquement < 120 ms en particulier si elle provient du réseau gauche du Purkinje (du fait de l'arborescence plus dense), avec aspect de bloc de branche droit. Quand elle provient du réseau droit, l'ESV mesure entre 130 et 150 ms, mais toujours avec une déflexion rapide, et un aspect de bloc de branche gauche (9). Comme elles proviennent le plus souvent du Purkinje distal, elles sont le plus souvent de concordance négative dans les précordiales.



(A) Purkinje ectopy from the right Purkinje system, exhibiting a left bundle branch block morphology; note the initially rapid deflection (arrows). (B) Typical Purkinje ectopy from the left Purkinje system (asterisks) with narrow QRS duration, right bundle branch block morphology, and short coupling intervals. The earliest activity preceding ectopic beat is found in the distal left posterior fascicle, with different activation sequences associated with the 2 different electrocardiography morphologies.

Haïssaguerre et al, Idiopathic Ventricular Fibrillation : Role of Purkinje System and Microstructural Myocardial Abnormalities, JACC Electrophysiology 2020

3. Orage rythmique

3.1. Définition

Le terme « orage rythmique » (OR), renvoie à un état cardiologique d'instabilité électrique, se caractérisant par plusieurs épisodes d'arythmie ventriculaire – tachycardie ventriculaire (TV) ou fibrillation ventriculaire (FV) – survenant dans un intervalle de temps restreint. Bien qu'à l'heure actuelle il n'y ait pas de consensus quant à la définition officielle de l'orage rythmique, il est communément retenu la survenue d'au moins 3 épisodes d'arythmies ventriculaires soutenues (> 30 secondes), séparés d'au moins 5 minutes et nécessitant une cardioversion électrique (ou thérapies anti tachycardiques chez les patients appareillés d'un défibrillateur), en moins de 24h (10).

3.2. Epidémiologie

L'orage rythmique représente un problème croissant en termes d'épidémiologie, notamment avec l'amélioration de la survie des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et le nombre croissant de patients appareillés de défibrillateurs. En effet, chez les patients appareillés de défibrillateurs en prévention secondaire, l'incidence de l'orage rythmique est de 10 à 20% (11,12). En prévention primaire, cette incidence est beaucoup plus faible, estimée à 4%. (13).

La plupart des arythmies survenant dans le cadre de l'orage rythmique sont des TV monomorphes (incidence de 86-97%). Les orages rythmiques sur un mode de FV représenteraient 1 à 21% des épisodes, et un mélange de TV et de FV surviendrait dans 3 à 14% des orages rythmiques. Enfin, les orages rythmiques sur TV polymorphes sont bien plus rares (2- 8%). Les orages rythmiques susceptibles d'être

initiés par des ESV (FV et TV polymorphes) ne représenteraient donc au maximum que 15% de la totalité des orages rythmiques

Enfin, la récurrence d'un orage rythmique se fait volontiers sur la même arythmie que le premier épisode. (14–16).

3.3. Pronostic

Il s'agit d'une urgence cardiologique, pouvant se présenter de diverses manières, telles qu'un choc cardiogénique, un arrêt cardio circulatoire, l'administration répétée de thérapies anti tachycardiques (ATP) ou de chocs électriques internes (CEI) chez les patients appareillés d'un défibrillateur implantable (DAI). Ces événements sont graves, et impactent le pronostic à court et moyen terme. En effet, la mortalité intra hospitalière est d'environ 30% (17,18), et s'accroît avec le nombre d'épisodes ventriculaires (19). A moyen terme, le risque de mortalité est 17 fois plus important à 3 mois d'un orage rythmique comparé aux patients qui n'ont pas présenté d'arythmie ventriculaire. Ce risque diminuait à 3,5 après les 3 premiers mois (17,20).

A long terme, Gatzoulis et al. retrouvaient une mortalité de 53% à 3 ans chez les patients appareillés de défibrillateurs en prévention secondaire et ayant présenté un orage rythmique, contre 14% de mortalité chez les patients appareillés mais n'ayant pas présenté d'orage rythmique (21).

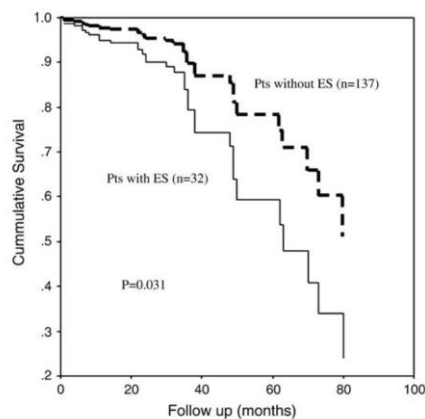


Figure 2 Multivariate survival function analysis for total mortality adjusted for age, gender, LVEF and NYHA functional class in patients with (n = 32) and without ES (n = 137).

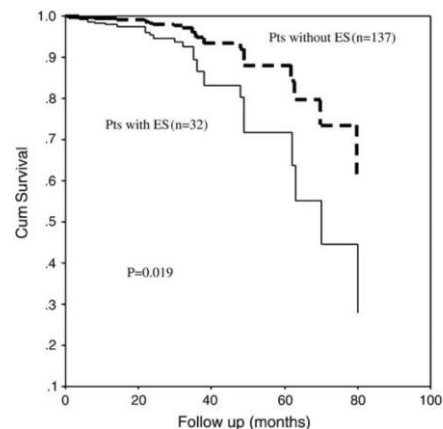


Figure 3 Multivariate survival function analysis for cardiac mortality adjusted for age, gender, LVEF and NYHA functional class in patients with (n = 32) and without ES (n = 137).

Konstantinos A Gatzoulis, Electrical Storm is an independent predictor of adverse long term outcome in the era of implantable defibrillator therapy, Europace 2005

Des méta analyses récentes démontrent que l'orage rythmique est également associé à une incidence plus élevée d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aigue et de transplantation cardiaque (RR 3.39 ; 95% IC 2.31-4.97), ainsi qu'un surrisque d'hospitalisation pour arythmie ventriculaire (18). Enfin, le stress psychologique induit par des chocs électriques itératifs et parfois inefficaces contribue à une altération de la qualité de vie des patients (22).

Plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été mis en évidence tels que le sexe masculin, l'âge > 70 ans, le diabète, la décompensation cardiaque à l'admission, la dyspnée stade III ou IV de la NYHA, l'état de choc cardiogénique, l'arrêt cardio circulatoire extrahospitalier, le délai entre le début de l'orage rythmique et l'ablation et la nécessité d'un support circulatoire perprocédurale (23,24).

Cependant, peu d'études se sont intéressées à déterminer si l'orage rythmique contribue en lui-même à la mortalité ou s'il signe juste un état cardiovasculaire précaire et une cardiopathie avancée, responsable de la mortalité. L'élévation du calcium

intracellulaire observée dans les orages rythmiques sur ESV initiatrice et sur FV d'emblée pourraient contribuer à une altération de la fonction systolique (25,26). De plus, les chocs électriques répétés pourraient activer la cascade neurohormonale favorisant l'insuffisance cardiaque, engendrer un état pro inflammatoire et favoriser la survenue de fibrose (27,28).

Enfin, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à comparer la mortalité en cas d'orage rythmique sur TV monomorphe versus sur ESV initiatrice.

3.4. Physiopathologie des orages rythmiques sur ESV

initiatrice

Qu'elle soit myocardique ou du Purkinje, il s'agit d'une ESV à couplage court définie comme un intervalle RR < 350 ms (29,30). Cet intervalle peut être mis en défaut raison pour laquelle le rapport RR/QT < 0.85 est également utilisé, notamment dans des contextes de QT long congénital ou acquis (troubles ioniques, iatrogénie, Tako Tsubo) (31). Cette ESV peut survenir au moment de la repolarisation, correspondant à l'onde T sur l'ECG de surface. Elle est alors responsable d'un phénomène dit de R/T, entraînant une nouvelle dépolarisation prématurée des cardiomyocytes qui sont alors de nouveaux excitables (illustration 1).

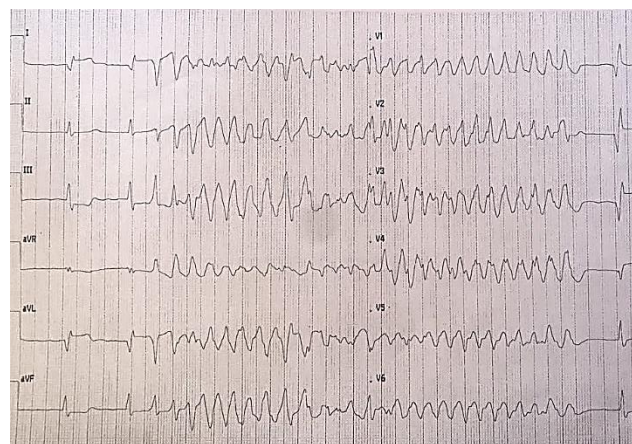


Illustration 1. Patient de 69 ans, hospitalisé pour infarctus du myocarde non revascularisé, orage rythmique sur ESV

Cette entité de R/T est clairement en faveur d'une ESV du Purkinje, mais elle peut aussi survenir en cas d'ESV myocardique. Inversement, certaines ESV du Purkinje peuvent présenter un couplage long (> 360 ms) (32,33).

La place des extrasystoles du Purkinje distal dans la genèse des tachycardies polymorphes, fibrillations ventriculaires et torsades de pointe a été largement démontrée depuis la fin des années 90 et le début des années 2000 (31,32). Son rôle dans la genèse des orages rythmiques sur ESV est disproportionné au regard de sa masse au sein des ventricules.

Leur physiopathologie dans le déclenchement des FV ou TV polymorphes reste inconnue. Les hypothèses de réentrées au sein du Purkinje ainsi que les activités déclenchées ont chacune leurs preuves expérimentales et cliniques (34). Ces cellules de Purkinje sont connues pour avoir une électrophysiologie à part, impliquant notamment le calcium et potassium intracellulaires, expliquant leur état pro arythmogène (par augmentation de sa concentration intracellulaire calcique et potassique) (8,35,36). Dans le cadre de la cardiopathie ischémique en phase aiguë et semi récente (c'est-à-dire dans les 5 jours suivant l'infarctus), le potentiel de repos des fibres du Purkinje s'abaisse et la phase de repolarisation s'allonge en lien avec une diminution du courant potassique sortant I_{to} et entrant I_{K1} . Concernant l'homéostasie calcique, la concentration en canaux calciques membranaires est réduite de manière significative, contribuant à l'allongement de la période de repolarisation et à la triangulation du potentiel d'action (37). Malgré cette diminution du calcium entrant, les cellules de Purkinje présentent une augmentation de calcium intracellulaire, qui favorise les activités déclenchées et les post dépolarisation tardives (8,35,38).

L'anomalie électrophysiologique la plus fréquente reste cependant la présence de zones de conduction lente, favorisant la survenue d'ESV myocardiques et responsables de phénomènes de micro réentrées. Ces micro réentrées sont à distinguer des macro réentrées survenant notamment dans le cadre d'une cardiopathie ischémique ancienne avec présence d'une cicatrice de fibrose dans la zone infarctée, responsable de tachycardies ventriculaires monomorphes.

Enfin, malgré les distinctions physiopathologiques entre ESV myocardiques et ESV du Purkinje, il est à noter qu'elles ne sont pas mutuellement exclusives, et qu'environ 15-20% des patients avec cardiopathies structurelles présentent des ESV du Purkinje en plus des ESV myocardiques (9).

3.5. Prise en charge de l'orage rythmique sur ESV initiatrice

La plupart des orages rythmiques, notamment dans le cadre de la cardiopathie ischémique, surviennent sur un mode de réentrée macroscopique sur cicatrice, responsable de tachycardies monomorphes. Leur prise en charge est extrêmement bien codifiée, actualisée récemment dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC), laissant une place de premier choix aux traitements anti arythmiques (10). Cette entité physiopathologique est à distinguer des orages rythmiques sur fibrillation ventriculaire ou tachycardie polymorphe, survenant le plus souvent suite à une ESV initiatrice, dont nous avons détaillé les mécanismes électriques précédemment (12).

En effet, la prise en charge de ces orages rythmiques reste mal définie, d'une part à cause de l'hétérogénéité des cardiopathies sous-jacentes pouvant aboutir à l'orage rythmique (cardiopathie ischémique en phase aiguë ou subaiguë, QT long congénital ou acquis, Brugada, FV idiopathique), du faible nombre de patients victimes de cette

forme d'orage rythmique en comparaison aux orages rythmiques sur TV monomorphes (6.6% des épisodes de mort subite sur cœur sain d'après la cohorte CASPER (29)), et d'autre part lié au fait que la plupart des traitements anti arythmiques sont peu efficaces sur la fibrillation ventriculaire (32), voire peuvent présenter des effets indésirables et contre-indications dans ce contexte (allongement du QT, déstabilisation hémodynamique sur dysfonction ventriculaire gauche). L'amiodarone est le plus souvent inutile voire délétère dans ce contexte par allongement du QT et donc augmentation du risque de la survenue d'un R/T, raison pour laquelle la flécaïne et les bêtabloqueurs non sélectifs sont plus volontiers employés. Les recommandations laissent une place importante aux thérapies plus invasives telles que l'anesthésie du ganglion stellaire, la sympathectomie chirurgicale ou l'ablation d'ESV.

L'efficacité de cette technique quant à l'arrêt de l'orage rythmique et la survie à long terme est largement démontrée aussi bien sur cœur morphologiquement sain qu'en cas de cardiopathie structurale (2,23,39,40). Cependant, il s'agit d'une procédure interventionnelle complexe, réalisable uniquement dans un centre de référence tertiaire, par des praticiens experts, et non dénuée de iatrogénie.

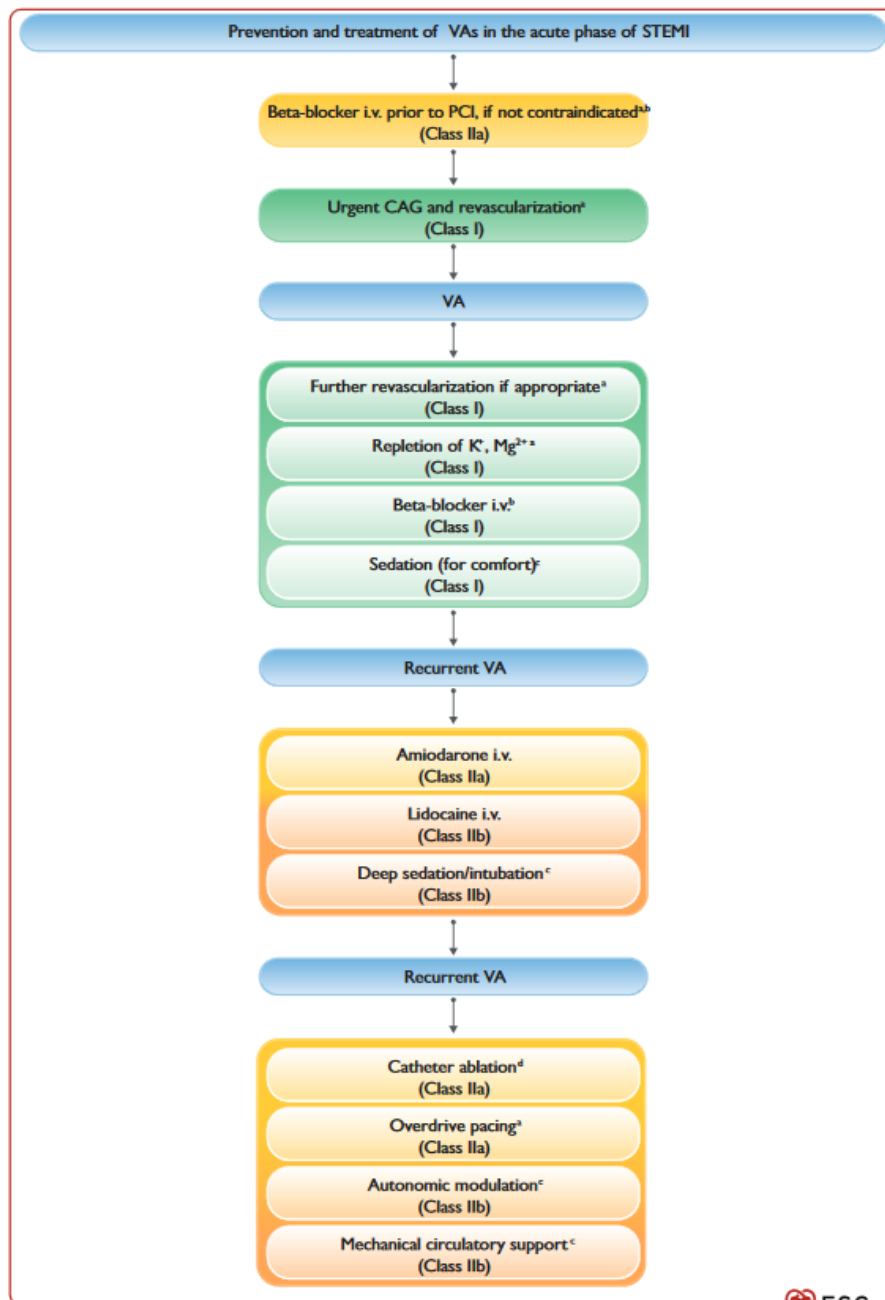
En cas d'ablation de FV sur ESV initiatrice, la complication la plus fréquente est l'apparition d'un bloc de branche (gauche en raison de la prévalence prépondérante au sein du VG) ou d'hémiblocs, pouvant être responsables d'une déstabilisation hémodynamique du patient, d'autant plus en situation d'orage rythmique réfractaire et de choc cardiogénique. Le taux de mortalité rapporté est de 3% en cas d'instabilité hémodynamique (41), et jusqu'à 58 % en cas de nécessité d'une circulation extracorporelle per procédurale (42). D'autres complications plus rares mais graves

sont également rapportées, telles que l'AVC, la tamponnade ou le décès du patient (43).

De plus, l'ablation d'ESV a surtout fait ses preuves dans le cas d'orages rythmiques induits par une ESV monomorphe (23,44). En effet, l'ablation des sites avec les prépotentiels les plus précoces semble efficace pour l'abolition des TV, mais souvent, le caractère polymorphe et donc multisite des extrasystoles à ablater et la non inductibilité perprocédurale en rend difficile l'évaluation du succès. En l'absence d'objectif procédural net, le taux de récurrence décrit est élevé (29 %).

3.6. Place et rationnel de l'overdriving pacing

Les recommandations de l'ESC 2022 ne laissent que peu de place à l'overdriving pacing dans la prise en charge de l'orage rythmique. En effet, sa seule indication de classe I est la persistance de l'orage sur QT long induit, malgré correction des facteurs favorisants (iatrogénie, hypomagnésémie, hypokaliémie), avec pour rationnel d'accélérer la fréquence ventriculaire pour réduire la durée du QT et donc limiter le risque de R/T. Son autre indication reconnue est le cas particulier de l'orage rythmique survenant en phase aiguë d'un infarctus du myocarde, avec un grade de recommandation IIa et un niveau de preuve faible C (10,45).



2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Le rationnel de l'overdrive pacing, que ce soit par sonde d'entraînement électrosystolique ou par accélération du pacemaker/défibrillateur du patient, est pourtant simple. Son efficacité réside dans l'accélération de la fréquence cardiaque. En effet, l'augmentation de la fréquence cardiaque se fait au prix d'une raccourcissement de l'intervalle QT, qui permet de réduire la probabilité d'un phénomène R/T et donc de la survenue d'une ESV de couplage court.

Une autre explication physiopathologique, plus complexe, concernant l'homéostasie calcique, est évoquée dans les travaux s'intéressant à la stimulation ventriculaire rapide et la dyssynchronie, responsable de dysfonction ventriculaire gauche chez les patients appareillés de pacemaker (46). Il a été constaté qu'au cours d'une stimulation ventriculaire droite à 150/min, les concentrations intracellulaires de calcium diminuaient, par recaptage anormal du calcium par le réticulum sarcoplasmique (diminution du récepteur de la ryanodine 2 et de l'ATPase calcique du réticulum), et par sortie extracellulaire accrue du calcium (augmentation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et du phospholamban). Cette stratégie permettrait de lutter contre l'élévation calcique anormale constatée au sein du réseau de Purkinje, limiterait les phénomènes de post dépolarisation tardive, et donc le risque d'hyperexcitabilité et d'ESV initiatrice.

Cette diminution de calcium intramyocytaire était documentée avant l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche, très largement décrite dans la littérature en cas de stimulation VD rapide (47,48) ce qui aurait pu constituer une limite importante dans l'utilisation de cette technique (46).

Afin de limiter ce risque de déstabilisation hémodynamique, l'overdriving dans le cadre de l'orage rythmique a pour vocation à être le plus court possible et le moins rapide possible (fréquences de stimulation usuelles entre 80 et 110/min). En l'absence de troubles conductifs atrio ventriculaires pré existants, la sonde d'entraînement peut préférentiellement être placée en position atriale, afin de favoriser les voies de conduction physiologique, et réduire encore le risque de désynchronisation et d'altération de la FEVG.

Enfin, cette technique est largement accessible, rapide et ne nécessite qu'une salle de cathétérisme sans avoir recours à un personnel expert. Bien qu'elle soit invasive, les complications sont rares (0,6% de tamponnades, 2,4% de saignements non péricardiques sur cohorte américaine de 360000 patients (49)). Cette technique pourrait s'intégrer à part entière dans la prise en charge de l'orage rythmique, soit à visée de stabilisation rythmique en attendant l'ablation d'ESV, soit pour passer la phase critique d'instabilité rythmique et permettre de surseoir à l'ablation.

4. Objectif

L'objectif de ce travail observationnel est d'étudier la place accordée à l'overdrive pacing (par sonde provisoire vissée/non vissée ou DAI) dans les orages rythmiques sur ESV initiatrice, en fonction de la situation (post infarctus récent versus non post infarctus récent). Nous étudierons également les caractéristiques techniques de l'overdriving (sa durée d'utilisation, son site et sa fréquence de stimulation), ses éventuelles complications et son efficacité, qui sera évaluée par la récurrence d'arythmie ventriculaire malgré overdriving. Enfin, nous nous intéresserons à la récurrence d'arythmie, le recours à l'ablation et la mortalité des patients ayant bénéficié de cette technique par rapport à ceux qui n'en ont pas bénéficié.

Méthode

1. Design de l'étude

Nous avons analysé les dossiers des patients ayant présenté un orage rythmique et ayant été admis aux soins intensifs cardiologiques de l'Institut Cœur Poumon au CHU de Lille entre juillet 2015 et mai 2024, à la fois de manière rétrospective pour la période de juillet 2015 à octobre 2023, grâce au système de codage CoRA en récupérant les dossiers avec le code I472 I498 I499 (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, arythmie ventriculaire), et à la fois de manière prospective à l'admission des patients à partir de novembre 2023.

2. Population étudiée

L'orage rythmique était défini par au moins 3 épisodes ventriculaires soutenus ou ayant nécessité une thérapie par un défibrillateur en 24h. Les épisodes de TV/FV ont été documentés grâce aux télémétries au lit du patient ou aux systèmes implantés (moniteur implantable, défibrillateur, pacemaker) si les patients en étaient équipés. Les patients ayant présenté plusieurs orages rythmiques n'ont été comptabilisés qu'une seule fois.

Parmi cette population nous avons sélectionné les patients ayant présenté un orage rythmique sur ESV initiatrice grâce à la lecture des comptes rendus d'hospitalisation sur le logiciel Sillage. Quand le mécanisme de l'orage n'était pas précisé, et que le trouble du rythme n'était pas monomorphe, nous avons récupéré les tracés ECG afin de déterminer s'il s'agissait d'une ESV initiatrice.

3. Données cliniques et ECG

Les dossiers papier de chaque patient ont été récupérés aux archives de l'Institut Cœur Poumon et relus avec système de double lecture. Le rythme sous-jacent avant la survenue de l'orage rythmique, la mesure de l'intervalle QT (en ms), la morphologie de l'ESV initiatrice (largeur du QRS, origine myocardique ou du Purkinje, localisation), son couplage, son caractère monomorphe ou polymorphe (défini par ≥ 2 morphologies d'ESV (10) ont été récupérés par lecture de tous les tracés ECG présents dans le dossier médical papier du patient. Ces mesures ont été réalisées manuellement grâce à une règle de mesure ECG. Le couplage a été déterminé comme étant court si rapport RR/QT mesuré ≤ 0.85 ou si RR < 350 ms (29). L'intervalle RR a été mesuré du début du QRS précédent l'ESV au début de l'ESV afin de s'affranchir du caractère plus ou moins large de l'ESV. L'intervalle QT était mesuré sur le complexe sinusal précédent le couplage court. La localisation de l'ESV a été déterminée en utilisant la méthodologie décrite par Andres et al sur ECG 12 dérives (50). Les ESV du Purkinje ont été définies comme étant des QRS < 120 ms, de début abrupt (« sharp »), de couplage court (intervalle RR entre 240 et 350 ms) (2).

Concernant les patients appareillés de défibrillateur au moment de la survenue de l'orage rythmique, le diagnostic de trouble du rythme sur ESV initiatrice n'était retenu que si les EGM étaient disponibles afin d'être relus. La morphologie de l'ESV n'a pas pu être collectée dans ces cas particuliers, sauf si le patient récidivait une fois télémétré aux soins intensifs cardiologiques avec ECG 12 dérives de l'arythmie.

Les comorbidités des patients (âge, sexe, surpoids défini par un IMC ≥ 25 kg/m², diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme actif ou sévère < 3 ans, consommation éthylique, insuffisance rénale ou respiratoire, cirrhose, artériopathie

oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, syndrome d'apnée du sommeil, trouble du rythme supra ventriculaire, trouble cognitifs), ont été recueillies à l'admission.

Concernant les antécédents cardiologiques des patients, la présence d'une cardiopathie pré existante à l'admission (ischémique, valvulaire, hypertensive, hypertrophique, dilatée, toxique, rythmique, restrictive, canalopathie, cardiopathie arythmogène du ventricule droit, sarcoïdose, transplantation cardiaque), l'antécédent de trouble du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, orage rythmique), l'appareillage d'un stimulateur cardiaque (pacemaker, défibrillateur, resynchronisation), ont été collectés par interrogatoire du patient ou grâce au dossier médical informatisé dans Sillage.

L'état hémodynamique et respiratoire du patient (chaleur, décompensé oui/non, stade de la NYHA, fréquence cardiaque, score de Glasgow, rythme cardiaque au démarrage de l'orage rythmique, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, oxygénothérapie aux lunettes, ventilation non invasive ou invasive) ainsi que ses paramètres échographiques (FEVG, diamètre télédiastolique du ventricule gauche, valvulopathie mitro aortique significative de grade 3 ou 4, taille de l'oreillette gauche, dysfonction ventriculaire droite) et biologiques per critique (troponinémie, NTproBNP, lactatémie, pH, pO₂, créatininémie, natrémie, kaliémie, TSH, CRP, bilan hépatique, numération sanguine, facteur V, taux de prothrombine) ont été récupérés dans Sillage.

A propos de la prise en charge thérapeutique de l'orage rythmique, les traitements anti arythmiques utilisés ainsi que leur ordre d'utilisation, la nécessité d'une cardioversion par choc électrique externe à 150 J, le recours à un blocage du ganglion stellaire ou d'une sympathectomie, à l'ablation d'ESV, ainsi que la nécessité d'une assistance circulatoire ont été récupérés par lecture du dossier papier.

Enfin, les données de mortalité à M1 M6 et M12 ont été récupérées via le registre national Décès France sur data.gouv.fr. Les récurrences de trouble du rythme ventriculaire ou d'orage rythmique ont été recueillies grâce au dossier informatique du patient sur Sillage et notamment par le biais des consultations de rythmologie pour interrogatoire du défibrillateur ou des alertes de télésurveillance

4. Données et modalités de l'overdriving

La sonde d'entraînement était implantée par voie veineuse fémorale droite, en salle de cathétérisme ou d'électrophysiologie et sous contrôle scopique. Le site de stimulation (atrial ou VD) ainsi que le réglage des paramètres de la sonde étaient laissés à la discrétion de l'opérateur.

Le délai d'implantation de la sonde d'entraînement à compter du début de l'orage rythmique, sa position (atriale, VD), s'il s'agissait d'une sonde vissée ou non, sa place dans la prise en charge de l'orage rythmique, sa durée d'utilisation ainsi que sa fréquence de stimulation ainsi que les éventuelles complications (infectieuses, hémorragiques, tamponnade, chute de sonde) ont été collectés par lecture du dossier papier du patient. S'agissant de la place de l'overdrive dans la stratégie thérapeutique de l'orage rythmique, étaient considérées comme lignes thérapeutiques : (1) les bêtabloquants, (2) l'amiodarone, (3) la xylocaïne, (4) la sédation, (5) le bloc stellaire, (6) la sympathectomie chirurgicale, (7) l'ablation par radiofréquence.

Quand le patient était déjà appareillé d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, la sonde d'entraînement n'a pas été implantée, et les paramètres de programmation du matériel ont été modifiés à visée d'overdring. Les mêmes données que pour la sonde d'entraînement ont été collectées.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques étaient réalisées par le logiciel SPSS 22.0.

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur déviation standard en cas de distribution normale ; par leur médiane et intervalle interquartile le cas échéant. La normalité des variables était évaluée graphiquement et par un test de Shapiro et Wilk. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence associée exprimée en pourcentage.

Pour les variables quantitatives, un test t de Student de comparaison des moyennes était réalisé en cas de distribution normale et par un test non paramétrique de Mann-Whitney le cas échéant. Pour les variables qualitatives, un test du Khi-deux était réalisé si les conditions d'application étaient réunies. Dans le cas contraire, un test exact de Fisher était effectué.

Les analyses de survie étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons entre les différents groupes étaient effectuées par un test du Log-Rank.

Le seuil de significativité était classiquement fixé à 0.05.

Résultats

1. Caractéristiques de la population globale

Les dossiers de 449 patients hospitalisés pour ou ayant présenté un orage rythmique au cours de leur hospitalisation aux soins intensifs du CHU de Lille du 20 juillet 2015 au 1^{er} novembre 2023 ont été analysés rétrospectivement, ainsi que prospectivement du 2 novembre 2023 au 2 mai 2024. Parmi eux, seuls 51 patients ont présenté un orage rythmique sur ESV initiatrice (soit 11.7%). Pour 4 d'entre eux, les données étaient insuffisantes (pas de tracés ECG, pas de dossier papier d'hospitalisation). Parmi les 47 patients restants, 21 ont présenté un orage rythmique sur ESV initiatrice en post infarctus, parmi lesquelles 10 ont bénéficié d'un overdriving. Parmi les 26 autres patients hors contexte post infarctus, 18 avaient une cardiopathie structurale connue contre 8 sans cardiopathie structurale connue (figure 1).

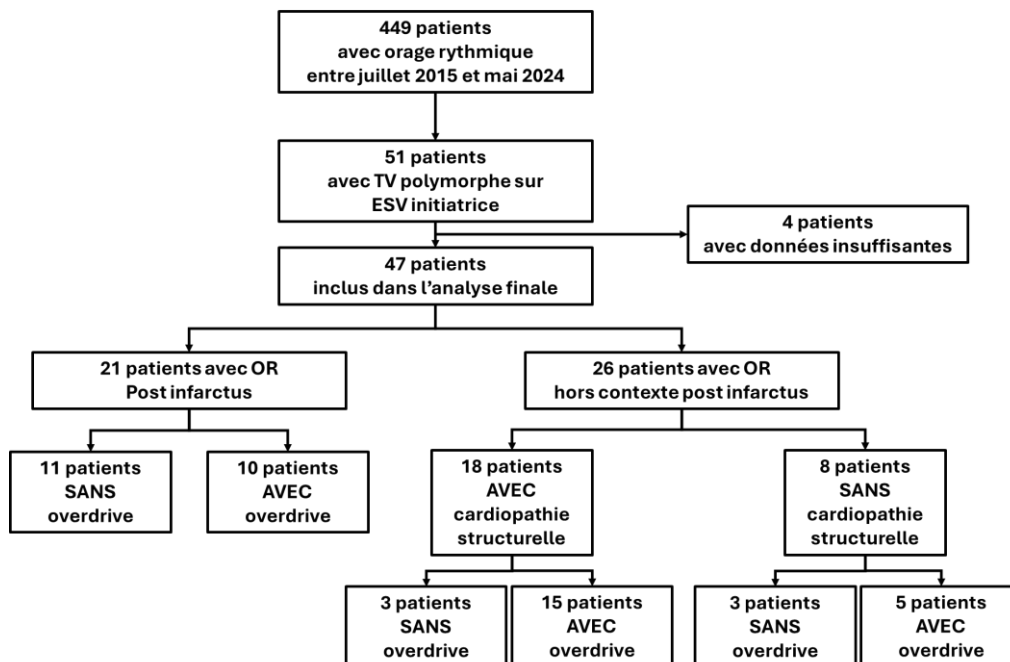


Figure 1. Diagramme de flux

Le patient type est un homme de 57.4 ans, en surpoids (IMC moyen de 28.7 kg/m²), hypertendu et dyslipidémique (53.2% n = 25). 40.4% (n = 19) d'entre eux étaient diabétiques, 40.4% étaient tabagiques (actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans). Presqu'un quart des patients (23.4%) souffraient d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), 1 patient sur 5 était insuffisant respiratoire il en allait de même concernant l'antécédent d'arythmie supraventriculaire (21.3%).

La majorité des patients n'avait pas de cardiopathie structurelle connue (n = 26 soit 55.3%). Lorsque le patient était atteint d'une cardiopathie structurelle, il s'agissait essentiellement de cardiopathie ischémique (n = 15 soit 71.4% des cardiopathies).

Un tiers (29.8%) des patients étaient déjà appareillés d'un défibrillateur (28.6% en prévention primaire et 71.4% en prévention secondaire). 4 étaient équipés d'une LifeVest (8.5%). 16 patients avaient un antécédent de trouble du rythme ventriculaire, dont 68.7 % de TV/FV (n = 10) et 31.3 % d'orage rythmique (n = 5). 1 seul patient avait un antécédent d'ablation de TV.

Les caractéristiques de la population générale sont résumées dans le tableau 1.

24 patients (51.0%) ont été admis pour orage rythmique d'emblée, 12 (25.5%) ont présenté un arrêt cardio respiratoire inaugural, 5 (10.6%) sont arrivés pour TV ou FV isolée. 42.8% des patients ont été admis pour infarctus du myocarde (dont 14 pour infarctus du myocarde revascularisés précocement, 1 revascularisé tardivement et 6 non revascularisés). 16.3% étaient en état de choc cardiogénique à l'admission et 12.2% présentaient un état de décompensation cardiaque sans défaillance hémodynamique (tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques de la population générale

Facteurs de risque et antécédents	Population générale n=47
Age	57.4 ± 15.1
Sexe masculin, n (%)	33 (70.2)
Diabète, n (%)	19 (40.4)
HTA, n (%)	25 (53.2)
IMC, kg/m ²	28.7 ± 6.1
Dyslipidémie, n (%)	25 (53.2)
Tabagisme, n (%)	19 (40.4)
Insuffisance rénale, n (%)	4 (8.5)
Insuffisance respiratoire, n (%)	9 (19.1)
AOMI, n (%)	11 (23.4)
AVC, n (%)	3 (6.4)
SAOS, n (%)	8 (17.0)
FA/flutter atrial, n (%)	10 (21.3)
Cardiopathie sous-jacente	
Cardiopathie structurale, n (%)	21 (44.7)
Ischémique, n (%)	15 (31.9)
CMD, n (%)	3 (6.4)
CMH, n (%)	1 (2.1)
Valvulaire, n (%)	1 (2.1)
Congénitale, n (%)	1 (2.1)
Canalopathie, n (%)	0 (0.0)
Autres, situation aigue réversible, n (%)	8 (17.0)
Défibrillateur, n (%)	14 (29.8)
Prévention primaire, n (%)	4 (8.5)
Prévention secondaire, n (%)	10 (21.3)
LifeVest, n (%)	4 (8.5)
Tachycardie ventriculaire, n (%)	10 (21.3)
Orage rythmique, n (%)	5 (10.6)
Ablation de TV, n (%)	1 (2.1)
Traitements anti arythmiques	
Amiodarone, n (%)	4 (8.5)
Flécaïne, n (%)	2 (4.2)
Bêtabloquant, n (%)	20 (42.6)

HTA = hypertension artérielle ; IMC = indice de masse corporelle (kg/m²) ; AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC = accident vasculaire cérébral ; SAOS = syndrome d'apnée du sommeil obstructive ; FA = fibrillation atriale ; CMD/H = cardiomyopathie dilatée/hypertrophique.

Tableau 2. Motif d'admission des patients

Motif d'admission	Population générale n = 47
Arrêt cardiocirculatoire, n (%)	12 (25.5)
Orage rythmique, n (%)	24 (51.0)
TV/FV, n (%)	5 (10.6)
Choc cardiogénique, n (%)	8 (17.0)
Infarctus du myocarde, n (%)	21 (44.6)
Revascularisé précocement	14 (29.8)
Revascularisé tardivement	1 (2.1)
Non revascularisé	6 (12.8)
Décompensation cardiaque, n (%)	6 (12.8)
Post opératoire, n (%)	1 (2.1)
Autre, n (%)	8 (17.0)

2. Orage rythmique en post infarctus

2.1. Caractéristiques des patients

Comparément aux patients sans overdrive, les patients avec overdrive arrivaient plus souvent d'emblée sur un tableau d'orage rythmique (0.0% versus 50.0%, $p = 0.012$). Ils avaient également tendance à être plus graves au moment de l'orage rythmique, notamment sur les paramètres hémodynamiques, avec une pression artérielle systolique significativement plus basse dans ce groupe (99 [87-110] mmHg versus 113 [110-123] mmHg, $p = 0.02$), et un taux de NTproBNP plus élevé (8241 [2190-19426] ng/L versus 2454 [1175-5175] ng/L, $p = 0.034$) (tableau 3).

Tableau 3. Comparatif entre patients non overdrivés et overdrivés

	Ensemble des patients n=21	Patients SANS overdriving n=11	Patients AVEC overdriving n=10	P
Antécédents				
Age	61.9 ± 6.5	61.3 ± 6.4	62.6 ± 6.9	0.652
Sexe masculin	16 (76.2)	10 (90.9)	6 (60.0)	0.149
Diabète	10 (47.6)	5 (45.5)	5 (50.0)	1.000
HTA	15 (71.4)	9 (81.8)	6 (60.0)	0.361
IMC	28.7 ± 5.0	27.9 ± 4.5	29.6 ± 5.6	0.445
Dyslipidémie	13 (61.9)	6 (54.5)	7 (70.0)	0.659
Tabagisme	11 (52.4)	5 (45.5)	6 (60.0)	0.670
Insuffisance rénale	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (20.0)	0.214
Insuffisance respiratoire	4 (19.0)	1 (9.1)	3 (30.0)	0.311
AOMI	4 (19.0)	2 (18.2)	2 (20.0)	1.000
Mode d'admission, n (%)				
ACR	5 (23.8)	3 (27.3)	2 (20.0)	1.000
Orage rythmique	5 (23.8)	0 (0.0)	5 (50.0)	0.012*
TV/FV	3 (14.3)	1 (9.1)	2 (20.0)	0.586
Choc cardiogénique	5 (23.8)	2 (18.2)	3 (30.0)	0.635
IDM revascularisé précocement	14 (66.7)	6 (54.5)	8 (80.0)	0.361
IDM revascularisé tardive ou non revascularisé	7 (33.3)	5 (45.5)	2 (20.0)	0.361
Décompensation cardiaque	5 (23.8)	4 (36.4)	1 (10.0)	0.311
Clinique de l'orage, n (%)				
Cliniquement congestif	6 (28.6)	3 (27.3)	3 (30.0)	1.000
Cliniquement froid	8 (38.1)	2 (18.2)	6 (60.0)	0.080
FC, bpm	80 [67-104]	80 [60-113]	79 [73-100]	0.916
PAS, mmHg	110 [98-115]	113 [110-123]	99 [87-110]	0.020*
PAD, mmHg	72 [59-80]	74 [66-80]	67 [53-73]	0.077
Ventilation invasive	9 (42.9)	3 (27.3)	6 (60.0)	0.198
FEVG, %	30 [20-34]	30 [20-33]	30 [24-35]	0.605
Dysfonction VD	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (30.0)	0.090
Troponines, ng/L	1129 [766- 2400]	1005 [773- 2264]	1635 [753- 2517]	0.481
Nt pro BNP, ng/L	4488 [1886-9144]	2454 [1175-5175]	8241 [2190-19426]	0.034*
Lactates, mg/L	157 [118-216]	154 [112-264]	164 [130-209]	0.833
Créatinine, mg/L	12 [9.5-14.5]	11 [9-12]	13 [10-26]	0.227
CRP, mg/L	32 [21-98]	28 [18-128]	52 [25-85]	0.481
Facteur V, %	104 ± 27	97 ± 23	111 ± 30	0.214
pH	7.41 ± 0.08	7.43 ± 0.07	7.39 ± 0.09	0.382
Amines, n (%)				
Dobutamine	7 (33.3)	3 (27.3)	4 (40.0)	0.659
Noradrenaline	6 (28.8)	2 (18.2)	4 (40.0)	0.361
Adrénaline	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0.476
Levosimodan	3 (14.3)	1 (9.1)	2 (20.0)	0.586
Assistance circulatoire, n(%)				
ECMO	3 (14.3)	2 (18.2)	1 (10.0)	1.000

2.2. Caractéristiques électrophysiologiques

61.9% des orages rythmiques en post infarctus survenaient sur une ESV monomorphe. 33.3% des patients ont présenté 2 morphologies différentes d'ESV et seul 1 patient présentait plus de 2 morphologies.

Le couplage moyen des ESV initiatrices était de 338 ± 64 ms, soit un rapport RR/QT moyen à 0.816 ± 0.130 . La durée moyenne de l'ESV était de 137 ± 25 ms (tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques électriques et électrophysiologiques

Nombre de morphologies d'ESV, n (%)	Patient en post infarctus n=21
1	13 (61.9)
2	7 (33.3)
≥3	1 (4.8)
Purkinje	2 (9.5)
Données de couplage de l'ESV	
Intervalle R-R, msec	338 ± 64 320 [290-370]
QT, msec	416 ± 61 420 [360-440]
RR/QT	0.816 ± 0.130 0.800 [0.761-0.853]
Durée de l'extrasystole, msec	137 ± 25 140 [120-160]

Le plus souvent, l'ESV provenait du territoire inféro septal (9 patients sur 21). 2 des ESV initiatrices ont été étiquetées comme émergeant du réseau du Purkinje. Il n'y a pas de différence significative concernant la localisation de l'ESV initiatrice entre les patients overdrivés et les non overdrivés (figure 2).

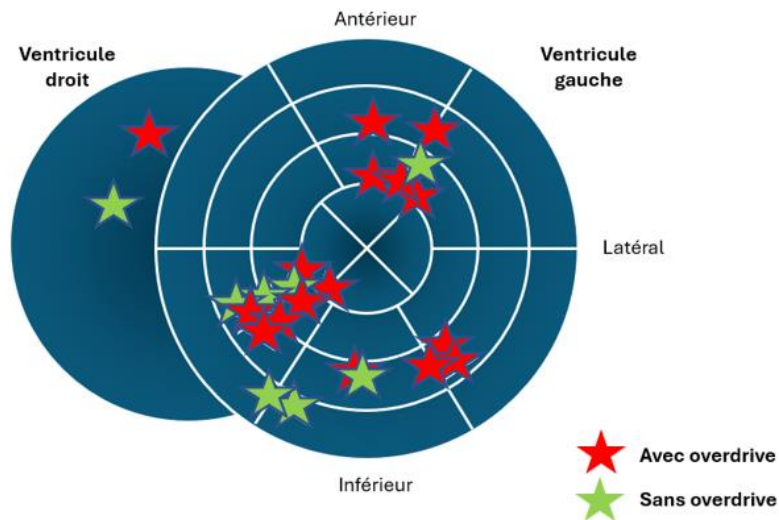


Figure 2. Œil de bœuf des localisations d'ESV initiatrice

2.3. Stratégie anti arythmique

La xylocaïne, reconnue comme efficace en cas d'orage rythmique dans un contexte d'ischémie myocardique, a été utilisée dans 100% des cas. L'amiodarone a été utilisée dans 95.2% des cas. Environ la moitié des patients ont été sédatisés et intubés. 42.9% ont reçu un traitement bêtabloquant. Seuls 3 blocages du ganglion stellaire ont été réalisés, 1 tentative d'ablation d'ESV dans les 24h suivants l'admission du patient (soldée par un échec en l'absence d'inductibilité en début de procédure). Aucune sympathectomie chirurgicale n'a été réalisée (tableau 5).

Près de la moitié des patients (47.6%) ont bénéficié d'un overdriving pacing. Aucun n'était appareillé d'un défibrillateur ou d'un pacemaker, l'overdriving a ainsi été réalisé grâce à une sonde temporaire (sonde d'entraînement électro systolique).

Tableau 5. Stratégie anti arythmique

	Population en post infarctus n=21
Xylocaïne, n (%)	21 (100)
Amiodarone, n (%)	20 (95.2)
Sédation/AG, n (%)	11 (52.4)
Bêtabloquant, n (%)	9 (42.9)
Blocage ganglion stellaire, n (%)	3 (14.3)
Ablation par cathéter, n (%)	1 (4.8)
Sympathectomie chirurgicale, n (%)	0 (0.0)
Overdrive, n (%)	10 (47.6)
Via sonde temporaire	10 (100.0)
Via PM/DAI permanent	0 (0.0)

PM = pacemaker ; DAI = défibrillateur automatique implantable

2.3.1. Place de l'overdriving

Lorsqu'il a été employé, l'overdriving n'a jamais été utilisé en première ou en 2^e ligne de traitement, le plus souvent en 4^e voire 5^e ligne de traitement (respectivement 9.5% en 3^e ligne de traitement, 23.8% en 4^e ligne et 14.3% en 5^e ligne).

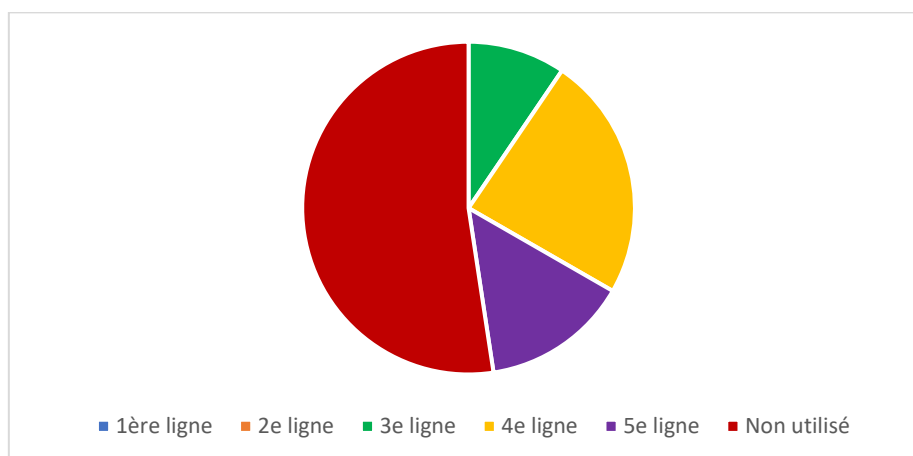


Figure 3. Place de l'overdriving dans la stratégie anti arythmique

2.3.2. Modalités de l'overdriving

Parmi les 10 sondes d'entraînement implantées de manière provisoire, 3 ont été vissées et 7 simplement posées non vissées. La stimulation était ventriculaire dans 80%, atriale dans 20% des cas. La fréquence moyenne de stimulation était de 100/min

[90 - 110]. La durée médiane d'utilisation était de 5 jours [3 - 11], en moyenne 13.6 jours pour une sonde vissée, et 3.9 jours pour une sonde posée (tableau 6).

Tableau 6. Caractéristiques de l'overdrive

	Population overdrivée n=10
Via défibrillateur permanent	0 (0.0)
Via sonde temporaire	10 (100)
Sonde posée	7 (70.0)
Sonde visée	3 (30.0)
Position sonde	
Stimulation atriale	2 (20.0)
Stimulation VD	8 (80.0)
Fréquence de stimulation (/min)	100 [90-110]
Durée d'overdrive (jours)	5 [3-11]

2.3.3. Résultats à court terme de l'overdrive

Parmi les 10 patients ayant bénéficié d'un overdrive pacing en raison de l'échec des thérapeutiques précédentes, seul un d'entre eux a présenté des récives de TV/FV ayant nécessité une stratégie d'incrémentation thérapeutique (ablation par radiofréquence chez un patient). Trois patients (30%) ont présenté au moins une récive de TV/FV à l'occasion d'une diminution de la fréquence de stimulation. Les autres patients n'ont pas présenté de récive. Il n'y a eu aucune déstabilisation hémodynamique dans ce groupe.

3. Orage rythmique hors post infarctus

3.1. Comparatif entre les patients avec ou sans cardiopathie structurale

Les patients atteints d'une cardiopathie structurale semblaient présenter plus de comorbidités que les patients avec cœur sain. Les patients sans cardiopathie structurale ont été admis plus souvent sur un tableau initial d'arrêt cardio respiratoire

que les patients avec cardiopathie structurale, qui se sont plus souvent présentés sur un tableau de choc cardiogénique.

Les caractéristiques cliniques et biologiques au moment de l'orage rythmique sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des orages rythmiques avec ou sans cardiopathie structurale*

	Patients sans cardiopathie structurale n=8	Patients avec cardiopathie structurale n=18
Antécédents, n (%)		
Age	46.5 ± 13.0	57.1 ± 20.4
Sexe masculin	5 (62.5)	12 (66.7)
Diabète	1 (12.5)	8 (44.4)
HTA, mmHg	2 (25.0)	8 (44.4)
IMC, kg/m ²	28.1 ± 8.7	28.9 ± 6.4
Dyslipidémie	1 (12.5)	11 (61.1)
Tabagisme	2 (25.0)	6 (33.3)
Insuffisance rénale	0 (0.0)	2 (11.1)
ACR	5 (62.5)	2 (11.1)
Orage rythmique	6 (75.0)	13 (72.2)
TV/FV	1 (12.5)	1 (5.6)
Choc cardiogénique	0 (0.0)	3 (16.7)
FC, bpm	78 [61-93]	76 [63-90]
PAS, mmHg	111 [96-144]	111 [103-129]
PAD, mmHg	62 [58-73]	65 [52-75]
FEVG, %	45 [30-58]	36 [24-45]
Dysfonction VD	2 (25.0)	5 (27.8)
Troponines, ng/L	63 [17-134]	93 [29-467]
Nt pro BNP, ng/L	1795 [267-2807]	1618 [488-4823]
Lactates, mg/L	145 [105-173]	142 [106-225]
Créatinine, mg/L	8 [6-11]	10 [8-14]
Dobutamine	1 (20.0)	4 (23.5)
Noradrenaline	1 (20.0)	4 (23.5)

HTA = hypertension artérielle ; IMC = indice de masse corporelle (kg/m²) ; ACR = arrêt cardio respiratoire ; FC = fréquence cardiaque ; PAS/D : pression artérielle systolique/diastolique ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche. * p value non retranscrite du fait des faibles effectifs

3.2. Caractéristiques électrophysiologiques

Comparément aux post infarctus, l'intervalle RR de l'ESV était significativement plus long ($p=0.039$), ainsi que l'intervalle QT ($p = 0.014$), si bien qu'il n'y avait pas de différence significative concernant le couplage ($p=0.694$ pour le rapport RR/QT). Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant la largeur des ESV ($p=0.259$).

Comparément aux patients avec cardiopathie structurale, les patients avec cœur morphologiquement sain présentaient plus souvent des ESV polymorphes. La durée de l'ESV était similaire entre les deux groupes, mais l'intervalle QT avait tendance à être plus long chez les patients sans cardiopathie structurale (522 ± 160 ms versus 482 ± 123 ms). Le couplage de l'ESV était similaire, plus long que chez les orages rythmiques en post infarctus (tableau 8).

Tableau 8. Caractéristiques électrophysiologiques des orages hors post infarctus*

	Patients sans cardiopathie structurale n = 8	Patients avec cardiopathie structurale n = 18
Nombre de morphologies d'ESV		
1	2 (25.0)	9 (50)
2	4 (50.0)	7 (38.9)
≥ 3	2 (25.0)	2 (11.1)
Purkinje	2 (25)	4 (22.2)
Intervalle R-R, msec	390 ± 145	383 ± 120
QT, msec	522 ± 160	482 ± 123
RR/QT	0.729 ± 0.89	0.794 ± 0.123
Durée de l'extrasystole, msec	135 ± 26	133 ± 23

* p value non retranscrite du fait des faibles effectifs

3.3. Stratégie anti arythmique

Les patients avec cœur morphologiquement sain avaient tendance à être plus facilement traités par bêtabloquants. Bien qu'ils soient moins souvent traités par

amiodarone que les patients avec cardiopathie structurale, 37.5% des patients sans cardiopathie en ont reçu, malgré un QT moyen à 522 ms. Environ 3 patients sur 4 ont été overdrivés dans chacun des groupes. Cependant, il semble exister une différence concernant la technique d'overdriving, puisque 62.5% des cardiopathies structurales ont été overdrivés via un pacemaker/défibrillateur (patients appareillés avant l'hospitalisation), contre 12.5% des cardiopathies non structurales. De la même manière, les patients sans cardiopathie structurales étaient plutôt overdrivés par une sonde temporaire (62.5% versus 27.8%).

Enfin, un seul patient a nécessité un blocage du ganglion stellaire suivi d'une sympathectomie chirurgicale (patient présentant une TV catécholergique) (tableau 9).

Tableau 9. Stratégie anti arythmie chez les cardiopathies structurales et non structurales*

	Patients sans cardiopathie structurale n=8	Patients avec cardiopathie structurale n=18
Bêtabloquant, n (%)	8 (100)	9 (50.0)
Amiodarone, n (%)	3 (37.5)	13 (72.2)
Xylocaïne, n (%)	4 (50.0)	8 (44.4)
Sédation/AG, n (%)	3 (37.5)	4 (22.2)
Blocage ganglion stellaire, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)
Sympathectomie chirurgicale, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)
Overdrive, n (%)	6 (75.0)	14 (77.8)
Via sonde temporaire	5 (62.5)	5 (27.8)
Via PM/DAI permanent	1 (12.5)	9 (50.0)

PM = pacemaker ; DAI = défibrillateur. * p value non retranscrite du fait des faibles effectifs

3.4. Place et modalités de l'overdrive pacing

L'overdrive pacing a été utilisé dans environ 75% des cas, jamais en première ligne et plutôt en 2e ou 3e ligne chez les patients cœur sain. Concernant les cardiopathies structurales, la technique a été employée en première ligne chez 3 des patients

(16.7%), puis plutôt en 3e et 4e ligne de traitement. Le temps moyen d'utilisation était de 6.1 jours. 7 des patients déjà appareillés d'un défibrillateur ou d'un pacemaker ont été accélérés au moins jusqu'à la consultation suivante dans le cadre du suivi rythmologique.

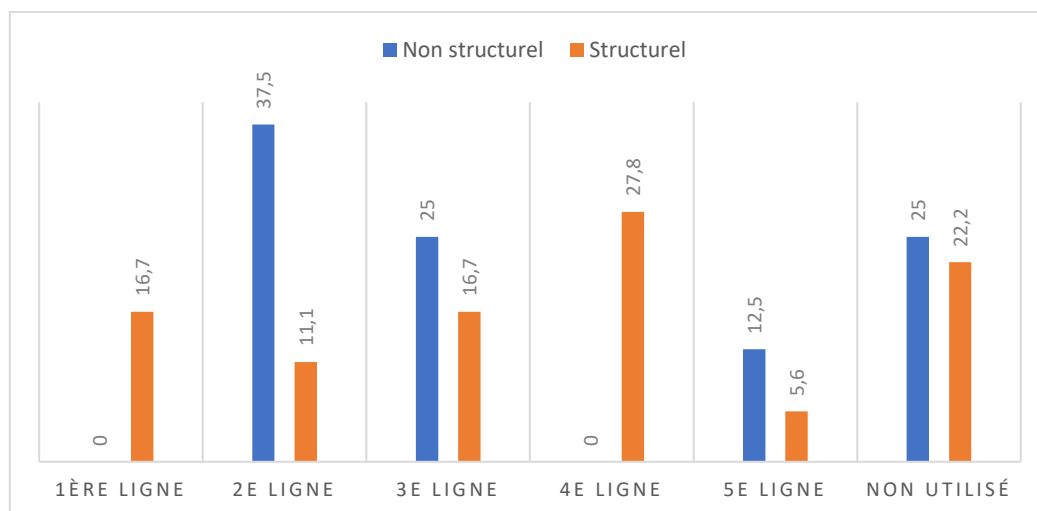
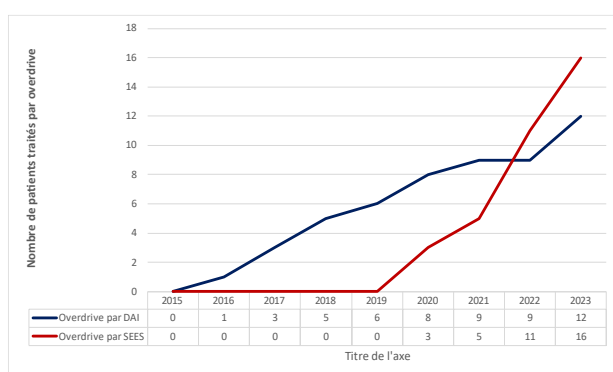


Figure 4. Place de l'overdriving dans la stratégie anti arythmique

4. Faisabilité et sécurité de l'overdrive pacing

Avant 2020, aucune sonde provisoire n'a été implantée à visée d'overdrive pacing. Depuis cette date, son utilisation est croissante. L'overdrive par DAI était historiquement plus facilement employé avant cette date (figure 5).

A.



B.

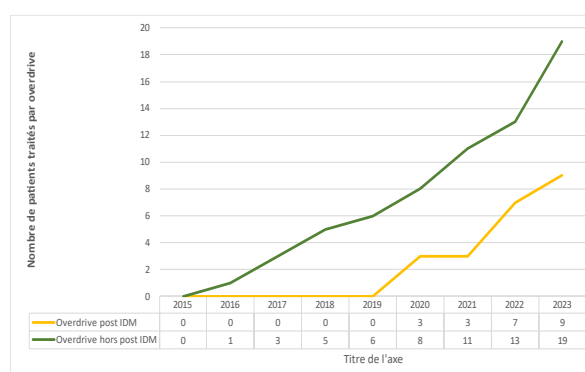


Figure 5. Recours à l'overdriving en population générale, selon le mode de stimulation utilisé (sonde de DAI vs sonde temporaire – figure 5A). Nombre de patients avec recours à l'overdrive selon le contexte ; orage post infarctus vs et orage hors contexte post infarctus (figure 5B)

Une nette majoration de la stratégie d'overdrive est notée dans les orages rythmiques post infarctus à compter de 2020, où tous les pacing ont été réalisés par sonde provisoire (figure 6).

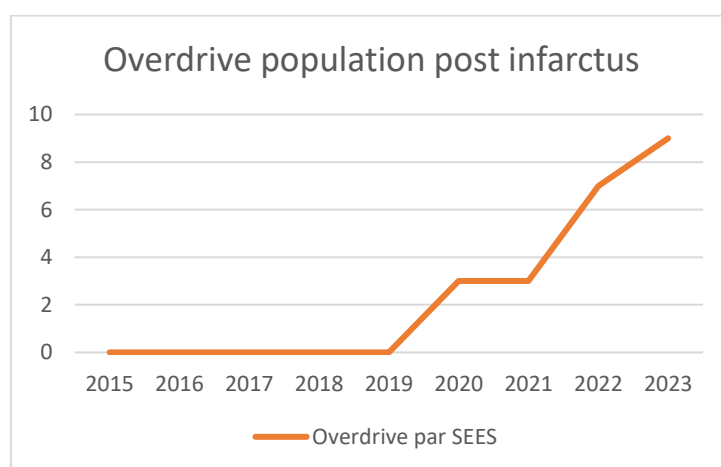


Figure 6. Overdriving dans la population post infarctus

A propos des caractéristiques techniques de l'overdrive, 63.3% des patients ont été overdrivés par sonde provisoire, 36.7% par un défibrillateur endocavitaire. Le pacing était plus souvent ventriculaire (76.7%) qu'atrial (23.3%). 46.7% des patients ont été overdrivés pour une durée de 2 à 7 jours, 40% pour une durée > 14 jours. Cette disparité est en lien avec la modalité de l'overdrive ; les durées prolongées de

stimulation (> 14 jours) se faisaient essentiellement par défibrillateur permanent (n = 8 sur 12) ou par sonde provisoire vissée (n = 4 sur 12), alors que les stimulations de courte durée (< 7 jours) se faisaient par sonde provisoire non vissée.

Concernant la sécurité de l'overdrive pacing, nous n'avons observé aucun échec de pose de sonde, aucune tamponnade, aucun sepsis secondaire à la sonde provisoire. Seuls 2 patients (6.7%) ont présenté une mauvaise tolérance hémodynamique à l'overdriving. Dans le premier cas à cause d'une fréquence de stimulation ventriculaire trop élevée (120/min), dans le second cas chez un patient atteint d'une cardiopathie congénitale (ventricule unique) avec défibrillateur épicardique et difficultés à effectuer l'overdrive pacing.

Enfin, concernant l'efficacité de l'overdrive, 1 patient a échappé à l'overdrive, qui présentait un orage réfractaire sur TV catécholergique (Illustration 2). 2 patients ont présenté une récurrence de trouble du rythme sur ESV parce que la cadence de stimulation ventriculaire n'était pas suffisamment élevée (pas de récurrence après accélération). 1 patient a récidivé une arythmie mais sur TV monomorphe isolée. 4 ont récidivé à la tentative de sevrage de l'overdrive, mais 1 seul a finalement nécessité une ablation d'ESV. Enfin, un patient qui était overdrivé dans l'oreillette a présenté un trouble conducteur de haut degré, ayant nécessité la pose d'une sonde VD. Cette sonde a présenté un problème d'écoute, responsable d'une récurrence de 3 épisodes de TV (figure 7).

Tableau 10. Modalités et complications de l'overdrive pacing

Modalité de stimulation	Patients avec overdrive n=30
Via sonde temporaire	19 (63.3)
Via défibrillateur permanent	11 (36.7)
Site de stimulation	
Atrial	7 (23.3)
Ventriculaire	23 (76.7)
Durée de l'overdrive	
1 jour	2 (6.7)
2-4 Jours	8 (26.7)
4-7 jours	6 (20.0)
7-14 jours	2 (6.7)
>14 jours	12 (40.0)
Complications	
Echec de pose	0 (0.0)
Tamponnade	0 (0.0)
Sepsis secondaire à la sonde temporaire	0 (0.0)
Mauvaise tolérance de l'overdrive	2 (6.7)

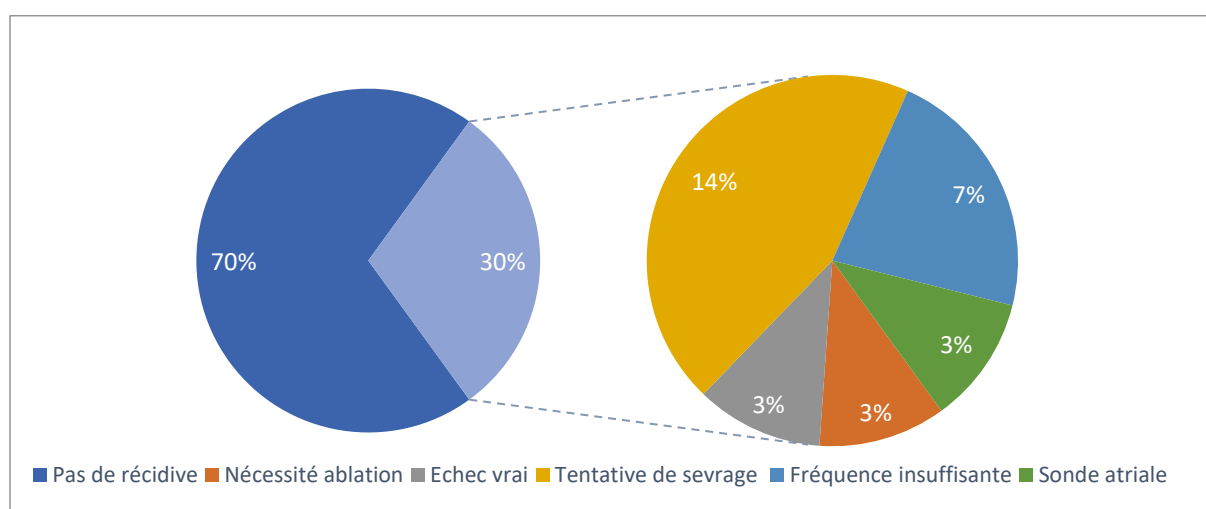


Figure 7. Motifs d'échec d'overdrive

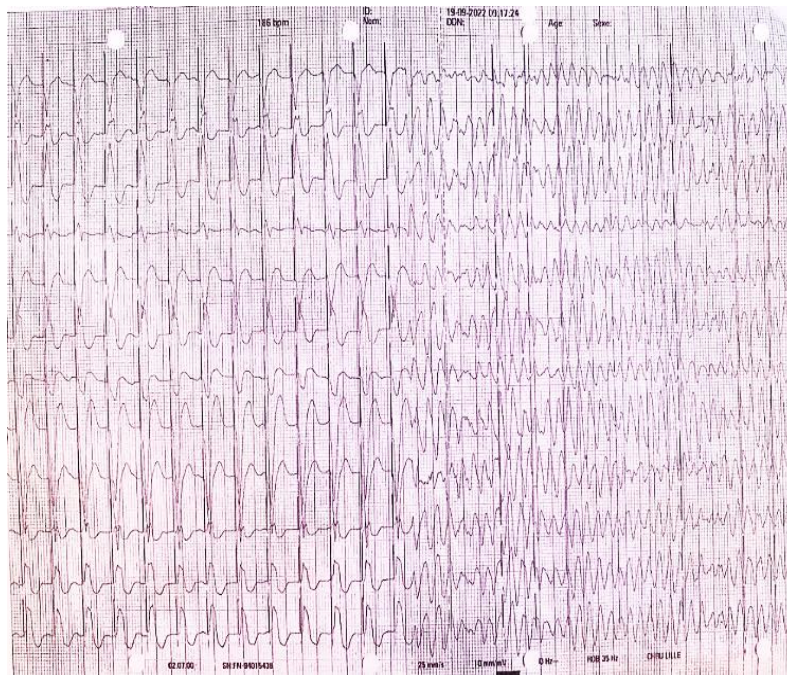


Illustration 2. Patient de 37 ans, hospitalisé pour orage rythmique réfractaire, échec d'overdrive ventriculaire

5. Pronostic au long cours

5.1. Population globale

La durée médiane de suivi était de 423 jours, avec un suivi maximal de 2347 jours. La mortalité brute à un an était de 38.3%, avec une mortalité la plus élevée au cours de l'hospitalisation et dans les 3 premiers mois (figure 8).

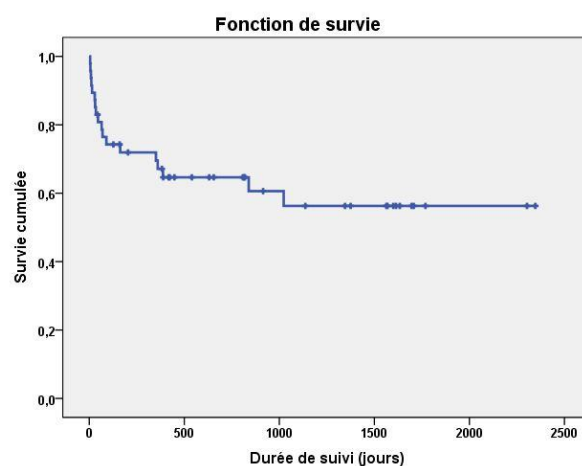


Figure 8. Survie globale après orage rythmique sur ESV initiatrice

5.2. Population post infarctus

Au cours du suivi sur 2000 jours, la survie globale était de 66.7% (survie de 14 patients sur 21), le pic de mortalité ayant lieu lors de l'hospitalisation (3 décès sur 7 étants survenus au cours de l'hospitalisation) (figure 9A). Il ne semble pas exister de mortalité accrue chez les patients overdrivés comparément aux patients overdrivés. En effet, la survie dans le groupe sans overdrive est de 54.5% (soit 6 patients sur 11) versus 80.0% dans le groupe avec overdrive (8 patients sur 10) (figure 9B).

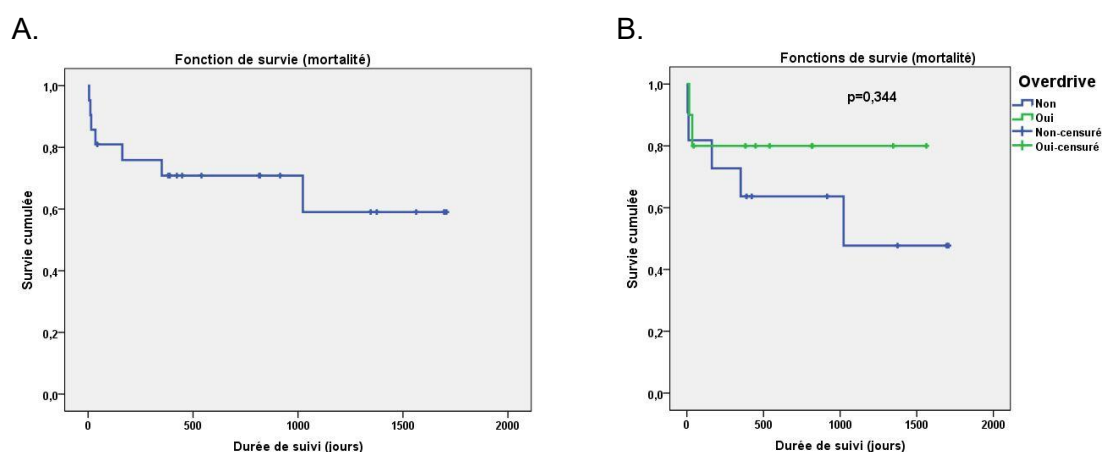


Figure 9. Survie après orage rythmique en post infarctus

Concernant la récurrence de trouble du rythme ventriculaire à distance de l'orage initial, aucun patient n'a récidivé de TV ou de FV isolée. Un patient dans le groupe non overdrivé a récidivé un orage rythmique. Aucun n'a nécessité d'ablation d'ESV en externe. Au total, 7 patients sont décédés dans le groupe non overdrivé versus 2 dans le groupe overdrivé (45.5% vs 20%, $p = 0.361$).

5.3. Population hors infarctus

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les 2 groupes, le pronostic semble meilleur chez les patients avec cœur sain comparément aux patients avec cardiopathie structurale (figure 10).

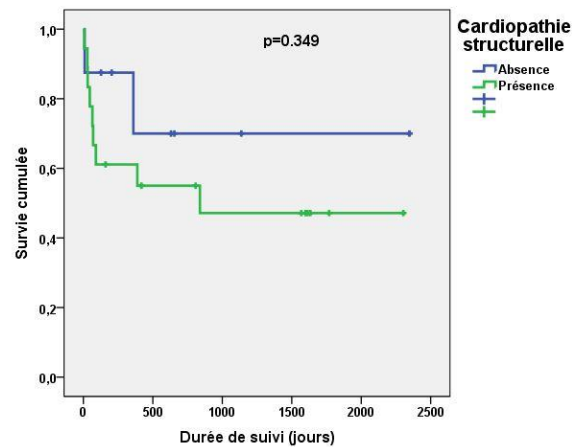


Figure 10. Survie après orage rythmique hors contexte post infarctus

L'overdrive n'améliore pas la survie ni à cours ni à moyen terme dans les orages rythmiques hors contexte post infarctus. La mortalité à la phase initiale était même plus importante chez les patients overdrivés versus ceux qui ne l'étaient pas, bien que cette différence ne soit pas significative (figure 11).

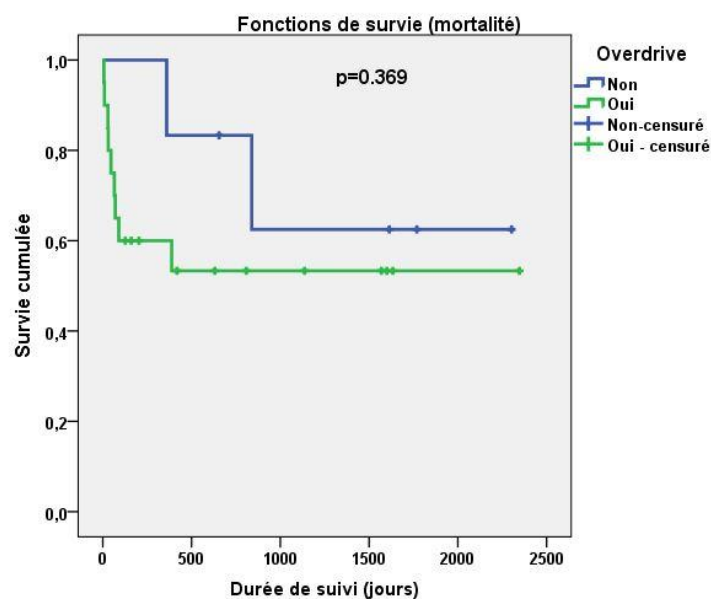


Figure 11. Pronostic en fonction de l'overdrive hors contexte post infarctus

Enfin, concernant la récurrence à distance de troubles du rythme ventriculaire, 2 patients dans le groupe overdrive pacing ont récidivé sur un mode de TV (10.0%), 1 sur un mode de FV (5.0%) et 1 sur un orage rythmique (5%), qui a d'ailleurs nécessité une ablation d'ESV en externe. 1 seul des patients du groupe non overdrivé a récidivé, sur un orage rythmique.

Discussion

A notre connaissance, ce travail constitue l'une des plus grosses cohortes consacrées à l'étude des orages rythmiques sur ESV initiatrice et la place de l'overdrive pacing dans sa prise en charge.

Dans notre étude, la proportion d'orage rythmique sur ESV initiatrice était de 10.5%, ce qui est similaire aux études antérieures réalisées concernant les orages sur troubles du rythme polymorphes ou fibrillatoires (14,15). Il nous a semblé primordial de traiter indépendamment la situation de l'orage rythmique en post infarctus, en raison de sa physiopathologie particulière plus largement décrite dans la littérature, et parce que ces patients représentaient presque la moitié des effectifs de l'étude.

Dans cette population, seulement un quart des patients ont présenté un orage rythmique d'emblée à l'admission, avec un délai moyen de survenue de l'orage rythmique de 5 jours, ce qui correspond à la durée usuelle d'hospitalisation après un infarctus du myocarde. Les patients concernés par l'orage rythmique en post infarctus avaient en moyenne une FEVG altérée $< 35\%$, ne présentaient des signes de décompensation cardiaque que dans un cas sur 3, et des signes de bas débit que dans moins d'un cas sur 2.

Bien que les ESV décrites en post infarctus récent ou semi récent soient classiquement issues du Purkinje (35,38), elles ne l'étaient ici avec certitude que dans 9.5%, alors que la plupart des ESV étaient d'émergence septo basale. Il est néanmoins possible que certaines ESV supposées ventriculaires étaient en réalité issues du réseau de

Purkinje. Les ESV étaient essentiellement monomorphes, ce qui soutient le concept de mismatch et de micro réentrée localisée au sein du myocarde fraîchement infarci, constituant un substrat arythmogène. Le couplage moyen était de 338 ms, correspondant donc bien à la définition du couplage court dans la littérature (29,30) et le phénomène R/T survenait sans allongement du QT (QT moyen à 416 ms).

Concernant la stratégie anti arythmique dans ce groupe, la xylocaïne a été utilisée dans 100% des cas, ce qui est en accord avec les recommandations de l'orage rythmique sur cardiopathie ischémique. De manière plus surprenante au vu du mécanisme de déclenchement des orages sur ESV initiatrice, l'amiodarone, pourvoyeuse d'allongement de l'espace QT, a été employée dans 95% des cas, avec un réel risque de iatrogénie.

L'overdriving n'était jamais utilisé en première intention mais plutôt en 3^e, 4^e ou 5^e ligne, après échec du traitement médicamenteux conventionnel, si bien qu'au moment du recours à l'overdrive, les patients étaient plus sévères que les patients qui n'ont pas été overdrivés. Dans notre pratique quotidienne, le pacing semble donc réservé aux patients qui échappent à la prise en charge habituelle de l'orage rythmique et qui commencent à se déstabiliser. Cette observation peut s'expliquer par le fait qu'aucun patient admis pour orage rythmique en contexte d'infarctus n'était appareillé d'un défibrillateur. Par conséquent il fallait implanter une sonde d'entraînement provisoire, nécessitant un cardiologue convaincu de son utilité, une salle de cathétérisme cardiaque et un personnel dédié, pas toujours présent au moment de l'admission du patient (arrivée nocturne, gardes de week end). Cette réticence peut également s'expliquer par la crainte de iatrogénie, avec le risque de perforation chez des patients parfois sous bithérapie antiplaquettaire ou encore par crainte d'entraîner une

déstabilisation hémodynamique par stimulation rapide, chez un patient déjà instable sur le plan hémodynamique en phase critique.

La population hors post infarctus était beaucoup plus hétérogène que la précédente. En effet, elle rassemble à la fois des patients présentant une cardiopathie structurale avec de nombreuses comorbidités, et ceux ayant présenté un allongement du QT favorisant une R/T. Dans ce dernier cas, il s'agissait essentiellement d'allongement de QT sur cause aiguë réversible, chez des patients plus jeunes. Ceci explique des intervalles RR et des espaces QT significativement plus long que dans les orages rythmiques en post infarctus, avec une tendance aux couplages plus longs ne rentrant plus dans la définition d'un couplage court. Les ESV étaient plus souvent polymorphes, témoignant chez les patients avec cardiopathie structurale de ventricules souvent très remaniés avec de nombreuses zones gâchettes, et chez les patients sans cardiopathie de l'absence de substrat arythmogène précis. Concernant le recours à l'overdrive, on observe dans ce groupe une utilisation bien plus importante du pacing en comparaison aux patients en contexte de post infarctus. Cette différence s'explique d'une part par le fait que les patients atteints d'une cardiopathie structurale étaient déjà appareillés de défibrillateur, ce qui permettait de surseoir aux éventuelles problématiques techniques de pose d'une sonde provisoire. Enfin, les patients sans cardiopathie structurale avaient tendance à être plus rapidement overdrivés par sonde d'entraînement, probablement parce qu'ils étaient plus stables sur le plan hémodynamique, avec des FEVG normales (voir subnormales dans les cas de cardiopathie de stress), et que la crainte d'être délétère lors de l'implantation de la sonde était moindre.

Au vu des résultats de ce travail, plusieurs questions à propos des modalités de l'overdrive se posent.

Trois quarts des patients ont été overdrivés dans le ventricule contre un quart dans l'oreillette. Chacun de ces sites de stimulation présente des avantages et des inconvénients. Le rationnel de stimuler dans l'oreillette est de préserver au maximum les voies de conduction physiologiques, et ainsi limiter le risque de déstabilisation hémodynamique des patients par création d'une désynchronisation interventriculaire. Ce site de stimulation évite également d'avoir à pousser la sonde dans le ventricule potentiellement friable en post infarctus. D'un autre côté, la stimulation atriale ne peut pas être utilisée en cas de conduction nodo hissienne altérée, car à risque d'entraîner un phénomène de Wenckebach le cas échéant (notons d'ailleurs qu'un patient avec pacing atrial a présenté des troubles conductifs ayant nécessité la pose d'une sonde ventriculaire dans un second temps). Elle est également à risque de stimulation phrénique et de mobilisation si la sonde est positionnée sur la paroi latérale de l'oreillette droite (comparativement à une sonde poussée à l'apex VD. La stimulation ventriculaire est quant à elle soutenue par l'idée qu'une stimulation ectopique permettrait d'entrer en compétition avec le foyer d'hyperautomatisme ou de micro réentrée, et aurait une action synergique avec l'effet fréquence dépendant de l'overdrive. Le corolaire de cette stratégie est le risque plus important de désynchronisation interventriculaire du fait d'un pacing rapide dans le ventricule droit, générant un retard gauche, peu satisfaisant sur le plan hémodynamique. Aussi n'y a-t-il probablement pas de bonne réponse à la question du site d'overdrive à préférer, et un choix au cas par cas en fonction de l'état hémodynamique et des voies de conduction du patient semble plus adapté.

A propos de la fréquence et la durée de stimulation à privilégier, nous avons constaté des fréquences moyennes de 90/min à 110/min, avec une durée moyenne de 5 jours de pacing. En deçà de ces fréquences, certains patients ont récidivé des troubles du rythme polymorphe, et au-delà de ces fréquences, l'overdrive a été mal toléré chez l'un d'entre eux. Il n'y a cependant pas de recommandations précises à l'heure actuelle quant à la fréquence de stimulation optimale.

Nous avons précédemment mis en évidence que l'overdrive était rarement utilisé en première intention, probablement en lien avec le caractère invasif de cette technique lorsque les patients n'étaient pas appareillés de défibrillateur/pacemaker. Or, aucune complication de pose de sonde d'entraînement n'a été observée au sein de notre cohorte ; il n'y a eu aucun échec de pose, aucune tamponnade, aucune infection en lien avec le matériel. Concernant la tolérance hémodynamique de l'overdrive, sont tout de même à déplorer 2 cas de mauvaise tolérance de l'overdrive ; le premier parce que la stimulation ventriculaire était trop rapide (120/min), le second parce qu'il s'agissait d'un cas particulier de stimulation par défibrillateur épicaudique chez un patient atteint d'une cardiopathie congénitale (ventricule unique).

Concernant l'efficacité de l'overdrive il s'est avéré inutile chez un seul patient, en orage rythmique réfractaire sur TV catécholergique. Un autre patient a nécessité une procédure d'ablation d'ESV au cours de son hospitalisation, mais l'overdriving aura permis de temporiser le geste et de le réaliser dans de meilleures conditions hémodynamiques pour le patient. Enfin, les 6 autres récurrences de troubles du rythme ventriculaire sont survenues à cause d'une fréquence de stimulation trop faible ou au moment de tentatives de sevrage trop précoce de l'overdriving.

Enfin, concernant le pronostic des orages rythmiques sur ESV initiateur, il est similaire au pronostic des orages rythmiques tout venant, soit environ un tiers de mortalité à un

an (24). L'overdriving n'aggravait pas le pronostic des patients en situation de post infarctus. Les patients avec cardiopathie structurelle sous-jacente semblaient avoir une mortalité plus importante dans le groupe overdrivé. Cela s'explique par de nombreux biais, notamment par le fait que les patients overdrivés étaient appareillés de défibrillateur, avec des cardiopathies plus évoluées que les autres groupes et surtout bien plus de comorbidités. Cette surmortalité n'est donc probablement pas imputable à l'overdrive pacing. D'un autre côté, l'overdriving n'améliorait pas non plus le pronostic à moyen ou long terme. Cette absence d'effet ne doit pour autant pas être perçue comme une limite de cette thérapeutique.

La vocation de l'overdrive est d'être employé de manière provisoire, le moins longtemps possible pour limiter le risque de complications, mais suffisamment longtemps pour réguler l'homéostasie calcique et potassique et calmer l'hyperexcitabilité ventriculaire. Cela pourrait permettre d'une part d'éviter le recours à certaines procédures d'ablation d'ESV, grevées d'une morbi mortalité per procédurale non négligeable chez des patients graves, et d'autre part de stabiliser le patient avant de le transférer vers un centre tertiaire de référence ou d'envisager une ablation. Cette hypothèse est confortée par le très faible nombre d'ablations d'ESV réalisées malgré la stratégie d'overdrive, aussi bien pendant l'hospitalisation qu'à distance.

Notre étude présente de nombreuses limites. Premièrement, elle ne compte que 47 patients, ce qui est responsable d'un important manque de puissance statistique. Pour autant, il s'agit de conditions en vie réelle, puisque le déclenchement sur ESV initiatrice ne concerne qu'une infime proportion des orages rythmiques. Elle est rétrospective, observationnelle et certaines données sont donc manquantes. Il s'agit d'une étude monocentrique, le CHU de Lille étant le seul centre tertiaire du département du Nord,

et à ce titre le centre référence d'assistance cardiaque, de transplantation et d'ablation, à l'origine d'un important biais de sélection avec les patients les plus précaires. Une autre limite importante de ce travail réside dans les mesures de couplage et de largeur des ESV. En effet ces dernières ont été réalisées manuellement, avec une règle à ECG, et bien qu'il y ait eu une double lecture, les mesures ne sont précises qu'à 20 ms près. De la même manière, nous nous sommes basés sur des critères morphologiques pour identifier les ESV issues du Purkinje, mais nous n'avons pas eu recours à l'exploration électrophysiologique pour confirmer qu'il s'agissait bien d'ESV du Purkinje.

En revanche, le recueil de données a été très exhaustif, et des données très précises sur les modalités de l'overdriving et les récurrences d'arythmies ont pu être collectées de manière fiable pour chaque patient.

Conclusion

L'overdrive pacing est une thérapeutique récente, de plus en plus employée dans la prise en charge des orages rythmiques sur ESV initiatrice. Du fait que cette pathologie soit rare, ses modalités d'utilisation restent à l'heure actuelle mal codifiées, ce qui représente un frein à leur utilisation dans la pratique courante. Qu'il soit atrial ou ventriculaire, par sonde provisoire, vissée ou réalisé par accélération d'un défibrillateur implantable, l'overdrive semble être une technique sûre, avec peu de complications, efficace pour empêcher la récurrence d'ESV et de troubles du rythme, notamment dans des situations d'échappement aux traitements médicamenteux usuels. Il permettrait également de limiter le recours à l'ablation d'ESV. Colliger les données d'autres CHU de France semble indispensable pour obtenir de plus grosses cohortes à analyser afin de confirmer nos résultats et préciser la place à accorder à l'overdrive pacing dans la prise en charge des orages rythmiques sur ESV initiatrice.

1. Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. Third edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022. 265 p.
2. Latcu DG, Saoudi N. His-Purkinje et arythmies. Arch Cardiovasc Dis Suppl. déc 2011;3(3):195-206.
3. Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Trappe HJ, Wellens HJ. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular tachycardia originating in the anterior fascicle of the left bundle branch. J Cardiovasc Electrophysiol. déc 1996;7(12):1211-6.
4. Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Modifiable Predictors of Ventricular Ectopy in the Community. J Am Heart Assoc. 20 nov 2018;7(22):e010078.
5. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 28 avr 2020;141(17):1404-18.
6. Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia. Nat Rev Cardiol. oct 2015;12(10):597-608.
7. Schlotthauer K, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials. Circ Res. 27 oct 2000;87(9):774-80.
8. He BJ, Boyden P, Scheinman M. Ventricular arrhythmias involving the His-Purkinje system in the structurally abnormal heart. Pacing Clin Electrophysiol PACE. sept 2018;41(9):1051-9.
9. Haïssaguerre M, Duchateau J, Dubois R, Hocini M, Cheniti G, Sacher F, et al. Idiopathic Ventricular Fibrillation: Role of Purkinje System and Microstructural Myocardial Abnormalities. JACC Clin Electrophysiol. juin 2020;6(6):591-608.
10. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 21 oct 2022;43(40):3997-4126.
11. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. J Am Coll Cardiol. août 2000;36(2):566-73.
12. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm : sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. Circulation. 15 août 2000;102(7):742-7.
13. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. Heart Rhythm. nov 2007;4(11):1395-402.

14. Credner SC, Klingenhoben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* déc 1998;32(7):1909-15.
15. Stuber T, Eigenmann C, Delacrétaiz E. Characteristics and relevance of clustering ventricular arrhythmias in defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* juill 2005;28(7):702-7.
16. Brigadeau F, Kouakam C, Klug D, Marquié C, Duhamel A, Mizon-Gérard F, et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J.* mars 2006;27(6):700-7.
17. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 27 nov 1997;337(22):1576-83.
18. Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* mars 2014;16(3):347-53.
19. Elsokkari I, Sapp JL. Electrical storm: Prognosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* mai 2021;66:70-9.
20. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 mars 2002;346(12):877-83.
21. Gatzoulis K, Andrikopoulos G, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace.* mars 2005;7(2):184-92.
22. Huang DT, Traub D. Recurrent ventricular arrhythmia storms in the age of implantable cardioverter defibrillator therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(3):229-36.
23. Komatsu Y, Hocini M, Nogami A, Maury P, Peichl P, Iwasaki YK, et al. Catheter Ablation of Refractory Ventricular Fibrillation Storm After Myocardial Infarction. *Circulation.* 14 mai 2019;139(20):2315-25.
24. Ninni S, Layec J, Brigadeau F, Behal H, Labreuche J, Klein C, et al. Incidence and predictors of mortality after an electrical storm in the ICU. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 14 juin 2022;11(5):431-9.
25. Zaugg CE, Wu ST, Barbosa V, Buser PT, Wikman-Coffelt J, Parmley WW, et al. Ventricular fibrillation-induced intracellular Ca²⁺ overload causes failed electrical defibrillation and post-shock reinitiation of fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* nov 1998;30(11):2183-92.

26. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* janv 1999;79(1):215-62.
27. Joglar JA, Kessler DJ, Welch PJ, Keffer JH, Jessen ME, Hamdan MH, et al. Effects of repeated electrical defibrillations on cardiac troponin I levels. *Am J Cardiol.* 15 janv 1999;83(2):270-2, A6.
28. Runsio M, Bergfeldt L, Brodin LA, Ribeiro A, Samuelsson S, Rosenqvist M. Left ventricular function after repeated episodes of ventricular fibrillation and defibrillation assessed by transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J.* 1 janv 1997;18(1):124-31.
29. Steinberg C, Davies B, Mellor G, Tadros R, Laksman ZW, Roberts JD, et al. Short-coupled ventricular fibrillation represents a distinct phenotype among latent causes of unexplained cardiac arrest: a report from the CASPER registry. *Eur Heart J.* 31 juill 2021;42(29):2827-38.
30. Groeneveld SA, van der Ree MH, Mulder BA, Balt J, Wilde AAM, Postema PG, et al. Prevalence of Short-Coupled Ventricular Fibrillation in a Large Cohort of Dutch Patients With Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation.* 3 mai 2022;145(18):1437-9.
31. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation.* janv 1994;89(1):206-15.
32. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 20 août 2002;106(8):962-7.
33. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The "Short-Coupled" Variant of Right Ventricular Outflow Ventricular Tachycardia: A Not-So-Benign Form of Benign Ventricular Tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol.* août 2005;16(8):912-6.
34. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part ii: polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* août 2011;34(8):1034-49.
35. Haïssaguerre M, Vigmond E, Stuyvers B, Hocini M, Bernus O. Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system. *Nat Rev Cardiol.* mars 2016;13(3):155-66.
36. Xiao L, Koopmann TT, Ördög B, Postema PG, Verkerk AO, Iyer V, et al. Unique Cardiac Purkinje Fiber Transient Outward Current β -Subunit Composition: A Potential Molecular Link to Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circ Res.* 10 mai 2013;112(10):1310-22.
37. Wit AL. Basis for Ventricular Arrhythmias Accompanying Myocardial Infarction: Alterations in Electrical Activity of Ventricular Muscle and Purkinje Fibers After Coronary Artery Occlusion. *Arch Intern Med.* 1 mars 1975;135(3):459.

38. Hirose M, Stuyvers BD, Dun W, ter Keurs HEDJ, Boyden PA. Function of Ca(2+) release channels in Purkinje cells that survive in the infarcted canine heart: a mechanism for triggered Purkinje ectopy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* déc 2008;1(5):387-95.
39. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation.* 29 janv 2008;117(4):462-9.
40. Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel DS, Di Biase L, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm.* janv 2018;15(1):48-55.
41. 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.
42. Mathuria N, Wu G, Rojas-Delgado F, Shuraih M, Razavi M, Civitello A, et al. Outcomes of pre-emptive and rescue use of percutaneous left ventricular assist device in patients with structural heart disease undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* janv 2017;48(1):27-34.
43. Katz DF, Turakhia MP, Sauer WH, Tzou WS, Heath RR, Zipse MM, et al. Safety of ventricular tachycardia ablation in clinical practice: findings from 9699 hospital discharge records. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* avr 2015;8(2):362-70.
44. Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 4 août 2009;54(6):522-8.
45. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 7 janv 2018;39(2):119-77.
46. Klug D, Boule S, Wissocque L, Montaigne D, Marechal X, Hassoun SM, et al. Right ventricular pacing with mechanical dyssynchrony causes apoptosis interruptus and calcium mishandling. *Can J Cardiol.* avr 2013;29(4):510-8.
47. Spragg D, Akar F, Helm R, Tunin R, Tomaselli G, Kass D. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovasc Res.* 1 juill 2005;67(1):77-86.
48. Marín-García J, Goldenthal MJ, Damle S, Pi Y, Moe GW. Regional distribution of mitochondrial dysfunction and apoptotic remodeling in pacing-induced heart failure. *J Card Fail.* oct 2009;15(8):700-8.

49. Metkus TS, Schulman SP, Marine JE, Eid SM. Complications and Outcomes of Temporary Transvenous Pacing: An Analysis of > 360,000 Patients From the National Inpatient Sample. *Chest*. avr 2019;155(4):749-57.
50. Enriquez A, Baranchuk A, Briceno D, Saenz L, Garcia F. How to use the 12-lead ECG to predict the site of origin of idiopathic ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. oct 2019;16(10):1538-44.

AUTEUR : Nom : HANNECART

Prénom : Emilie

Date de Soutenance : 19/09/2024

Titre de la Thèse : Intérêt de l'overdrive pacing dans la prise en charge de l'orage rythmique sur ESV initiatrice : expérience Lilloise de 2015 à 2024

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Cardiologie

DES + FST ou option : Médecine Cardiovasculaire – rythmologie interventionnelle

Mots-clés : orage rythmique, extrasystole ventriculaire, overdriving pacing

Contexte : L'orage rythmique sur ESV initiatrice est une pathologie rare mais grave. De par sa physiopathologie particulière, elle ne répond pas toujours aux traitements médicamenteux de l'orage rythmique, et sa prise en charge reste mal codifiée dans la littérature. L'overdrive pacing semble être une stratégie intéressante, mais n'a qu'un faible niveau de preuve dans cette indication et il n'existe que peu de données concernant ses modalités d'utilisation.

Matériel et Méthodes : Les dossiers des 449 patients hospitalisés pour ou ayant présenté un orage rythmique au cours de leur hospitalisation aux soins intensifs du CHU de Lille du 20 juillet 2015 au 2 mai 2024 ont été analysés. Parmi eux, 47 patients ont présenté un orage rythmique sur ESV initiatrice. 21 en post infarctus, 26 hors post infarctus. L'objectif principal était d'étudier les habitudes du centre concernant le recours à l'overdrive pacing dans ces 2 populations distinctes, ses modalités, sa faisabilité et son efficacité, évaluées par la survenue de complications de l'overdrive, la récurrence de trouble du rythme et la nécessité d'ablation d'ESV.

Résultats : 63.8% des patients ont été overdrivés, 2/3 par sonde temporaire, 1/3 par DAI/PM permanent. Le pacing était ventriculaire dans 76.7% des cas. La durée moyenne d'utilisation était de 5 jours, avec une fréquence moyenne de stimulation entre 90 et 110/min. Sur 30 patients overdrivés, 2 ont échappé au traitement, 7 ont récidivé à cause d'une fréquence de stimulation insuffisante ou un sevrage trop précoce. L'overdrive a été mal toléré chez 2 patients. Aucune complication de pose de sonde provisoire n'a été constatée. Nous avons relevé des différences entre les orages en post infarctus récent versus hors contexte post infarctus, avec notamment une utilisation de l'overdrive moindre et plus tardive dans la prise en charge des post infarctus que dans l'autre groupe (47.6% vs 76.6%). Enfin, l'overdrive ne semblait pas modifier le pronostic à moyen et long terme.

Conclusion : L'overdrive est une thérapeutique récente, de plus en plus employée dans la prise en charge des orages rythmiques sur ESV initiatrice. La technique semble sûre avec peu de complications et efficace pour empêcher la récurrence de trouble du rythme, dans des situations d'échappement aux traitements médicamenteux. Il pourrait être envisagé comme un moyen de stabiliser le patient avant transfert d'un centre de périphérie vers un centre d'ablation, voir de limiter le recours à l'ablation d'ESV, procédure complexe et non dénuée de risque chez des patients fragiles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs : Monsieur le Docteur François BRIGADEAU
Monsieur le Docteur Sandro NINNI
Monsieur le Docteur Guillaume SCHURTZ

Directeur : Monsieur le Docteur Cédric KLEIN

