



**HAL**  
open science

# Peut-on prédire l'absence de récurrence de fibrillation atriale sur la base des caractéristiques de la procédure d'isolation des veines pulmonaires par cryoballonnet ?

Adrian Mirolo

## ► To cite this version:

Adrian Mirolo. Peut-on prédire l'absence de récurrence de fibrillation atriale sur la base des caractéristiques de la procédure d'isolation des veines pulmonaires par cryoballonnet ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01900717

**HAL Id: dumas-01900717**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01900717>**

Submitted on 22 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**Adrian MIROLO**

Né le 13 novembre 1988 à Paris 20<sup>e</sup>

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 SEPTEMBRE 2018

**Peut-on prédire l'absence de récurrence de fibrillation atriale  
sur la base des caractéristiques de la procédure d'isolation  
des veines pulmonaires par cryoballonnet ?**

Présidente du jury : Madame le Professeur Hélène ELTCHANINOFF

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric ANSELME

Membres du jury : Madame le Professeur Fabienne TAMION

Monsieur le Docteur Arnaud SAVOURE

Madame le Docteur Bénédicte GODIN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement

Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>sumombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie

Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie

Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la



	santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
-------------------------------	----------------

M. Jonathan **HEDOUIN**

Chimie Organique

Mme Barbara **LAMY-PELLETER**

Pharmacie Galénique

<p><b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b></p>
--

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**

Pharmacognosie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# Remerciements

**Au Professeur Anselme :** C'est avec toute ma gratitude que je vous remercie de m'avoir accompagné, aidé, et aiguillé au cours de mon cursus, ainsi que de m'accueillir dans votre équipe de rythmologie. Je vous suis très reconnaissant d'avoir dirigé la rédaction de cette thèse ainsi que tous mes autres travaux de recherche. Vos connaissances et votre savoir-faire sont un exemple.

**Au Professeur Eltchaninoff :** Merci pour votre bienveillance, votre accompagnement et votre investissement dans notre formation. Vous m'avez toujours soutenu dans mes démarches et me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, je vous en remercie.

**Au Professeur Tamion :** Je garde un très bon souvenir de mon passage en réanimation et de vos visites toujours pleines d'instructions, de gaieté et d'enthousiasme. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

**A Arnaud :** Merci de m'avoir transmis tes connaissances et ta passion de la rythmologie. Ta jovialité et tes plaisanteries sont toujours appréciées. Tu me fais la faveur de participer à mon jury de thèse.

**A Bénédicte :** Merci de m'avoir transmis tes connaissances, et ce, avec autant de gentillesse. Tu as toujours été disponible et accessible pour répondre à mes questions. Tu me fais la faveur de participer à mon jury de thèse.

**Au Professeur Durand :** Merci pour ton aide et tes conseils au cours de mon internat.

**Au Professeur Bauer :** Merci pour les connaissances que vous m'avez apporté en échographie cardiaque ainsi qu'en HTAP. Votre décontraction en toute situation reste remarquable.

**Au Dr Tron :** Merci pour votre bienveillance et votre œil critique sur les dogmes établis de la médecine.

**A Najime :** Merci pour ton soutien, ton aide et tes conseils. Ta rigueur est un exemple.

**A Nicolas :** Merci pour ta sympathie.

**A Romain :** Merci pour ta bonne humeur et ton humour. Mon semestre à l'échographie n'aurait pas été le même sans toi et ces séances de relecture, sans parler de l'ESC à Rome et ce fameux « choc esthétique »...

**A Nathanaël :** Merci de m'avoir transmis tes connaissances en rythmologie avec tant de bienveillance.

**A Bastien :** Merci de m'avoir transmis tes connaissances en échographie.

**A Ségolène :** Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta transmission des connaissances que ce soit lors de mon 1<sup>er</sup> semestre à Elbeuf ou lors de mon inter-CHU à Créteil.

**Aux secrétaires et à l'équipe paramédicale du service de cardiologie du CHU de Rouen :** Merci pour votre gentillesse, votre sympathie et votre patience notamment en ce qui concerne mes cassettes de compte rendu car je sais qu'elles n'ont pas toujours été très évidentes à taper...

**A l'équipe paramédicale du cathétérisme du CHU de Rouen :** Merci pour votre accueil durant mon Master 2. Je suis impatient de retourner travailler avec vous.

**A l'équipe médicale et paramédicale du service de cardiologie d'Elbeuf** : Merci de m'avoir accueilli au début de mon internat et par la suite. Le passage dans ce service reste un très bon souvenir.

**A l'équipe de cardiologie de la clinique Mathilde** : Merci pour votre accueil. Ce fut très enrichissant.

**A l'équipe de chirurgie cardiaque** : Merci Arnaud et Catherine pour votre accompagnement au cours de ce stage.

**A l'équipe de réanimation du CHU de Rouen** : Merci pour ce semestre très formateur. La bonne humeur et la gentillesse de l'ensemble de l'équipe a rendu ce semestre exceptionnel.

**A l'équipe de rythmologie d'Henri Mondor** : Merci pour votre accueil que ce soit l'équipe médicale ou paramédicale. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir transmis les bases pratiques et techniques de la rythmologie. Avoir été rebaptisé Victorian me manquera !

#### **A mes anciens co-internes, maintenant devenus chefs :**

**A Guillaume V** : Tes connaissances en médecine et en rythmologie m'ont toujours impressionnées. Merci pour tes explications et ta disponibilité.

**A Grégoire et Mélina** : Les semestres passés avec vous restent un très bon souvenir de par votre gentillesse et votre sympathie.

**A Clément** : On peut toujours compter sur toi et sur ton aide que ce soit au travail ou en dehors. Merci pour tes relectures d'ETO en réanimation.

**A Maxime** : Les soirées internats et le SIRC avec toi restent un très bon souvenir.

**A Guillaume A** : La cardiologie ne serait pas la même sans toi et ta personnalité hors du commun.

**A Marion** : Ce semestre avec toi à l'échographie reste un très bon souvenir.

**A Amandine S** : Ta gestion des bons d'écho n'avait pas d'équivalent !

**A mes co-internes de promotion** : Votre amitié et vos personnalités ont rendu cet internat exceptionnel.

**A Olivier** : Ta compagnie et ton amitié tant au travail qu'en dehors sont un réel plaisir. Ce sont plein de bons moments passés, souvent avec une touche gastronomique d'ailleurs. Et que dire des SIRCS où tes côtés les plus intimes n'ont maintenant plus de secret pour moi !

**A Anne-Sophie** : Ta bonne humeur, ta sympathie et ta connaissance de tout événement people sont uniques.

**A Camille** : Ta spontanéité et ta maîtrise de l'argot m'ont toujours épaté ! Au-delà de ta gentillesse, on peut toujours rire avec toi.

**A Carole** : Ton goût pour le travail est exemplaire.

### **A mes autres co-internes :**

**A Thibaut :** Ton sens de la formule et ton humour avec ce côté pince-sans-rire sont toujours les bienvenus.

**A Sofiène :** Ton élégance n'a pas d'équivalent. Le semestre en chirurgie cardiaque à tes côtés reste un très bon souvenir.

**A Pierre D :** Merci pour ta sympathie et quel touché de balle au foot !

**A Amandine H :** Ton organisation n'a pas d'égal.

**A Florence :** Ta gentillesse et ton entraide sont rares.

**A Victoria :** Ton sens de la fête est inégalable.

**A Pierre G :** Avec toi on peut toujours blaguer, et c'est toujours agréable de te croiser le dimanche matin au FranPrix! Le semestre en chirurgie cardiaque avec toi reste un très bon souvenir.

**A Charles FI :** Merci d'être un fidèle du foot en salle. Tes interventions « musclées » restent exceptionnelles.

**A Julie :** Toutes tes interventions publiques sont incroyables et surprenantes !

**A Mathieu :** Ton humour cinglant est toujours appréciable.

**Aux autres, Marilynne, Karl, Charles Fa, Corentin, Jean, Thomas, Valentin, et Caroline :** mon post-internat sera peut-être l'occasion de mieux vous connaître.

### **A mes proches :**

**A ma famille :** Merci de m'avoir accompagné depuis le début et de m'avoir inculqué le goût du travail.

**A Chloé :** Merci pour tout. Ta présence au quotidien à mes côtés donne un sens à ma vie et est indispensable à mon épanouissement. Vivre, construire et vieillir avec toi est un privilège inestimable.



# Table des matières

1 Abréviations .....	1
2 Introduction .....	2
2.1 La fibrillation atriale.....	2
2.1.1 Définition .....	2
2.1.2 Epidémiologie .....	3
2.1.3 Les facteurs de risque .....	4
2.1.3.1 L'âge .....	4
2.1.3.2 Les facteurs génétiques .....	5
2.1.3.3 Le genre.....	5
2.1.3.4 L'origine ethnique.....	6
2.1.3.5 Le Diabète.....	7
2.1.3.6 L'hypertension artérielle .....	7
2.1.3.7 Le Tabac.....	8
2.1.3.8 L'alcool .....	9
2.1.3.9 L'obésité .....	9
2.1.3.10 L'apnée du sommeil .....	10
2.1.3.11 L'activité physique .....	11
2.1.4 Rappels anatomiques de l'oreillette gauche .....	12
2.1.5 Mécanismes de la fibrillation atriale .....	15
2.1.5.1 Activité atriale focale et veines pulmonaires.....	16
2.1.5.1.1 <i>Veines pulmonaires</i> .....	17
2.1.5.1.2 <i>Mécanisme des extrasystoles</i> .....	20
2.1.5.1.3 <i>Autres localisations</i> .....	21
2.1.5.2 Les mécanismes des réentrées dans la fibrillation atriale .....	21
2.1.5.2.1 <i>Mouvement circulaire de réentrée</i> .....	22
2.1.5.2.2 <i>Concept de « Leading circle »</i> .....	23
2.1.5.2.3 <i>Les Rotors</i> .....	24
2.1.5.2.4 <i>Hypothèse des multiples vaguelettes</i> .....	27
2.1.5.3 Le rôle du système nerveux végétatif .....	27
2.1.6 Remodelage de l'oreillette gauche .....	28
2.1.6.1 Remodelage cellulaire .....	29
2.1.6.2 Remodelage électrique.....	30
2.1.6.3 Remodelage architectural .....	31
2.1.6.4 Autres modifications .....	33
2.1.7 Les symptômes et complications de la FA .....	33
2.1.7.1 Les symptômes .....	33

2.1.7.2	Les accidents thrombo-emboliques.....	34
2.1.7.3	L'insuffisance cardiaque .....	36
2.1.8	Prise en charge de la fibrillation atriale .....	37
2.1.8.1	Prévention des événements thrombo-emboliques .....	37
2.1.8.1.1	<i>Les anti-vitamines K (AVK)</i> .....	39
2.1.8.1.2	<i>Les nouveaux anticoagulants oraux</i> .....	40
2.1.8.1.3	<i>Le risque de saignement</i> .....	41
2.1.8.1.4	<i>La fermeture de l'auricule gauche par voie percutanée</i> .....	41
2.1.9	Contrôle de la fréquence cardiaque au long cours .....	43
2.1.9.1	Les bêtabloquants .....	44
2.1.9.2	Les inhibiteurs calciques bradycardisants.....	45
2.1.9.3	La digoxine.....	45
2.1.9.4	Ablation du nœud auriculo-ventriculaire.....	46
2.1.10	Contrôle du rythme .....	47
2.1.10.1	La cardioversion .....	48
2.1.10.1.1	<i>L'amiodarone</i> .....	50
2.1.10.1.2	<i>La flécaïne</i> .....	50
2.1.10.1.3	<i>La propafenone</i> .....	51
2.1.10.1.4	<i>Le vernakalant</i> .....	52
2.1.10.1.5	<i>L'ibutilide</i> .....	52
2.1.10.2	La prévention des récurrences .....	53
2.1.10.2.1	<i>La Dronedarone</i> .....	54
2.1.10.2.2	<i>Le Sotalol</i> .....	55
2.1.10.2.3	<i>Efficacité des différents anti-arythmiques sur la récurrence de la fibrillation atriale</i> .....	56
2.2	Les procédures d'ablation percutanée .....	58
2.2.1	Indications .....	59
2.2.2	Intérêts .....	60
2.2.3	Les éléments communs aux deux techniques.....	60
2.2.3.1	L'imagerie pré-procédure .....	60
2.2.3.2	La ponction trans-septale .....	62
2.2.3.3	La gestion des traitements anti-coagulants .....	66
2.2.4	La radiofréquence.....	67
2.2.4.1	Le principe de la radiofréquence .....	67
2.2.4.2	Historique de l'ablation de fibrillation atriale .....	69
2.2.4.3	Matériel actuel .....	70
2.2.4.4	L'isolation des veines pulmonaires .....	71
2.2.4.5	Autres gestes d'ablation .....	73

2.2.4.5.1	<i>Création de lignes</i>	74
2.2.4.5.2	<i>Les complexes fragmentés</i>	75
2.2.4.5.3	<i>L'ablation des ganglions du système nerveux autonome</i>	76
2.2.4.5.4	<i>Gestes en cours d'évaluation</i>	77
2.2.4.6	Complications	77
2.2.5	La cryothérapie	77
2.2.5.1	Principes de fonctionnement	77
2.2.5.2	Avantages par rapport à la radiofréquence	80
2.2.5.3	Matériel dans la FA	82
2.2.5.3.1	<i>La console</i>	82
2.2.5.3.2	<i>Le ballon</i>	82
2.2.5.3.3	<i>Le lasso</i>	87
2.2.5.4	Déroulement de la procédure	87
2.2.5.5	Efficacité de la cryoablation dans la FA	89
2.2.5.5.1	<i>La période de « Blanking »</i>	89
2.2.5.5.2	<i>La fibrillation atriale paroxystique</i>	90
2.2.5.5.3	<i>La fibrillation atriale persistante</i>	93
2.2.5.6	Complications de la procédure de cryothérapie dans la fibrillation atriale	94
2.2.5.6.1	<i>La paralysie phrénique</i>	94
2.2.5.6.2	<i>Autres complications</i>	95
3	Problématique actuelle avec la cryothérapie	96
4	Matériels et méthodes	97
4.1	Type d'étude et population	97
4.2	Procédure d'isolation des veines pulmonaires	97
4.3	Suivi	98
4.4	Critères de jugement	99
4.5	Analyses statistiques	100
5	Résultats	101
5.1	Caractéristiques initiales de la population	101
5.2	Caractéristiques de la procédure	104
5.2.1	Données pré-procédures	104
5.2.2	Données per-procédures	104
5.2.3	Données post-procédures immédiates	112
5.3	Suivi	114
5.3.1	Récidive d'arythmie atriale	114
5.3.2	Utilisation d'antiarythmiques et palpitations au cours du suivi	117
5.3.3	Survenue d'une deuxième procédure d'ablation au cours du suivi	119
5.4	Etude en sous-groupe	125

6 Discussion.....	133
7 Limites.....	137
8 Conclusion.....	138
9 Bibliographie.....	139

# 1 Abréviations

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

ECG : électrocardiogramme

FA : fibrillation atriale

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

IMC : indice de masse corporelle

IVP : isolation des veines pulmonaires

NACO : nouveaux anti-coagulants oraux

VPID : veine pulmonaire inférieure droite

VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche

VPSD : veine pulmonaire supérieure droite

VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche

## **2 Introduction**

### **2.1 La fibrillation atriale**

#### **2.1.1 Définition (1)**

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme supra-ventriculaire qui est caractérisé par une dépolarisation anarchique des oreillettes. Un enregistrement électrocardiographique est nécessaire pour pouvoir poser le diagnostic de ce type d'arythmie. Le diagnostic repose sur trois caractéristiques principales : 1) un intervalle R-R irrégulier (en l'absence de bloc auriculo-ventriculaire complet), 2) une absence d'onde P discernable sur le tracé, 3) une trémulation de la ligne iso-électrique. Il est habituel de considérer comme significatif pour le diagnostic un épisode ayant une durée supérieure à 30 secondes.

Une fois le diagnostic de FA posé, on distingue quatre types de présentation clinique :

- La FA paroxystique qui se définit comme une FA se réduisant spontanément ou par cardioversion (électrique ou pharmacologique) dans les 7 jours suivant son initiation.
- La FA persistante qui se définit comme un ou plusieurs épisodes de FA durant plus de 7 jours.
- La FA persistante longue durée qui se définit comme une FA présente depuis plus de 1 an.
- La FA permanente qui se définit comme une FA pour laquelle il a été décidé une absence de stratégie de contrôle du rythme.

Enfin, il est habituel de distinguer les FA dites « valvulaires » des FA dites « non-valvulaires ». Les FA valvulaires sont définies comme des FA survenant dans un contexte de rhumatisme articulaire aigu, rétrécissement mitral et/ou valve mécanique (2).

### **2.1.2 Epidémiologie**

La FA est l'arythmie la plus fréquente dans la population adulte (3). La prévalence estimée de la FA varie de 1 à 4 % en fonction des registres. Cette prévalence diffère en fonction des zones géographiques. La FA est plus fréquemment rencontrée dans les pays développés. Un registre australien retrouve une prévalence s'élevant jusqu'à 5,3%. A l'inverse, les plus faibles prévalences sont retrouvées en Asie avec des chiffres variant de 0,5 à 1,5 %. Les estimations décrivent une probable augmentation du nombre de personnes présentant cette pathologie dans les prochaines décennies avec notamment une multiplication par 2 ou 3 d'ici 2060 en Europe (4).

LA FA impacte la morbidité et la mortalité (2). Elle multiplie la mortalité par 2 chez les femmes et par 1,5 chez les hommes. Elle semble être responsable de 20 à 30% des AVC, favorise la survenue d'insuffisance cardiaque, et est associé au développement de démence vasculaire. Tout ceci au-delà d'influencer la qualité de vie et la morbi-mortalité constitue un coût sanitaire avec un taux d'hospitalisation annuel de 10 à 40% et des dépenses estimées à 1% des dépenses de santé selon des données britanniques.

### **2.1.3 Les facteurs de risque**

De nombreux facteurs de risque sont connus en ce qui concerne le développement de la FA. Parmi les facteurs de risque non modifiables, on retrouve : l'âge, les facteurs génétiques, le sexe masculin, et l'origine ethnique. Parmi les facteurs de risque modifiable, on retrouve : le diabète, l'hypertension artérielle, le tabac, l'alcool, l'obésité, l'apnée du sommeil, l'absence d'activité physique ou au contraire une activité physique trop intense (5).

Par ailleurs, toute pathologie cardiaque est connue comme étant à risque de FA. Parmi elles, nous pouvons citer l'insuffisance cardiaque (avec fraction d'éjection conservée ou altérée), les pathologies valvulaires, et l'infarctus du myocarde.

Enfin, d'autres pathologies sont connues pour être pourvoyeuse de FA : l'insuffisance rénale chronique, l'hyperthyroïdie, et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

#### **2.1.3.1 L'âge**

L'âge constitue le facteur de risque le plus prépondérant. En effet, la prévalence de la FA dans une population de patients âgés de plus de 75 ans peut varier de 8 % à 20 % en fonction de l'origine ethnique (6).

Dans la population dite de Framingham, l'incidence annuelle de la FA chez les patients âgés de moins de 65 ans était de 1,9 et 3,1 personnes sur 1000 par an respectivement chez les femmes et les hommes tandis que cette même incidence s'élevait à 31,4 et 38



personnes sur 1000 après l'âge de 85 ans respectivement chez les femmes et les hommes (7).

Enfin, dans une autre étude, l'incidence de la FA au-delà de 80 ans était 9 fois plus élevée qu'avant l'âge de 60 ans (8).

### **2.1.3.2 Les facteurs génétiques**

La présence d'un antécédent familial de FA au 1<sup>er</sup> degré est associée à une augmentation de 40 % du risque de développer cette même arythmie (5). Plus de 30 gènes ont été identifiés, dont la plupart codent pour des canaux potassiques, des canaux sodiques et des protéines de liaisons (9). La mutation génétique la plus importante connue actuellement est celle concernant le gène *Pitx2*, localisé au niveau du locus 4q25. Cette mutation confère un risque multiplié par 7 de développer de la FA (2). Par ailleurs, ce gène semble favoriser le risque thrombo-embolique et augmente le risque de récurrence après une première procédure d'ablation (5).

Néanmoins, malgré un rôle indéniable de la génétique, aucun dépistage génétique n'est à actuellement recommandé (2).

### **2.1.3.3 Le genre**

Le sexe masculin confère un risque plus important de développer de la FA. L'incidence de la FA est 2 à 3 fois plus élevée chez l'homme comparé à la femme dans la population dite de Framingham (8). Cette tendance est indépendante de l'âge, de la localisation géographique

ou encore de l'origine ethnique (5). De même, les différences se voient aussi sur la présentation clinique, les femmes sont plus symptomatiques avec une cadence ventriculaire plus rapide, et ont des épisodes paroxystiques de plus longue durée (10). Par ailleurs, le risque thrombo-embolique est plus important chez la femme, celui-ci est multiplié par 2,6 (11).

#### **2.1.3.4 L'origine ethnique**

Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet. Comme décrit précédemment, la prévalence de la FA varie en fonction des zones géographiques.

Cette différence persiste même lorsque le mode de vie est équivalent. Pour preuve, de nombreuses données provenant d'études réalisées aux Etats-Unis. Dans un registre basé sur les données du système de santé californien incluant des millions de patients, les sujets de morphotype européen avaient significativement plus de probabilité de développer de la FA que leurs homologues afro-américains, hispaniques et asiatiques (comparativement au morphotype européen, les odds ratio respectifs étaient de 0,84 ; 0,78 et 0,78) (12). L'élément paradoxal, tant dans le registre pré-décrit que dans d'autres, est la présence de plus de facteurs de risque cardiovasculaire et donc de facteurs de risque de FA dans les autres populations, notamment les afro-américains qui présentent pourtant une incidence moindre (12, 13). Une des explications résiderait dans la génétique. En effet, une étude a montré une augmentation du risque de développer de la FA en fonction de la présence ou non d'ancêtre de morphotype européen chez les populations métisses afro-américaines (une majoration de risque de 16 à 20 % tous les 10% d'ascendance) (14). Par ailleurs, plusieurs gènes de susceptibilité ont été retrouvés en quantité plus importante chez les personnes de morphotype européen (5).

### **2.1.3.5 Le Diabète**

Selon l'étude de Framingham (15), le diabète majore le risque de développer de la FA de 40 % chez l'homme et de 60 % chez la femme. Ce risque semble se majorer avec la durée du diabète (risque cumulé estimé de 3% par an) et un mauvais contrôle glycémique (16). Les mécanismes impliqués semblent être multiples (stress oxydatifs, dysfonction mitochondriale et dérégulation du système nerveux autonome loco-régional) aboutissant à un remodelage de l'oreillette gauche associé à une augmentation des temps de conduction via la formation de fibrose (3, 5).

### **2.1.3.6 L'hypertension artérielle**

Toujours dans la population de Framingham, l'hypertension semble majorer le risque de développer de la fibrillation atriale de 50 % chez l'homme et de 40 % chez la femme (15). Ce risque semble apparaître dès des chiffres de pression artérielle au niveau de la limite supérieure de la normale tant en diastolique que systolique que ce soit chez l'homme ou la femme (17, 18). Ce risque semble par ailleurs persister malgré le traitement de l'hypertension artérielle (8). Enfin, les traitements anti-hypertenseur agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone semble être plus efficace que les autres dans la prévention de la FA (3).

L'hypertension artérielle majore le risque de développer de la FA car favorise la survenue d'une hypertrophie myocardique menant à une dysfonction diastolique ce qui a pour conséquence une dilatation de l'oreillette gauche. Cette dilatation atriale gauche associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone favorise le développement de

fibrose amenant à un remodelage structurel et électrique qui lui-même aboutit au développement de la FA (19).

### **2.1.3.7 Le Tabac**

Le tabac constitue un facteur de risque de FA. Ce sur-risque persiste même après l'arrêt de la consommation tabagique. C'est ce que met en évidence l'étude ARIC (20) qui reprenait une population de plus de 15 000 patients aux Etats-Unis avec un suivi moyen de 13 ans. Les individus fumeurs actifs avaient 2 fois plus de risque de développer de la FA comparé aux non-fumeurs. De même que les individus ayant arrêté de fumer avaient un risque multiplié par 32% comparé aux non-fumeurs. Ce risque était d'autant plus important que la quantité cumulée de tabac fumée était haute. Le tabagisme passif semble lui aussi constituer un sur-risque pour développer de la FA (21).

Le tabac constitue à lui-seul un facteur de risque, et ce, indépendamment de la survenue d'une complication cardio-vasculaire ; les mécanismes sont multiples. Il existe des mécanismes directs sur lesquels le tabac et la nicotine influent aboutissant au développement d'une fibrose atriale faisant le lit de la FA (22). L'effet pro-fibrotique est attribué à la modulation des micro-ARNs miR-133 et miR-590 entraînant une augmentation d'expression de certains facteurs de croissance et une majoration de production de collagène dans la paroi atriale. Enfin, la nicotine a un effet pro-arythmique direct en réduisant le fonctionnement des canaux potassiques entrants et sortants de la membrane des cardiomyocytes (23, 24).

### **2.1.3.8 L'alcool**

Dans la population de Framingham, la consommation d'alcool au long cours favorise le développement de la FA majorant ce risque de 34% pour les individus consommant plus de 36 grammes par jour (25). De même que la consommation aiguë d'alcool favorise la survenue d'épisodes de FA paroxystique (26).

Plusieurs mécanismes sont supposés, notamment une activation du tonus vagal par la consommation d'alcool (26). Il a aussi été rapporté une baisse de la durée du potentiel d'action des cardiomyocytes pouvant favoriser l'initiation d'une arythmie telle que la FA (27).

### **2.1.3.9 L'obésité**

Plusieurs études ont retrouvés une corrélations entre obésité et FA (3). Le suivi à long terme dans la population de Framingham a mis en évidence une augmentation de 4% du risque de développer de la FA par point supplémentaire d'indice de masse corporelle (IMC) (28). Ce risque diminuant après une perte de poids (29).

La principale explication de cette association semble être la dilatation de l'oreillette gauche : l'IMC est corrélé aux différents paramètres de dilatation de l'oreillette gauche que sont le diamètre, la surface et le volume à l'échographie cardiaque (30). Par contre, le mécanisme précis reliant l'obésité et la dilatation atriale gauche reste pour le moment non élucidé. De la même façon, l'obésité a aussi été associé à la dysfonction diastolique qui est elle-même connue pour favoriser la dilatation de l'oreillette gauche (31). Par ailleurs, l'importance de la graisse épicaudique est actuellement reconnue comme étant un facteur de

risque de FA avec selon certaines études une corrélation entre l'IMC et la quantité de graisse épicaudique (32-34).

Enfin, l'obésité est associée à d'autres facteurs de risque que sont l'hypertension, le diabète et le syndrome d'apnée du sommeil (5).

#### **2.1.3.10 L'apnée du sommeil**

La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil multiple par 2 le risque de développer de la FA (35). Il est par ailleurs constaté une moins bonne efficacité de la prise en charge de la FA avec plus de récurrence après cardioversion, ou après isolation des veines pulmonaires et une moins bonne réponse aux antiarythmiques (36-38). La prise en charge de l'apnée du sommeil permet de réduire ce sur-risque (39).

Les mécanismes responsables sont multiples (3, 5): activation du système sympathique en lien avec l'hypoxie à l'origine d'une élévation de la pression artérielle, effort respiratoire majoré lors de l'obstruction entraînant une augmentation de la pression intra-thoracique et donc de la pression atriale gauche favorisant sa dilatation, une augmentation du stress oxydatif avec une activation des voies de l'inflammation favorisant le remodelage atrial, et une modification de la période réfractaire effective des cardiomyocytes notamment au niveau atrial suite aux variations de la capnie et suite à la modulation du système neuro-végétatif au cours des phénomènes d'apnées.

### 2.1.3.11 L'activité physique

L'activité physique est corrélée à la FA avec une variation en fonction du genre. En effet, chez l'homme la relation s'apparente plus à une courbe en U avec une augmentation du risque de FA chez les individus sans activité physique ou au contraire avec une activité physique intense, tandis que chez les femmes, l'activité physique même intense semble diminuer le risque (figure 1) (40). Ce sont surtout les sports d'endurance qui sont considérés comme pourvoyeur de FA (41).

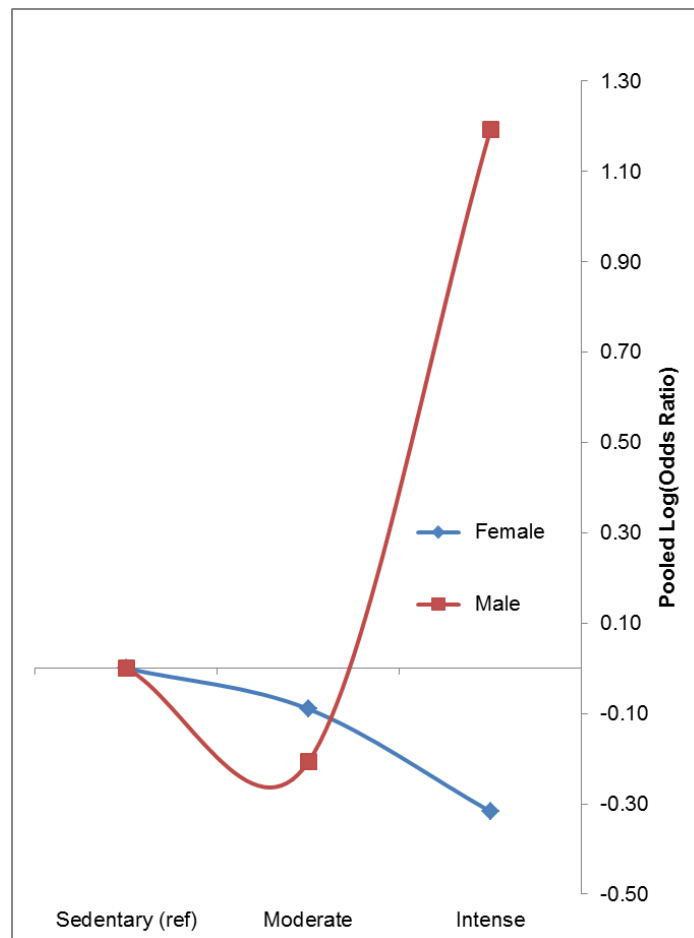


Figure 1. Risque de FA en fonction de l'activité physique (40)

Concernant l'activité physique intense, c'est un constat que les sports d'endurance entraîne un remodelage à la fois atrial et ventriculaire avec une tendance à la dilatation ce qui peut promouvoir le développement de la FA (42). Par ailleurs, la modulation du système neurovégétatif par l'activité physique contribue au développement de la FA (40).

Concernant la sédentarité, plusieurs études ont retrouvé un lien entre sédentarité et inflammation (43). Inflammation qui est elle-même corrélée au développement de la FA (44). Par ailleurs, la sédentarité est régulièrement associée aux autres facteurs de risque de FA que sont l'hypertension artérielle, le diabète, et l'obésité (5).

#### **2.1.4 Rappels anatomiques de l'oreillette gauche (figure 2) (1)**

Le cœur est un organe creux situé dans le médiastin antérieur à gauche du bord droit du sternum. Il repose sur le diaphragme et se projette en avant en regard du 3<sup>ème</sup> et du 6<sup>ème</sup> espace inter-costal et en arrière en regard des vertèbres T6 et T8. Il est composé de 4 cavités : 2 ventricules (un droit et un gauche) et 2 oreillettes (une droite et une gauche). Les oreillettes et les ventricules sont séparés par des valves dites atrio-ventriculaires situées sur le même plan (la valve tricuspide à droite et la valve mitrale à gauche). Les 2 oreillettes sont séparées par le septum inter-atrial, les 2 ventricules sont séparés par le septum interventriculaire.

En position anatomique, l'oreillette gauche est la structure la plus postérieure du massif cardiaque. La face antérieure de l'oreillette gauche se situe en arrière du culot aortique séparé par le récessus péricardique postérieur. Le mur postérieur de l'oreillette gauche se situe juste en avant de la carène et de l'œsophage et est séparé de ces structures par le péricarde fibreux. Les veines pulmonaires, habituellement au nombre de 4, sont situées sur la partie postérieure



de l'oreillette gauche. Les 2 veines pulmonaires droites (une supérieure et une inférieure) sont adjacentes à la zone inter-cave de l'oreillette droite avec la veine pulmonaire supérieure droite située en arrière de la veine cave supérieure. Les 2 veines pulmonaires gauches (une supérieure et une inférieure) sont situées entre l'auricule gauche et l'aorte thoracique descendante.

L'anatomie des veines pulmonaires peut varier d'un patient à l'autre. Environ 80% de la population présentent 4 veines pulmonaires avec des ostiums distincts, les 20% restants présentent une variante anatomique : 11% présentent un tronc commun gauche, 3% présentent 3 veines pulmonaires droites, 0,5 % un tronc commun droit, 0,5% un tronc commun inférieur et 0,3% présentent 3 veines pulmonaires gauches (45).

Le nerf phrénique droit se situe en arrière des veines pulmonaires droites avec un trajet adjacent à la veine pulmonaire supérieure droite. Ceci a une importance non négligeable puisqu'une lésion de ce nerf peut survenir lors des procédures d'isolation des veines pulmonaires, en particulier lors des procédures par cryothérapie.

L'oreillette gauche présente des parois fines nécessitant une précaution d'autant plus importante lors de la manipulation des cathéters. Cette épaisseur varie en fonction de la paroi concernée :  $3,3 \pm 1,2$  mm pour la paroi antérieure qui est la plus fine,  $3,9 \pm 0,7$  mm pour la paroi latérale,  $4,1 \pm 0,7$  mm pour la paroi postérieure, et  $4,5 \pm 0,6$  mm pour le toit de l'oreillette gauche (46).

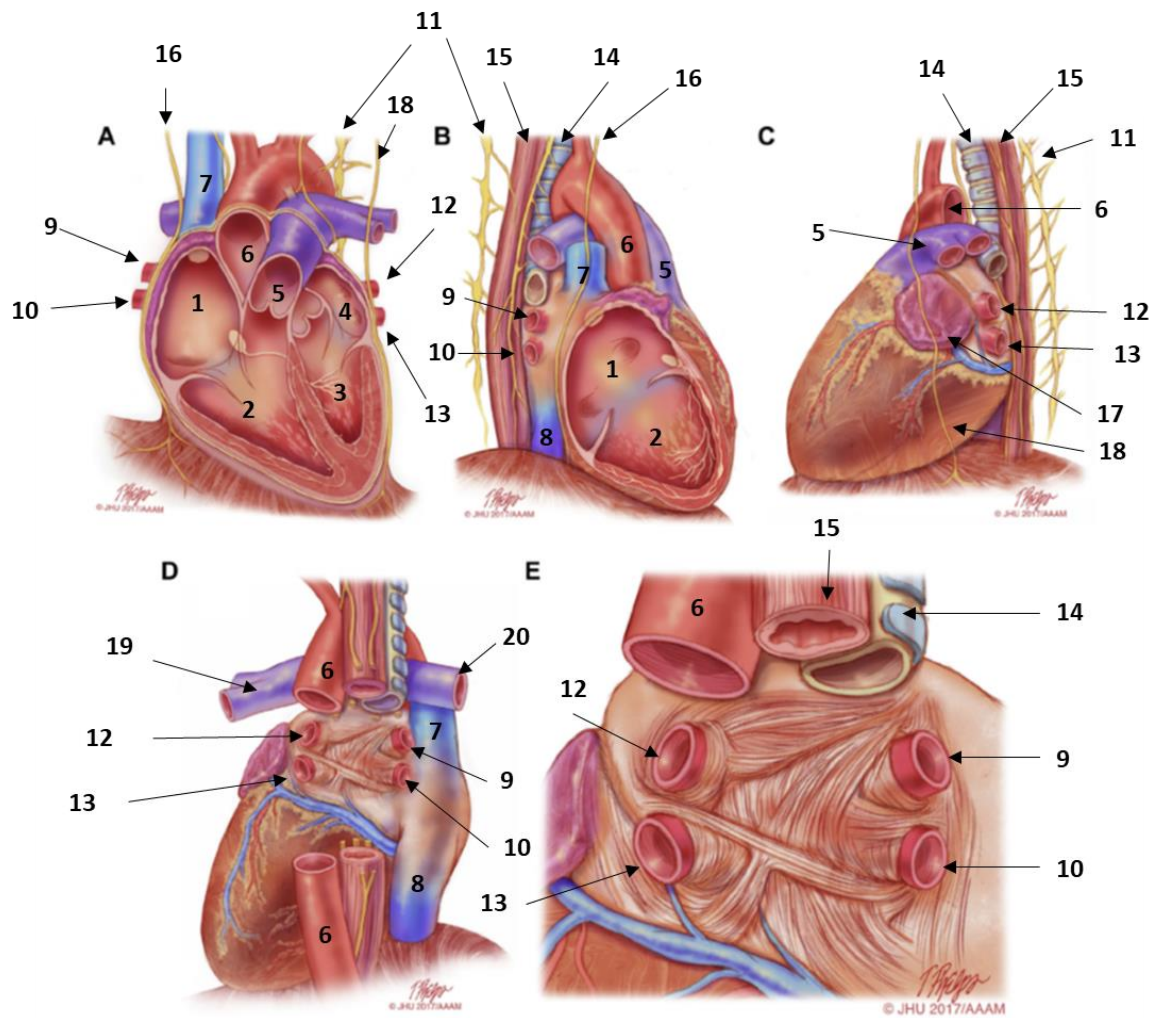


Figure 2. Anatomie de l'oreillette gauche selon différentes vues. A : vue antérieure ; B : vue latérale droite ; C : vue latérale gauche ; D : vue postérieure ; E : vue postérieure de l'oreillette gauche. (1)

1 : oreillette droite ; 2 : ventricule droit ; 3 : ventricule gauche ; 4 : oreillette gauche ; 5 : artère pulmonaire ; 6 : aorte ; 7 : veine cave supérieure ; 8 : veine cave inférieure ; 9 : veine pulmonaire supérieure droite ; 10 : veine pulmonaire inférieure droite ; 11 : ganglions sympathiques para-vertébraux ; 12 : veine pulmonaire supérieure gauche ; 13 : veine pulmonaire inférieure gauche ; 14 : trachée ; 15 : œsophage ; 16 : nerf phrénique droit ; 17 : auricule gauche ; 18 : nerf phrénique gauche ; 19 : artère pulmonaire gauche ; 20 : artère pulmonaire droite.

## 2.1.5 Mécanismes de la fibrillation atriale

La FA est une pathologie qui naît de l'oreillette gauche.

Comme toute arythmie, la survenue de la FA nécessite un trigger permettant d'initier l'arythmie, un substrat permettant sa pérennisation, et le système neuro-végétatif permettant sa modulation (triangle de Coumel).

Historiquement, 3 grandes hypothèses ont été émises : la présence de multiples activités électriques focales, la présence de multiples micro-réentrées et la propagation de multiples vagues de dépolarisation simultanées. Une avancée majeure a été la découverte d'une possibilité de traitement par l'ablation de certaines zones via la radiofréquence ce qui a permis de recentrer l'intérêt sur le mur postérieur et les veines pulmonaires. Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques de la FA restent mal connus.

Avec la pérennisation de la FA, les mécanismes impliqués vont être de plus en plus complexes et être à l'origine d'un remodelage des oreillettes en particulier de l'oreillette gauche permettant l'entretien du trouble du rythme. Ainsi le mécanisme initial de la FA qui se situe principalement au niveau des veines pulmonaires va être modifié avec une participation d'autant plus importante du reste de l'oreillette gauche notamment de l'ensemble du mur postérieur et des structures adjacentes avec la pérennisation de l'arythmie (figure 3) (1).

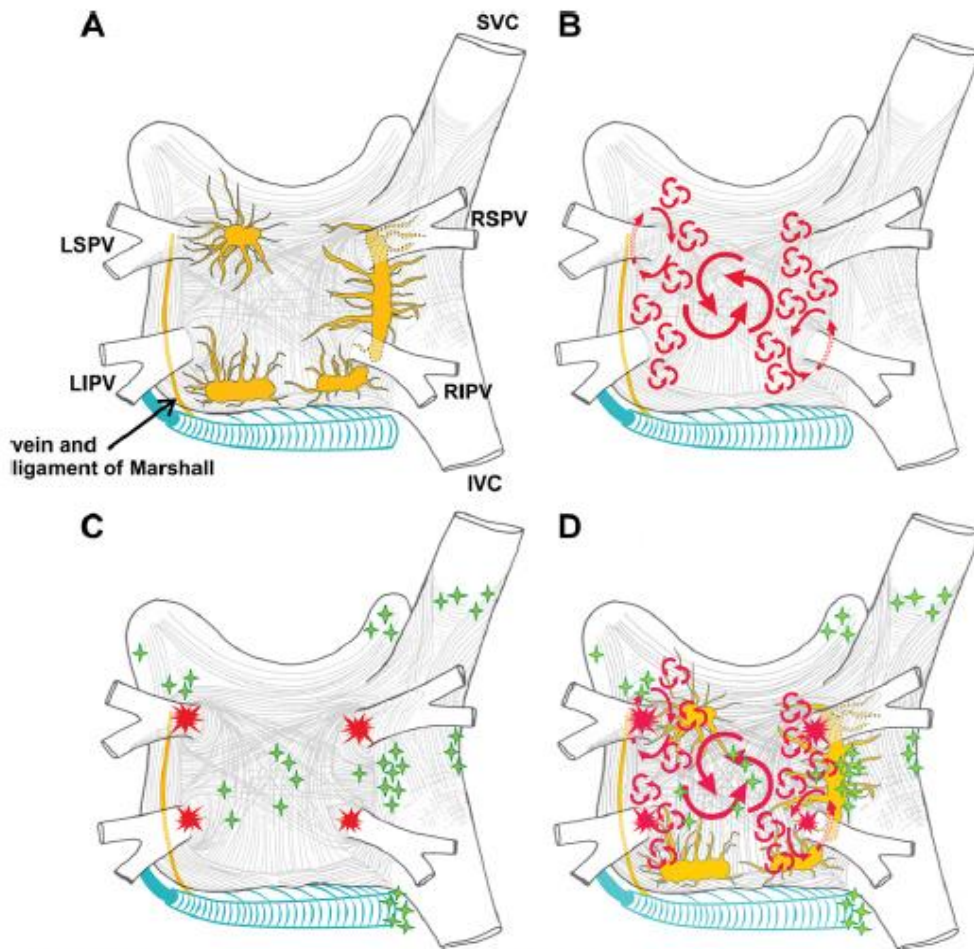


Figure 3. Représentation schématique des différents mécanismes mis en jeu dans le développement et l'entretien de la fibrillation atriale avec vue postérieure de l'oreillette gauche. A : plexus ganglionnaire du système nerveux autonome avec le ligament de Marshall ; B : schématisation des vaguelettes initiant la fibrillation atriale ; C : schématisation des triggers de la fibrillation atriale avec localisation des extra-systoles provenant des veines pulmonaires et localisation des triggers extra-veineux pulmonaires ; D : combinaison des différents mécanismes sus-cités.

LIPV : veine pulmonaire inférieure gauche ; LSPV : veine pulmonaire supérieure gauche ; RIPV : veine pulmonaire inférieure droite ; RSPV : veine pulmonaire supérieure droite ; SVC : veine cave supérieure. (1)

### 2.1.5.1 Activité atriale focale et veines pulmonaires

Dans les années 90, Haissaguerre et son équipe de Bordeaux ont mis en évidence que la FA paroxystique était initiée par des extrasystoles atriales venant principalement des veines

pulmonaires (figure 4) et que l'ablation de ces zones par radiofréquence permettait une diminution du nombre d'épisodes de FA (47). Il est depuis admis que lors du développement initial de la FA, les veines pulmonaires jouent un rôle prépondérant puis leur rôle s'amenuise au fur et à mesure que la FA se pérennise (1).

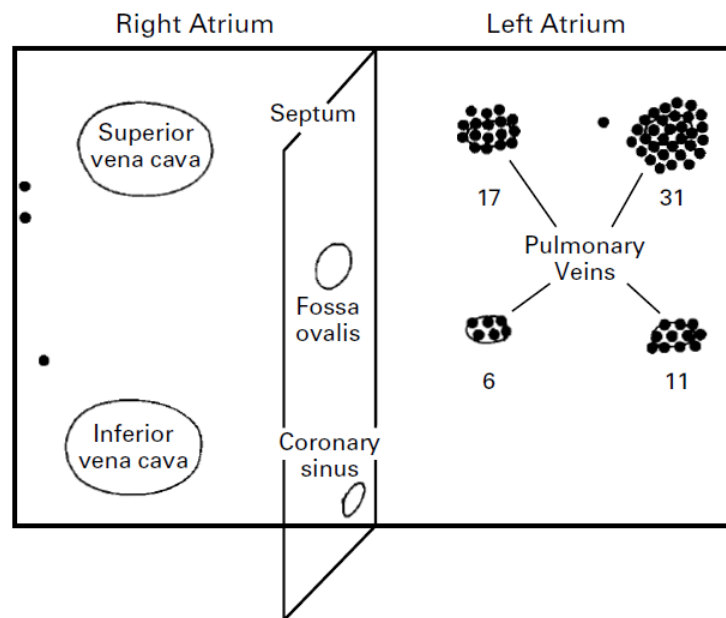


Figure 4. Localisation des foyers atriaux ectopiques dans l'étude de Haissaguerre et al. (47)

#### 2.1.5.1.1 Veines pulmonaires

L'analyse des veines pulmonaires a retrouvé la présence de « manchons » de tissu myocardique atrial s'étendant dans les veines pulmonaires sur une distance de 1 à 3 cm et une profondeur de 1 à 1,5 mm (Figure 5) (48). Ce sont de ces structures que proviennent 82 à 90% des extrasystoles atriales initiant la FA paroxystique (3).

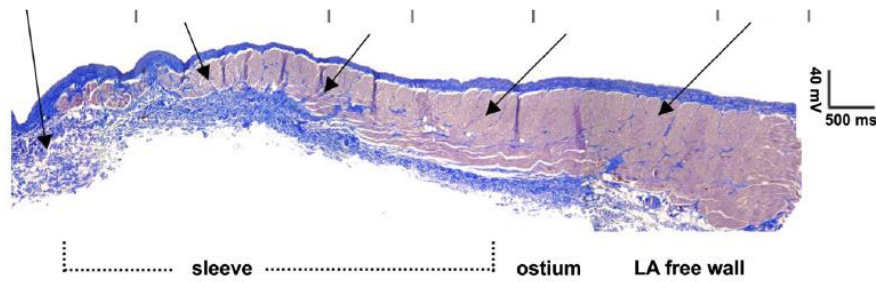


Figure 5. Aspect microscopique des « manchons » myocardiques veineux pulmonaires. (48)

Dans l'hypothèse de rechercher une cause à cette automaticité provenant des veines pulmonaires, plusieurs études ont retrouvés des types cellulaires à potentiel automatique intrinsèque sans qu'aucune preuve n'ait pu être obtenue quant à leur rôle dans la genèse d'extrasystoles atriales (49). Il s'agit de cellules nodales, et de cellules de Cajal. De même, d'autres éléments laissent suspecter une automaticité intrinsèque comme l'expression par certains cardiomyocytes des veines pulmonaires du gène HCN4 retrouvé habituellement dans les cellules nodales (50).

L'activité électrophysiologique des cellules des veines pulmonaires permettant un couplage dépolarisation-contraction et la transmission de l'influx électrique, diffèrent légèrement du reste de l'oreillette. Le potentiel d'action habituel des cardiomyocytes atriaux est constitué de canaux sodiques, potassiques et calciques permettant en fonction soit une entrée, soit une sortie d'ion, comme représenté dans la figure 6 (49).

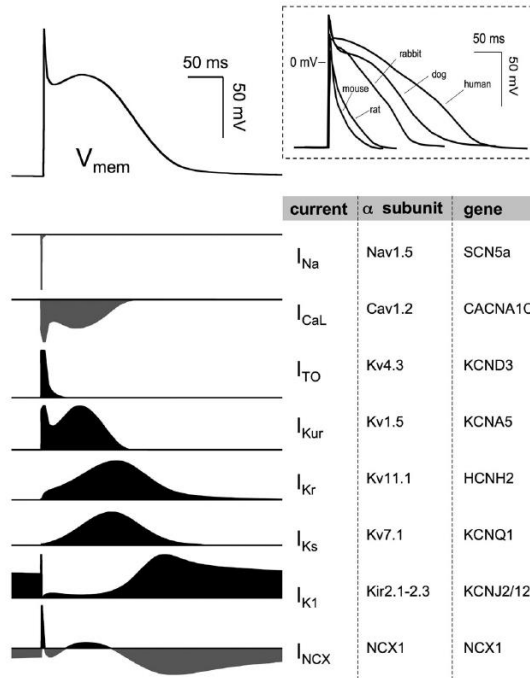


Figure 6. Potentiel d'action d'un cardiomyocyte atrial (49).

L'étude électrophysiologique, réalisée chez l'animal, retrouve une plus grande densité de canaux potassiques  $I_{ks}$  et  $I_{kr}$ , et une plus faible densité de canaux  $I_{to}$  et calcique  $I_{cal}$  dans les cellules veineuses pulmonaires comparées aux cellules atriales. Ceci a pour conséquence une baisse du potentiel de repos ainsi qu'une modification de la dépolarisation (vitesse et durée plus faibles). Une conséquence directe est de favoriser des post-potentiels précoces ou tardifs à l'origine d'extrasystoles atriales (51). Par ailleurs, une autre étude sur l'animal a constaté qu'environ 40 % des cellules des veines pulmonaires étaient capables de présenter une activité électrique spontanée pouvant donc être à l'origine d'extrasystoles atriales. Enfin, cette même étude a montré que les veines pulmonaires pouvaient éventuellement entretenir la FA, car après une période de stimulation atriale rapide de 6 à 8 semaines, le nombre d'extrasystole atriale provenant des veines pulmonaires était multiplié par 2 (52).

Cette activité électrique provenant des veines pulmonaires est favorisée par des conditions inhabituelles (53) telle qu'une stimulation sympathique importante (49).

Par ailleurs, l'orientation des fibres myocardique et la structure de la matrice extra-cellulaire des veines pulmonaires diffèrent du reste du tissu myocardique atrial. Ceci confère certaines propriétés de conduction et notamment des possibilité de réentrée au niveau de la jonction atrio-veineuse pouvant initier une arythmie atriale (49).

#### 2.1.5.1.2 Mécanisme des extrasystoles

Les extrasystoles atriales peuvent être en lien, soit avec une automaticité comme détaillé plus haut puisque les veines pulmonaires et le tissu atrial sont constitués de cellules pouvant se dépolariser spontanément, soit avec des post-potentiels précoces et/ou tardifs (figure 7) (49)

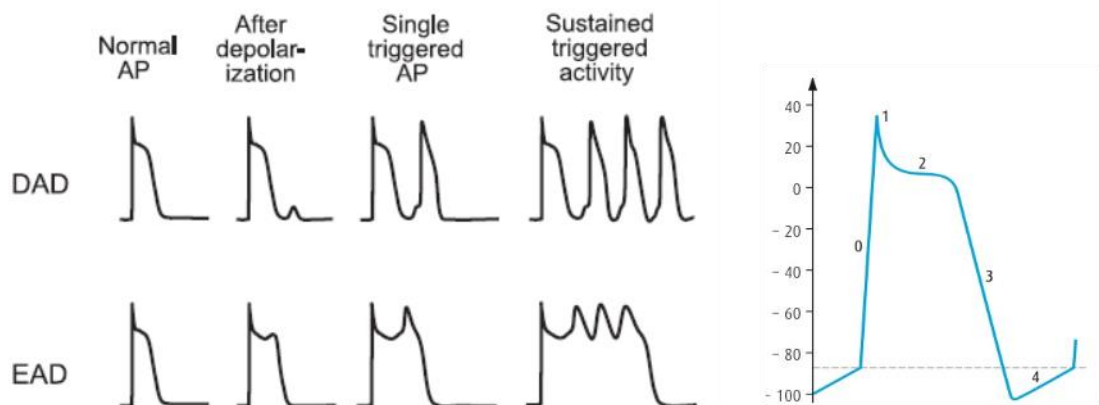


Figure 7. Représentation des post-potentiels précoces et tardifs (à gauche). Représentation des différentes phases du potentiel d'action d'une cellule veineuse pulmonaire (à droite) (49).

Les post-potentiels sont générés par des oscillations du potentiel de membrane au cours des phases de dépolarisation ou de repolarisation.

Les post-potentiels précoces surviennent durant la phase 2 ou 3 du potentiel d'action. S'ils surviennent en phase 2, c'est un mécanisme dépendant du courant calcique  $I_{cal}$  avec une



réactivation anormale de celui-ci pouvant entraîner une nouvelle dépolarisation (figure 6 et 7). S'ils surviennent en phase 3, cela implique principalement des courants sodiques et calcique entrants. Le facteur favorisant principal est la bradycardie (54).

Les post-potentiels tardifs surviennent au cours de la phase 4 du potentiel d'action (figure 7). Ceci est favorisé par un excès de calcium intra-cellulaire qui peut survenir sur une stimulation adrénergique, une ischémie, une hypokaliémie ou une tachycardie (49, 54, 55).

#### 2.1.5.1.3 *Autres localisations*

Les autres zones pourvoyeuses d'extra-systoles atriales sont : le mur postérieur de l'oreillette gauche, la veine cave supérieure, la crista terminalis, la fosse ovale, le sinus coronaire, le ligament de Marshall, et la crête d'Eustachi (1). Ces zones peuvent parfois être impliquées dans l'initiation d'un épisode de FA.

#### **2.1.5.2 Les mécanismes des réentrées dans la fibrillation atriale**

Différentes hypothèses ont été émises concernant les mécanismes de réentrée dans la FA. Ce type de mécanisme concerne principalement le mur postérieur de l'oreillette gauche et est d'autant plus en cause que la FA est persistante, persistante longue durée ou permanente. Ces mécanismes participeraient à la pérennisation de la FA.

Les mécanismes et hypothèses suspectés sont : le mouvement de réentrée circulaire, le concept de « leading circle », les rotors, et la théorie des multiples vaguelettes (figure 8) (49).

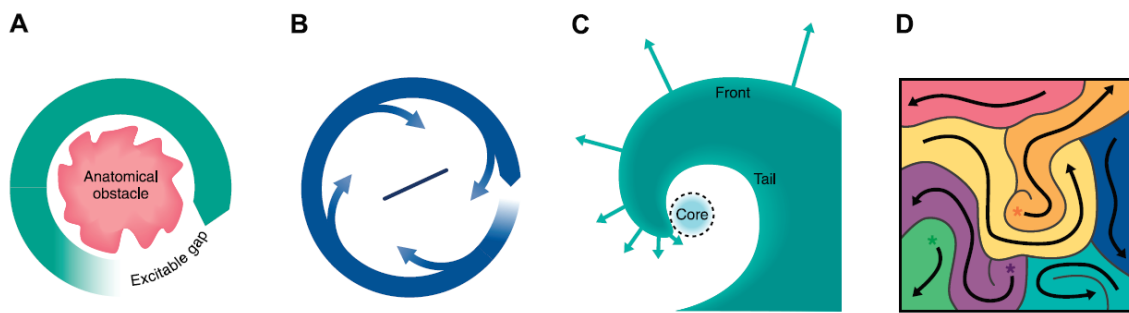


Figure 8. Représentation des différentes théories de réentrée dans la fibrillation atriale. A : mouvement circulaire de réentrée ; B : « leading circle » ; C : rotors ; D : hypothèse des multiples vaguelettes (49).

#### 2.1.5.2.1 *Mouvement circulaire de réentrée (49)*

Il s'agit d'un mouvement de réentrée classique (figure 8.A) nécessitant un bloc de conduction unidirectionnel, des périodes réfractaires et une vitesse de conduction adéquates afin d'initier la réentrée. Ce mécanisme a été mis en évidence pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1906.

Cela correspond à un mouvement circulaire autour d'un obstacle anatomique. Une première dépolarisation survient, se propage de cellules en cellules autour de l'obstacle anatomique qui n'est pas dépolarisable. Le temps que le front d'onde fasse le tour de l'obstacle anatomique, les cellules initiales se sont repolarisées et peuvent à nouveau être dépolarisées, permettant ainsi la pérennisation du front de dépolarisation.

La survenue de ce type de phénomène est d'autant plus probable que la période réfractaire des cellules est courte et la vitesse de propagation faible.

La longueur minimale du circuit de réentrée est définie par la vitesse de conduction multipliée par la période réfractaire des cellules. Si la longueur du circuit est supérieure à la longueur minimale définie précédemment, cela offre une fenêtre dite d'excitabilité

permettant la réalisation de manœuvre dite d'entraînement et l'arrêt de la réentrée si un influx extérieur survient au moment adéquat.

#### 2.1.5.2.2 Concept de « *Leading circle* » (49, 56)

En 1924, Garrey a proposé, sans pouvoir le démontrer, un concept de réentrée sans obstacle anatomique (figure 8.B). Ce n'est qu'en 1973 qu'Allessie prouve que ce type de réentrée peut exister (57). La démonstration a lieu sur des oreillettes gauches issues de lapins. Une électrode transmurale est implantée et montre un potentiel d'action de mouvement circulaire avec dépolarisation centripète. En théorie la taille du circuit de réentrée s'adapte de façon à être le plus petit possible tout en étant la résultante de la vitesse de conduction de l'influx et de la période réfractaire des cellules concernées. Ainsi, plus l'oreillette est grande par rapport à la taille de la réentrée, plus elle est capable de contenir de nombreux circuits de réentrée et ainsi capable d'entretenir la FA (en effet, plus le nombre de réentrées est important, plus la probabilité qu'elles s'arrêtent toutes en même temps est faible). La dilatation de l'oreillette gauche faisant partie du remodelage atriale de la FA, ce concept physiopathologique semble être des plus adaptés.

Néanmoins, ce concept est remis en question par l'efficacité dans la FA des antiarythmiques de classe I de la classification de Vaughan et William (qui sont des bloqueurs des canaux sodiques agissant sur la phase I du potentiel d'action). En effet, ces antiarythmiques sont efficaces pour réduire les épisodes de FA et prévenir leur récurrence. Mais, ces antiarythmiques ont pour effet de ralentir la vitesse de conduction de l'influx électrique et donc, il en résulte, à priori, une taille minimale du circuit de réentrée plus faible qu'à l'état de base. Or, en théorie, selon le concept de « *leading circle* », plus la taille du circuit de

réentrée est faible, plus l'oreillette peut contenir de circuit de réentrée et plus la FA est entretenue.

Ainsi, cette théorie participe à priori au mécanisme de la FA mais ne peut constituer qu'un phénomène parmi d'autres.

#### 2.1.5.2.3 *Les Rotors (56, 58)*

La 1<sup>ère</sup> démonstration de ce type de réentrée a été faite sur des modèles animaux en 1990.

Il s'agit d'un mécanisme de réentrée sans obstacle anatomique, constitué d'un « cœur » dit fonctionnel et d'une jupe constituant les différents vagues de dépolarisation. Cette structure est en mouvement perpétuel : le « cœur » fonctionnel se déplace en permanence avec un mouvement circulaire centripète (figure 8.C). Une autre spécificité de ce type de réentrée est qu'il n'existe pas de fenêtre d'excitabilité.

Différentes techniques ont maintenant permis d'obtenir une représentation 2D de ce type de réentrée. Cette technique est dénommée FIRM (Focal Impulse and Rotor modulation) (Figure 9). La surface occupée par un rotor dans l'oreillette gauche humaine est estimée à 2 à 3 cm<sup>2</sup>, ce qui témoigne de la possibilité qu'il y ait plusieurs rotors concomitant entraînant une dépolarisation complètement anarchique des oreillettes (Figure 10).

Le support électrophysiologique de ce type de réentrée connaît actuellement plusieurs pistes : une suractivation du courant I<sub>K1</sub> et une altération du courant I<sub>Na</sub> selon des modèles animaux. Par ailleurs, il a été constaté que la fibrose secondaire au remodelage de l'oreillette gauche serait un substrat favorable à la formation de rotors.

Une des raisons pour lesquelles ce type de réentrée suscite beaucoup d'engouement à l'heure actuelle est qu'une étude a montré que l'ablation chez l'homme de ce type de réentrée est faisable et augmenterait le succès de certaines procédures d'ablation permettant de passer de 38,5 % à 77,8% d'absence de récurrence de FA à une moyenne de suivi de 890 jours (59, 60). Dans cette même population, il était retrouvé la présence de rotors chez 70% des patients tant dans le cadre d'une FA paroxystique que persistante. Les rotors étaient principalement situés dans l'oreillette gauche (76% des rotors visualisés), avec une moyenne de 2 rotors par patients. Les patients présentant une FA persistante avaient tendance à présenter plus de rotors que les patients avec FA paroxystique.

Néanmoins, les chiffres donnés d'absence de récurrence de FA semblent étonnamment différents et éloignés des autres études concernant la FA. En effet, 38,5 % de succès semble faible et les 77,8% de succès ne semble pas cohérent avec d'autres études réalisées par la suite sur le même sujet et ayant essayé de reproduire la même chose (leur taux de succès était plutôt aux alentours de 20%) (61, 62).

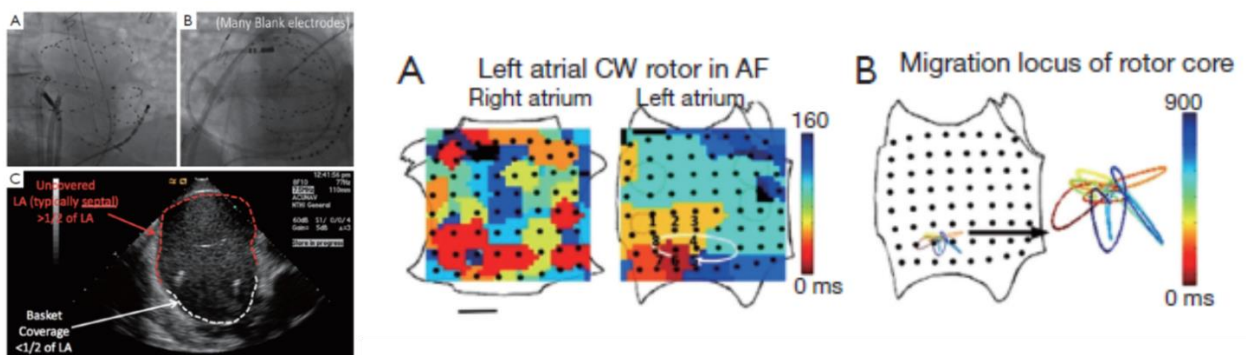


Figure 9. Représentation de la technique FIRM permettant de visualiser les Rotors. (58)

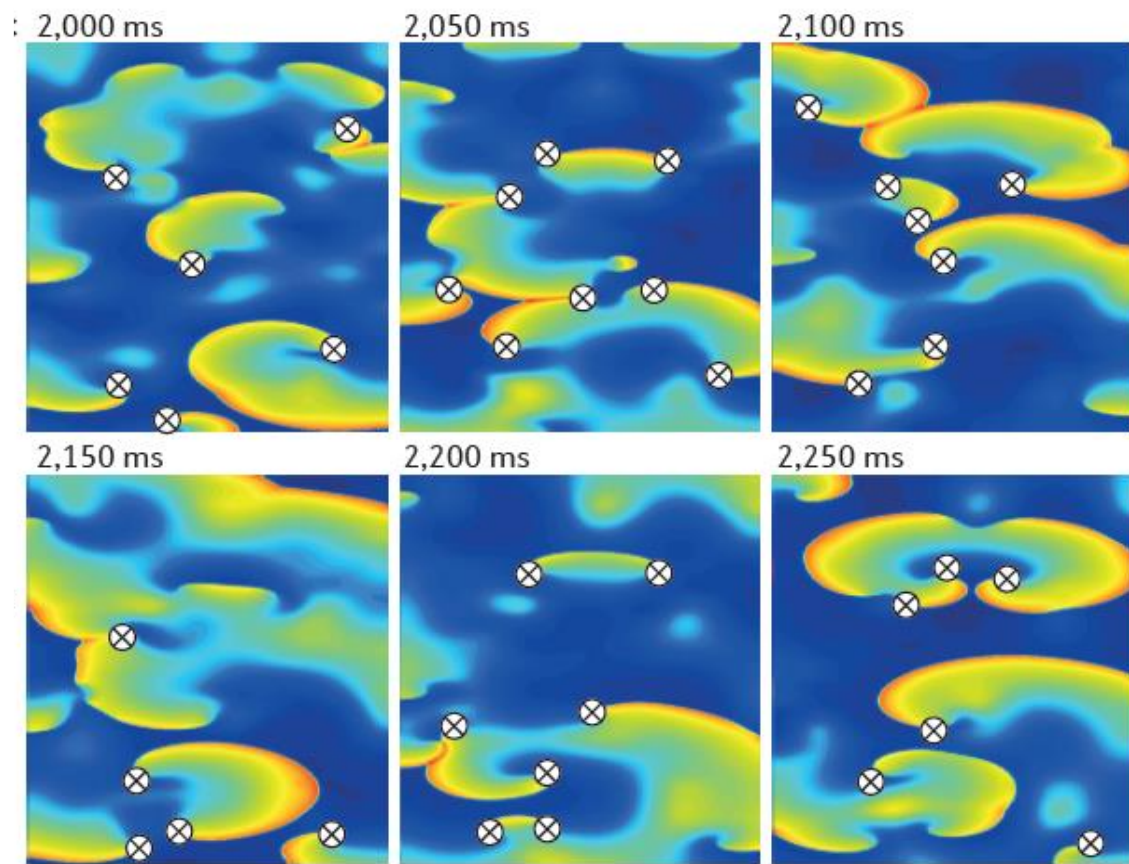


Figure 10. Présence de multiples rotors sur une même membrane de tissu in vitro. (56)

#### 2.1.5.2.4 *Hypothèse des multiples vaguelettes (1, 49)*

Jusqu'à la fin des années 80, c'était l'hypothèse prédominante suite à des études allant dans ce sens notamment celle de Moe et al. réalisée à la fin des années 50. Le principe de cette hypothèse était que de multiples vagues de dépolarisation survenaient simultanément dans l'oreillette gauche et l'oreillette droite en se propageant de façon aléatoire. Ceci impliquait que le nombre de vagues de dépolarisation simultanées dépende de la période réfractaire des cardiomyocytes atriaux, de la vitesse de propagation de l'influx électrique à travers les oreillettes et de la masse dépolarisable à un instant précis. Plus la période réfractaire était courte, la vitesse de propagation lente et la masse dépolarisable importante, plus la FA avait une probabilité importante de se perpétuer. Idéalement, il devait y avoir une hétérogénéité dans le tissu notamment en termes de période réfractaire afin de créer des blocs de conduction et des mécanismes de réentrée. C'est sur cette hypothèse que le principe de l'ablation chirurgicale dite de Maze a été élaborée.

Malgré le fait que ce concept n'ait pu être prouvé jusqu'à maintenant, faute de moyen technique suffisamment performant, cette hypothèse reste d'actualité.

#### **2.1.5.3 Le rôle du système nerveux végétatif (1, 49)**

Le système neuro-végétatif cardiaque peut être divisé en deux entités : le système nerveux végétatif dit « extrinsèque », et le système nerveux végétatif dit « intrinsèque ».

Le système nerveux végétatif extrinsèque regroupe les fibres sympathiques et parasympathiques à tropisme cardiaque provenant de la moelle épinière.

Le système nerveux végétatif intrinsèque regroupe les plexus ganglionnaires situés au niveau de la graisse épocardique. Ils sont au nombre de 7, dont 4 situés en arrière de l'oreillette gauche à proximité des veines pulmonaires.

Les plexus ganglionnaires cardiaques contiennent majoritairement des fibres parasympathiques. Il a été constaté une plus grande densité de fibres neurovégétatives au niveau de la jonction veine pulmonaire/oreillette gauche comparé aux autres zones de l'oreillette gauche.

De nombreuses études se sont intéressées au rôle du système neuro-végétatif dans le mécanisme de la FA. Le tonus parasympathique semble jouer un rôle important et un déséquilibre en sa faveur peut initier de la FA. En effet, plusieurs études ont constaté qu'une stimulation électrique des ganglions constitués principalement de fibres parasympathiques peut initier de la FA, de même que l'injection d'acétylcholine dans la graisse épocardique.

Néanmoins, même si le rôle du système nerveux végétatif dans l'initiation de la FA semble indéniable, l'ablation des plexus ganglionnaires est à l'origine de résultats mitigés.

### **2.1.6 Remodelage de l'oreillette gauche (1, 49)**

Au cours de la FA, le remodelage se fait à plusieurs niveaux (cellulaire, électrique, architectural) et ce de façon synergique (Figure 11). La résultante étant une pérennisation du trouble du rythme.



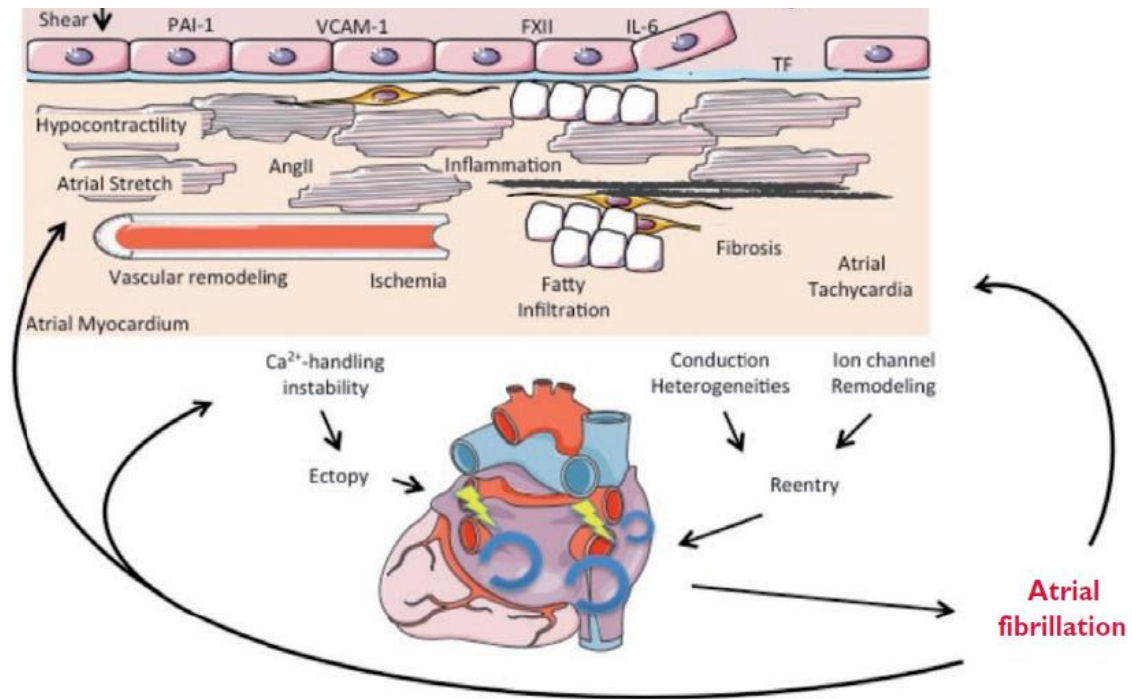


Figure 11. Remodelage de l'oreillette gauche. (2)

### 2.1.6.1 Remodelage cellulaire

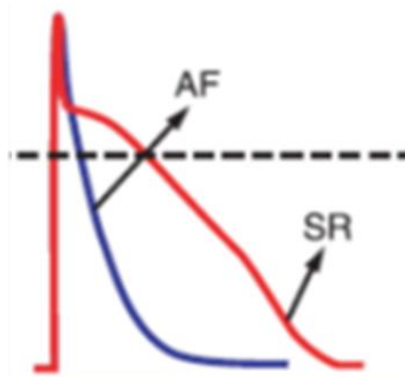
La FA est responsable d'un stress oxydatif et d'une activation de protéases et de phosphatases calcium-dépendantes. L'activation des protéases et des phosphatases entraîne une destruction cellulaire comparable au tissu ischémié pouvant être à l'origine d'un défaut de contractilité et de l'apparition de fibrose.

La FA est responsable d'une diminution des connexines et d'une hypertrophie cellulaire ce qui va entraîner un allongement hétérogène des temps de conduction intra-atrial favorisant les mécanismes de réentrée.

### **2.1.6.2 Remodelage électrique**

Il est constaté un raccourcissement du potentiel d'action des cellules atriales et une diminution de leur période réfractaire effective. Cela prédispose au maintien de la FA. De nombreux canaux ioniques sont concernés (Figure 12). La réduction de la FA permet un remodelage inverse au bout de quelques jours dans les modèles animaux.

Par ailleurs, une altération de l'homéostasie intra-cellulaire du calcium a été constatée et est à l'origine comme précédemment décrit de post-potentiels tardifs à l'origine d'extra-systoles atriales.



	Human AF		Human AF	
APD <sub>90</sub>	0.51 [203 → 104] (628)	$I_{Kr}$	na	
	0.74 [202 → 149] (146)			
	0.84 [239 → 203] (444)			
$I_{Na}$	↔ (57)	$I_{Ks}$	na	
$I_{CaL}$	0.27 (57, 526)		$I_{K1}$	1.75 (145, 148, 628)
	0.37 (576, 628)			2.05 (57, 577)
	0.50 (111)	2.37 (146)		
$I_{CaT}$	na	$I_{KACH}$	0.46 (148)	
			0.49 (145)	
$I_{TO}$	na	$I_{KATP}$	0.53 (146)	
			1.45 (57)	
			constitutively active	
$I_{Kur} / I_{sus}$	0.17 (57, 209)	$I_{KATP}$	0.45 (35)	
	0.35 (577, 628)		1.42 (631)	
	0.56 (62)	$I_{NCX}$	na	
$I_{Kur} / I_{sus}$	↔ (57, 209, 628)			
	0.45 (62)			
	0.49 (577)			

Figure 12. Canaux ioniques impliqués dans le remodelage électrique atrial avec représentation de l'effet engendré sur le potentiel d'action. (49)

AF : fibrillation atriale ; SR : rythme sinusal.

### 2.1.6.3 Remodelage architectural

Une des modifications majeures dans l'architecture atriale est l'apparition de zone de fibrose (Figure 13). Les facteurs favorisant l'apparition de fibrose sont la nécrose cellulaire, la présence d'une réponse inflammatoire locale, et la dilatation atriale. Plus la FA est présente

depuis longtemps, plus les plages de fibrose sont importantes. Cette fibrose est à l'origine d'une hétérogénéité dans la conduction de l'influx électrique avec des zones de conduction lente et d'autres zone de conduction plus rapide. Cela favorise les micro-réentrées et le maintien de l'arythmie. Par ailleurs, constituant des zones acellulaires avec défaut de contractilité, la fibrose favorise également la dilatation de l'oreillette gauche qui elle-même favorise l'apparition de fibrose.

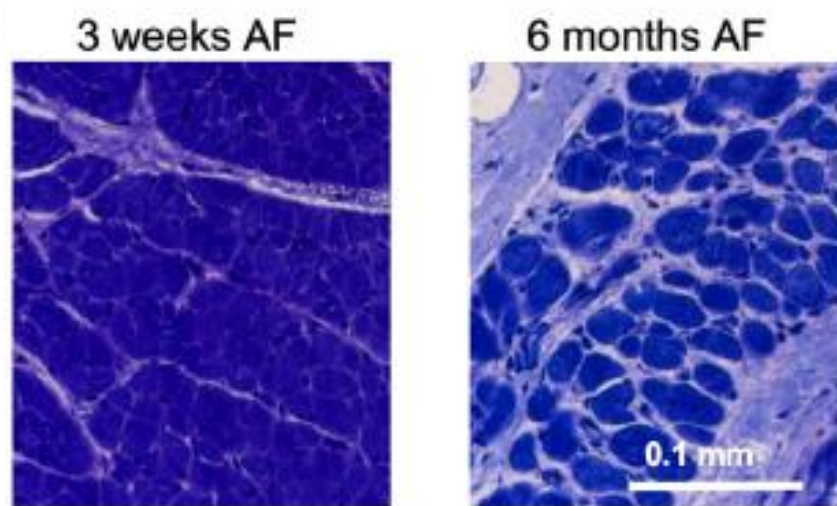


Figure 13. Exemple de fibrose atriale visualisée par microscope électronique. A gauche : fibrillation atriale présente depuis 3 semaines ; à droite : fibrillation atriale présente depuis 6 mois (49).

Il a aussi été constaté une infiltration graisseuse et des dépôts amyloïdes favorisant à leur tour une conduction hétérogène de l'influx électrique.

La dilatation atriale gauche engendrée est réversible après réduction de la FA. Néanmoins, plus la dilatation atriale gauche est importante plus le succès d'une cardioversion et le maintien du rythme sinusal sont compromis.

Il est à noter que l'hypocontractilité constatée des oreillettes au cours de la FA va favoriser la dilatation atriale. Au cours d'un épisode de FA, l'hypocontractilité est due à l'activité

fibrillatoire même des oreillettes. Néanmoins, cette hypocontractilité perdure après réduction et ce d'autant plus que la durée de la FA était longue. Ceci est le témoin de l'ensemble du remodelage atrial.

#### **2.1.6.4 Autres modifications**

Il a aussi été constaté des modifications de la microcirculation pouvant favoriser les différents types de remodelage précédemment décrit et l'apparition de fibrose.

### **2.1.7 Les symptômes et complications de la FA**

#### **2.1.7.1 Les symptômes**

Les symptômes de la FA sont très variables d'un patient à l'autre. Dans une étude regroupant plus de 10 000 patients (63), les symptômes retrouvés dans l'année précédant la consultation étaient : 49,7% de dyspnée, 48,4 % de palpitations, 42% d'asthénie, 22,1% de vertiges, 21% de douleur thoracique, 4% de syncope. Ce dernier chiffre concernant les syncopes semble étonnamment élevé, néanmoins, il est possible que la syncope décrite n'ait aucun lien avec la FA (les 3 principales causes de syncope en lien avec la FA sont : les pauses post-réductionnelle, une FA avec voie accessoire antérograde, et une FA rapide dans le cadre d'une fraction d'éjection très altérée). Dans cette même étude, 26 % des patients déclaraient n'avoir aucun symptôme.

Environ 50 % des patients décrivent un retentissement sur la qualité de vie (64). En conséquence, la société européenne de cardiologie préconise l'utilisation d'une échelle de qualité de vie afin d'évaluer les symptômes relatifs à la FA (figure 14) (2).

Score EHRA modifié	Symptômes	Description
1	Aucun	La FA n'entraîne pas de symptômes
2a	Moyen	L'activité quotidienne n'est pas affectée par les symptômes
2b	Modéré	L'activité quotidienne n'est pas affectée par les symptômes mais ceux-ci sont pesants
3	Sévère	L'activité quotidienne est affectée pas les symptômes
4	Très sévère	L'activité quotidienne est limitée par les symptômes

Figure 14. Echelle de qualité de vie permettant d'évaluer les symptômes relatifs à la FA. (2)

### 2.1.7.2 Les accidents thrombo-emboliques

Ils constituent la principale complication de la FA. Le mécanisme physiopathologique s'explique par l'absence de contractilité de l'oreillette gauche et notamment de l'auricule gauche au cours de la FA. L'auricule gauche étant une structure avec de nombreuses trabéculations s'apparentant à un appendice localisé sur la paroi latérale de l'oreillette gauche. Le sang a tendance à stagner favorisant la formation de thrombus pouvant migrer dans la circulation artérielle s'il est mobilisé d'une façon ou d'une autre. Une étude a retrouvé que 91% des thrombi dans la FA non valvulaire venaient de l'auricule gauche (65).

Ce risque n'est pas dépendant du type de FA. Qu'elle soit paroxystique, persistante, ou permanente, le risque est présent. En effet, une activation plaquettaire anormalement élevée ainsi qu'une production plus élevée de thrombine est constatée dès les premières minutes d'un passage en FA.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la majorité des accidents thrombo-emboliques au cours de la FA. La FA multiplierait par 5 la probabilité de faire un accident thrombo-embolique (3). Ce risque peut être évalué par l'intermédiaire du score de CHADS<sub>2</sub>-Vasc regroupant la majorité des facteurs de risque de thrombo-embolie dans la FA. Plus ce score est élevé, plus le risque est important (figure 15) (3). Les facteurs les plus à risque sont : le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'âge supérieur à 75 ans et surtout la présence d'un antécédent d'AVC (66).

A noter que certains facteurs de risque ne sont pas pris en compte dans ce score comme l'insuffisance rénale chronique et la protéinurie qui majorent le risque de respectivement 39% et 54% (67).

TABLE 1. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc and HAS-BLED Components, Scoring Methods, and Risk Calculators			
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	Points	Score	Stroke risk
CHF	1	0	0%
HTN	1	1	1.3%
Age ≥75 y	2	2	2.2%
DM	1	3	3.2%
Stroke/TIA	2	4	4.0%
Vascular disease	1	5	6.7%
Age 65-75 y	1	6	9.8%
Female sex	1	7	9.6%
		8	6.7%
		9	15.2%

Figure 15. Score de Chads-2-Vasc et risque d'AVC. (3)

CHF : insuffisance cardiaque ; DM : diabète ; Female sex : sexe féminin ; HTN : hypertension artérielle ; stroke/TIA : AVC ischémique constitué ou transitoire ; Vascular disease : maladie vasculaire.

### **2.1.7.3 L'insuffisance cardiaque (68)**

Le risque de développer de l'insuffisance cardiaque serait de 3,4% par an chez les patients présentant de la FA.

Différents mécanismes sont suspectés. Le premier est la présence d'une cardiopathie rythmique tachycardie-dépendante, de mécanisme réversible après ralentissement de la fréquence cardiaque. Le 2<sup>ème</sup> mécanisme en jeu serait un remodelage de la zone atrio-ventriculaire mitrale avec une dilatation atriale gauche à l'origine d'une dilatation de l'anneau mitral pouvant entraîner une insuffisance mitrale avec un retentissement plus ou moins important en fonction de son grade.

Par ailleurs, la FA peut décompenser toute cardiopathie sous-jacente par plusieurs mécanismes : l'accélération de la fréquence cardiaque réduisant le temps de diastole, l'irrégularité du rythme, et la perte de la systole atriale. La systole atriale devenant d'autant plus importante dans la participation au débit cardiaque avec l'âge et chez les patients présentant une dysfonction diastolique. Sa perte pouvant provoquer une baisse du débit cardiaque allant jusqu'à 30%.

Enfin, développer de l'insuffisance cardiaque pour un patient en FA est un facteur de mauvais pronostic, de même, que la survenue d'une FA dans le cadre d'une cardiopathie.



## **2.1.8 Prise en charge de la fibrillation atriale**

La prise en charge de la FA présente deux axes principaux :

- Prévention des événements thrombo-emboliques
- Contrôle du rythme ou contrôle de la fréquence cardiaque

### **2.1.8.1 Prévention des événements thrombo-emboliques**

La prévention des événements thrombo-embolique est basée sur le score de CHADS-2-Vasc pour les FA « non-valvulaire » (figure 15) indépendamment du type d'accès (paroxystique, persistant, permanent) (figure 16) (2).

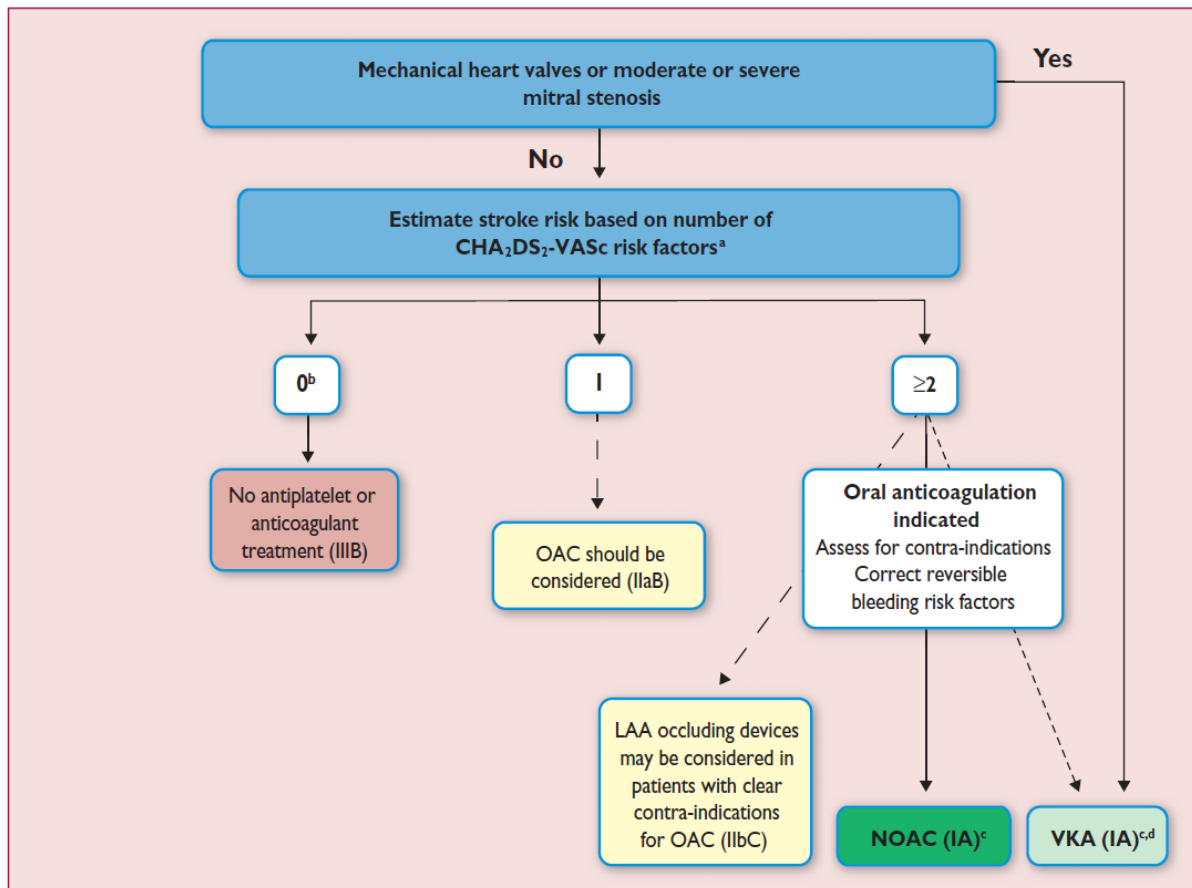


Figure 16. Stratégie de prévention des événements thrombo-emboliques dans la FA selon les recommandations européennes. (2)  
LAA: fermeture de l'auricule gauche ; NOAC : nouvel anticoagulant oral ; OAC : anticoagulant oral ; VKA: anti-vitamine K.

Ce schéma de prise en charge s'est basé sur deux principales études réalisées avec des AVK, dont un registre suédois regroupant plus de 180 000 patients et mettant en évidence un bénéfice du traitement anticoagulant dès un score de CHADS-2-Vasc égal à 1 (exception faite du score de CHADS-2-Vasc égal à 1 seulement en lien avec le sexe féminin). Afin de s'assurer du bénéfice de la mise en place d'un traitement anti-coagulant, était évalué le ratio événements thrombo-emboliques et événement graves (décès, saignement intra-crânien) (Figure 17) (69). Le choix du type de traitement anticoagulant est laissé à l'appréciation du médecin devant prendre en compte les antécédents et les préférences du patient. En effet, il est possible de choisir entre les nouveaux anticoagulants oraux et les AVK.

Net benefit from warfarin treatment regarding embolic strokes, intracranial bleed or death Hazard ratios (95 % C.I.)						
HAS-BLED						
	1	2	3	4	5	All
0	0.78 (0.46-1.33)	0.89 (0.26-3.05)				0.74 (0.58-0.93)
1	0.62 (0.46-0.83)	0.84 (0.50-1.40)	0.66 (0.23-1.91)			0.50 (0.43-0.57)
2	0.37 (0.30-0.45)	0.60 (0.52-0.69)	0.59 (0.42-0.84)			0.46 (0.42-0.49)
3	0.40 (0.32-0.50)	0.57 (0.51-0.63)	0.66 (0.55-0.78)	0.62 (0.37-1.04)		0.50 (0.47-0.53)
4	0.32 (0.24-0.44)	0.58 (0.53-0.64)	0.59 (0.53-0.66)	0.81 (0.63-1.04)		0.53 (0.50-0.56)
5	0.37 (0.22-0.61)	0.41 (0.36-0.46)	0.49 (0.45-0.54)	0.61 (0.51-0.73)	0.45 (0.27-0.75)	0.47 (0.45-0.50)
6		0.42 (0.36-0.50)	0.51 (0.46-0.57)	0.51 (0.44-0.58)	0.71 (0.48-1.05)	0.51 (0.47-0.54)
7			0.44 (0.38-0.52)	0.60 (0.51-0.71)	1.12 (0.75-1.67)	0.49 (0.45-0.54)
8			0.52 (0.40-0.68)	0.55 (0.43-0.71)		0.55 (0.47-0.64)
9						0.45 (0.31-0.65)
All	0.41 (0.37-0.45)	0.52 (0.49-0.54)	0.53 (0.51-0.56)	0.58 (0.53-0.62)	0.73 (0.60-0.89)	0.51 (0.50-0.52)

Figure 17. Bénéfice des AVK dans la fibrillation atriale en fonction du score CHADS-2-Vasc et du risque de saignement évalué par le score Has-Bled. (69)

#### 2.1.8.1.1 Les anti-vitamines K (AVK)

Ce sont les premiers traitements ayant été utilisés dans la FA. Ils agissent contre les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant (facteur X, IX, VII, II). L'inconvénient majeur de ce type de traitement est la nécessité de faire des surveillances régulières de l'INR avec le risque d'une labilité de l'INR rendant le traitement soit inefficace si sous-dosé, soit dangereux avec un risque hémorragique non négligeable si surdosé. Par ailleurs, un régime alimentaire adapté (évitant tout apport excessif en vitamine K) est à suivre, constituant une contrainte supplémentaire pour le patient.

Un avantage est la présence d'un antagoniste simple d'utilisation comme la vitamine K.

Par ailleurs, c'est le seul traitement anti-coagulant validé dans la prise en charge des FA dites valvulaires qui présentent un surrisque thrombotique et surtout pour lesquelles aucune étude n'a validé la non-infériorité des nouveaux anticoagulants oraux (2).

#### 2.1.8.1.2 *Les nouveaux anticoagulants oraux*

Ils sont au nombre de 3 en France. Les anti-Xa : l'apixaban et le rivaroxaban. L'anti-II : le dabigatran. Leur avantage est de ne pas nécessiter de surveillance biologique particulière. Leur inconvénient est de ne pas avoir d'antagoniste spécifique mise à part le dabigatran.

L'apixaban a montré une supériorité par rapport aux AVK (warfarine) en termes de prévention des événements thrombo-embolique et en termes de réduction des saignements majeurs (notamment saignements intra-crâniens). Par ailleurs, il témoigne aussi d'une diminution de la mortalité (70).

Le rivaroxaban a montré une non-infériorité par rapport aux AVK (warfarine) concernant les événements thrombo-emboliques avec une réduction des saignements intra-crâniens mais une augmentation du nombre de saignements gastro-intestinaux (70).

Le dabigatran a montré une supériorité par rapport aux AVK (warfarine) en termes de prévention des événements thrombo-emboliques, avec une diminution significative des AVC, et une réduction significative du nombre de saignements intra-crâniens. Par contre, il était retrouvé une augmentation du nombre de saignement gastro-intestinaux (71).

L'ensemble de ces traitements ne sont pas utilisable en cas d'insuffisance rénale sévère, et d'insuffisance hépato-cellulaire.

#### 2.1.8.1.3 *Le risque de saignement*

Plusieurs scores ont été développés afin d'évaluer le risque de saignement. Le plus utilisé reste le score Has Bled qui a été validé chez des patients sous AVK. Néanmoins, le bénéfice du traitement anticoagulants persiste malgré un score Has Bled élevé (figure 17). Le score Has Bled est composé des paramètres suivants valant tous un point : hypertension artérielle, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, AVC, INR labiles, âge > 65 ans, consommation de drogue, consommation d'alcool, antécédent de saignement ou prédisposition (hémophilie, malformation artério-veineuse). Le risque de saignement à l'année est de 1,1% pour un score de 0, de 3,7% pour un score de 3, de 12,5% pour un score de 5 (72).

#### 2.1.8.1.4 *La fermeture de l'auricule gauche par voie percutanée*

Il s'agit d'une technique percutanée à envisager chez les patients présentant une contre-indication au traitement anti-coagulant au long cours dans le cadre d'une FA non valvulaire. L'auricule gauche étant la principale zone où se forment les thrombi dans le cadre de la FA non valvulaire (91% des thrombi) (65), son exclusion protège contre la survenue d'événements thrombo-emboliques. En effet, deux études ont comparé cette procédure aux AVK, une méta-analyse les regroupant avec un suivi de 2 ans et demi, retrouve une non-infériorité en termes d'événements thrombo-emboliques (1,75 % pour le groupe procédure, contre 1,85 % pour le groupe AVK à 1 an,  $p = 0,94$ ), mais une diminution significative en termes de saignements majeurs à distance de la procédure, d'AVC hémorragiques, et de décès de cause cardiovasculaire (73).

Il existe deux dispositifs de fermeture par voie percutanée. Il s'agit du Watchman™ (figure 18) et de l'Amulet™. La procédure se déroule sous anesthésie générale, sous contrôle scopique et échographique (voie trans-oesophagienne). Le dispositif est introduit par voie fémorale droite. Une ponction trans-septale est réalisée, permettant de déposer le dispositif dans l'auricule gauche. Le taux de succès d'implantation est de 95%. Néanmoins, ce dispositif nécessite un traitement par Kardegic 75 mg pendant un an minimum associé à des AVK dans les 45 jours post-procédure puis relayé par du Plavix 75mg entre le 45<sup>ème</sup> jours et le 3<sup>ème</sup> mois. Ceci n'est pas négligeable chez des patients qui, en théorie, ont une contre-indication au traitement anti-coagulant. Les complications per et post-procédures ne sont pas fréquentes aux alentours de 2% (74).

D'autres techniques sont réalisables. Lors d'une chirurgie cardiaque motivée par une autre indication, il est possible de fermer l'auricule gauche chez les patients présentant de la FA (recommandation classe IIb, B). Par ailleurs, un autre dispositif (le Lariat®) nécessitant une thoracotomie existe, mais celui-ci est moins répandu avec plus de complications en post-procédure (3).

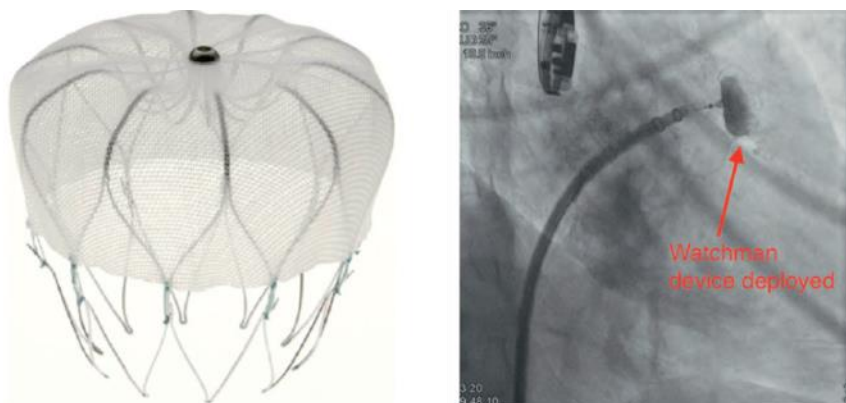


Figure 18. Dispositif Watchmann®.

## 2.1.9 Contrôle de la fréquence cardiaque au long cours

Le contrôle du rythme peut se faire à la phase aiguë lors de la découverte de la FA et en phase chronique si l'on considère la FA comme permanente (suite à plusieurs échecs de cardioversion, ou si la probabilité d'une cardioversion avec contrôle du rythme de durée prolongée est faible).

Différents médicaments sont à disposition. Les recommandations européennes ont développé un diagramme afin de préciser leur cadre d'utilisation privilégiée (2).

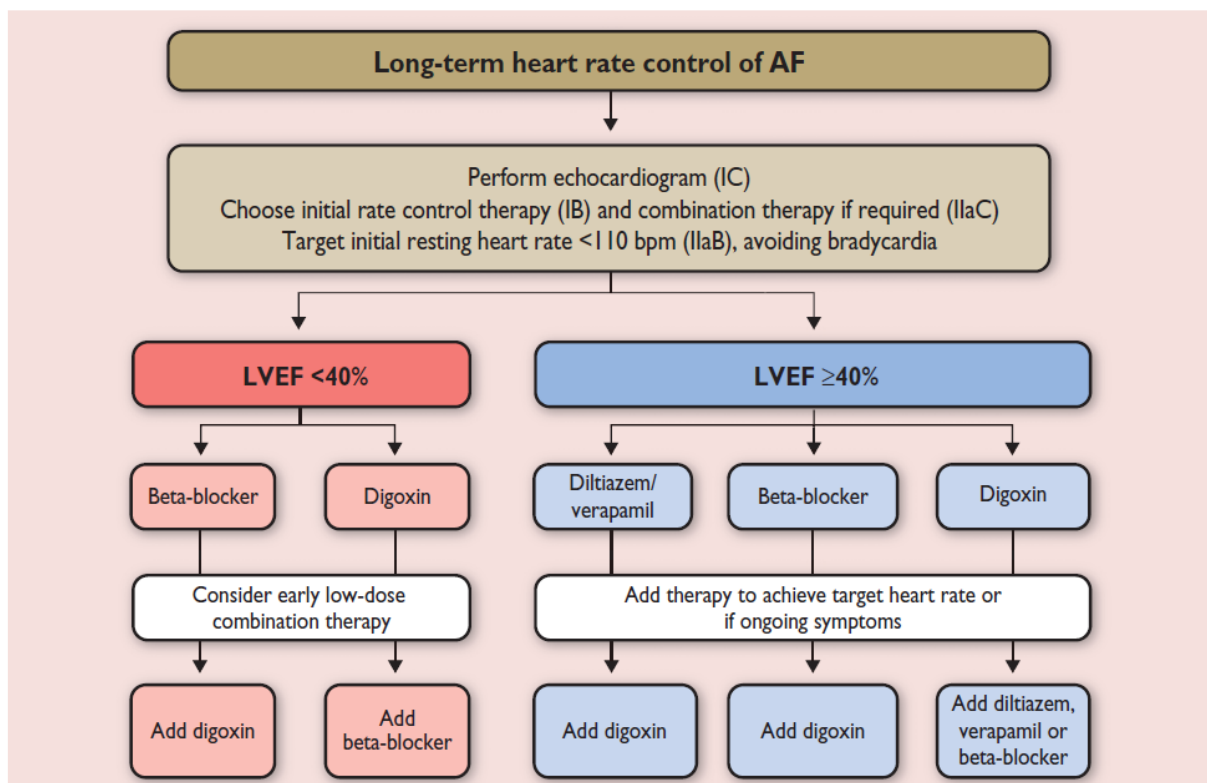


Figure 19. Contrôle de la fréquence cardiaque. (2)  
LVEF : fraction d'éjection du ventricule gauche.

L'objectif de fréquence cardiaque est inférieur à 110 battements par minute au repos. Une étude randomisée de non infériorité a montré qu'il n'y avait pas de différence entre un contrôle strict de la fréquence cardiaque (< 80 battements par minute) et un contrôle plus flexible (< 110 battements par minute) en termes de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La majorité des patients était sous bêtabloquant (75).

### **2.1.9.1 Les bêtabloquants**

Ce sont des antiarythmique de la classe II de la classification Vaughan et William. Ils ont un effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort) en agissant sur le courant  $I_f$  et un effet dromotrope négatif (ralentissement de la conduction nodale et augmentation de la période réfractaire du nœud atrio-ventriculaire) en agissant sur le courant  $I_{CaL}$  et  $I_{CaT}$  (Figure 20). C'est l'effet dromotrope négatif qui est intéressant dans la FA. Par ailleurs, ils ont effet inotrope négatif (76).

Contrairement à l'insuffisance cardiaque isolée, leur utilisation au long cours chez les patients présentant à la fois de la FA et de l'insuffisance cardiaque n'a pas montré de baisse en termes de mortalité (77).



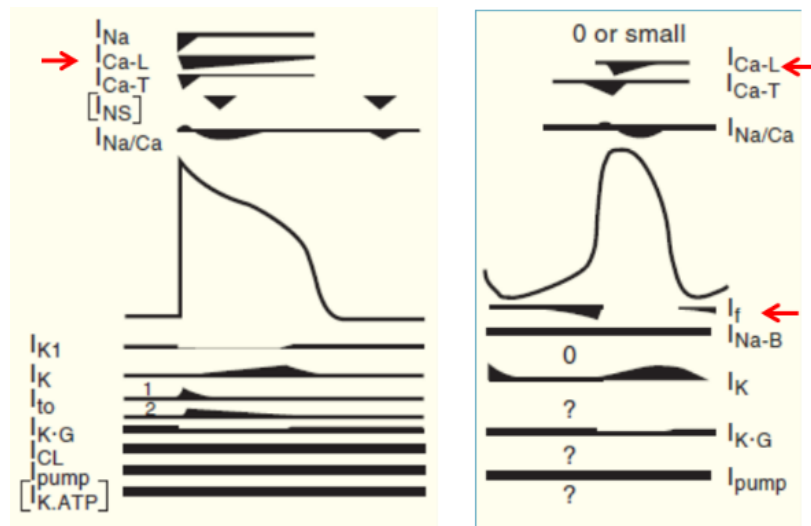


Figure 20. Potentiel d'action d'une cellule atriale, du nœud atrio-ventriculaire, du système His-Purkinje et ventriculaire (à gauche) ; potentiel d'action d'une cellule du nœud sinusal à droite. Les flèches indiquent sur quels canaux ioniques agissent les beta-bloquants

### 2.1.9.2 Les inhibiteurs calciques bradycardisants

Les inhibiteurs calciques bradycardisants font partis de la classe IV de la classification de Vaughan et William. Ils agissent sur le courant  $I_{CaL}$  exclusivement. Par ce biais, ils vont allonger la période réfractaire des cellules atriales, des cellules du nœud atrio-ventriculaire et des cellules ventriculaires et diminuer l'automatisme du nœud sinusal. Il en résulte un effet dromotrope, et chronotrope négatif ainsi qu'un effet inotrope négatif. Là encore, c'est l'effet dromotrope négatif qui va être utile dans la FA (76).

### 2.1.9.3 La digoxine

La digoxine agit par l'intermédiaire du système nerveux autonome. Elle va stimuler le système parasympathique ayant comme résultante une diminution de l'automatisme du

nœud sinusal (effet chronotrope négatif) et une prolongation des périodes réfractaires du nœud auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif). Par ailleurs la digoxine présente un effet inotrope positif (76).

Néanmoins, une méta-analyse de grande ampleur regroupant 501 621 patients dont 111 978 utilisateurs de digoxine retrouvait un sur-risque de mortalité toute cause confondue de 27% (figure 21) et de mortalité cardiovasculaire de 21% chez les utilisateurs de digoxine au long cours, et ce, indépendamment des autres facteurs de risque de décès. Cet effet était accentué chez les patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque (78).

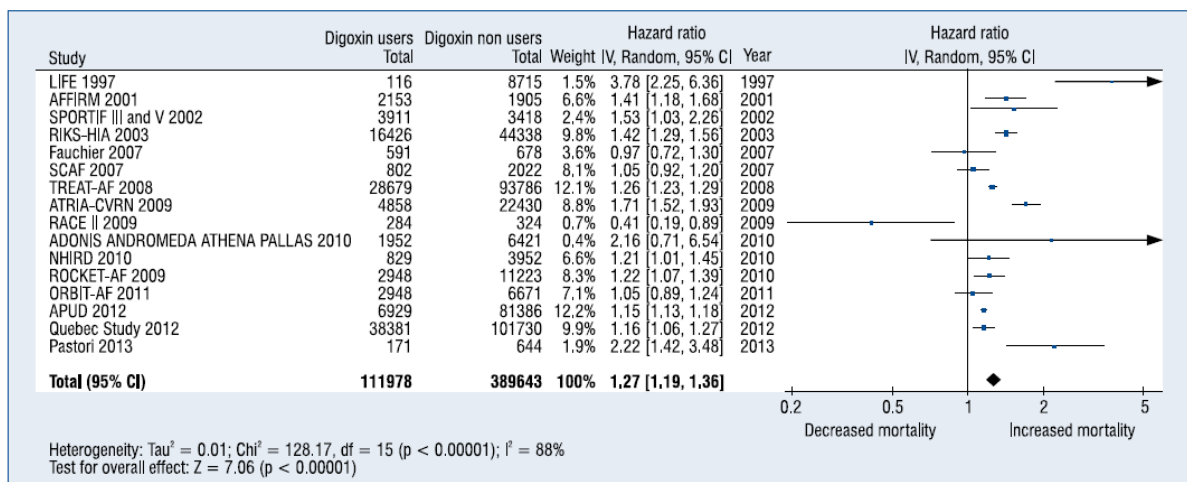


Figure 21. Forrest plot des études évaluant le sur-risque de mortalité chez les utilisateurs de digoxine. (78)

#### 2.1.9.4 Ablation du nœud auriculo-ventriculaire

Chez certains patients, le contrôle de la fréquence cardiaque est difficile malgré de forte dose de traitement bradycardisant tout en étant à l'origine de symptômes invalidants. Il est

alors possible de proposer une ablation par radiofréquence du nœud auriculo-ventriculaire associé à l'implantation d'un stimulateur cardiaque simple chambre (niveau de recommandations IIa, B) (2). Le fait de créer un bloc auriculo-ventriculaire complet permet une dissociation entre oreillette et ventricule et donc un rythme ventriculaire ne dépendant plus du rythme atrial. Néanmoins, la résultante en est un rythme ventriculaire stimulé dans 100% du temps avec un fort risque de dépendance au stimulateur cardiaque (rythme d'échappement absent ou inférieur à 30 battements par minute).

Différentes études ont évalué la sécurité et l'efficacité de ce type de procédure. L'étude de Ozcan et al. ne retrouve pas de différence de mortalité pour un suivi moyen de 3 ans (79). Dans une méta-analyse, il a été constaté une absence de sur-risque en termes de mortalité à 3 ans chez les patients bénéficiant de ce type de procédure. Par ailleurs, il était retrouvé une amélioration de la qualité de vie, et une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) chez les patients ayant une FEVG altérée à l'inclusion (phénomène de cardiopathie rythmique tachycardie dépendant) (80).

### **2.1.10 Contrôle du rythme**

Le contrôle du rythme consiste à maintenir un rythme sinusal. Pour cela, il existe différentes possibilités. Cela commence par la cardioversion puis se poursuit par le maintien du rythme sinusal via des traitements antiarythmiques ou via des procédures d'ablation. Néanmoins, l'ensemble des études ayant comparé les deux stratégies (contrôle de la fréquence cardiaque ou maintien du rythme sinusal) n'ont pas montré de bénéfice en termes de mortalité, ni en termes d'événement cardiovasculaire mais seulement en termes de qualité de vie (Figure 22)

(2, 81). Une étude randomisée retrouvait même plus d'hospitalisation dans le groupe contrôle du rythme par antiarythmique. Une des explications réside dans les effets indésirables des antiarythmiques utilisés pour maintenir le rythme sinusal (effet paradoxal pro-arythmique notamment) (82). Enfin, la réussite du contrôle du rythme étant dépendant des facteurs de risque de la FA, il faut idéalement prendre en charge les facteurs de risque modifiables puisque leur présence va favoriser la réapparition de l'arythmie.

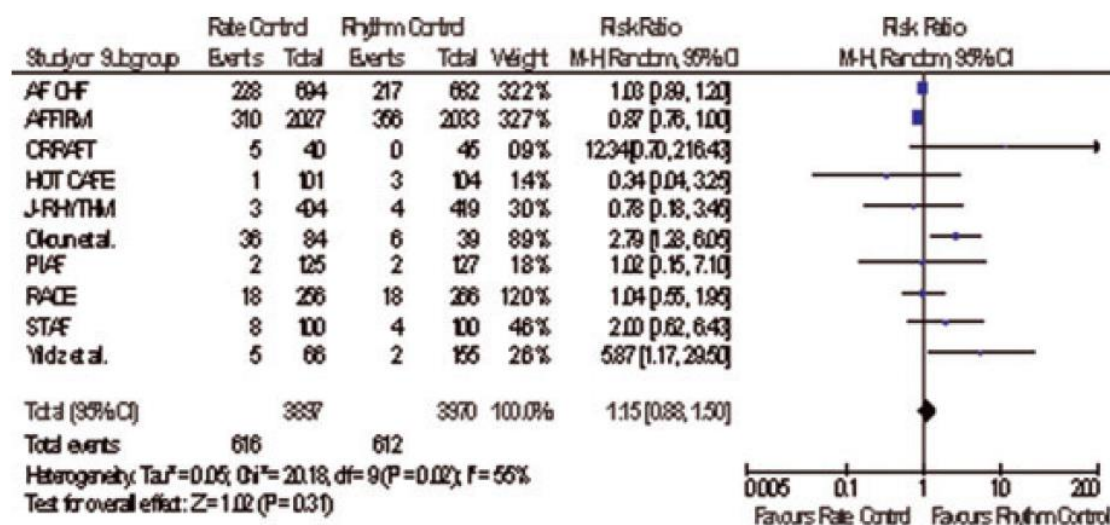


Figure 22. Forrest Plot d'une méta-analyse comparant la stratégie de contrôle du rythme à contrôle de la fréquence cardiaque en termes de mortalité. (81)

### 2.1.10.1 La cardioversion

La cardioversion consiste à restaurer le rythme sinusal. Il est possible de le faire soit par choc électrique interne ou externe, soit par des traitements pharmacologiques. Les recommandations européennes détaillent les champs d'utilisation des différentes stratégies de restauration du rythme sinusal dans le cadre de la FA (Figure 23) (2).

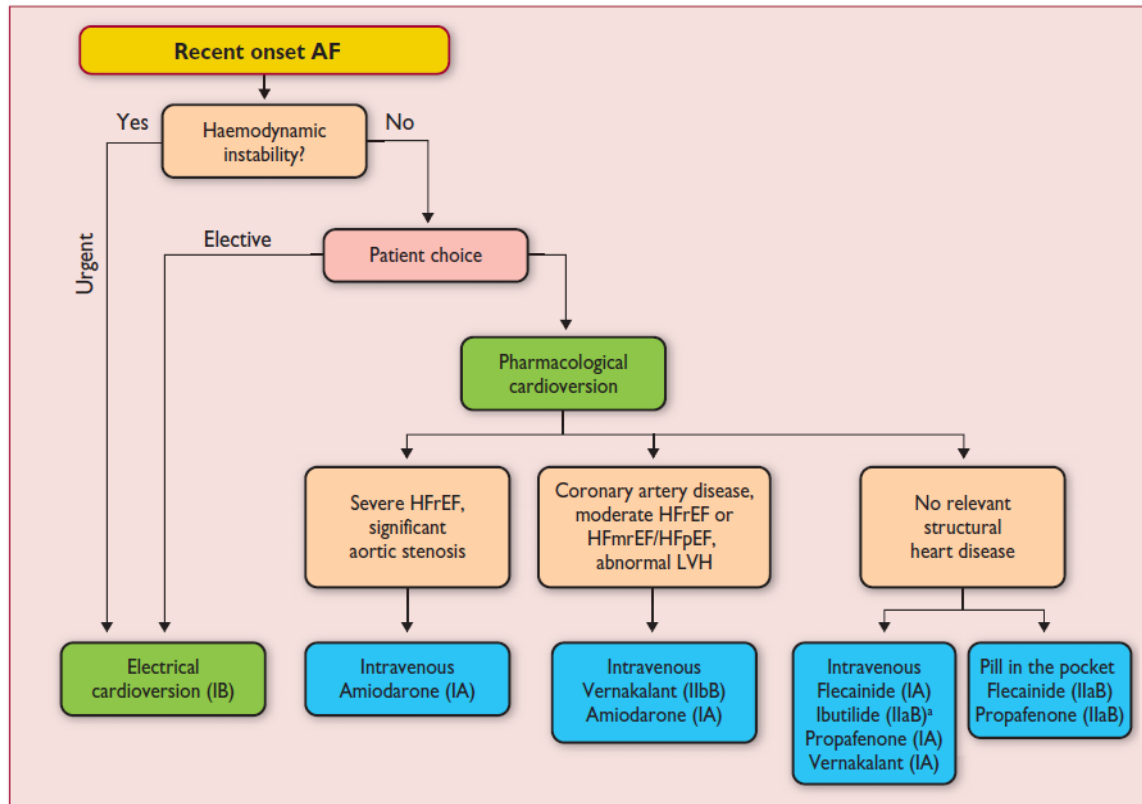


Figure 23. Stratégies de cardioversion. (2)

AF : fibrillation atriale ; HFrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ; HFmrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée ; HFpEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Avant toute cardioversion, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de thrombus intra-atrial gauche. Le risque étant qu'avec la restauration d'un rythme sinusal, le thrombus soit mobilisé et embolise dans la circulation systémique. Pour se faire, la cardioversion est autorisée soit après 3 semaines d'un traitement anticoagulant à dose efficace bien conduit, soit, dans le cas contraire, après contrôle échographique transoesophagien permettant d'affirmer l'absence de thrombus. Exception faite du passage en FA datant de moins de 48h où il est possible de réaliser une cardioversion sous couvert d'un traitement anticoagulant à dose efficace sans s'assurer de l'absence de thrombus (le risque thrombo-embolique étant faible dans les 48 premières heures) (83). Il est possible de sensibiliser la cardioversion

électrique en réalisant le choc sous couvert d'un traitement antiarythmique type amiodarone (2). Cette cardioversion est nécessairement suivie d'un traitement anticoagulant de 4 semaines indépendamment du score de ChADS-2-Vasc. Cette nécessité est secondaire à un défaut de contraction de l'oreillette gauche et de l'auricule gauche dans les suites d'une cardioversion avec un risque accru de formation de thrombus (84).

#### 2.1.10.1.1 *L'amiodarone*

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan et William. C'est un médicament qui agit sur l'ensemble des courants ioniques du potentiel d'action. Il a pour principale conséquence d'allonger la phase I et III du potentiel d'action. Il en résulte un effet chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatif associé à un allongement de l'intervalle QT. La cordarone permet la restauration du rythme sinusal dans 90% des cas (76).

Au long cours, son utilisation a de nombreux effets indésirables (dysthyroïdie, photosensibilité, pneumopathie interstitielle diffuse, dépôts cornéens) et nécessite une surveillance de la TSH.

#### 2.1.10.1.2 *La flécaïne*

Il s'agit d'un antiarythmique de classe Ic de la classification de Vaughan et William. Ce médicament agit principalement sur le courant sodique entrant  $I_{Na}$  de la phase 0 du potentiel d'action. Il agit aussi sur le courant potassique entrant  $I_k$  de la phase 3 du potentiel d'action (Figure 24). Il en résulte un effet dromotrope négatif augmentant les temps de conduction et

les périodes réfractaires efficaces atriale, du système His-Purkinje et ventriculaire. D'où l'élargissement du PR et des QRS. Il existe par ailleurs un effet inotrope négatif. L'efficacité est de 67 à 92% à 6h avec une cardioversion ayant majoritairement lieu dans la 1<sup>ère</sup> heure (76).

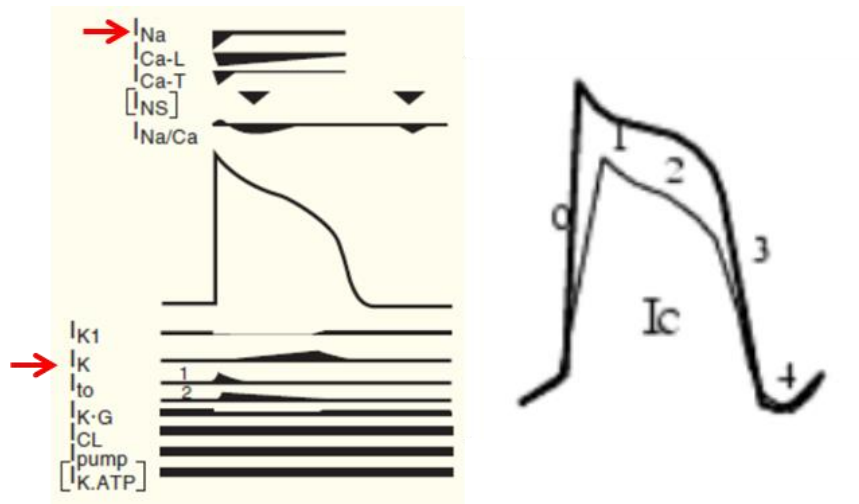


Figure 24. Canaux ioniques bloqués par la flécaïne (flèches) sur le potentiel d'action des cellules myocardiques.

### 2.1.10.1.3 La propafenone

La propafenone est un antiarythmique de classe Ic de la classification de Vaughan et William. Comme la flécaïne, il agit sur le courant sodique entrant de la phase 0 du potentiel d'action (Figure 25). Il en résulte un effet dromotrope négatif augmentant les temps de conduction et les périodes réfractaires efficaces atriale, du système His-Purkinje et ventriculaire. Ce médicament a par ailleurs une activité inotrope négative (76).

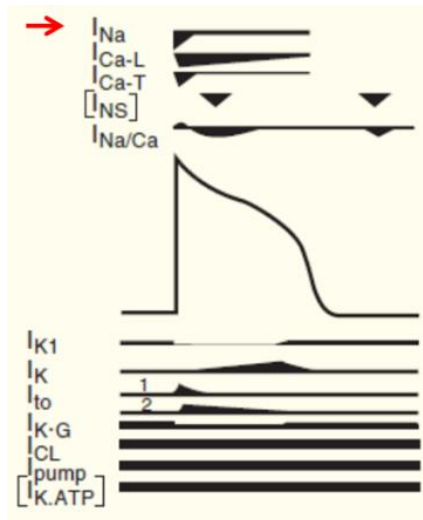


Figure 25. Canal ionique bloqué par la propafenone. Potentiel d'action des cellules myocardique (flèche).

#### 2.1.10.1.4 *Le vernakalant*

Ce médicament n'est pas utilisé en France suite à une décision de l'HAS, le service médical rendu étant estimé comme insuffisant. Il s'agit d'un antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan et William. Le Vernakalant agit en bloquant le courant sodique entrant  $I_{Na}$  et deux autres courants à priori spécifiques de l'oreillette que sont  $I_{Kur}$  et  $I_{K,Ach}$ . Ce traitement peut agir en deux injections. Un des effets secondaires est un prolongement de l'intervalle QT.

#### 2.1.10.1.5 *L'ibutilide*

L'ibutilide est un antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan et William. Sa commercialisation a été arrêtée en France depuis 2005. Il agit en bloquant le courant potassique sortant  $I_K$  de l'ensemble des cellules myocardiques (Figure 26). Il en résulte un



effet chronotrope et dromotrope négatif via le prolongement de la repolarisation. L'intervalle QT est majoré. Il est retrouvé un succès de 70% en termes de cardioversion (76).

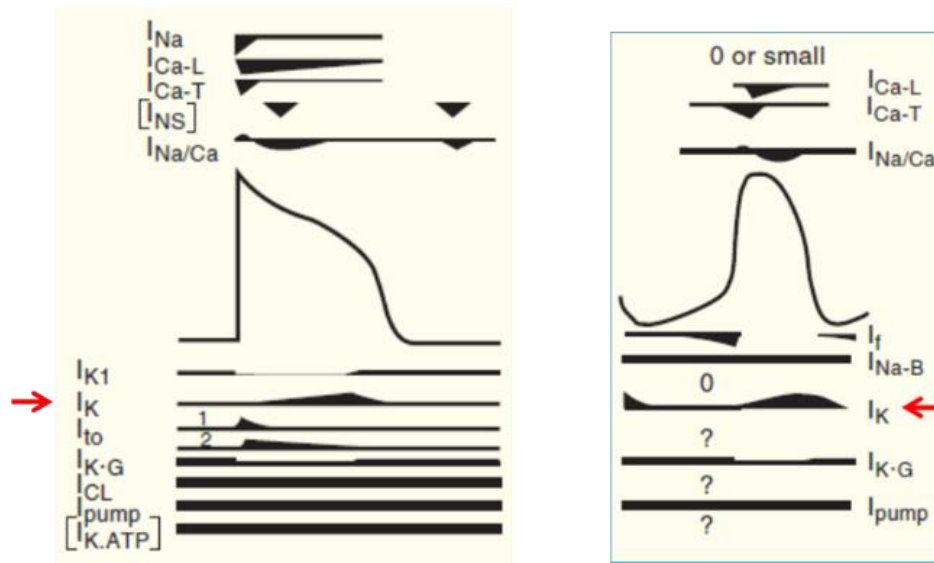


Figure 26. Canal ionique bloqué par l'ibutilide (flèche). Potentiel d'action des cellules myocardiques (gauche) et sinuales (droite)

### 2.1.10.2 La prévention des récives

Les recommandations européennes ont développé un diagramme afin de préciser le cadre d'utilisation des différentes stratégies disponibles pour le maintien du rythme sinusal au long cours (Figure 27). Il est possible, soit d'utiliser des antiarythmiques, soit de réaliser une procédure d'ablation. Les antiarythmiques disponibles en Europe sont : la dronedarone, l'amiodarone, la flécaïne et le sotalol. Ils sont utilisables au long cours ou sinon lors des accès (concept de « pill in the pocket » avec la flécaïne) (2).

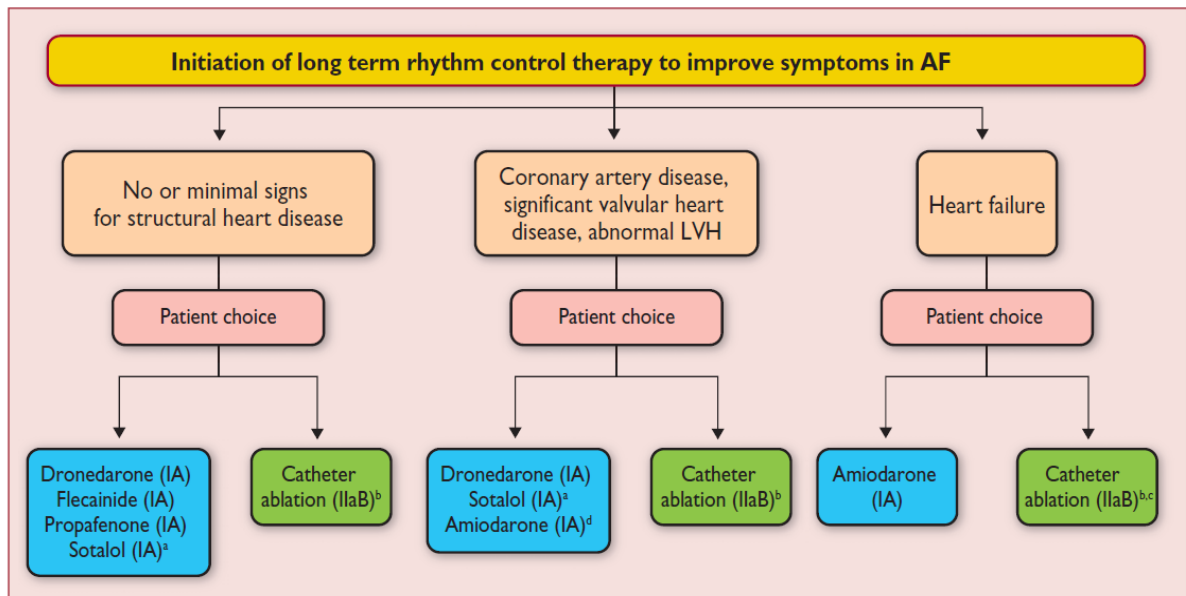


Figure 27. Stratégies de maintien du rythme sinusal. (2)

AF : fibrillation atriale ; HF : insuffisance cardiaque ; LVH : hypertrophie ventriculaire gauche.

#### 2.1.10.2.1 La Dronedaron

Il s'agit d'un traitement antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan et William. Comme l'amiodarone, il agit sur l'ensemble des canaux ioniques du potentiel de membrane. L'avantage qu'il peut avoir par rapport à l'amiodarone est qu'il présente moins d'effets indésirables notamment en ce qui concerne les dysthyroïdies, les dépôts cornéens, les pneumopathies interstitielles diffuses, et la photosensibilité. Néanmoins, un des principaux effets indésirables de la dronedarone est la toxicité hépatique. Par ailleurs, son efficacité en termes d'absence de récurrence de FA est moins bonne que l'amiodarone (respectivement 63% contre 42% à 6 mois dans une population incluant de la FA paroxystique et persistante) (85). Malgré des résultats convenables, l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament a été retirée en France en août 2014 après qu'une étude randomisée réalisée contre placebo ait retrouvé chez les patients sous dronedarone, et ce de façon significative, plus de décès toute

cause confondue, d'AVC, d'hospitalisation, et de poussée d'insuffisance cardiaque. Il est à préciser qu'il s'agissait d'une population particulière, puisque les patients présentaient une FA persistante et étaient à haut risque vasculaire (86). Cependant, les recommandations européennes autorisent son utilisation chez les patients en FA paroxystique ou persistante (2) puisqu'une autre étude randomisée contre placebo, a montré sa supériorité en termes de décès, et d'hospitalisation de cause cardiovasculaire (87).

### 2.1.10.2.2 *Le Sotalol*

Il s'agit d'un antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan et William. Il bloque le courant potassique sortant  $I_K$  (Figure 28). Ainsi, en allongeant la période réfractaire de l'ensemble des cellules myocardiques, le sotalol a un effet chronotrope et dromotrope négatif (76). Il existe aussi un allongement de l'intervalle QT. Il est à noter qu'un risque de torsade de pointe de 1% sous sotalol avait été mis en évidence dans une étude regroupant 383 patients avec un suivi moyen de 266 jours (88).

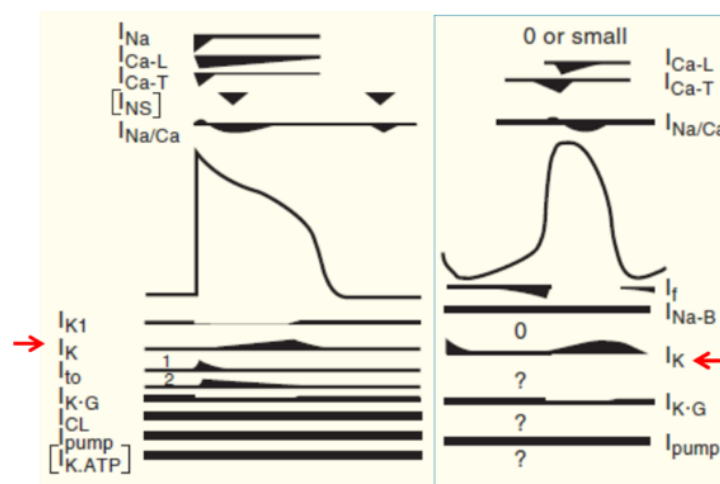


Figure 28. Canal ionique bloqué par le sotalol (flèche). Potentiel d'action d'une cellule myocardique (gauche) et d'une cellule sinusale (droite).

### 2.1.10.2.3 Efficacité des différents anti-arythmiques sur la récurrence de la fibrillation atriale

Une méta-analyse regroupant 40 études s'est intéressée à l'efficacité des différents anti-arythmiques dans la prévention d'une récurrence de FA. Il semblerait que le traitement le plus efficace soit l'amiodarone suivie de la flécaïne (Figure 29). Par contre l'amiodarone est le traitement le moins bien toléré (figure 30). Enfin, la dronedarone, la propafenone et le sotalol semble avoir un effet pro-arythmique plus marqué (Figure 31) (89).

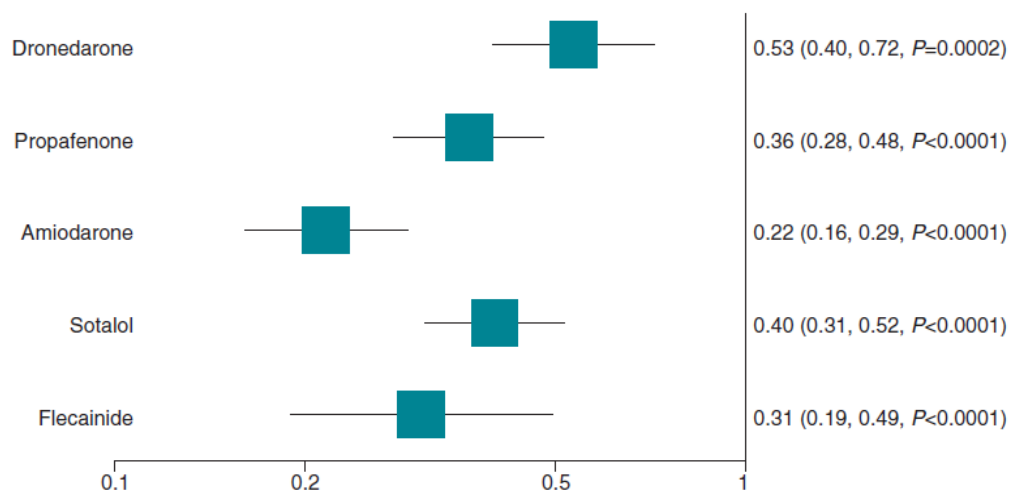


Figure 29. Efficacité des différents anti-arythmiques (Odds ratio) comparé au placebo. (89)

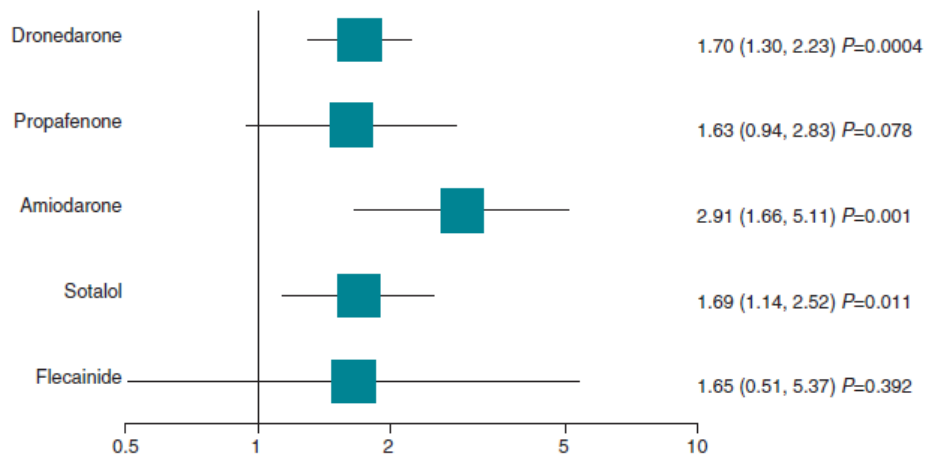


Figure 30. Arrêt du traitement anti-arythmique comparé au placebo (odds ratio) suite à la survenue d'effets indésirables. (89)

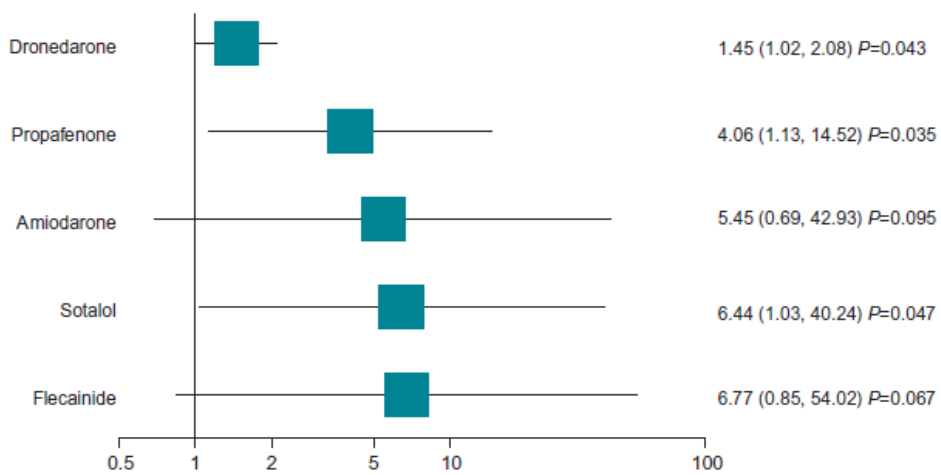


Figure 31. Événement pro-arythmique comparé au placebo (odds ratio). (89)

## 2.2 Les procédures d'ablation percutanée

Le but commun à toute procédure d'ablation est de détruire des zones électives de tissu myocardique.

Les procédures d'ablation de FA visent à supprimer les triggers de l'arythmie que sont les foyers extra-systoliques et les phénomènes de réentrée mais visent aussi à modifier le substrat. Comme précisé plus haut, au stade initial de la FA, c'est-à-dire, au stade de la FA paroxystique, les foyers extra-systoliques sont les principaux facteurs initiant l'arythmie et ceux-ci viennent majoritairement des veines pulmonaires raison pour laquelle toute procédure d'ablation de FA isole les veines pulmonaires du reste de l'oreillette gauche. Ensuite, en fonction du type de procédure, du type de FA, et des antécédents d'ablation ou non, d'autres gestes complémentaires peuvent être réalisés (figure 32) (1).

Il existe deux énergies différentes permettant la réalisation des procédures d'ablation de FA: la radiofréquence et la cryothérapie.

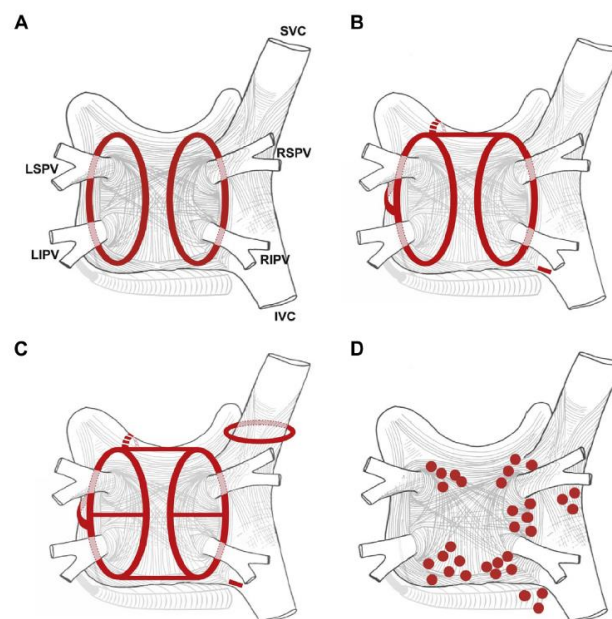


Figure 32. Schéma des différentes possibilités d'ablation par radiofréquence dans la fibrillation atriale. (1)

## 2.2.1 Indications

Les indications sont les suivantes (1):

- FA symptomatique résistante à un antiarythmique de classe I ou III
  - FA paroxystique (niveau de recommandation I, niveau de preuve A)
  - FA persistante (niveau de recommandation IIa, niveau de preuve B)
  - FA persistante longue durée (niveau de recommandation IIb, niveau de preuve C).
  
- FA symptomatique avant utilisation d'antiarythmique
  - FA paroxystique (niveau de recommandation IIa, niveau de preuve B)
  - FA persistante (niveau de recommandation IIa, niveau de preuve C)
  - FA persistante longue durée (niveau de recommandation IIb, niveau de preuve C)

L'ablation par cathéter de radiofréquence permet d'effectuer une isolation des veines pulmonaires mais aussi de créer des lésions atriales autres qui sont le plus souvent envisagées en cas de fibrillation atriale persistante (Figure 31).

La cryothérapie par ballonnet, quant à elle, ne permet que d'isoler les veines pulmonaires ce qui est systématiquement réalisé en cas de FA paroxystique.

## **2.2.2 Intérêts**

L'isolation des veines pulmonaires a montré un intérêt en termes de qualité de vie (90), raison pour laquelle cette procédure est préconisée chez les patients symptomatiques.

Néanmoins, un registre récent a montré une diminution de la mortalité et du nombre d'AVC chez les patients ayant une isolation des veines pulmonaires par voie percutanée (91). Ce bénéfice semble persister chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une FEVG < 35% via une diminution de la mortalité et du nombre d'hospitalisations (92).

Ainsi, il est possible que dans un avenir proche, les procédures d'isolation des veines pulmonaires par voie percutanée soient proposées en 1<sup>ère</sup> intention.

## **2.2.3 Les éléments communs aux deux techniques**

### **2.2.3.1 L'imagerie pré-procédure**

Avant tout geste sur les veines pulmonaires et le reste de l'oreillette gauche, il est préconisé la réalisation d'une imagerie cardiaque de type tomодensitométrie (avec injection de produit de contraste) ou IRM (avec injection de gadolinium) (1).

Les deux techniques permettent d'évaluer l'anatomie des veines pulmonaires (nombres, présence d'un tronc commun, orientation) et de l'oreillette gauche (volume) avant le geste. Par ailleurs, elles permettent d'éliminer un thrombus intra-cavitaire (auricule gauche notamment) (93). Elles permettent de réaliser une reconstruction 3D (figure 33). A défaut de reconstruction 3D, il est possible d'évaluer l'anatomie des veines pulmonaires en coupe 2D (Figure 34).



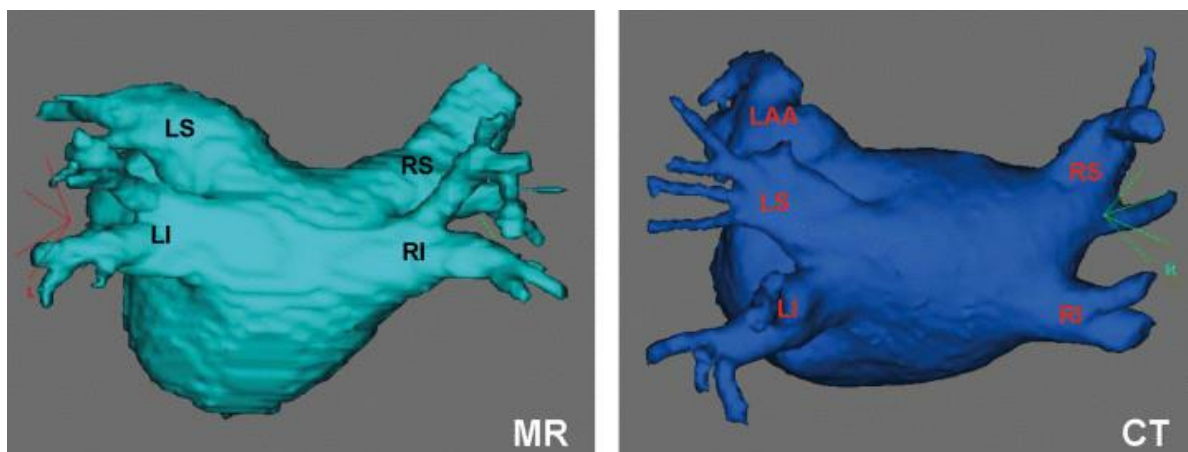


Figure 33. Anatomie de l'oreillette gauche reconstruite en 3D par IRM (gauche) et par tomодensitométrie (droite).

LAA : auricule gauche ; LI : veine pulmonaire inférieure gauche ; LS : veine pulmonaire supérieure gauche ; RI : veine pulmonaire inférieure droite ; RS : veine pulmonaire supérieure droite.

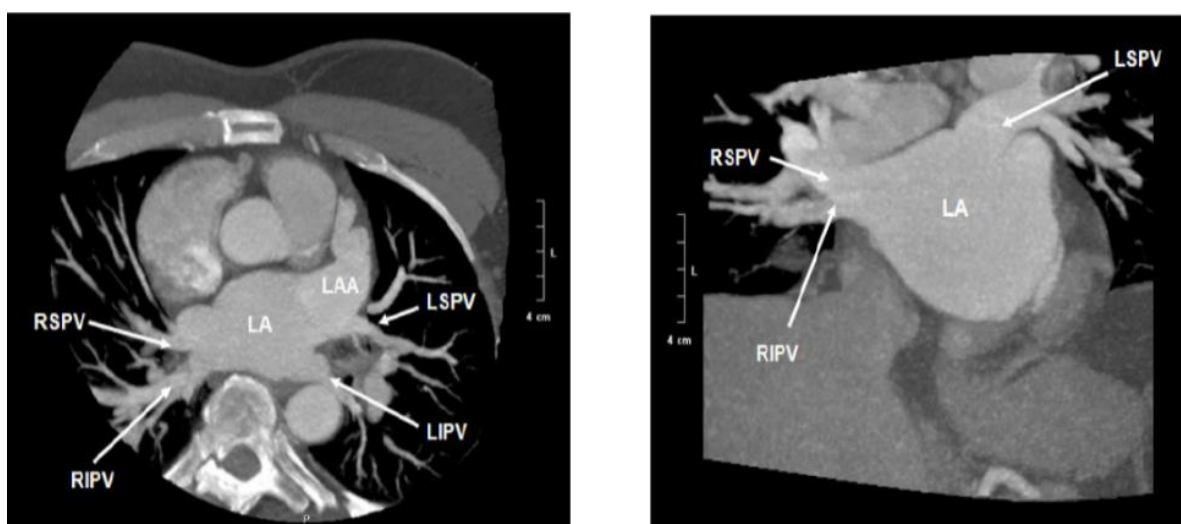


Figure 34. Anatomie de l'oreillette gauche en coupe axiale (gauche) et sagittale (droite) en tomодensitométrie.

LA : oreillette gauche ; LAA : auricule gauche ; LIPV : veine pulmonaire inférieure gauche ; LSPV : veine pulmonaire supérieure gauche ; RIPV : veine pulmonaire inférieure droite ; RSPV : veine pulmonaire supérieure gauche. (93)

La réalisation d'une imagerie pré-procédure permet par ailleurs de réduire le temps de procédure et le temps de scopie (93, 94). A noter, que ces études ont été réalisées en 2007

avec de la radiofréquence et que lors de cette période, les logiciels de reconstruction 3D per-procédure étaient moins performant qu'aujourd'hui.

Par ailleurs, des études récentes ont constaté que l'IRM permet de localiser des zones de rehaussement tardif intra-atrial correspondant à des zones de fibroses. Ces zones de fibrose ont été corrélé aux zones de réentrées dans la FA. Ces zones de réentrée étant d'autant plus nombreuses chez les patients pour lesquels la procédure d'ablation se solde par un échec et que la FA dure depuis longtemps. Ainsi, l'IRM cardiaque semble actuellement montrer au-delà d'un intérêt anatomique, un intérêt dans la localisation des zones à ablater (95).

### **2.2.3.2 La ponction trans-septale**

La 1<sup>ère</sup> ponction trans-septale a eu lieu à la fin des années 50 (96). Depuis, cette technique est utilisée en routine clinique pour les procédures percutanées nécessitant l'accès à l'oreillette gauche (Figure 35). Cet abord est préférable par rapport à un abord rétrograde aortique car la manipulation des sondes serait rendue plus complexe compte tenu d'une double courbure (crosse aortique + angle entre la chambre de chasse aortique et l'oreillette gauche) associé à un passage à travers les valves aortique et mitrale.

Afin de réaliser une ponction trans-septale, il est nécessaire de réaliser un abord veineux fémoral droit selon la technique de Seldinger. Par ailleurs, avant toute ponction trans-septale, il doit être vérifié l'absence de thrombus intra-atrial gauche notamment au niveau de l'auricule gauche en pratiquant une l'échographie transoesophagienne, ou en réalisant une imagerie en coupe, dans les 24-48h précédent l'intervention. Si un thrombus est retrouvé, la procédure est arrêtée et reportée.

Une procédure par radiofréquence nécessite deux ponctions trans-septales tandis qu'une seule est nécessaire pour une procédure par cryothérapie.

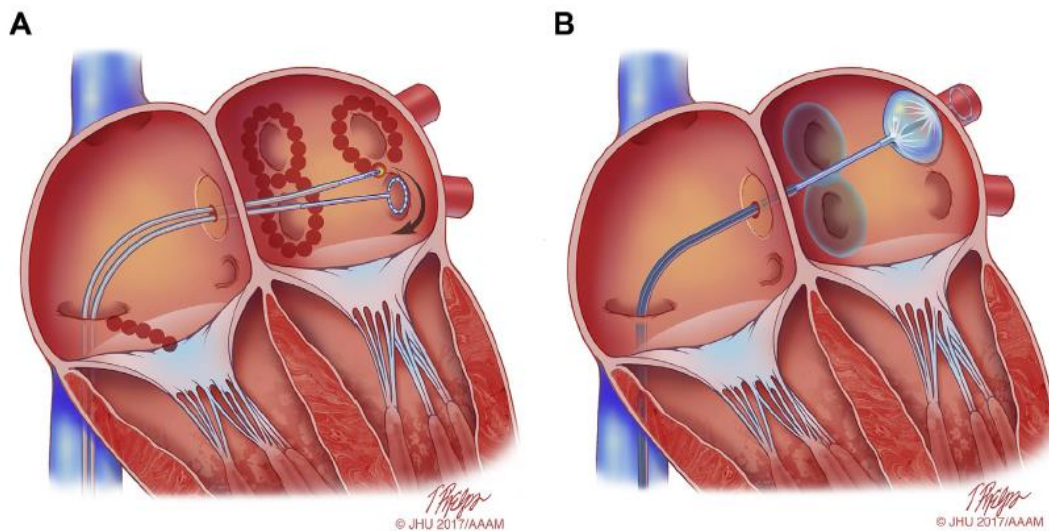


Figure 35. Schéma d'une ponction trans-septale. A : procédure par radiofréquence ; B : procédure par cryothérapie. (1)

La ponction trans-septale se fait à travers la fosse ovale située sur le septum inter-atrial. Cette ponction doit se faire idéalement à la partie antéro-inférieure de la fosse ovale, au niveau de la zone la plus fine du septum dite « le vrai septum » ne constituant finalement que 20 % de la surface inter-atriale. Au-delà de correspondre à la zone la plus fine (1 à 3 mm), cette zone appelée « le vrai septum » est la seule permettant un trajet assurant une communication directe avec l'oreillette gauche sans cheminer à l'extérieur du massif cardiaque (Figure 36) (permettant d'éviter en partie une des complications majeures qu'est la tamponnade). Il est parfois possible de passer à un travers un foramen ovale perméable présent chez environ 25% de la population générale (97). La ponction trans-septale est réalisée sous contrôle scopique et éventuellement échographique transoesophagien (Figure 37).

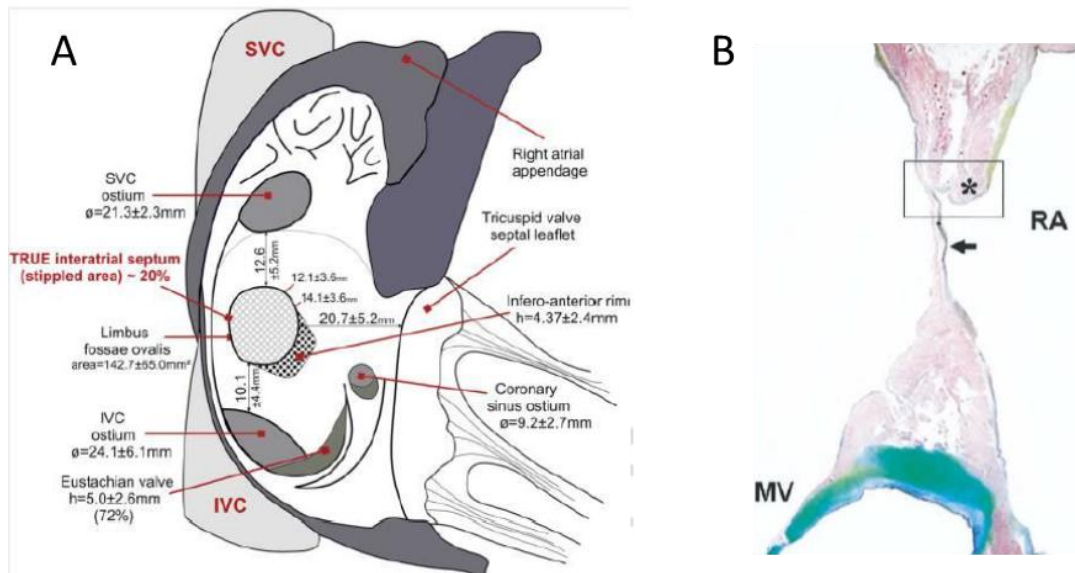


Figure 36. Septum inter-atrial. A : représentation schématique ; B: coupe histologique. (97)  
 IVC : veine cave inférieure ; MV : valve mitrale ; RA : oreillette droite ; SVC : veine cave supérieure.

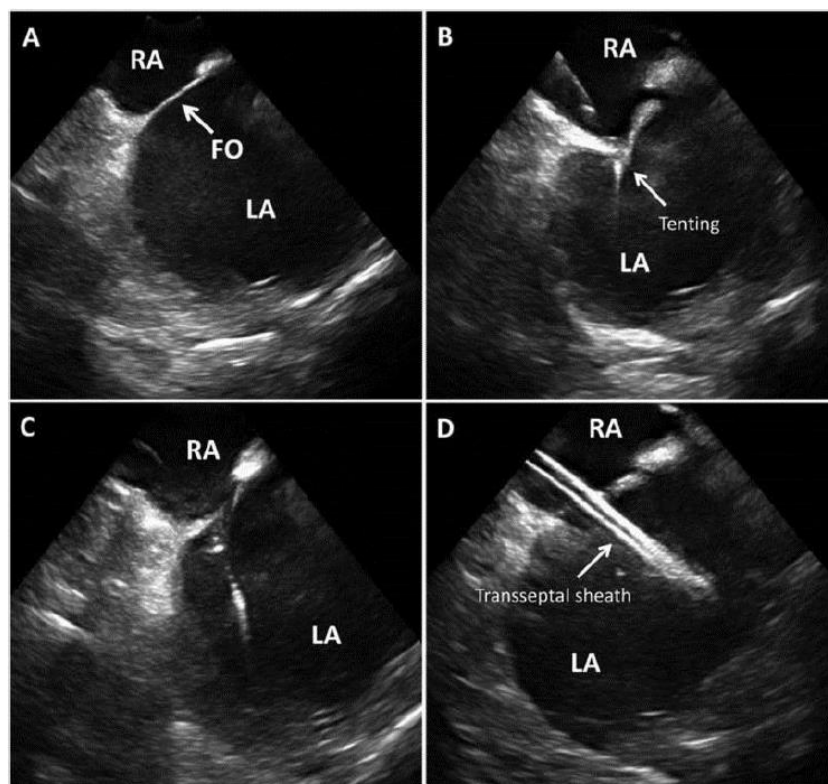


Figure 37. Exemple de ponction trans-septale sous contrôle échographique trans-oesophagien. A : visualisation du vrai septum ; B : « Tenting » du septum suite à la mise en appui de l'aiguille de Brockenbrough ; C : passage de l'aiguille dans l'oreillette gauche en post-ponction immédiat ; D : mise en place de la gaine à travers la ponction trans-septale. (97)

FO : foramen ovale ; LA : oreillette gauche ; RA : oreillette droite.

Les complications de ce type d'abord sont les complications au point de ponction (hématome, fistule artério-veineuse, hémorragie), et les complications en lien avec la ponction trans-septale : tamponnade (1%), ponction trans-aortique (0,05%), perforation de l'oreillette gauche et de l'oreillette droite, formation de thrombus, et présence d'un défaut septal persistant iatrogène à distance de la procédure. Le défaut septal persistant dépend de la taille de la gaine utilisée. La taille de la gaine est de 8 French pour les ablations par radiofréquence contre 15 French pour les procédures par cryothérapie. Dans une étude, la présence d'un défaut septal inter-atrial était retrouvée dans 38% des cas à 6 mois suite à une procédure par cryothérapie (diamètre moyen de 5,5 mm) et dans 21% des cas suite à une procédure par radiofréquence (diamètre moyen de 1,3 mm). Néanmoins, les défauts ont tendance à se refermer progressivement au cours du suivi (97).

Le matériel utilisé pour la ponction est une gaine dans laquelle est glissée l'aiguille de Brockenbrough surmontée d'un dilateur. L'aiguille permet la ponction. Le dilateur permet d'élargir l'orifice (Figure 38). La gaine est par la suite laissée en place dans l'oreillette gauche permettant d'y glisser les cathéters pour réaliser la procédure d'ablation. En fin de procédure, la gaine est retirée laissant un défaut septal détaillé plus haut.

Un bolus d'héparine non-fractionnée est réalisée juste avant ou juste après la ponction selon les équipes, afin d'éviter la formation de thrombus sur le matériel intra-atrial gauche.

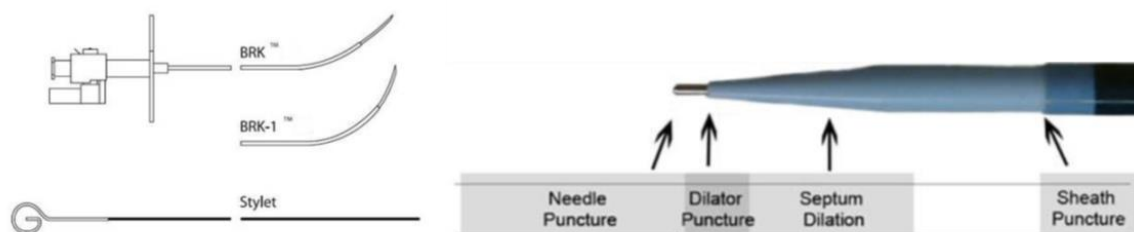


Figure 38. Matériel de ponction trans-septale. L'aiguille (à gauche), l'aiguille surmontée du dilateur et de la gaine (à droite). (97)

### 2.2.3.3 La gestion des traitements anti-coagulants

Il est maintenant admis de ne pas interrompre les anticoagulants en ce qui concerne les AVK, le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban. De nombreuses études observationnelles et quelques études randomisées ont été réalisées prouvant qu'il y avait moins de risque hémorragique et embolique en utilisant cette stratégie (1, 98-102). Niveau de recommandation I, niveau de preuve A pour les AVK et le dabigatran, niveau de recommandation I et niveau de preuve B pour le rivaroxaban. Concernant l'apixaban, le niveau de recommandation n'est que 2A, car lors de la rédaction de ces guidelines datant de 2017, le niveau de preuve était moins élevé ; néanmoins, à l'heure actuelle, une étude randomisée dénommée AXAFA, incluant 676 patients, a été réalisée et complétée. Ses résultats, actuellement en attente de publication, ont été dévoilés par communication orale et démontre que l'utilisation ininterrompue en péri-procédure de l'apixaban est non-inférieure aux AVK (103).

A distance de la procédure, le traitement anticoagulant est maintenu pour au moins 2 mois (1). En fonction du score de Chads-2-Vasc, s'il est égal à 0 ou à 1, le traitement anticoagulant peut être arrêté. Dans le cas inverse, il est préconisé de le maintenir au long cours. Néanmoins,

il n'y a, à l'heure actuelle, aucune étude fiable (sous-entendue, randomisée, avec peu de biais) ayant permis de répondre à cette question (1).

## **2.2.4 La radiofréquence**

### **2.2.4.1 Le principe de la radiofréquence (104)**

Le but de la radiofréquence est de délivrer de l'énergie sous forme de chaleur via un courant électrique alternatif à haute fréquence (300 à 1000 kHz) par l'intermédiaire d'une sonde endocavitaire. Il en résulte une lésion fibrosante post-nécrotique des tissus biologiques adjacents (et donc myocardique) (Figure 39). C'est la friction des ions mobilisés par le courant électrique qui permet de produire de la chaleur (dite chaleur résistive). Lorsque la sonde utilisée est une sonde d'ablation unipolaire (correspondant à la grande majorité des cas), le courant électrique est délivré entre l'extrémité distale de la sonde et une plaque collée sur la peau du patient dans son dos. L'électrode correspond à une surface minimale (l'extrémité faisant entre 4 et 10 mm de diamètre soit une surface d'environ 1 cm<sup>2</sup>) comparé à la plaque collée contre le patient mesurant entre 100 et 250 cm<sup>2</sup>. Il en résulte ainsi une densité d'énergie beaucoup plus importante au contact de la sonde comparé à la plaque cutanée. Cette densité d'énergie élevée permet la création de lésions au niveau des tissus adjacents à la sonde endocavitaire.

L'efficacité de l'application de la radiofréquence dépend : de la surface de la sonde, de la force d'application, de la durée d'application, de l'histologie locale, et de la température atteinte. Il est reconnu qu'il faut atteindre une température entre 50 et 70°C durant 50 à 60 secondes afin d'obtenir une nécrose cellulaire à l'origine d'une lésion définitive. Une

température au-delà de 95-100°C est à risque de dislocation tissulaire et de formation de caillot.

Les paramètres évalués lors de la délivrance de la radiofréquence sont : la puissance, la température de la sonde, et l'impédance.

La puissance est sélectionnée par l'opérateur et sa programmation varie en fonction de sa localisation d'application. Le générateur adapte l'intensité du courant afin de délivrer la puissance maximale sans échauffement du cathéter au-delà d'une température fixée préalablement.

La température de la sonde renseigne, en fonction de la puissance délivrée, sur la qualité du contact entre l'électrode et le tissu cardiaque. Une élévation de la température rapide pour une puissance délivrée faible traduisant un bon contact.

L'impédance permet d'évaluer le bon contact entre la sonde et le tissu myocardique (faible si absence de contact). L'impédance a tendance à diminuer au fur et à mesure de la formation de la lésion. Si un caillot se forme au bout de la sonde, l'impédance augmente.

Enfin, la radiofréquence peut être appliquée par des cathéters irrigués ou non irrigués. L'irrigation du cathéter se fait par une solution saline héparinée et permet de refroidir l'extrémité du cathéter. Les cathéters irrigués sont plus onéreux mais permettent de limiter la formation de caillot et permettent d'augmenter la puissance pour une température moindre. A noter que pour tout geste localisé à gauche, une sonde irriguée est nécessaire.



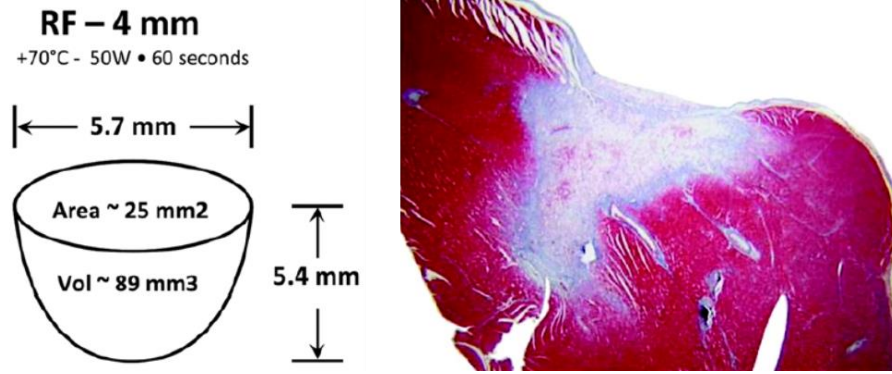


Figure 39. Lésion par radiofréquence. Représentation schématique lors de l'utilisation d'une sonde de 4mm de diamètre (à gauche), et coupe histologique en post-application (à droite). (104)

#### 2.2.4.2 Historique de l'ablation de fibrillation atriale

Cette technique a débuté au début des années 90 suite au succès de l'ablation de la fibrillation atriale selon la technique Maze consistant à faire des lésions linéaires par bistouri dans l'oreillette gauche lors d'une chirurgie cardiaque par thoracotomie (105). L'idée initiale était de reproduire ces lésions dans l'oreillette gauche par radiofréquence avec l'aide de la scopie. Devant une procédure difficile, avec de nombreuses complications et un temps de scopie très important, le développement de ce type de procédure n'a pas été poursuivi (1). Ce n'est qu'en 1998 lorsque Haïssaguerre et al. (47) ont montré une efficacité de l'ablation par radiofréquence des foyers extra-systoliques pulmonaires que l'ablation par radiofréquence de la fibrillation atriale est revenue au 1<sup>er</sup> plan. Rapidement d'autres équipes ont reproduit ces résultats en ciblant l'isolation une à une des veines pulmonaires tout en restant dans la partie proximale mais post-ostiale des veines pulmonaires (106). Néanmoins, devant la présence non négligeable de sténoses veineuses pulmonaires post-application (environ 3%), l'application de

la radiofréquence a été décalé à l'extérieur de l'ostium des veines pulmonaires sur la partie atriale permettant de faire chuter considérablement ce type de complication (107).

Actuellement, l'isolation des veines pulmonaires par radiofréquence se fait deux-à-deux en regroupant à l'intérieur de la même ligne les veines ipsilatérales (Figure 31). En effet, une étude randomisée avait retrouvé une efficacité supérieure comparé à l'isolation une à une des veines (67% contre 49% d'absence de récurrence pour un suivi moyen de 15 mois) (108).

### **2.2.4.3 Matériel actuel**

Il est nécessaire de réaliser 2 ponctions trans-septales permettant d'amener dans l'oreillette gauche une sonde d'ablation par radiofréquence unipolaire irriguée et une sonde d'exploration (lasso constitué de 20 pôles). Chaque sonde passe à travers une gaine de 8 French de diamètre.

Par ailleurs, il est positionné dans le sinus coronaire une sonde d'exploration décapolaire.

Une fois les sondes mise en place, l'oreillette gauche est reconstruite en 3 dimensions par un système de cartographie. Plusieurs marques développent leur système de cartographie. Celui utilisé à Rouen est le système Carto<sup>®</sup> développé par le laboratoire BioSense<sup>®</sup>.

La radiofréquence est appliquée point par point (Figure 40). Pour chaque point, un score dit « ablation index » est attribué permettant d'estimer l'efficacité du tir, il s'agit des systèmes « contact force » (ils couplent le temps d'application, la force d'application et la puissance délivrée). Cela permet une quantification objective et donc une application plus efficace.

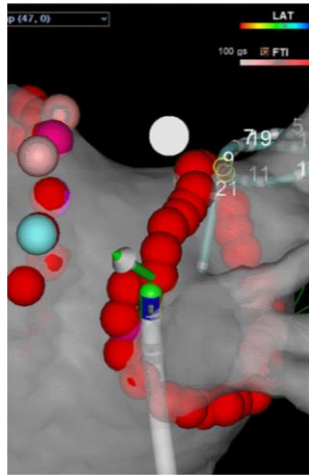


Figure 40. Représentation d'une reconstruction 3D avec les points d'application de la radiofréquence du système Carto®.

Référence: Koichi I. CartoMerge using SoundStar Catheter and Time Force Integral-Based Ablation for Atrial Fibrillation. International journal of arrhythmia. 2017;18:27-32.

#### 2.2.4.4 L'isolation des veines pulmonaires

Cela consiste en l'encercllement deux à deux des veines pulmonaires par radiofréquence (Figure 32). Le but étant d'obtenir leur isolation électrique du reste de l'oreillette c'est-à-dire de constater une disparition du potentiel veineux pulmonaires (Figure 41) témoignant d'un bloc d'entrée. Obtenir un bloc de sortie, c'est-à-dire, stimuler la veine pulmonaire en cherchant à capturer l'oreillette est une autre possibilité, mais seulement considérée comme complémentaire de la précédente pour mettre en évidence l'isolation de la veine pulmonaire.

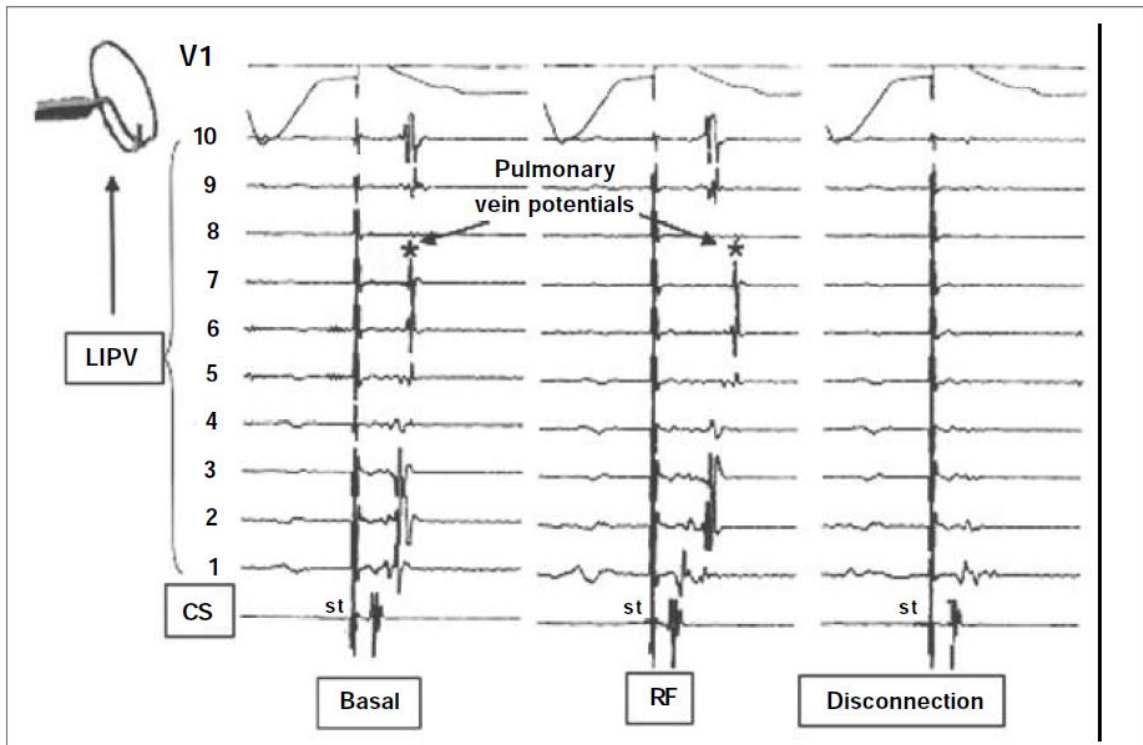


Figure 41. Exemple d'une déconnection veineuse pulmonaire lors d'une procédure par radiofréquence. Après plusieurs applications de radiofréquence, on peut constater un allongement du temps de conduction (espace stimulus – potentiel veineux pulmonaire plus long).

CS : sinus coronaire ; LIPV: veine pulmonaire inférieure gauche ; RF : radiofréquence.

Référence: Scanavacca M, Sartini R, Tondato F, d'Avila A, Hachul D, Darrieux F, et al. Pulmonary veins isolation to treat patients with refractory paroxysmal atrial fibrillation: clinical results after a single procedure. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(2):160-4, 55-9

Cette étape est réalisée dans toute procédure d'ablation de FA. Néanmoins, à l'heure actuelle, lorsqu'il est réalisé une ablation par radiofréquence, d'autres gestes complémentaires sont généralement associés puisque comme détaillé par la suite la cryothérapie offre une possibilité plus simple et plus rapide pour isoler les veines pulmonaires.

Cependant, la 1<sup>ère</sup> technique disponible était la radiofréquence. Une des premières études qui évaluait l'isolation seule des veines pulmonaires comparée à l'utilisation d'antiarythmique seul dans la FA paroxystique retrouvaient moins de récurrence de FA à 1 an, moins d'hospitalisation et une amélioration de la qualité de vie (109). Dans une méta-analyse regroupant 4 essais randomisés incluant des patients avec FA paroxystiques ou FA persistante,

le taux de patients sans récurrence de FA à 1 an était de 75,7 % dans le groupe isolation des veines pulmonaires, contre 18,8 % dans le groupe traitement antiarythmique ( $p < 0,001$ ) (110). Ceci soulignait de façon évidente l'efficacité de la stratégie interventionnelle par rapport à la stratégie pharmacologique.

Malgré tout, certains patients présentent une récurrence de la FA malgré une première procédure d'isolation des veines pulmonaires ce qui peut motiver la réalisation d'une deuxième procédure. Lors de cette deuxième procédure, une étude constatait la reconnexion d'au moins une veine pulmonaire chez plus de 90% des patients concernant majoritairement les veines pulmonaires droites (111). Afin de limiter ce nombre de reconnexion, certains préconisent un temps d'observation après isolation d'au moins 30 minutes afin de mettre en évidence une reconnexion aiguë et d'isoler à nouveau la veine concernée (1). Il est aussi possible de faire une injection d'adénosine dans la veine pulmonaire permettant de réveiller une conduction dormante mais les résultats sont contradictoires avec notamment une étude randomisée regroupant 2113 patients ne retrouvant pas de bénéfice à réaliser une telle injection (112). Le mécanisme physiopathologique de mise en évidence d'une conduction dormante par l'injection d'adénosine serait une activation du courant potassique sortant à l'origine d'un raccourcissement du potentiel d'action via le récepteur A1 et donc un raccourcissement de la période réfractaire, facilitant la conduction (113).

#### **2.2.4.5 Autres gestes d'ablation**

Malgré la réalisation d'une deuxième procédure d'isolation des veines pulmonaires, certains patients voient encore une récurrence de FA témoignant du fait que l'isolation seule des

veines pulmonaires n'est pas suffisante. Plus fréquemment, il s'agit de patient présentant une FA persistante chez lesquels les phénomènes de réentrées dans l'oreillette gauche sont plus marqués.

C'est la raison pour laquelle, d'autres gestes ont été réalisés afin d'agir sur le substrat en plus des triggers de l'arythmie : création de ligne dans l'oreillette gauche, ablation des potentiels fragmentés.

Néanmoins, s'il y avait beaucoup d'engouement initialement sur ce type de geste avec des études positives, deux études randomisées récentes ont montré qu'il ne semblait pas y avoir de bénéfice à les réaliser dans la FA persistante (114, 115).

#### 2.2.4.5.1 *Création de lignes (1)*

Il s'agit de la réalisation de ligne par radiofréquence dans l'oreillette gauche rejoignant l'encerclement des veines pulmonaires. Il existe deux lignes habituelles que sont : une ligne entre l'anneau mitral et la veine pulmonaire inférieure gauche réalisant une ablation dite de l'isthme mitral, et une ligne du toit de l'oreillette gauche reliant les deux veines pulmonaires supérieures (Figure 31).

Le principe de ces lignes est de créer des blocs de conduction et donc d'empêcher la survenue de macro-réentrées au niveau de l'oreillette gauche. Macro-réentrées pouvant engendrer des arythmies atriales de type flutter atypique et/ou pérenniser la FA. Ces lignes doivent être complète et ne pas contenir de gap de conduction car, si tel est le cas, l'effet recherché risque d'être totalement inverse et de fournir au contraire un substrat favorisant les réentrées.

Actuellement, les résultats sont contradictoires sur le bénéfice potentiel de la réalisation de telles lignes. Le niveau de recommandation dans la FA persistante est de grade IIb, et niveau de preuve de grade C.

#### 2.2.4.5.2 *Les complexes fragmentés (1)*

Les complexes fragmentés représentent des zones de conduction lente faisant le lit des micro-réentrées participant au phénomène de pérennisation de la FA. Les complexes fragmentés correspondent à des électrogrammes composés de multiples potentiels de bas voltage.

Le critère de succès d'utilisation de cette technique est le retour en rythme sinusal au cours de l'ablation ou la non inductibilité de la FA. Néanmoins, ce critère est rarement rencontré. Parfois, cela permet d'organiser l'arythmie en une macro-réentrée permettant le retour en rythme sinusal après réalisation d'une ligne.

Bien qu'ils puissent se situer n'importe où, leurs localisations préférentielles sont le mur postérieur de l'oreillette gauche, le ligament de Marshall et l'abouchement des veines caves.

Cependant, la réalisation de lésion ponctuelles crée des blocs de conduction ponctiforme et peuvent favoriser les micro-réentrée et participer ainsi à la pérennisation de la FA.

Actuellement, les résultats sont contradictoires sur le bénéfice potentiel de ce type de geste. Le niveau de recommandation dans la FA persistante est de grade IIb, et le niveau de preuve de grade C.

#### 2.2.4.5.3 *L'ablation des ganglions du système nerveux autonome (1)*

Une étude randomisée a retrouvé un bénéfice à réaliser, en plus de l'isolation des veines pulmonaires, l'ablation des ganglions du système nerveux autonome adjacents à l'oreillette gauche comparé à l'isolation seule des veines pulmonaires (respectivement 74% contre 56%,  $p = 0,001$ ). Cette étude incluait des FA paroxystiques (116).

Il existe 4 ganglions adjacents au mur postérieur de l'oreillette gauche proche des veines pulmonaires (Figure 3) : latéro-supérieur gauche, antéro-supérieur droit, inféro-postérieur gauche, et inféro-postérieur droit. On peut y ajouter une 5<sup>ème</sup> structure qu'est le ligament de Marshall puisqu'il possède des fibres sympathiques et parasympathiques.

Leur localisation se fait par une stimulation endocavitaire haute fréquence avec un cycle de 50ms pour une tension de sortie de 12-15V. Si la stimulation a lieu en regard du ganglion, une réponse parasympathique va survenir (bloc auriculo-ventriculaire transitoire ou ralentissement de la fréquence cardiaque avec une majoration de plus de 50% de l'intervalle R-R). Une réponse parasympathique est observée car le ganglion possède une majorité de fibres parasympathiques. Une fois la localisation identifiée, un tir de radiofréquence est réalisé à l'endroit même de la stimulation haute fréquence. Si celui-ci est efficace, il n'est plus observé de réponse parasympathique lors d'une nouvelle stimulation haute fréquence.



#### 2.2.4.5.4 Gestes en cours d'évaluation (1)

D'autres gestes ont été réalisés avec des résultats encourageants :

- L'ablation de foyers extra-systoliques en dehors des veines pulmonaires dont la détection peut être sensibilisée par de l'isoprotérénol
- L'isolation de l'auricule gauche
- L'isolation des zones de fibrose détectée à l'IRM
- L'ablation des rotors

#### 2.2.4.6 Complications

Dans une méta-analyse regroupant 4332 patients ayant eu une ablation de fibrillation atriale par radiofréquence, le taux de complications était de 8,06%. Sur l'ensemble des patients, il était retrouvé : 2,4% de saignements significatifs, 2,2% de complications vasculaires, 2,1 % d'épanchement péricardique, 0,3% d'AVC, 0,1 % de paralysie phrénique, et aucun décès relatif à la procédure (117). Dans cette même méta-analyse, le taux de tamponnade parmi les épanchements péricardiques n'était pas renseigné. Cependant, dans une autre méta-analyse, il était retrouvé 1,4% de tamponnade (118).

### 2.2.5 La cryothérapie

#### 2.2.5.1 Principes de fonctionnement (119)

La cryothérapie consiste à réaliser une destruction tissulaire par le froid. Dans le cadre de la fibrillation atriale, elle est appliquée par l'intermédiaire d'un ballon contenant de l'azote liquide qui se gonfle dans l'ostium de la veine pulmonaire de façon à obstruer complètement la lumière. De cette façon, le ballon s'applique contre le pourtour de l'ostium de la veine pulmonaire permettant de créer une lésion circconférentielle contenant en son centre la veine pulmonaire qui sera alors isolée du reste de l'oreillette gauche (Figure 42).

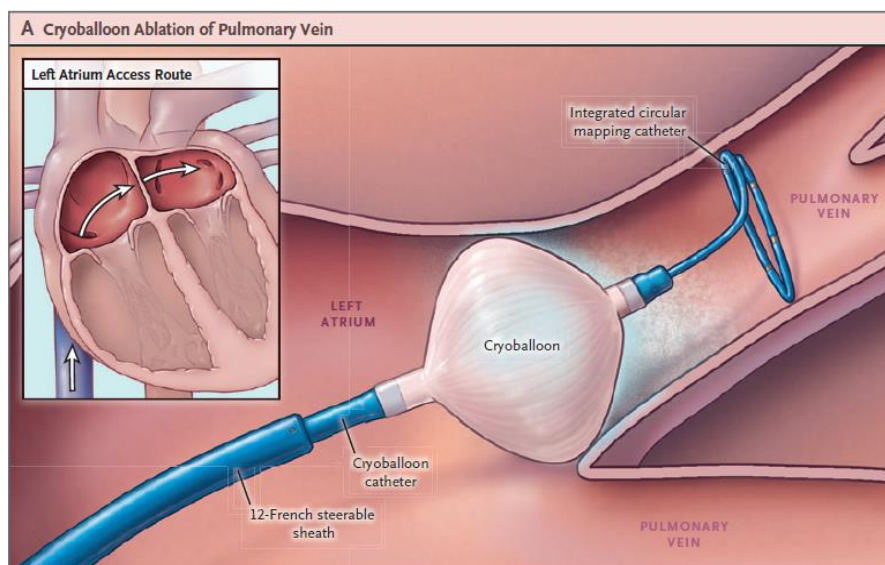


Figure 42. Schéma représentant une isolation de veine pulmonaire par cryothérapie. (136)

La température maximale pouvant être atteinte au niveau du ballon est de  $-80^{\circ}\text{C}$ .

L'application de cryothérapie contre la paroi endocardique est responsable d'une destruction cellulaire qui sera progressivement remplacée par de la fibrose. Le mécanisme de destruction suit 3 étapes : refroidissement, réchauffement (avec processus hémorragiques, inflammatoires et ischémiques concomitants), puis remplacement cicatriciel fibrotique (Figure 43).

Lors de la phase initiale de refroidissement, l'hypothermie engendrée entraîne une baisse du métabolisme cellulaire associé à une baisse du pH devenant plus acide. Au-delà de  $-15^{\circ}\text{C}$ , on constate la formation de cristaux exclusivement extra-cellulaires. Lorsque la température descend en dessous de  $-40^{\circ}\text{C}$  survient la formation de cristaux intra-cellulaires à l'origine d'une destruction cellulaire qui préserve cependant la membrane cellulaire. A ce niveau de température, survient en parallèle, de nombreuses réactions biochimiques aboutissant à la destruction de nombreux composants cellulaires avec en premier lieu la mitochondrie.

Lors de la phase de réchauffement, la décongélation provoque l'apparition de force de cisaillement à l'origine d'un délabrement cellulaire. S'y associe un phénomène d'ischémie/reperfusion entraînant des lésions hémorragiques et inflammatoires avec œdème interstitiel. L'ensemble de ces phénomènes aboutissent à la nécrose cellulaire qui va être progressivement remplacée par de la fibrose au bout de 2 à 4 semaines.

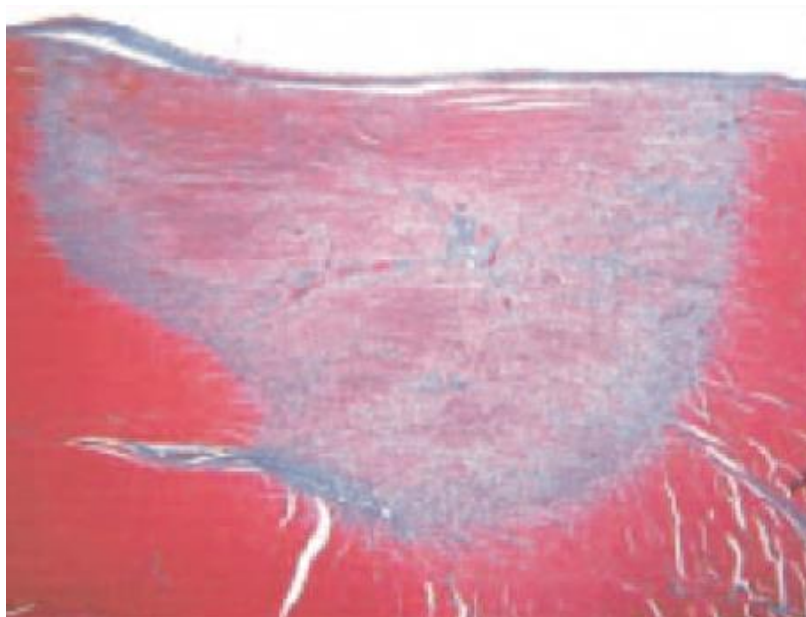


Figure 43. Coupe histologique d'une lésion réalisée par cryothérapie. (119)

### **2.2.5.2 Avantages par rapport à la radiofréquence (104, 119)**

De façon générale, la cryothérapie présente divers avantages par rapport à la radiofréquence

- Une meilleure stabilité. La surface congelée du cathéter ou du ballon adhère à la paroi contrairement à la radiofréquence. Cela fournit donc une plus grande stabilité lors du geste.
- Une réversibilité des lésions en début d'application. Cela fonctionne lorsque les températures en bout de cathéter sont comprises entre  $-10^{\circ}\text{C}$  et  $-25^{\circ}\text{C}$  durant une durée d'application limitée (30 secondes). Cela peut être extrêmement utile notamment lors d'ablation à proximité de structures qu'il serait dramatique de léser pour le patient (par exemple l'ablation d'une voie lente qui se trouve à proximité du nœud auriculo-ventriculaire dans le cadre d'une tachycardie par réentrée intra-nodal). Cet avantage est utile dans le cadre de l'ablation de fibrillation atriale notamment en cas d'atteinte du nerf phrénique durant l'isolation des veines pulmonaires droites. A noter, qu'au-delà de  $-50^{\circ}\text{C}$ , les lésions sont définitives.
- Moins de formation de micro-thombus en regard de la lésion car moins de lésion endothéliale. Ceci peut avoir une implication importante en pratique courante limitant le risque d'accident thrombo-embolique notamment lors de la réalisation de procédures situées au niveau des cavités gauches.
- Moins de risque théorique de sténose veineuse pulmonaire car moins de lésions endothéliales.

- Moins de risque de dilacération tissulaire donc moins de risque de perforation. Ceci s'explique par une préservation de la composition en collagène de la matrice extracellulaire.
- Une démarcation nette de la limite tissu sain/tissu fibrotique contrairement à la radiofréquence. Une démarcation floue pouvant être responsable d'arythmie par micro-réentrée. Cette démarcation nette a été corrélée aux électrogrammes endocavitaires : faible amplitude en regard des lésions, amplitude normale sur le tissu sain adjacent.

Dans le cadre de la FA, au-delà des caractéristiques pré-décrites, l'isolation d'une veine pulmonaire peut être réalisée en l'espace de 180 à 240s faisant une lésion circonférentielle homogène sur l'ensemble du pourtour de la veine en une seule application. Ceci est bien plus rapide que la radiofréquence qui nécessite une application point par point souvent hétérogène. La capacité à créer une lésion circonférentielle homogène rapide constitue un avantage indéniable.

Enfin, des études expérimentales ont constaté que le refroidissement des tissus provoque un allongement de la période réfractaire engendrant un allongement des temps de conduction pouvant être à l'origine de bloc de conduction transitoire. Ceci a deux implications en pratique clinique : la possibilité de faire du cryomapping pour certains types d'ablation (voie accessoire et voie lente) et la nécessité de poursuivre l'application durant une durée prédéfinie (par exemple 240 secondes dans la FA même si la disparition du potentiel veineux a été constaté après quelques secondes d'application).

Néanmoins, pour la réalisation d'autres gestes que l'isolation des veines pulmonaires donc en dehors de la FA, la création d'une lésion efficace peut parfois être plus compliquée et prendre plus de temps qu'en radiofréquence notamment lors des procédures nécessitant une application en un point précis (voie lente, voie accessoire).

### **2.2.5.3 Matériel dans la FA**

#### *2.2.5.3.1 La console*

Elle permet de délivrer l'azote liquide via une bouteille pré-remplie. La délivrance de l'azote liquide se fait selon une commande manuelle effectuée par une personne de l'équipe paramédicale lorsque l'opérateur souhaite commencer l'application. Elle possède un écran permettant d'afficher la température du ballon et la durée d'application.

#### *2.2.5.3.2 Le ballon*

Le ballon de cryothérapie de 1<sup>ère</sup> génération Arctic Front™ a été commercialisé en 2006 par Medtronic®. Il est constitué d'un ballon interne à l'intérieur duquel va être délivré de l'azote liquide, d'un ballon externe au contact du tissu servant de ballon de sécurité si le premier venait à se rompre, d'une gaine centrale à l'intérieur de laquelle se glisse le lasso et par laquelle peut se faire l'injection d'iode, d'un système de mesure de température du ballon (thermocouple), et du tube d'injection et de récupération de l'azote liquide. Il est par ailleurs possible d'incliner le ballon selon un angle allant jusqu'à 45° (Figure 44). Il existe deux tailles de ballon : 23 et 28 mm. Le ballon de 28 mm est le plus fréquemment utilisé.

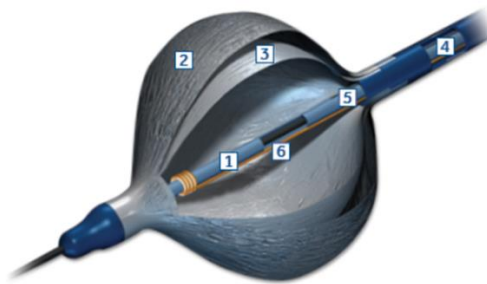


Figure 44. Exemple d'un ballon de cryothérapie. Tiré du site internet de Medtronic®.

Néanmoins, pour ce ballon de 1<sup>ère</sup> génération, le système de refroidissement n'était pas optimal avec une inhomogénéité en termes de température qui avait de surcroît tendance à être plus faible au niveau de la partie hémisphérique distale. Ainsi, les lignes d'ablation réalisées pouvaient ne pas être complètes en partie à cause de cette caractéristique et nécessitait parfois plusieurs applications alors que le contact était optimal. Cet inconvénient était d'autant plus marqué lorsque l'anatomie et l'angulation de la veine étaient atypiques.

C'est la raison pour laquelle a été développé le ballon de 2<sup>ème</sup> génération Arctic Front Advance™ par Medtronic®, dont la commercialisation s'est faite en 2012. Celui-ci présente plus de ports pour l'injection d'azote liquide passant de 4 à 8 ce qui permet donc un refroidissement plus rapide. Par ailleurs, les ports sont situés 4,5 mm plus en distalité par rapport à la 1<sup>ère</sup> génération assurant une température plus homogène et plus basse qu'auparavant dans l'hémisphère distal du ballon (Figure 45).

Devant des lésions plus efficaces grâce au ballon de 2<sup>ème</sup> génération, le temps d'application par veine recommandé par le constructeur lors d'une application considérée comme efficace est passé de 300 à 240 secondes.

L'abord vasculaire veineux qui se fait en fémoral droit nécessite un cathéter de 15 French.

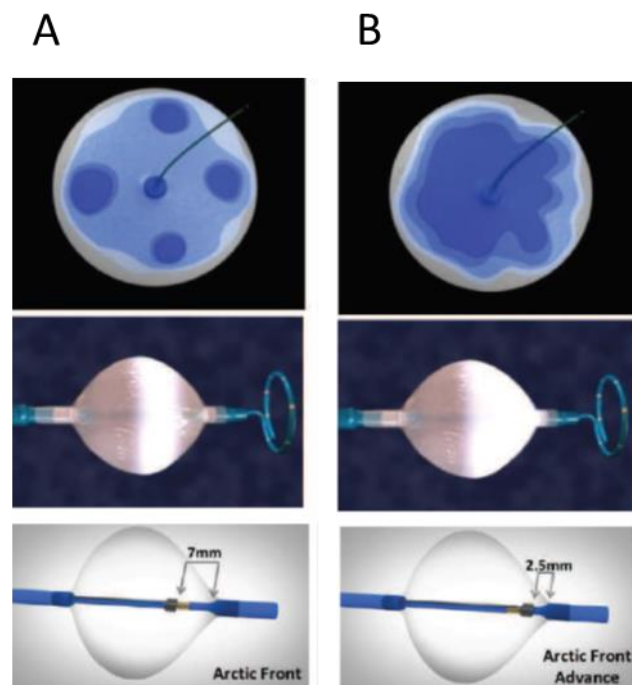


Figure 45. A : Ballon de 1<sup>ère</sup> génération ; B : Ballon de 2<sup>ème</sup> génération. Image tirée du site internet de Medtronic.

Une étude rétrospective multicentrique regroupant 1100 patients a comparé le ballon de 1<sup>ère</sup> génération avec celui de 2<sup>ème</sup> génération (120). Il était constaté de manière significative avec le ballon de 2<sup>ème</sup> génération, un temps de procédure plus faible, un temps atrial gauche plus faible, un temps d'application par veine plus faible, un nombre d'applications plus faible, un temps de scopie et donc une dose de scopie plus faible. Le taux d'isolation efficace de veine pulmonaire en fin de procédure était identique aux alentours de 98% (Figure 46).



L'efficacité à long terme semble meilleur avec le ballon de 2<sup>ème</sup> génération (Tableau 1). Une méta-analyse retrouve cette supériorité (OR = OR=0.34 [95 % CI 0.26, 0.45], P<0.001) (121).

	CBG1	CBG2	P value	OR (95% CI)
Acute PVI				
All PVs (%)	97.8	97.6	0.77	–
LSPV (%)	99.1	97.7	0.21	0.38 (0.08–1.85)
LIPV (%)	96.0	97.0	0.52	1.36 (0.53–3.49)
RIPV (%)	96.9	97.4	0.75	1.19 (0.42–3.32)
RSPV (%)	98.7	99.3	0.43	2.04 (0.34–12.29)
Procedure time (min)	149.0 (120.0–180.0)	130.0 (101.0–160.0)	<0.0001	–
LA time (min)	110.0 (85.0–139.0)	95.0 (75.0–120.0)	<0.0001	–
Duration of all applications (min)	48.3 (40.0–60.0)	35.4 (32.0–43.5)	<0.0001	–
Fluoroscopy time (min)	25.0 (18.0–36.0)	22.0 (17.0–31.0)	<0.01	–
Dose–area product, cGy cm <sup>2a</sup>	4461.0 (2316.0–7941.0)	3148.5 (1710.0–5152.0)	<0.0001	–
Number of applications per patient	9.8 ± 2.4	9.1 ± 2.4	<0.05	–
Focal touch-ups (%)	3.3	3.3	0.97	–

Figure 46. Comparaison per-procédure des ballons de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. (120)

LA time : temps atrial gauche ; LIPV : veine pulmonaire inférieure gauche ; LSPV : veine pulmonaire supérieure gauche ; RIPV : veine pulmonaire inférieure droite ; RSPV : veine pulmonaire supérieure droite ; PVs : veines pulmonaires.

Tableau 1. Efficacité du ballon de 1<sup>ère</sup> génération comparé au ballon de 2<sup>ème</sup> génération.

Etude	Année	Type de FA	Type d'étude	Nombre de patients CB1/CB2	Critère de jugement principal	Résultats groupe CB1	Résultats groupe CB2	p
<b>Greiss et al. (122)</b>	2015	Px	Observationnelle, Score de propension	188 /188	Absence récurrence FA, TA, F Sans AAR à 12 mois	64%	90%	0,001
<b>Aryana et al. (123)</b>	2014	78% Px 22% Ps	Observationnelle, Rétrospective	140/200	Absence récurrence FA, TA, F Sans AAR A 12 mois	82 %	85%	NS
<b>Aytemir et al. (124)</b>	2014	80% Px 20% Ps	Observationnelle, Prospective	197/109	Absence récurrence FA, TA, F	68,5%	90,8%	0,012
<b>Conti et al. (125)</b>	2016	Px	Observationnelle, Rétrospective	60/60	Absence récurrence FA, TA, F à 24 mois	68,3%	86,7%	0,017
<b>Liu et al. (126)</b>	2015	68% Px 32% Ps	Observationnelle, Prospective	57/68	Absence récurrence FA, TA, F à 12 mois	59,7%	89,7%	0,001
<b>Zhao et al. (127)</b>	2017	Px	Observationnelle, Prospective	50/50	Absence récurrence FA, TA, F à 24 mois	72 %	72 %	0,95

AAR : antiarythmique ; CB1 : ballon de cryothérapie de 1<sup>ère</sup> génération ; CB2 : ballon de cryothérapie de 2<sup>ème</sup> génération ; F : flutter ; FA : fibrillation atriale ; NS : non significatif ; Ps : persistante ; Px : paroxystique ; TA : tachycardie atriale.

### 2.2.5.3.3 *Le lasso*

Il s'agit d'une sonde décapolaire qui se glisse à l'intérieure de la gaine du ballon de cryothérapie (Figure 39). Cette sonde sert à être placée dans la veine pulmonaire avant et pendant l'application du ballon afin de s'assurer en début d'application de la présence d'un potentiel veineux pulmonaire et de sa disparition durant l'application du ballon (Figure 44).

Néanmoins, il arrive de ne pas avoir de potentiel veineux pulmonaire discernable sur les tracés électrophysiologiques. Cela peut s'expliquer par la mise en place de la sonde trop en distalité, là où les manchons veineux pulmonaires responsable de l'activité électrique de la veine pulmonaire ne sont plus présents (au-delà de 3 cm).

### 2.2.5.4 **Déroulement de la procédure**

La procédure commence par un abord vasculaire veineux fémoral droit selon la technique de Seldinger. Une ponction est réalisée pour le système de cryothérapie (gaine de 15 French), et une autre ponction est réalisée pour une sonde quadripolaire qui sera initialement placée dans le sinus coronaire.

Par la suite, il est réalisé une ponction trans-septale comme sus-décrite sous contrôle échographique transoesophagien et fluoroscopique.

Une fois la ponction trans-septale réalisée, le ballon est amené au contact de la veine pulmonaire supérieure gauche. Le lasso (sonde décapolaire) placé dans la gaine du ballon de cryothérapie est déployé dans la veine pulmonaire correspondante afin de la canuler et de confirmer la présence d'un potentiel veineux. Une fois confirmé, le ballon est gonflé et mis contre l'ostium de la veine pulmonaire. Le bon contact est évalué par la qualité de l'occlusion

de la veine via l'injection de produit de contraste iodé. Une fois la position considérée comme optimale, le ballon est refroidi et est appliqué ainsi pendant 240s en l'absence d'événement intercurrent. Durant l'application, les tracés électrophysiologiques sont surveillés en recherchant une disparition du potentiel veineux pulmonaire confirmant l'isolation de la veine correspondante (Figure 47).

Une fois la veine isolée, la même chose est réalisée au niveau de la veine pulmonaire inférieure gauche puis supérieure droite et enfin inférieure droite.

Il est malgré tout possible de devoir appliquer plusieurs fois le ballon de cryothérapie pour isoler une veine. Le nombre d'application par veine va dépendre en partie de l'anatomie du patient notamment de la présence ou non d'un tronc commun.

A noter, que lors de l'isolation des veines pulmonaires droites, la sonde quadripolaire initialement mise dans le sinus coronaire est placée à la jonction veine cave supérieure/veine sous-clavière droite afin de réaliser une stimulation phrénique engendrant une stimulation diaphragmatique (visible cliniquement et par l'intermédiaire d'un potentiel de contraction visualisé sur la dérivation D1 de l'électrocardiogramme de surface), ceci dans le but de s'assurer de l'absence de lésion du nerf phrénique droit durant l'application. En effet, comme décrit précédemment, celui-ci présente un trajet adjacent aux veines pulmonaires droites. Si une disparition de la contraction diaphragmatique est constatée, l'application est arrêtée.

La procédure peut se faire sous anesthésie générale ou locale. Si elle se fait sous anesthésie générale, il est mis en place une sonde thermique œsophagienne afin d'arrêter l'application si la température chute en dessous de 18°C (risque de complications œsophagiennes).

Le taux de succès aigu de l'isolation des veines pulmonaires est de plus de 97% (120).

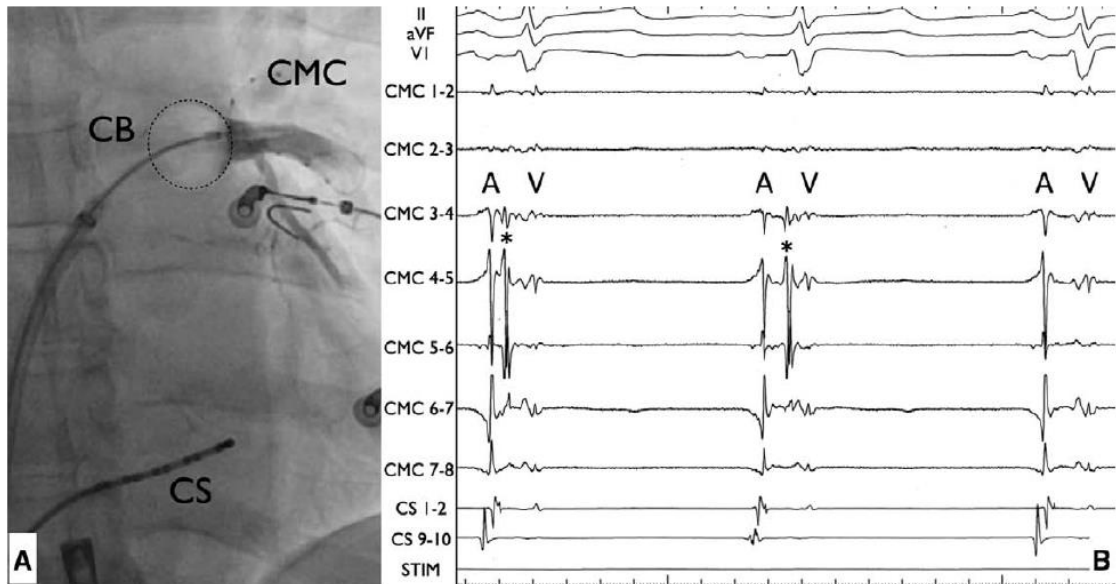


Figure 47. Procédure d'ablation de fibrillation atriale par cryothérapie. A : obstruction évaluée par l'injection de produit de contraste iodé de la veine pulmonaire supérieure gauche par le ballon de cryothérapie ; B : tracé électrophysiologique de la veine pulmonaire correspondante avec disparition du potentiel veineux pulmonaire (\*) au cours de l'application du ballon de cryothérapie. (119)

## 2.2.5.5 Efficacité de la cryoablation dans la FA

### 2.2.5.5.1 La période de « Blanking »

Il est admis de prendre en compte une période de 3 mois en post-procédure pendant laquelle une récurrence d'arythmie n'est pas à prendre en compte. En effet, les lésions créées, notamment l'inflammation locale, peuvent être pro-arythmiques et donc à l'origine d'une récurrence d'arythmie (1). Néanmoins, la survenue de récurrence précoce est associée aux récurrences tardives (128).

#### 2.2.5.5.2 *La fibrillation atriale paroxystique*

L'indication actuelle de la cryothérapie dans la FA correspond aux FA paroxystiques. Plusieurs études ont cherché à comparer l'efficacité de la cryothérapie par rapport à la radiofréquence. Les principales études sont détaillées dans le Tableau 2.

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées. Les résultats témoignent d'une efficacité équivalente pour le ballon de 1<sup>ère</sup> génération par rapport à la radiofréquence dans la FA paroxystique (117, 129). Concernant le ballon de 2<sup>ème</sup> génération, l'efficacité semble meilleure que la radiofréquence dans le cadre de la FA paroxystique (130). Ce bénéfice ne semble pas persister lorsque les nouveaux systèmes « contact force » sont utilisés (130). Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec modération car aucune étude randomisée n'a été faite entre le ballon de 2<sup>ème</sup> génération et la radiofréquence, il ne s'agit que d'études observationnelles dont certaines sont rétrospectives.

Enfin, le ballon de 2<sup>ème</sup> génération diminue de façon significative la durée de la procédure comparé à la radiofréquence (130).

Tableau 2. Efficacité de la cryothérapie par rapport à la radiofréquence selon plusieurs études.

Etude	Année	Génération de ballon	Type de FA	Geste(s) groupe RF	Design	Nombre de patients (Cryo/RF)	Critère de jugement principal	Résultat groupe Cryo	Résultat groupe RF	p
Hunter et al. (131)	2015	1 <sup>ère</sup>	Px	IVP	RD, Sup	78/77	Absence récurrence FA/TA/F à 12 mois, sans AAR	52 (67%)	36 (47%)	<0,001
Luik et al. (132)	2015	1 <sup>ère</sup>	Px	IVP	RD, NI	144/147	Absence récurrence FA à 12 mois	106 (73,6%)	104 (70,7%)	<0,001
Perez-Castellano et al. (133)	2014	1 <sup>ère</sup>	Px	IVP	RD, Sup	25/25	Absence récurrence FA à 12 mois, sans AAR	12 (48%)	17 (68%)	0,05
Providencia et al. (134)	2016	1 <sup>ère</sup>	Px	IVP	Obs, Prosp	393/467	Absence récurrence FA à 18 mois	68-80%	46-79%	< 0,001
Schmidt et al. (135)	2016	1 <sup>ère</sup>	Px	IVP ± Lignes (15,8%) ± DF (3%)	Obs, Prosp	607/1699	Absence récurrence FA à 12 mois	54,2%	54,6%	0,87
Kuck et al. (136)	2016	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	Px	IVP	RD, NI	376 /374	Absence récurrence FA/TA/F à 12 mois, sans AAR	238 (75,4%)	231 (74,1%)	<0,001
Khoueir y et al. (137)	2016	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	Px	IVP ± DF (41,5%)	Obs, Prosp	311/376	Absence récurrence FA à 14 mois	83%	85,9%	0,25
Squara et al. (138)	2016	2 <sup>ème</sup>	Px	IVP	Obs	178/198	Absence récurrence FA, TA, F à 12 mois	81,3%	80,9%	0,92
Kardos et al. (139)	2016	2 <sup>ème</sup>	Px	IVP	Obs, Prosp	58/40	Absence récurrence FA à 24 mois	38 (65,6%)	27 (67,5%)	0,54
Aryana et al. (140)	2015	2 <sup>ème</sup>	77% Px 23% Ps	IVP ± Lignes ± DF	Obs, Retro	773/423	Absence récurrence FA, TA, F à 12 mois	76,6%	60,4%	<0,001
Straube et al. (141)	2016	2 <sup>ème</sup>	Px	IVP	Obs, Prosp	107/99	Absence récurrence FA, TA, F à 12 mois	71 %	60,6%	0,11

AAR : antiarythmique ; Cryo : cryothérapie ; DF : défragmentation ; FA : fibrillation atriale ; F : flutter ; IVP : isolation des veines pulmonaires ; Obs : observationnelle ; Prosp : prospective ; Ps : persistante ; Px : paroxystique ; RD : randomisée ; Retro : retrospective ; RF : radiofréquence ; Sup : supériorité ; TA : tachycardie atriale.

Tableau 3. Détails des procédures comparant radiofréquence et cryothérapie selon différentes études.

Etude	Génération de ballon	Durée procédure (minutes) Cryo/RF	Temps atrial gauche (minutes) Cryo/RF	Temps de scopie (minutes) Cryo/RF
Hunter et al. (131)	1 <sup>ère</sup>	167 / 211 <sup>†</sup>	NC	35,7 / 28,7 <sup>†</sup>
Luik et al. (132)	1 <sup>ère</sup>	161 / 174 **	NC	24,5 / 24
Perez-Castellano et al. (133)	1 <sup>ère</sup>	215 ± 53 / 173 ± 63	NC	45 / 45
Providencia et al. (134)	1 <sup>ère</sup>	120 ± 36 / 136 ± 57	NC	23 ± 9 / 21 ± 13
Schmidt et al. (135)	1 <sup>ère</sup>	165 / 175	NC	NC
Kuck et al. (136)	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	124 / 141 <sup>†</sup>	92 / 109 <sup>†</sup>	22 / 17 <sup>†</sup>
Khoueiriy et al. (137)	1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup>	132 ± 37 / 114 ± 33 <sup>†</sup>	NC	26 ± 8 / 23 ± 10 **
Squara et al. (138)	2 <sup>ème</sup>	109 ± 40 / 122 ± 40 **	NC	17 ± 11 / 19 ± 8
Kardos et al. (139)	2 <sup>ème</sup>	74 ± 17 / 120 ± 49*	NC	14 ± 17 / 16 ± 5
Aryana et al. (140)	2 <sup>ème</sup>	145 ± 49 / 188 ± 42 <sup>†</sup>	NC	29 ± 13 / 23 ± 14 <sup>†</sup>
Straube et al. (141)	2 <sup>ème</sup>	112 / 180 <sup>†</sup>	NC	16 / 16

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

<sup>†</sup> p < 0,001

Cryo : cryothérapie; NC: non communiqué(e); RF: radiofréquence.



### 2.2.5.5.3 La fibrillation atriale persistante

Deux études récentes ont montré l'absence de bénéfice à réaliser des gestes supplémentaires en plus de l'isolation des veines pulmonaires en 1<sup>ère</sup> intention dans la FA persistante (114, 115). Ainsi, certaines études se sont intéressées à évaluer la cryothérapie via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération dans cette indication. Une méta-analyse en ressort un taux de succès à 12 mois de 68.9% (intervalle de confiance à 95%: 63.4–74.7%) ce qui semble être équivalent à la radiofréquence sans signal d'alarme en terme d'événements indésirables (Figure 48) (142).

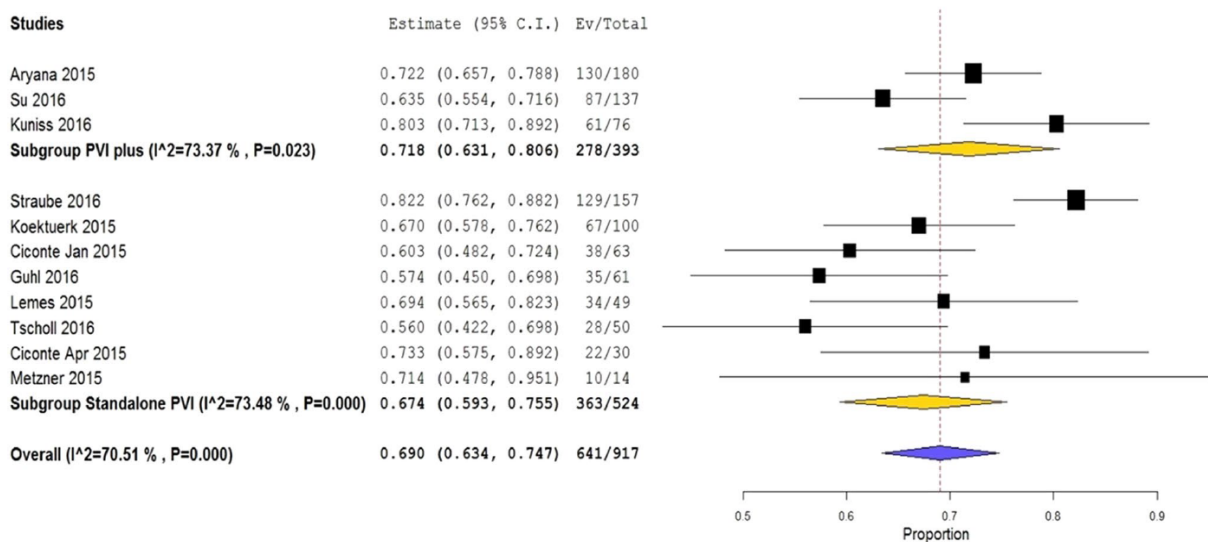


Figure 48. Forrest Plot tiré d'une méta-analyse détaillant le taux de succès à 1 an en termes d'absence de récurrence d'arythmie atriale après une 1<sup>ère</sup> procédure de cryothérapie via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération dans le cadre de la fibrillation atriale persistante (142).

## 2.2.5.6 Complications de la procédure de cryothérapie dans la fibrillation atriale

Une méta-analyse, regroupant des ballons de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, retrouvait un taux total de complication de 8,1% dans une population regroupant plus de 2700 patients (117).

### 2.2.5.6.1 *La paralysie phrénique*

Il s'agit de la principale complication de l'isolation des veines pulmonaires par cryothérapie contrairement à la radiofréquence. Elle survient lors de l'ablation des veines droites, plus particulièrement de la veine pulmonaire supérieure droite. Ceci s'explique par le trajet du nerf phrénique qui chemine en arrière des veines pulmonaires droites et ce de façon adjacente.

La survenue moyenne dans cette même méta-analyse regroupant des ballons de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération était de 3,3% (117). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types de ballons (120). Il est habituel de distinguer les paralysies phréniques transitoires récupérant soit en per-procédure soit avant la sortie d'hospitalisation représentant environ 50% des paralysies phréniques (120).

Des modèles expérimentaux ont été réalisés et ont retrouvé une atteinte démyélinisante avec préservation de l'axone expliquant la récupération systématique de ce type d'atteinte. Le début de la régénération de la gaine de myéline survenant à partir de 30 jours. Néanmoins, dans une étude évaluant la paralysie phrénique entre les 2 types de ballons, excluant les paralysies phréniques transitoires, la récupération était beaucoup plus longue avec le ballon de 2<sup>ème</sup> génération ( $259 \pm 137$  jours contre  $29 \pm 11$  jours,  $p = 0,004$ ) (143).

#### 2.2.5.6.2 *Autres complications*

Dans cette même méta-analyse, on retrouvait 2,1% de complications vasculaires, 0,8% d'épanchement péricardique dont 1/3 de tamponnade, 0,8% de complications hémorragiques, 0,3% d'AVC, et 0,1% de décès. Dans cette étude, le taux total de complications était sensiblement similaire à la radiofréquence mais la répartition n'était pas la même. Par cryothérapie, il y avait moins de complications hémorragique et d'épanchement péricardique (117).

D'autres complications peuvent survenir : sténose de la veine pulmonaire, et ulcération oesophagienne pouvant aller jusqu'à la fistule atrio-oesophagienne constituant une complication gravissime.

### **3 Problématique actuelle avec la cryothérapie**

Malgré l'évolution du ballon de 2<sup>ème</sup> génération, il reste environ 15 à 20 % des patients chez lesquels une récurrence d'arythmie survient dans l'année suivant la procédure.

L'objectif de cette étude est de rechercher des facteurs prédictifs de récurrence d'arythmie, notamment parmi les paramètres de la procédure, afin de mieux dépister ces patients et optimiser leur prise en charge.

## **4 Matériels et méthodes**

### **4.1 Type d'étude et population**

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, et monocentrique.

Tous les patients ayant eu une isolation des veines pulmonaires par cryothérapie via un ballon de 2<sup>ème</sup> génération au CHU de Rouen de juin 2012 à Avril 2017 ont été inclus. L'indication d'une telle procédure était la présence d'une FA paroxystique symptomatique résistante à au moins un antiarythmique de classe I ou III.

Les critères d'exclusion étaient : manque de données en ce qui concerne le critère de jugement principal et/ou les paramètres de la procédure, âge < 18 ans.

### **4.2 Procédure d'isolation des veines pulmonaires**

L'isolation des veines pulmonaires était réalisée selon les recommandations en vigueur sus-décrites.

Les paramètres de la procédure renseignés étaient : la durée de la procédure, le temps de scopie, le temps atrial gauche, le succès ou l'échec d'isolation de chaque veine, le temps de déconnexion de chaque veine, le temps d'application sur chaque veine, la durée de l'application considérée comme efficace pour chaque veine, le nombre d'applications sur chaque veine, le degré d'occlusion lors de l'application considérée comme efficace, le nadir de la température atteinte lors l'application considérée comme efficace, la présence d'une anatomie inhabituelle des veines pulmonaires.

Lorsqu'il n'était pas possible de donner avec précision le temps de déconnexion de la veine pulmonaire car le signal veineux pulmonaire n'était pas discernable, le temps de déconnexion retenu était par défaut égal à la durée de l'application considérée comme efficace. Par exemple, si l'application permettant la déconnexion de la veine pulmonaire était de 240s, alors le temps de déconnexion retenu était de 240s.

Le traitement anti-coagulant était poursuivi sans discontinuité chez les patients sous AVK. Concernant les nouveaux anti-coagulants oraux (NACO), il était réalisé pour le rivaroxaban un saut de prise la veille au soir, et pour l'apixaban et le dabigatran un saut de prise le matin de la procédure. La reprise du traitement était faite le soir suivant la procédure.

Le traitement antiarythmique du patient était maintenu durant les 4 semaines suivant la procédure.

### **4.3 Suivi**

Le lendemain de la procédure était réalisé :

- Un examen clinique afin de rechercher une complication, notamment au niveau du point de ponction
- Un ECG afin de rechercher une récurrence d'arythmie
- Une échographie cardiaque transthoracique afin de rechercher la présence d'un épanchement péricardique (l'évaluation des autres paramètres habituellement mesurés au cours d'une échographie cardiaque transthoracique étaient renseignés).
- Une radiographie de thorax afin de rechercher une paralysie phrénique droite.

En l'absence de complication, la sortie était autorisée à 48h après la réalisation d'un examen clinique et d'un ECG.

Entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> mois suivant la procédure, un holter ECG était réalisé. Le patient était revu par la suite, de façon systématique, au CHU de Rouen à 4 mois avec la réalisation d'un ECG.

Le suivi ultérieur était réalisé par le cardiologue du patient. Des ECG ou des holters ECG supplémentaires pouvaient être réalisés en correspondance avec les symptômes et l'appréciation du clinicien.

#### **4.4 Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la récurrence authentifiée au cours du suivi (sur ECG ou holter ECG) d'une arythmie supra-ventriculaire de type FA, flutter ou tachycardie atriale, d'une durée d'au moins 30s. Une période de blanking dans les 2 premiers mois suivant la procédure était considérée sauf si les récurrences d'arythmie atriale aboutissaient à une hospitalisation ou une reprise interventionnelle durant cette période.

Les critères de jugement secondaire étaient : la prescription d'un antiarythmique de classe I ou III au cours du suivi après le 1<sup>er</sup> mois post-procédure, la présence de palpitations au cours du suivi, la survenue d'une deuxième procédure d'ablation, les paramètres de la procédure, et toutes complications relatives à la procédure.

## 4.5 Analyses statistiques

Les variables continues étaient décrites selon leur moyenne associée à leur écart-type. Les comparaisons de variables continues étaient réalisées selon un test de T-student ou un test U de Mann-Whitney selon leur distribution dont la normalité était évaluée par un test de Shapiro-Wilk. La comparaison de plusieurs groupes concernant une variable continue était réalisée par une ANOVA. Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage. Les comparaisons de variables catégorielles étaient réalisées selon un test du Chi-2 ou un test de Fisher en fonction de la taille de l'échantillon. Une régression multivariée selon le modèle de Cox était réalisée pour rechercher les facteurs prédictifs d'une récurrence d'arythmie supra-ventriculaire au cours du suivi. Les facteurs inclus dans l'analyse multivariée étaient ceux avec un  $p < 0,10$  en analyse univariée. Une courbe de survie selon la méthode de Kaplan Meier était réalisée pour évaluer la survie sans récurrence d'arythmie supra-ventriculaire type FA, flutter ou tachycardie atriale, avec et sans prise en compte de la prescription d'un traitement antiarythmique de classe I ou III au cours du suivi. Tous les tests statistiques utilisés étaient bilatéraux avec un degré de significativité admis pour un  $p < 0,05$ .



## 5 Résultats

### 5.1 Caractéristiques initiales de la population

Sur la période de juin 2012 à Avril 2017, 320 patients ont eu une procédure d'isolation des veines pulmonaires par cryothérapie via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération au CHU de Rouen. Sur ces 320 patients, 87 ont été exclus pour manque de données (le critère de jugement principal n'était pas renseigné chez 81 patients, les données de la procédure étaient manquantes chez 6 patients). La population de l'étude était donc de 233 patients (soit 72,8% de la population initiale). A noter, que les patients présentant un tronc commun (n = 22) ont été exclus de l'analyse multivariée (Figure 49).

Les caractéristiques initiales de la population de l'étude (n = 233) sont détaillées dans le tableau 4. La dilatation atriale gauche importante (définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre  $\geq 50\text{mm}$ , ou une surface  $\geq 30\text{ cm}^2$ , ou un volume indexé  $\geq 50\text{ mL/m}^2$ ) était le seul paramètre retrouvant une différence entre le groupe récidive et absence de récidive d'arythmie atriale en analyse univariée (p = 0,001).

Dans la sous-population ne contenant pas les patients avec tronc commun (n = 211), les mêmes paramètres initiaux ont été évalué, et seule la dilatation atriale gauche importante retrouvait une différence entre le groupe récidive et absence de récidive d'arythmie (p = 0,001).

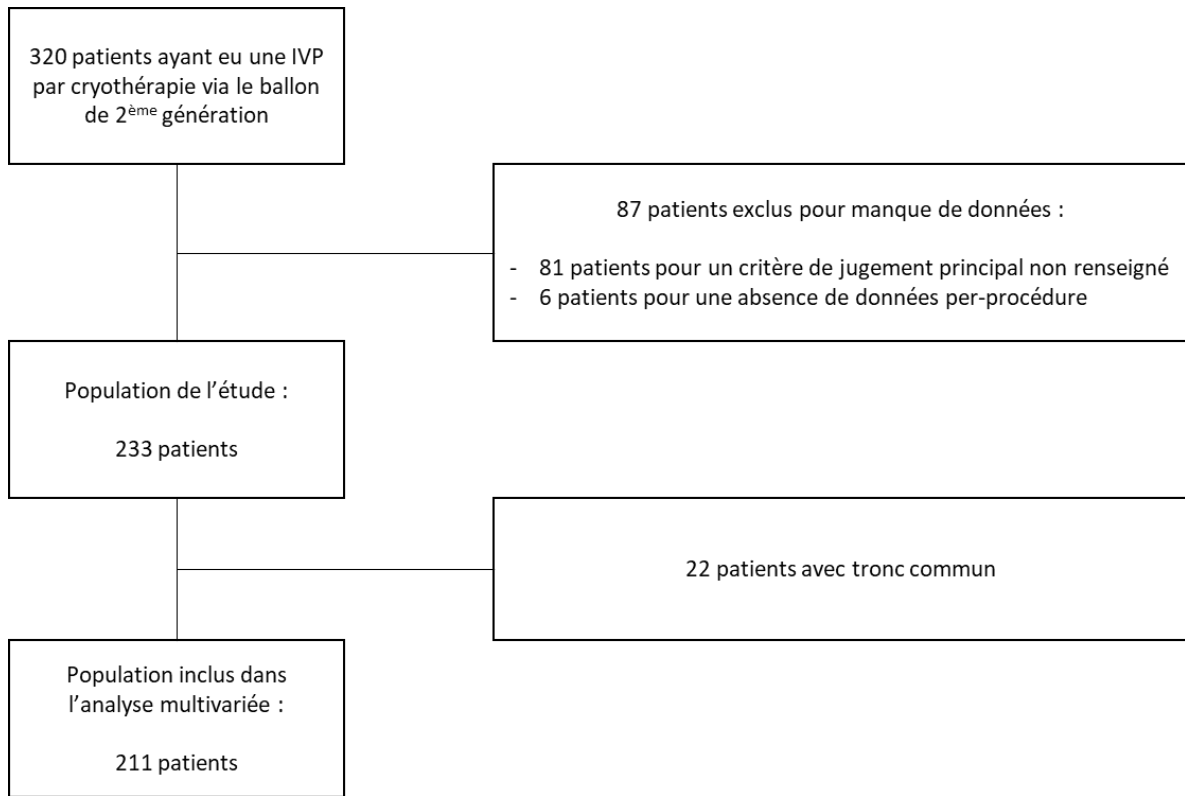


Figure 49. Diagramme de flux. IVP : isolation des veines pulmonaires.

Tableau 4. Caractéristiques initiales de la population de l'étude.

	Population totale (n = 233)	Récidive (n = 86)	Absence récidive (n = 147)	p
<b>Age (années)</b>	57,7 ± 10,7	56,4 ± 10,8	58,5 ± 10,6	0,13
<b>Sexe masculin</b>	163 (70%)	58 (67,4%)	105 (71,4%)	0,56
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,5 ± 4,7	28 ± 5,4	27,2 ± 4,2	0,54
<b>HTA</b>	89 (38,2%)	28 (32,6%)	61 (41,5%)	0,21
<b>Diabète</b>	15 (6,4%)	4 (4,7%)	11 (7,5%)	0,58
<b>Dyslipidémie</b>	86 (36,9%)	30 (34,9%)	56 (38,1%)	0,67
<b>Tabac</b>	104 (44,6%)	39 (45,3%)	65 (44,2%)	0,89
<b>AVC</b>	12 (5,2%)	6 (7,0%)	6 (4,1%)	0,37
<b>SAOS</b>	16 (6,9%)	7 (8,1%)	9 (6,1%)	0,60
<b>Coronaropathie</b>	13 (5,6%)	4 (4,7%)	9 (6,1%)	0,77
<b>Ethylisme chronique</b>	3 (1,3%)	2 (2,3%)	1 (0,7%)	0,56
<b>Hyperthyroïdie</b>	5 (2,1%)	3 (3,5%)	2 (1,4%)	0,37
<b>Score Chads-2-Vasc</b>	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,2	0,87
<b>Antécédent de flutter typique</b>	48 (20,6%)	18 (20,9%)	30 (20,4%)	1,0
<b>Pacemaker avec sonde atriale droite</b>	7 (3,0%)	2 (2,3%)	5 (3,4%)	1,0
<b>FA paroxystique</b>	212 (91%)	76 (88,4%)	136 (92,5%)	0,35
<b>Episodes de FA &lt; 24h</b>	182 (78,1%)	64 (74,4%)	118 (80,3%)	0,33
<b>Paramètres échocardiographiques</b>				
FEVG	61,4 ± 9,0	61,4 ± 8,8	61,4 ± 9,2	0,84
Dilatation atriale gauche importante*	46 (19,7%)	27 (31,4%)	19 (12,9%)	0,001
<b>Traitements anti-arythmique</b>				
Classe I	92 (39,5%)	29 (33,7%)	63 (42,9%)	0,22
Classe III	71 (30,5%)	32 (37,2%)	39 (26,5%)	0,11
<b>Traitements anti-coagulant</b>				
AVK	62 (26,6%)	25 (29,1%)	37 (25,2%)	0,54
Apixaban	45 (19,3%)	17 (19,8%)	28 (19,0%)	1,0
Rivaroxaban	97 (41,6%)	38 (44,2%)	59 (40,1%)	0,58
Dabigatran	25 (10,7%)	6 (7,0%)	19 (12,9%)	0,20
<b>Autres traitements</b>				
IEC/ARA II	68 (29,2%)	22 (25,6%)	46 (31,3%)	0,38
Statines	59 (25,3%)	21 (24,4%)	38 (25,9%)	0,88
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	80,8 ± 18,5	79,7 ± 19,0	81,6 ± 19,4	0,47
<b>Présence d'un tronç commun</b>	22 (9,4%)	7 (8,1%)	15 (10,2%)	0,65
<b>Utilisation ballon de 23 mm</b>	2 (0,9%)	1 (1,2%)	1 (0,7%)	1,0

\* La dilatation atriale gauche importante étant définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre ≥ 50mm, ou une surface ≥ 30 cm<sup>2</sup>, ou un volume indexé ≥ 50 mL/m<sup>2</sup>

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IMC : indice de masse corporelle ; SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

## **5.2 Caractéristiques de la procédure**

### **5.2.1 Données pré-procédures**

Une imagerie pré-procédure a été réalisée chez 202 patients soit 91,3 % des patients. Il s'agissait d'une IRM cardiaque dans 90,1% des cas.

Les 22 patients, ayant un tronc commun, présentaient un tronc commun gauche.

Le délai moyen entre la consultation de rythmologie et la réalisation de la procédure était de  $1,8 \pm 1,6$  mois. Ce délai variait en fonction de la présence ou non d'une anesthésie générale, respectivement,  $2,4 \pm 1,6$  mois et  $1,2 \pm 1,3$  mois ( $p < 0,001$ ).

### **5.2.2 Données per-procédures**

Les caractéristiques de la procédure sont détaillées dans le tableau 5 et les sous-tableaux associés (5.1, 5.2, 5.3, et 5.4). Les patients présentant un tronc commun n'ont pas été inclus dans ce tableau. En univarié, il était retrouvé une différence statistiquement significative entre les patients présentant une récurrence de FA et les autres sur les critères suivants : temps de déconnexion de la VPSG lors de l'application efficace, nombre d'application sur la VPIG, temps total d'application sur la VPIG, temps total d'application avant déconnexion sur la VPIG, nadir de température du ballon lors de l'application efficace sur la VPIG, durée de l'application efficace sur la VPSD, temps d'application moyen par veine avant déconnexion et un temps de déconnexion des 4 veines de moins de 60s lors de l'application efficace.

La présence d'un tronc commun n'était pas à risque de récurrence de FA dans cette étude (OR = 0,78 ; IC95% [0,31-1,99], p = 0,61). Le temps de procédure, le temps atrial gauche et la dose de scopie n'étaient pas différents entre les patients présentant un tronc commun et les autres (respectivement, p = 0,40 ; p = 0,36 et p = 0,67).

Dans cette cohorte, aucune isolation de veine pulmonaire n'a pu être réalisée avec une température de ballon restant supérieure à -26°C.

L'absence de temps de déconnexion précis concernait au moins une veine chez 57,8% des patients. Néanmoins, sur la population des 211 patients représentant 844 veines, le temps de déconnexion était identifiable pour 656 veines soit 77,7 % des veines.

La comparaison des différentes veines pulmonaires concernant les paramètres per-procédure montrait que la veine pulmonaire inférieure droite était celle dont l'isolation semblait la plus complexe. En effet, il était retrouvé un nombre moyen d'applications plus élevé, un temps total d'application et un temps total d'application avant déconnexion plus importants, ainsi qu'une absence plus fréquente de temps de déconnexion précis comparativement aux autres veines pulmonaires (Tableau 6).

Tableau 5. Données per-procédure. Les patients ayant un tronc commun ne sont pas inclus dans ce tableau.

	<b>Population totale (n = 211)</b>	<b>Récidive (n = 79)</b>	<b>Absence récidive (n = 132)</b>	<b>p</b>
<b>Anesthésie générale</b>	101 (47,9%)	43 (54,4%)	58 (43,9%)	0,16
<b>Succès d'isolation des 4 veines pulmonaires</b>	202 (95,7%)	77 (97,5%)	125 (94,7%)	0,49
<b>Temps d'application moyen par veine avant déconnexion (s)</b>	149 ± 94	172 ± 99	135 ± 89	0,007
<b>Temps de déconnexion moyen par veine lors de l'application efficace (s)</b>	85 ± 43	91 ± 44	83 ± 42	0,18
<b>Temps d'application moyen par veine (s)</b>	293 ± 76	306 ± 79	285 ± 74	0,05
<b>Nombre moyen par patient de veines sans temps de déconnexion précis</b>	0,9 ± 0,9	1,1 ± 1,0	0,8 ± 0,8	0,06
<b>Au moins une veine sans temps de déconnexion précis</b>	122 (57,8%)	50 (63,3%)	72 (54,5%)	0,32
<b>Déconnexion de chaque veine en moins de 60s lors de l'application efficace</b>	32 (15,2%)	7 (8,9%)	25 (18,9%)	0,05
<b>Temps atrial gauche (min)</b>	64 ± 19	65 ± 22	63 ± 18	0,74
<b>Durée de la procédure (min)</b>	79 ± 22	81 ± 23	77 ± 21	0,23
<b>Temps de scopie (min)</b>	12 ± 5	13 ± 6	12 ± 5	0,21
<b>Paralysie phrénique per-procédure transitoire</b>	6 (2,8%)	3 (3,8%)	3 (2,3%)	0,68

Tableau 5.1. Données per-procédure concernant l'isolation de la veine pulmonaire supérieure gauche. Les patients ayant un tronc commun ne sont pas inclus dans ce tableau.

<b>VPSG</b>	<b>Population totale (n = 211)</b>	<b>Récidive (n = 79)</b>	<b>Absence récidive (n = 132)</b>	<b>p</b>
<b>Succès d'isolation</b>	210 (99,5%)	79 (100%)	131 (99,2%)	1,0
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 0,7	1,5 ± 0,9	1,3 ± 0,6	0,22
<b>Temps total d'application (s)</b>	295 ± 129	310 ± 157	286 ± 108	0,75
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	138 ± 168	151 ± 194	130 ± 148	0,39
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	76 ± 65	70 ± 65	80 ± 65	0,03
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	30 (14,2%)	12 (15,2%)	18 (13,6%)	0,84
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	230 ± 28	228 ± 27	231 ± 28	0,32
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 48,5 ± 7,2	- 48,4 ± 8,3	- 48,6 ± 6,5	0,90
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,8 ± 0,46	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,4	0,75

VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

Tableau 5.2. Données per-procédure concernant l'isolation de la veine pulmonaire inférieure gauche. Les patients ayant un tronc commun ne sont pas inclus dans ce tableau.

<b>VPIG</b>	<b>Population totale (n = 211)</b>	<b>Récidive (n = 79)</b>	<b>Absence récursive (n = 132)</b>	<b>p</b>
<b>Succès d'isolation</b>	208 (98,6%)	77 (97,5%)	131 (99,2%)	0,56
<b>Nombre d'applications</b>	1,4 ± 0,9	1,6 ± 1,3	1,3 ± 0,7	0,07
<b>Temps total d'application (s)</b>	295 ± 143	332 ± 183	273 ± 109	0,03
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	139 ± 157	186 ± 202	112 ± 115	0,007
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	78 ± 70	86 ± 75	74 ± 67	0,07
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	39 (18,5%)	17 (21,5%)	22 (16,7%)	0,47
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	228 ± 31	229 ± 34	227 ± 30	0,43
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 44,7 ± 7,2	- 43,4 ± 6,7	- 45,5 ± 5,8	0,04
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,6 ± 2,4	3,8 ± 3,8	3,4 ± 0,6	0,99

VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche.



Tableau 5.3. Données per-procédure concernant l'isolation de la veine pulmonaire inférieure droite. Les patients ayant un tronc commun ne sont pas inclus dans ce tableau.

<b>VPID</b>	<b>Population totale (n = 211)</b>	<b>Récidive (n = 79)</b>	<b>Absence récidive (n = 132)</b>	<b>p</b>
<b>Succès d'isolation</b>	204 (96,7%)	78 (98,7%)	126 (95,5%)	0,26
<b>Nombre d'applications</b>	1,6 ± 1,0	1,7 ± 1,1	1,6 ± 1,0	0,53
<b>Temps total d'application (s)</b>	327 ± 175	331 ± 179	325 ± 174	0,92
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	200 ± 197	225 ± 210	185 ± 188	0,16
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	109 ± 84	120 ± 87	102 ± 81	0,10
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	73 (34,6%)	33 (41,8%)	40 (30,3%)	0,10
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	223 ± 43	213 ± 48	228 ± 39	0,08
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 46,9 ± 7,3	- 46,1 ± 7,3	- 47,6 ± 7,3	0,22
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,99

VPID : veine pulmonaire inférieure droite.

Tableau 5.4. Données per-procédure concernant l'isolation de la veine pulmonaire supérieure droite. Les patients ayant un tronc commun ne sont pas inclus dans ce tableau.

<b>VPSD</b>	<b>Population totale (n = 211)</b>	<b>Récidive (n = 79)</b>	<b>Absence récidive (n = 132)</b>	<b>p</b>
<b>Succès d'isolation</b>	209 (99,1%)	78 (97,8%)	131 (99,2%)	1,0
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	0,73
<b>Temps total d'application (s)</b>	258 ± 112	259 ± 125	257 ± 104	0,52
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	117 ± 138	137 ± 158	106 ± 125	0,3
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	77 ± 73	87 ± 75	71 ± 71	0,13
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	46 (21,8%)	25 (31,6%)	21 (15,9%)	0,01
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	211 ± 45	199 ± 52	219 ± 39	0,005
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 50,5 ± 7,5	- 50,2 ± 9,1	- 50,7 ± 6,5	0,95
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,3	0,98

VPSD : veine pulmonaire supérieure droite.

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques per-procédure des différentes veines pulmonaires.

	<b>VPSG (n=211)</b>	<b>VPIG (n=211)</b>	<b>VPID (n=211)</b>	<b>VPSD (n=211)</b>	<b>p</b>
<b>Succès d'isolation</b>	210 (99,5%)	208 (98,6%)	204 (96,7%)	209 (99,1%)	0,10
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 0,7*	1,4 ± 0,9	1,6 ± 1,0***	1,3 ± 0,6**	< 0,001
<b>Temps total d'application (s)</b>	295 ± 129	295 ± 143	327 ± 175***	258 ± 112***	< 0,001
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	138 ± 168	139 ± 157	200 ± 197***	117 ± 138***	< 0,001
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	76 ± 65*	78 ± 70	109 ± 84***	77 ± 73	< 0,001
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	230 ± 28***	228 ± 31	223 ± 43	211 ± 45***	< 0,001
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 48,5 ± 7,2	- 44,7 ± 7,2***	- 46,9 ± 7,3	- 50,5 ± 7,5***	< 0,001
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,8 ± 0,46	3,6 ± 2,4	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,3***	0,05
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	30 (14,2%)**	39 (18,5%)	73 (34,6%***	46 (21,8%)	< 0,001

\* p < 0,05 comparé au reste de la population

\*\* p < 0,01 comparé au reste de la population

\*\*\* p < 0,001 comparé au reste de la population

VPID : veine pulmonaire inférieure droite ; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

### 5.2.3 Données post-procédures immédiates

Les événements indésirables sont listés dans le tableau 7.

Les paralysies phréniques persistantes en fin de procédure concernaient 5,2% de la population, elles ont toutes été résolutes dans l'année suivant leur survenue, le délai moyen de résolution était de  $2,6 \pm 3,3$  mois.

La taille moyenne des épanchements péricardiques, en excluant les tamponnades, étaient de  $4,8 \pm 3,8$  mm.

Concernant la prescription du traitement antiarythmique en post-procédure, 30 patients (12,9%) ont reçu un traitement antiarythmique de classe III, et 95 patients (40,8%) ont reçu un traitement antiarythmique de classe I. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes (respectivement  $p = 0,07$  et  $p = 0,79$ ).

Tableau 7. Evénements indésirables en post-procédure

	<b>Population totale (n = 233)</b>	<b>Récidive (n = 86)</b>	<b>Absence récidive (n = 147)</b>	<b>p</b>
<b>Survenue d'au moins un événement indésirable</b>	34 (14,6%)	16 (18,6%)	18 (12,2%)	0,25
<b>Epanchement péricardique</b>	25 (10,7%)	10 (11,6%)	15 (10,2%)	0,83
<b>Tamponnade</b>	4 (1,7%)	2 (2,3%)	2 (1,4%)	0,63
<b>Paralysie phrénique</b>	12 (5,2%)	3 (3,5%)	9 (6,1%)	0,55
<b>Hématome au point de ponction</b>	2 (0,9%)	0	2 (1,4%)	0,54
<b>AVC</b>	0	0	0	
<b>Décès</b>	0	0	0	
<b>Récidive de FA en post-interventionnel immédiat</b>	18 (7,7%)	12 (14,0%)	6 (4,1%)	0,01

AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale.

## 5.3 Suivi

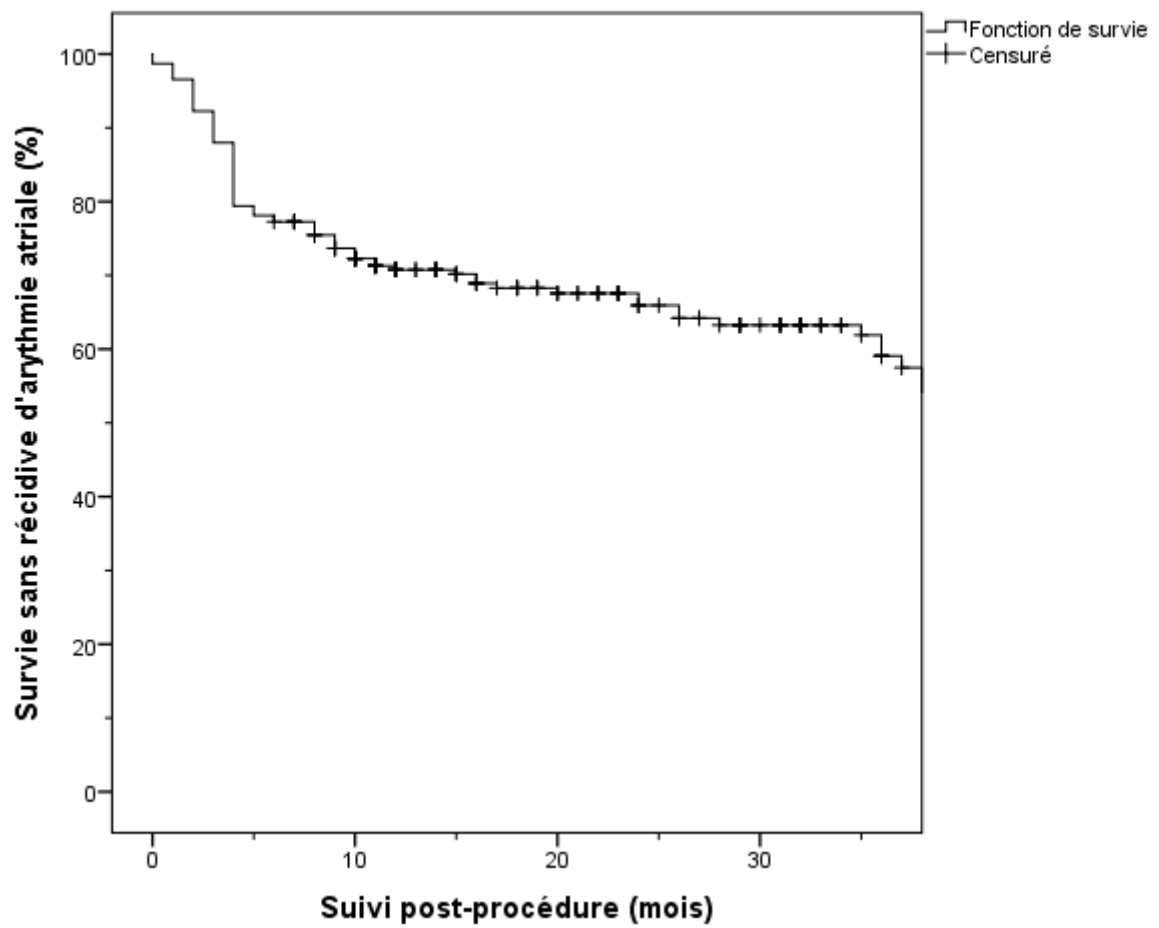
Le suivi moyen était de  $25 \pm 14$  mois. La consultation de 4 mois avait lieu en moyenne à  $3,7 \pm 1,1$  mois de la procédure. La consultation à 1 an avait lieu en moyenne à  $12,2 \pm 3,8$  mois de la procédure et était réalisée au CHU de Rouen pour 85 patients, soit 36,4 % de la population de l'étude.

### 5.3.1 Récidive d'arythmie atriale

Le taux de récidive d'arythmie atriale au cours du suivi était de 36,9% (soit 86 patients sur 233). Ces récides survenaient en moyenne à  $10 \pm 12$  mois de la procédure. Sur les 86 patients avec récidence d'arythmie atriale au cours du suivi, 66 patients (soit 28,3 % de la population de l'étude) ont récidivé au cours de la première année. Une courbe de Kaplan Meier a été réalisée permettant d'estimer la survie sans récidence d'arythmie atriale jusqu'à 36 mois dans la cohorte (Figure 50).

Le type d'arythmie atriale lors des récides était de la fibrillation atriale chez 83,7% des patients ( $n = 72$ ), du flutter atypique chez 9,3 % des patients ( $n = 8$ ), du flutter typique chez 4,6% des patients ( $n = 4$ ), et de la tachycardie atriale chez 2,3% des patients ( $n = 2$ ). Si l'on ne prend en compte que la FA, le taux de récidence au cours du suivi était de 30,9 % ( $n = 72$ ), et de 23,6 % à 1 an ( $n = 55$ ).

Le seul facteur retrouvé comme prédictif de récidence d'arythmie atriale était la dilatation atriale gauche importante selon une régression multivariée de Cox. Aucune variable de la procédure n'a été retrouvée comme ayant un impact sur la survenue ou non d'une récidence d'arythmie atriale (Tableau 8).



Suivi (mois)	0	6	12	18	24	30	36
Nombre de patients à risque	233	181	134	104	81	61	43

Figure 50. Courbe de survie sans récurrence d'arythmie atriale selon la méthode de Kaplan Meier

Tableau 8. Analyse multivariée selon le modèle de Cox afin d'identifier des facteurs prédictifs de récurrence d'arythmie atriale au cours du suivi.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Dilatation atriale gauche importante*</b>	2,918	1,791 – 4,753	< 0,001	2,698	1,542 - 4,720	0,001
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace sur la VPSG</b>	0,997	0,994 – 1,001	0,10	0,996	0,991 - 1,001	0,080
<b>Nombre d'applications VPIG</b>	1,271	1,055 – 1,531	0,02	0,635	0,303 - 1,332	0,230
<b>Temps total d'application sur la VPIG</b>	1,001	1,000 – 1,003	0,02	1,004	0,996 - 1,013	0,283
<b>Temps total d'application avant déconnexion de la VPIG</b>	1,001	1,000 – 1,003	0,02	0,999	0,992 – 1,006	0,780
<b>Temps de déconnexion de la VPIG lors de l'application efficace</b>	1,000	0,997 – 1,003	0,80			
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace sur la VPIG</b>	0,952	0,917 – 0,990	0,02	0,966	0,923 - 1,012	0,142
<b>Durée de l'application efficace sur la VPID</b>	0,995	0,990 – 0,999	0,02	0,995	0,990 - 1,001	0,095
<b>Durée de l'application efficace sur la VPSD</b>	0,994	0,990 – 0,998	0,02	0,997	0,992 - 1,002	0,232
<b>Absence de temps de déconnexion précis concernant la VPSD</b>	1,720	1,068 – 2,768	0,03	0,993	0,463 – 2,129	0,985
<b>Temps d'application moyen par veine avant déconnexion</b>	1,002	1,000 – 1,004	0,09	1,010	0,999 - 1,021	0,078
<b>Temps moyen d'application par veine</b>	1,001	0,999 – 1,004	0,29			
<b>Nombre moyen de veines sans temps de déconnexion identifiable par patient</b>	1,168	0,940 – 1,452	0,16			
<b>Récidive de FA en post-interventionnel immédiat</b>	2,762	1,456 – 5,239	0,002	1,525	0,700 - 3,322	0,288
<b>Temps de déconnexion des 4 veines inférieur à 60s</b>	0,519	0,239 – 1,130	0,10	0,648	0,254 - 1,658	0,366

\* La dilatation atriale gauche importante étant définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre  $\geq 50$ mm, ou une surface  $\geq 30$  cm<sup>2</sup>, ou un volume indexé  $\geq 50$  mL/m<sup>2</sup>

VPID : veine pulmonaire inférieure droite ; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

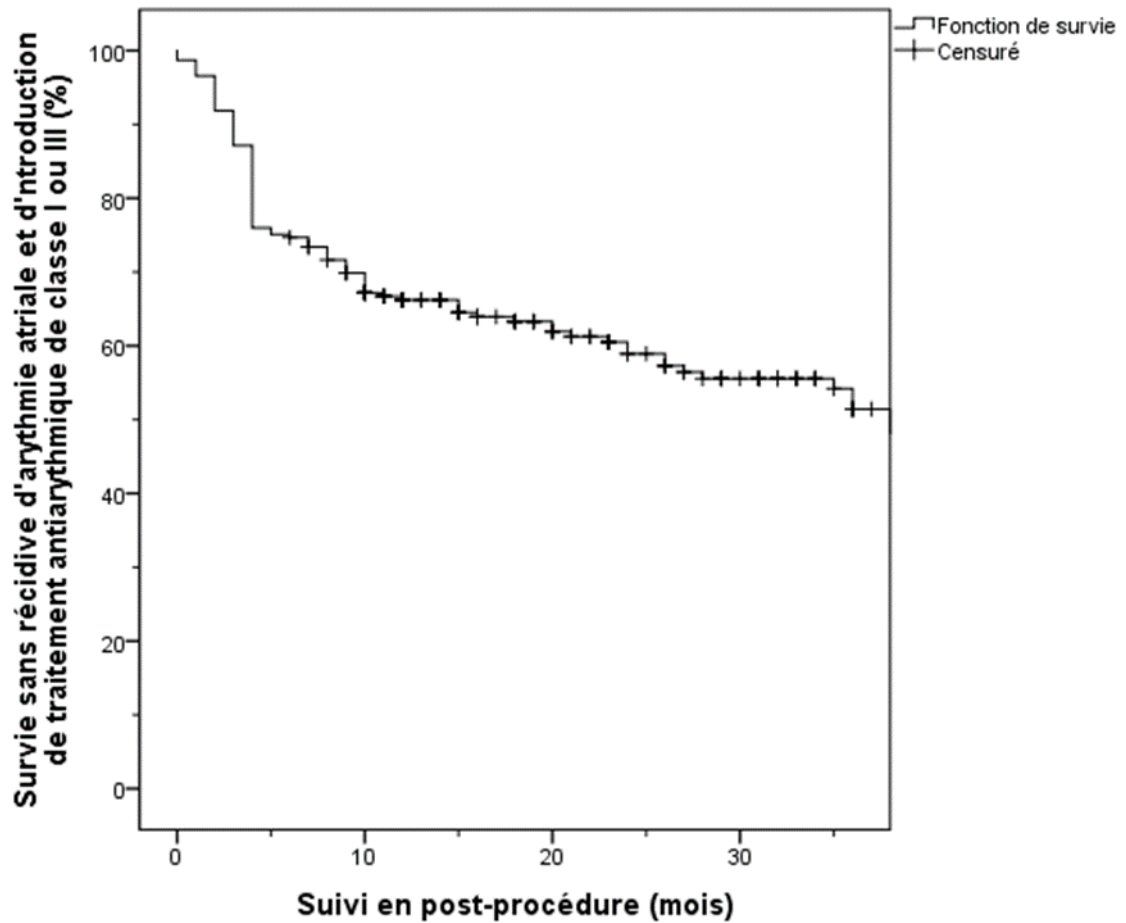


### 5.3.2 Utilisation d'antiarythmiques et palpitations au cours du suivi

Le taux d'absence de récurrence d'arythmie atriale sans réintroduction de traitement antiarythmique de classe I ou III était de 55,8% (n = 130) au cours du suivi. Dans la première année de suivi, ce taux était de 63,9% (n = 149). Une courbe de Kaplan-Meier a été réalisée (Figure 51).

Dix-sept patients ont donc eu un traitement antiarythmique prescrit devant une symptomatologie évocatrice mais sans qu'il y ait eu de récurrence authentifiée d'arythmie atriale. Chez ces patients, le délai moyen de réintroduction d'antiarythmique était de  $16 \pm 13$  mois.

Dans le groupe de patients chez lesquels aucune récurrence d'arythmie atriale n'a été authentifiée, 14,2% (21/147) ont ressenti des palpitations au cours des 4 premiers mois, 19% (28/147) ont ressenti des palpitations entre le 4<sup>ème</sup> mois et la consultation à 1 an, et 19% (28/147) ont décrit des palpitations à la date de dernier suivi.



Suivi (mois)	0	6	12	18	24	30	36
Nombre de patients à risque	233	174	131	102	76	56	38

Figure 51. Survie sans récurrence d'arythmie atriale et sans réintroduction de traitement antiarythmique de classe I ou III.

### 5.3.3 Survenue d'une deuxième procédure d'ablation au cours du suivi

Quarante et un patients ont eu une deuxième procédure d'ablation de fibrillation atriale par radiofréquence au cours du suivi. Cela représentait 17,6 % de la population de l'étude. Le délai moyen de survenue était de  $12,3 \pm 12,1$  mois.

Lors des procédures, il était constaté une reconnexion d'au moins une veine pulmonaire chez 75,6% des patients (31/41). Il s'agissait de la VPID dans 67,7% des cas, de la VPIG dans 38,7% des cas, de la VPSG dans 35,5% des cas, et de la VPSD dans 25,8% (Figure 52). La VPID était la plus fréquemment reconnectées et présentaient les paramètres initiaux d'isolation les plus péjoratifs comparés aux autres veines (Tableau 6).

Sur ces 31 patients ayant au moins une veine de reconnectée, 14 (45,1%) en avait une seule de reconnectée, 12 (38,7%) en avaient deux de reconnectées, 4 (12,9%) en avaient trois de reconnectées et 1 (3,2%) avait les quatres de reconnectées.

Aucun paramètre de per-procédure n'a été retrouvé comme prédictif d'une reconnexion de veine pulmonaire (Tableau 9 et sous-tableaux).

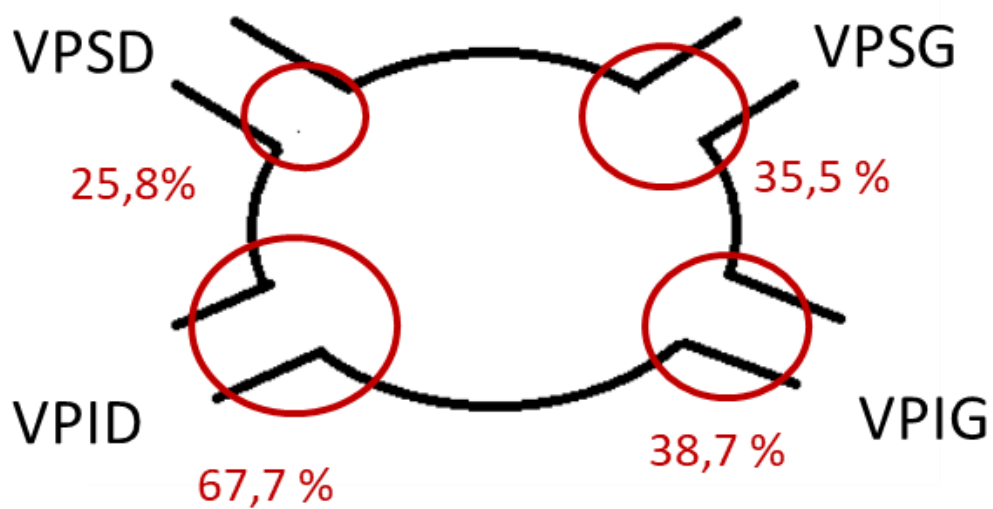


Figure 52. Répartition des veines pulmonaires reconnectés lors d'une 2<sup>ème</sup> procédure.

Tableau 9.1. Veine pulmonaire supérieure gauche. Paramètres de la procédure en fonction de la reconnexion de la veine pulmonaire supérieure gauche dans le sous-groupe de patients ayant eu une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation.

	VPSG reconnectée (n=11)	VPSG non reconnectée (n=20)	p
<b>Nombre d'applications</b>	1,7 ± 1,1	1,4 ± 0,7	0,86
<b>Temps total d'application (s)</b>	350 ± 171	303 ± 134	0,51
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	234 ± 220	162 ± 169	0,43
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	92 ± 85	95 ± 82	0,88
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	240 ± 0	223 ± 37	0,14
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 45,3 ± 6,7	- 47,7 ± 5,9	0,61
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,7 ± 0,4	3,9 ± 0,2	0,21
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	2 (18,2%)	4 (20%)	1,0

VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche

Tableau 9.2. Veine pulmonaire inférieure gauche. Paramètres de la procédure en fonction de la reconnexion de la veine pulmonaire inférieure gauche dans le sous-groupe de patients ayant eu une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation.

	VPIG reconnectée (n=12)	VPIG non reconnectée (n=19)	p
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 1,2	1,2 ± 0,4	0,20
<b>Temps total d'application (s)</b>	298 ± 136	263 ± 67	0,23
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	131 ± 131	105 ± 88	0,21
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	67 ± 30	84 ± 79	0,77
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	233 ± 20	234 ± 15	0,53
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 38,3 ± 6,5	- 43,7 ± 4,2	0,05
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,1 ± 0,8	3,3 ± 0,5	0,66
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	1 (8,3%)	3 (15,7%)	1,0

VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche

Tableau 9.3. Veine pulmonaire inférieure droite. Paramètres de la procédure en fonction de la reconnexion de la veine pulmonaire inférieure droite dans le sous-groupe de patients ayant eu une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation.

	<b>VPID reconnectée (n=21)</b>	<b>VPID non reconnectée (n=10)</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'applications</b>	1,7 ± 1,0	1,5 ± 0,8	0,47
<b>Temps total d'application (s)</b>	333 ± 177	316 ± 152	0,79
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	226 ± 188	200 ± 180	0,72
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	125 ± 92	106 ± 105	0,47
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	224 ± 29	223 ± 45	0,79
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 45,2 ± 5,5	- 47,0 ± 7,1	0,64
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,5	0,68
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	7 (33,3%)	2 (20%)	0,67

VPID : veine pulmonaire inférieure droite

Tableau 9.4. Veine pulmonaire supérieure droite. Paramètres de la procédure en fonction de la reconnexion de la veine pulmonaire supérieure droite dans le sous-groupe de patients ayant eu une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation.

	VPSD reconnectée (n=8)	VPSD non reconnectée (n=23)	p
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0,97
<b>Temps total d'application (s)</b>	270 ± 138	229 ± 87	0,34
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	73 ± 40	90 ± 78	1,0
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	122 ± 144	128 ± 125	0,96
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	221 ± 46	191 ± 40	0,13
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 49,1 ± 5,2	- 53,2 ± 7,7	0,24
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,6 ± 0,5	4,0 ± 0	0,07
<b>Absence de temps de déconnexion précis</b>	1 (12,5%)	8 (34,7%)	0,38

VPSD : veine pulmonaire supérieure droite



## 5.4 Etude en sous-groupe

Chez certains patients, il n'a pas été possible de constater la disparition du signal veineux pulmonaire au cours de l'application considérée comme efficace (considérée efficace car permettant une déconnexion de la veine pulmonaire correspondante). Afin de rechercher un facteur prédictif per-procédure de récurrence d'arythmie atriale au cours du suivi, les différents paramètres ont été réévalués dans le sous-groupe de patients pour lesquels l'ensemble des temps de déconnexion veineux pulmonaires ont pu être renseignés avec précision. Ce sous-groupe était constitué de 89 patients (les patients ayant un tronc commun ont été exclus). Les analyses univariées puis multivariées ont retrouvé comme seul facteur prédictif de récurrence d'arythmie atriale au cours du suivi, la présence d'une dilatation atriale gauche importante (définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre  $\geq 50$ mm, ou une surface  $\geq 30$  cm<sup>2</sup>, ou un volume indexé  $\geq 50$  mL/m<sup>2</sup>). Les paramètres de la procédure n'avaient pas d'impact (Tableau 10, tableau 11 et sous-tableaux, tableau 12).

Tableau 10. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de base entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

	Sous-groupe (n = 89)	Récurrence (n = 29)	Absence récurrence (n = 60)	P
<b>Age (années)</b>	58,4 ± 10,2	56,6 ± 11,5	59,3 ± 9,6	0,35
<b>Sexe masculin</b>	72 (80,9%)	20 (69,0%)	52 (86,7%)	0,09
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,8 ± 4,4	28,0 ± 6,1	26,3 ± 3,3	0,49
<b>HTA</b>	35 (39,3%)	7 (24,7%)	28 (46,7%)	0,07
<b>Diabète</b>	6 (6,7%)	2 (6,9%)	4 (6,7%)	1,0
<b>Dyslipidémie</b>	33 (37,1%)	11 (37,9%)	22 (36,7%)	1,0
<b>Tabac</b>	43 (48,3%)	15 (51,7%)	28 (46,7%)	0,83
<b>AVC</b>	3 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (3,3%)	1,0
<b>SAOS</b>	5 (5,6%)	2 (6,9%)	3 (5,0%)	0,66
<b>Coronaropathie</b>	7 (7,9%)	3 (10,3%)	4 (6,7%)	0,68
<b>Ethylisme chronique</b>	2 (2,2%)	1 (3,4%)	1 (1,7%)	0,55
<b>Hyperthyroïdie</b>	4 (4,5%)	3 (10,3%)	1 (1,7%)	0,10
<b>Score de Chads-2-Vasc</b>	1,2 ± 1,1	1,2 ± 1,2	1,1 ± 1,1	0,72
<b>Antécédent de flutter typique</b>	17 (19,1%)	4 (13,8%)	13 (21,7%)	0,57
<b>Pacemaker avec sonde atriale droite</b>	1 (1,1%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0,33
<b>FA paroxystique</b>	83 (93,3%)	24 (82,8%)	59 (98,3%)	0,02
<b>Episode de FA &lt; 24h</b>	72 (80,9%)	21 (72,4%)	51 (85,0%)	0,25
<b>Paramètres échocardiographiques</b>				
FEVG	62,8 ± 8,3	63,6 ± 8,1	62,5 ± 8,4	0,76
Dilatation atriale gauche importante*	15 (16,9%)	8 (27,6%)	7 (11,7%)	0,08
<b>Traitements anti-arythmique</b>				
Classe I	42 (47,2%)	11 (37,9%)	31 (51,7%)	0,27
Classe III	23 (25,8%)	10 (34,5%)	13 (21,7%)	0,21
<b>Traitements anti-coagulant</b>				
AVK	18 (20,2%)	6 (20,7%)	12 (20,0%)	1,0
Apixaban	22 (24,7%)	7 (24,1%)	15 (25,0%)	1,0
Rivaroxaban	40 (44,9%)	14 (48,3%)	26 (43,3%)	0,82
Dabigatran	9 (10,1%)	2 (6,9%)	7 (11,7%)	0,72
<b>Autres traitements</b>				
IEC/ARA II	28 (31,5%)	4 (13,8%)	24 (40,0%)	0,02
Statines	21 (23,6%)	7 (24,1%)	14 (23,3%)	1,0
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	81 ± 16	76 ± 19	84 ± 15	0,14

\* La dilatation atriale importante étant définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre ≥ 50mm, ou une surface ≥ 30 cm<sup>2</sup>, ou un volume indexé ≥ 50 mL/m<sup>2</sup>

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IMC : indice de masse corporelle ; SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Tableau 11. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de la procédure entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

	<b>Sous-groupe (n = 89)</b>	<b>Récurrence (n = 29)</b>	<b>Absence récurrence (n = 60)</b>	<b>p</b>
<b>Temps d'application moyen par veine avant déconnexion (s)</b>	96 ± 73	117 ± 91	85 ± 61	0,26
<b>Temps de déconnexion moyen par veine lors de l'application efficace (s)</b>	50 ± 17	51 ± 19	49 ± 16	0,62
<b>Temps moyen d'application par veine (s)</b>	274 ± 66	286 ± 74	268 ± 62	0,36
<b>Déconnexion des 4 veines en moins de 60s lors de l'application efficace</b>	29 (32,6%)	7 (24,1%)	22 (36,7%)	0,34

Tableau 11.1. Veine pulmonaire supérieure gauche. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de la procédure entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

<b>VPSG</b>	<b>Sous-groupe (n = 89)</b>	<b>Récurrence (n = 29)</b>	<b>Absence récurrence (n = 60)</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'applications</b>	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,4	0,79
<b>Temps total d'application (s)</b>	269 ± 91	280 ± 117	263 ± 76	0,82
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	90 ± 112	101 ± 152	85 ± 87	0,17
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	53 ± 31	44 ± 20	58 ± 35	0,10
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	232 ± 19	232 ± 18	232 ± 20	0,84
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 49,2 ± 7,3	- 49,3 ± 8,1	- 49,2 ± 7,1	0,68
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,4	0,93

VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

Tableau 11.2 Veine pulmonaire inférieure gauche. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de la procédure entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

<b>VPIG</b>	<b>Sous-groupe (n = 89)</b>	<b>Récurrence (n = 29)</b>	<b>Absence récurrence (n = 60)</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'applications</b>	1,3 ± 0,7	1,5 ± 1,0	1,2 ± 0,6	0,25
<b>Temps total d'application (s)</b>	277 ± 135	309 ± 180	261 ± 105	0,41
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	96 ± 139	135 ± 189	77 ± 104	0,28
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	48 ± 32	50 ± 33	47 ± 33	0,58
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	229 ± 27	233 ± 20	228 ± 30	0,45
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 45,7 ± 6,4	- 44,6 ± 7,2	- 46,0 ± 6,0	0,35
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	0,52

VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche.

Tableau 11.3. Veine pulmonaire inférieure droite. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de la procédure entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

<b>VPID</b>	<b>Sous-groupe (n = 89)</b>	<b>Récurrence (n = 29)</b>	<b>Absence récurrence (n = 60)</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'applications</b>	1,6 ± 0,9	1,6 ± 1,1	1,5 ± 0,9	0,72
<b>Temps total d'application (s)</b>	308 ± 146	308 ± 162	308 ± 140	0,77
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	135 ± 152	154 ± 180	127 ± 138	0,43
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	55 ± 28	64 ± 30	50 ± 25	0,07
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	224 ± 37	219 ± 37	226 ± 38	0,21
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 47,7 ± 6,7	- 47,9 ± 6,3	- 47,5 ± 6,9	0,76
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,6	0,96

VPID : veine pulmonaire inférieure droite.

Tableau 11.4. Veine pulmonaire supérieure droite. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Comparaison univariée des caractéristiques de la procédure entre les patients ayant une récurrence d'arythmie atriale et ceux étant indemne de toute récurrence.

<b>VPSD</b>	<b>Sous-groupe (n = 89)</b>	<b>Récurrence (n = 29)</b>	<b>Absence récurrence (n = 60)</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'applications</b>	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	0,80
<b>Temps total d'application (s)</b>	241 ± 88	246 ± 118	238 ± 70	0,73
<b>Temps total d'application avant déconnexion (s)</b>	62 ± 88	79 ± 136	53 ± 50	0,84
<b>Temps de déconnexion lors de l'application efficace (s)</b>	42 ± 29	46 ± 40	39 ± 22	0,76
<b>Durée de l'application efficace (s)</b>	216 ± 37	206 ± 47	221 ± 30	0,23
<b>Nadir de température du ballon lors de l'application efficace (°C)</b>	- 51,5 ± 6,4	- 52,8 ± 6,8	- 51,0 ± 6,2	0,39
<b>Degré d'occlusion lors de l'application efficace</b>	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,6	3,9 ± 0,3	0,33

VPSD : veine pulmonaire supérieure droite.

Tableau 12. Sous-groupe des patients pour lesquels le temps de déconnexion des 4 veines pulmonaires a pu être renseigné avec précision. Analyse multivariée selon modèle de Cox évaluant les facteurs prédictifs de récurrence d'arythmie atriale au cours du suivi.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Dilatation atriale gauche importante*</b>	2,549	1,121 – 5,796	0,03	2,587	1,027 - 6,517	0,04
<b>Sexe masculin</b>	2,101	0,955 – 4,623	0,07	2,047	0,861 - 4,866	0,11
<b>HTA</b>	0,459	0,196 – 1,076	0,08	0,953	0,334 - 2,717	0,93
<b>FA paroxystique</b>	0,325	0,123 – 0,855	0,03	1,038	0,320 - 3,362	0,95
<b>IEC/ARAI</b>	0,301	0,104 – 0,866	0,03	0,379	0,106 – 1,352	0,135
<b>Temps de déconnexion de la VPID lors de l'application efficace</b>	1,013	1,001 – 1,026	0,04	1,013	0,999 - 1,027	0,07

\* La dilatation atriale gauche importante étant définie comme une oreillette gauche présentant un diamètre  $\geq 50$ mm, ou une surface  $\geq 30$  cm<sup>2</sup>, ou un volume indexé  $\geq 50$  mL/m<sup>2</sup>  
 ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ; HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.



## 6 Discussion

Cette étude n'a pas retrouvé de lien entre les paramètres per-procédures et la récurrence d'arythmie atriale (FA, tachycardie atriale ou flutter). Le seul facteur prédictif de récurrence était la dilatation importante de l'oreillette gauche, facteur qui a déjà été identifié dans d'autres études (144, 145).

Dans notre cohorte, le taux d'absence de récurrence d'arythmie atriale était de 63,1% pour un suivi moyen de  $24 \pm 14$  mois témoignant d'une procédure efficace. Ce suivi est un point fort de cette étude car la majorité des études ont un suivi habituel de 1 an. Le taux d'absence de récurrence à 1 an était de 71,7% dans notre étude ce qui est proche des autres études évaluant le ballon de 2<sup>ème</sup> génération notamment de celle regroupant la plus grande cohorte de ballon de 2<sup>ème</sup> génération (139-141). Ce chiffre remontant, par ailleurs, à 76,4% si l'on ne prend en compte que les récurrences de FA. Cependant, l'absence de récurrence d'arythmie atriale sans réintroduction d'antiarythmique ne concerne que 63,9% de la population analysée à 1 an et descend jusqu'à 55,8% au cours du suivi, ce qui semble faible.

Aucune étude à l'heure actuelle n'avait évalué les paramètres per-procédures d'une isolation des veines pulmonaires via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération sur la récurrence à long terme. Nos résultats négatifs sont en faveur d'une poursuite des recommandations actuelles sur la prise en charge et la réalisation de la procédure d'isolation des veines pulmonaires.

Retrouver la dilatation atriale gauche comme prédictive d'une récurrence est cohérent avec la physiopathologie de la FA puisque ce phénomène témoigne du remodelage atrial. Plus le remodelage est important, plus les phénomènes impliqués sont complexes et nombreux

impliquant d'autres structures que les veines pulmonaires expliquant l'échec d'une isolation seule des veines pulmonaires.

La survenue d'une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation, cette fois par radiofréquence, a permis de constater qu'une veine pulmonaire était reconnectée dans 75,6 % du temps, majoritairement la veine pulmonaire inférieure droite. D'autres études avaient constaté que la veine pulmonaire inférieure droite était la veine la plus fréquemment reconnectée notamment par la présence plus fréquente d'un gap de conduction postéro-inférieur. Plusieurs explications sont suspectées : un moins bon alignement avec l'ostium, un ostium de plus faible diamètre et une moins bonne stabilité avec un angle plus aigu par rapport à la ponction trans-septale (146). Les paramètres per-procédure de l'isolation de la veine pulmonaire inférieure droite dans notre cohorte témoignaient d'un geste semblant plus compliqué. En effet, il était retrouvé un nombre moyen d'applications plus élevé, un temps total d'application et un temps total d'application avant déconnexion plus important, ainsi qu'une absence plus fréquente de temps de déconnexion précis comparativement aux autres veines pulmonaires.

Notre étude n'avait pas pour but et n'était pas réalisée pour rechercher spécifiquement les facteurs prédictifs de reconnexion veineuse pulmonaire, néanmoins, dans le sous-groupe de patient ayant eu une deuxième procédure d'ablation, aucun paramètre per-procédure n'avait été retrouvé comme prédictif d'une reconnexion. Certaines études se sont intéressées à ces types de paramètre en ce qui concerne la reconnexion aiguë (dans les 30 minutes suivant la fin de la procédure) et la reconnexion à long terme des veines pulmonaires. L'idée de fond étant de considérer la reconnexion veineuse pulmonaire comme un facteur de risque de récurrence de FA. Concernant la reconnexion aiguë, une étude retrouvait que le nadir de température était indicatif de la réussite ou non de l'application avec un ballon de 1<sup>ère</sup> génération (une température supérieure à -36°C pour les veines pulmonaires supérieure et

une température supérieure  $-33^{\circ}\text{C}$  pour les veines pulmonaires inférieures après 2 minutes d'application avaient une valeur prédictive positive en terme de reconnexion de respectivement 82% et 80%) (147). Ce constat a pu être fait dans notre cohorte, puisqu'une température supérieure à  $-26^{\circ}\text{C}$  ne permettait pas l'isolation de la veine pulmonaire correspondante. Une autre étude retrouvait qu'un temps de déconnexion lors de l'application efficace  $< 65\text{s}$  était prédictif d'un succès d'isolation à la phase aiguë (148). Dans notre étude, ce paramètre n'avait pas d'influence sur les récurrences d'arythmie atriale à long terme. Concernant les facteurs prédictifs de reconnections tardives, plusieurs facteurs prédictifs ont été retrouvés dans d'autres études. Le temps de réchauffement du ballon avait été retrouvé comme prédictif de reconnexion tardive (avec le ballon de 1<sup>ère</sup> génération) : plus le temps était long moins le risque de reconnexion était important, le cut-off émis était de 67s pour la valeur prédictive positive et de 25s pour la valeur prédictive négative (149). Une relation similaire a été retrouvée avec le ballon de 2<sup>ème</sup> génération mais n'a pas pu être évalué dans notre étude (150). Par ailleurs, un temps de déconnexion inférieur à 60s lors de l'application efficace a aussi été retrouvé comme prédictif d'une persistance de l'isolation veineuse pulmonaire (150). Dans notre étude, ce paramètre n'a pas été retrouvé comme prédictif en termes d'absence de récurrence d'arythmie atriale. Un autre paramètre tel que la rapidité de la baisse de température du ballon a aussi été corrélé à une isolation persistante à long terme de la veine pulmonaire correspondante (le cut-off était l'obtention d'une température de  $-40^{\circ}\text{C}$  en 60s) (151). Ce paramètre n'a pas pu être évalué dans notre étude. Enfin, le degré d'occlusion a été retrouvé comme corrélé à une isolation persistante à long terme de la veine pulmonaire correspondante et ce à distance de la procédure (152). Ce paramètre a été évalué dans notre étude mais semblait n'avoir aucun impact ni sur le résultat à long terme ni sur la reconnexion. Il est intéressant de constater que ces paramètres semblent prédictif d'une reconnexion aiguë

ou à long terme selon certaines études ne sont pas prédictifs de récurrence d'arythmie atriale à long terme dans notre étude. Ceci met en lumière un phénomène probablement plus complexe que la simple relation reconnexion de veine pulmonaire et récurrence d'arythmie atriale. D'ailleurs une étude n'avait pas retrouvé de différence en terme de reconnexion tardive chez des patients présentant une récurrence d'arythmie comparés à ceux étant indemnes de récurrence (153).

Un autre constat interpellant est la présence de veines pulmonaires sans temps de déconnexion précis car le signal veineux pulmonaire n'avait pu être discerné durant l'application efficace. Le temps précis de déconnexion a pu être déterminé pour l'ensemble des veines chez seulement 42,8 % des patients tout en correspondant à 77,7 % des veines. Cette limite est connue, et le chiffre de notre cohorte semble correspondre à d'autres études (148).

Concernant les complications attribuées au geste, celles-ci sont en accord avec les données actuelles de la littérature excepté concernant les épanchements péricardiques post-procédure dont le taux est plus élevé dans notre cohorte. En effet, ceux-ci sont présents chez 10,7 % des patients. Néanmoins, leur volume est faible puisque l'épaisseur moyenne est évaluée à 4,8 mm, n'ayant aucune conséquence thérapeutique. Ce taux élevé d'épanchement péricardique peut s'expliquer par la réalisation systématique d'une échographie cardiaque en post-procédure permettant de détecter des épanchements péricardiques infra-cliniques étant asymptomatiques. Enfin, le taux de tamponnade dans notre cohorte (1,7%) est équivalent aux autres études.

## 7 Limites

La principale limite est qu'il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les limites inhérentes à ce type d'étude, notamment les données manquantes. En effet, seul 77,8% de la population initiale a pu être analysée. Ces données manquantes correspondaient pour la majorité à un défaut de suivi au-delà du 4<sup>ème</sup> mois. De la même façon, le manque de renseignement concernant certains paramètres ayant été corrélé au taux de reconnexion, comme le temps de refroidissement ou de réchauffement du ballon, n'étaient pas spécifiés sur les feuilles récapitulatives de la procédure et font donc défaut dans l'analyse de la recherche de facteurs prédictifs de récurrence d'arythmie atriale.

Ensuite, l'absence de temps de déconnexion précis pour certaines veines pulmonaires, correspondant à une limite bien connue de ce type de technique, constitue un biais dans la recherche de paramètres prédictifs, limitant la puissance de l'analyse statistique.

Enfin, le suivi n'était pas fait à date fixe, ainsi, il existe une variabilité notamment en ce qui concerne la date de la consultation à 1 an et la durée de suivi.

## 8 Conclusion

L'isolation des veines pulmonaires par cryothérapie via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération, dans le cadre d'une FA paroxystique, est une technique effective avec peu de complications pour laquelle la cohorte de Rouen s'inscrit en cohérence avec les autres études publiées à travers le monde. Notre étude n'a pas pu mettre en évidence de facteurs per-procédures prédictifs d'une récurrence à long terme malgré le fait que certains de ces facteurs aient été corrélés à une reconnexion tardive de veine pulmonaire dans d'autres études. Ceci met en lumière un phénomène semblant plus complexe que la relation reconnexion veineuse pulmonaire / récurrence d'arythmie.

## 9 Bibliographie

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm.* 2017;33(5):369-409.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
3. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(12):1778-810.
4. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018.
5. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
6. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 2015;25(2):71-6, 6.e1.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042-6.
8. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62.
9. Campbell HM, Wehrens XHT. Genetics of atrial fibrillation: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2018.
10. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation.* 2001;103(19):2365-70.
11. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB, Study CCH. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004;94(7):889-94.
12. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128(23):2470-7.
13. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2009;158(1):111-7.
14. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation.* 2010;122(20):2009-15.
15. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840-4.
16. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25(8):853-8.
17. Conen D, Tedrow UB, Koplán BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009;119(16):2146-52.
18. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012;59(2):198-204.

19. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, Tse HF. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens.* 2012;26(10):563-9.
20. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1160-6.
21. O'Neal WT, Qureshi WT, Judd SE, McClure LA, Cushman M, Howard VJ, et al. Environmental Tobacco Smoke and Atrial Fibrillation: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Occup Environ Med.* 2015;57(11):1154-8.
22. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, Klein HU, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart.* 2007;93(9):1056-63.
23. Wang H, Yang B, Zhang L, Xu D, Wang Z. Direct block of inward rectifier potassium channels by nicotine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;164(1):97-101.
24. Wang H, Shi H, Zhang L, Pourrier M, Yang B, Nattel S, et al. Nicotine is a potent blocker of the cardiac A-type K(+) channels. Effects on cloned Kv4.3 channels and native transient outward current. *Circulation.* 2000;102(10):1165-71.
25. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):710-3.
26. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):364-8.
27. Williams ES, Mirro MJ, Bailey JC. Electrophysiological effects of ethanol, acetaldehyde, and acetate on cardiac tissues from dog and guinea pig. *Circ Res.* 1980;47(3):473-8.
28. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-7.
29. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2159-69.
30. Huang G, Parikh PB, Malhotra A, Gruberg L, Kort S. Relation of Body Mass Index and Gender to Left Atrial Size and Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;120(2):218-22.
31. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):116-20.
32. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10):784-8.
33. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):230-6.
34. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Asil S, Dural M, Özer N. The Impact of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness on Outcomes of Cryoballoon-Based Atrial Fibrillation Ablation. *Echocardiography.* 2016;33(6):821-9.
35. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110(4):364-7.
36. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94.
37. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):369-72.
38. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47-51.



39. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1767-73.
40. Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, et al. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(9):1021-9.
41. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2016;18(1):57-63.
42. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23(6):477-82.
43. Allison MA, Jensky NE, Marshall SJ, Bertoni AG, Cushman M. Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med.* 2012;42(1):8-13.
44. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(24):3006-10.
45. Kanaji Y, Miyazaki S, Iwasawa J, Ichihara N, Takagi T, Kuroi A, et al. Pre-procedural evaluation of the left atrial anatomy in patients referred for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2016;67(1):115-21.
46. Glover B, Brugada P. *Clinical Handbook of Cardiac Electrophysiology* 2016.
47. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
48. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(9):1352-6.
49. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325.
50. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm.* 2009;6(4):454-60.
51. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):801-13.
52. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(23):2849-54.
53. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation.* 2003;107(14):1937-43.
54. Leenhardt A. After-depolarizations. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2011:189-94.
55. Coetzee WA, Opie LH. Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circ Res.* 1987;61(2):157-65.
56. Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(9):509-20.
57. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res.* 1973;33(1):54-62.
58. Krummen DE, Swarup V, Narayan SM. The role of rotors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2015;7(2):142-51.

59. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(7):628-36.
60. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1761-8.
61. Steinberg JS, Shah Y, Bhatt A, Sichrovsky T, Arshad A, Hansinger E, et al. Focal impulse and rotor modulation: Acute procedural observations and extended clinical follow-up. *Heart Rhythm.* 2017;14(2):192-7.
62. Berntsen RF, Håland TF, Skårdal R, Holm T. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: A within-patient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm.* 2016;13(9):1768-74.
63. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart.* 2012;98(3):195-201.
64. Dudink EAMP, Erküner Ö, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijs B, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace.* 2017.
65. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-9.
66. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):e101-98.
67. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119(10):1363-9.
68. Luong C, Barnes ME, Tsang TS. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):463-70.
69. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125(19):2298-307.
70. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
72. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.
73. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2614-23.
74. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):1-12.
75. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.

76. Braunwald. Braunwald Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier ed2015.
77. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
78. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2016;23(3):333-43.
79. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1043-51.
80. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):68-76.
81. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(1):122-33.
82. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
83. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):615-20.
84. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17(1):18-23.
85. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(6):597-605.
86. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2268-76.
87. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668-78.
88. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1385-94.
89. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-45.
90. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):185-97.
91. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016;37(31):2478-87.
92. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27.
93. Sharma K, Brinker JA, Henrikson CA. Computed Tomography Imaging in Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2011;4(1):319.
94. Sra J, Narayan G, Krum D, Malloy A, Cooley R, Bhatia A, et al. Computed tomography-fluoroscopy image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):409-14.

95. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, Al Jefairi N, Berte B, Sellal JM, et al. Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(1):17-29.
96. Ross J. Transseptal left heart catheterization a 50-year odyssey. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2107-15.
97. O'Brien B, Zafar H, De Freitas S, Sharif F. Transseptal puncture - Review of anatomy, techniques, complications and challenges. *Int J Cardiol.* 2017;233:12-22.
98. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation.* 2010;121(23):2550-6.
99. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1805-11.
100. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):982-8.
101. Li PJ, Xiao J, Yang Q, Feng Y, Wang T, Liu GJ, et al. Network meta-analysis of efficacy and safety of competitive oral anticoagulants in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(3):213-24.
102. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1627-36.
103. Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy. *ESC congress; Barcelona2017.*
104. Gjin Ndrepepa HE. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias.* Springer ed. p. 35-53.
105. Sundt TM, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 1997;15(4):739-48.
106. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000;101(12):1409-17.
107. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102(21):2619-28.
108. Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3057-63.
109. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(21):2634-40.
110. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):581-6.
111. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, Tsukada N, Sasaki T, Hayano M, et al. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5300-10.
112. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, et al. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Conduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3276-87.

113. Arentz T, Macle L, Kalusche D, Hocini M, Jais P, Shah D, et al. "Dormant" pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostial radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(9):1041-7.
114. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
115. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2743-52.
116. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-25.
117. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y, Hou JW, Wang Q, Lin H, et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):784-94.
118. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(10):1151-9.
119. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):218-27.
120. Straube F, Dorwarth U, Vogt J, Kuniss M, Heinz Kuck K, Tebbenjohanns J, et al. Differences of two cryoballoon generations: insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE Cohort Substudy. *Europace*. 2014;16(10):1434-42.
121. Pandya B, Sheikh A, Spagnola J, Bekheit S, Lafferty J, Kowalski M. Safety and efficacy of second-generation versus first-generation cryoballoons for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis of current evidence. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;45(1):49-56.
122. Greiss H, Berkowitsch A, Wojcik M, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, et al. The Impact of Left Atrial Surface Area and the Second Generation Cryoballoon on Clinical Outcome of Atrial Fibrillation Cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(7):815-24.
123. Aryana A, Morkoch S, Bailey S, Lim HW, Sara R, d'Avila A, et al. Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):177-86.
124. Aytemir K, Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Dural M, Evranos B, et al. Safety and efficacy outcomes in patients undergoing pulmonary vein isolation with second-generation cryoballoon†. *Europace*. 2015;17(3):379-87.
125. Conti S, Moltrasio M, Fassini G, Tundo F, Riva S, Dello Russo A, et al. Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:5106127.
126. Liu J, Kaufmann J, Kriatselis C, Fleck E, Gerds-Li JH. Second generation of cryoballoons can improve efficiency of cryoablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):129-35.
127. Zhao A, Squara F, Marijon E, Thomas O. Two-year clinical outcome after a single cryoballoon ablation procedure: A comparison of first- and second-generation cryoballoons. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(10):543-9.
128. Andrade JG, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):69-75.
129. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018.

130. Jiang J, Li J, Zhong G. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48(1):69-79.
131. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(12):1307-14.
132. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;132(14):1311-9.
133. Pérez-Castellano N, Fernández-Cavazos R, Moreno J, Cañadas V, Conde A, González-Ferrer JJ, et al. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):8-14.
134. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon JP, Halimi F, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace*. 2017;19(1):48-57.
135. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation--One-year outcome data. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):836-44.
136. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.
137. Khoueiry Z, Albenque JP, Providencia R, Combes S, Combes N, Jourda F, et al. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: impact of pulmonary veins anatomy. *Europace*. 2016;18(9):1343-51.
138. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace*. 2015;17(5):718-24.
139. Kardos A, Kis Z, Som Z, Nagy Z, Foldesi C. Two-Year Follow-Up after Contact Force Sensing Radiofrequency Catheter and Second-Generation Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Comparative Single Centre Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6495753.
140. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, Pujara DK, Cohen AI, Singh SK, et al. Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):832-9.
141. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, et al. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace*. 2016;18(3):368-75.
142. Omran H, Gutleben KJ, Molatta S, Fischbach T, Wellmann B, Horstkotte D, et al. Second generation cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(2):182-92.
143. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace*. 2015;17(4):574-8.
144. Gerede DM, Candemir B, Vurgun VK, Aghdam SM, Acibuca A, Özcan Ö, et al. Prediction of recurrence after cryoballoon ablation therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2015.

145. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. *Int J Cardiol.* 2018;259:76-81.
146. Heeger CH, Wissner E, Mathew S, Deiss S, Lemes C, Rillig A, et al. Once Isolated, Always Isolated? Incidence and Characteristics of Pulmonary Vein Reconduction After Second-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1088-94.
147. Fünkrantz A, Köster I, Chun KR, Metzner A, Mathew S, Konstantinidou M, et al. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2011;8(6):821-5.
148. Wei HQ, Guo XG, Zhou GB, Sun Q, Liu X, Yang JD, et al. Pulmonary vein isolation with real-time pulmonary vein potential recording using second-generation cryoballoon: Procedural and biophysical predictors of acute pulmonary vein reconnection. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(1):14-21.
149. Ghosh J, Martin A, Keech AC, Chan KH, Gomes S, Singarayur S, et al. Balloon warming time is the strongest predictor of late pulmonary vein electrical reconnection following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1311-7.
150. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, de Asmundis C, Singh SK, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):424-32.
151. Ciconte G, Mugnai G, Sieira J, Velagić V, Saitoh Y, Irfan G, et al. On the Quest for the Best Freeze: Predictors of Late Pulmonary Vein Reconnections After Second-Generation Cryoballoon Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1359-65.
152. Reddy VY, Sediva L, Petru J, Skoda J, Chovanec M, Chitovova Z, et al. Durability of Pulmonary Vein Isolation with Cryoballoon Ablation: Results from the Sustained PV Isolation with Arctic Front Advance (SUPIR) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(5):493-500.
153. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, Nakamura H, Takagi T, Hirao K, et al. Clinical recurrence and electrical pulmonary vein reconnections after second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm.* 2016;13(9):1852-7.

## Résumé

Introduction : La cryothérapie est une technique effective dans le traitement de la fibrillation atriale (FA) symptomatique. Néanmoins, le taux de récurrence à 1 an est d'environ 20 à 30%.

Objectif : Le but de cette étude est de rechercher des facteurs per-procédure prédictifs d'une récurrence d'arythmie atriale à long terme.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, et monocentrique. L'ensemble des patients ayant eu une procédure d'isolation des veines pulmonaires par cryothérapie via le ballon de 2<sup>ème</sup> génération (IVP-C2B), entre juin 2012 et avril 2017, au CHU de Rouen, ont été inclus dans cette étude. Le critère de jugement principal était la récurrence d'arythmie atriale (FA, flutter ou tachycardie atriale) au cours du suivi en considérant une période de blanking post-procédure de 2 mois. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'une deuxième procédure d'ablation et les paramètres per-procédure (pour chaque veine pulmonaire : le temps de déconnexion, le nombre d'application, le temps total d'application, le nadir de température lors de l'application efficace, et le degré d'occlusion étaient recueillis). Les événements indésirables post-procédure étaient renseignés.

Résultats : Sur l'ensemble de la période, 320 patients ont eu une IVP-C2B. Parmi eux, 87 ont été exclus pour manque de données aboutissant à une population de 233 patients (72,8% de la population initiale). Le taux de récurrence était de 36,9% pour un suivi moyen de  $25 \pm 14$  mois. Le délai moyen de survenue d'une récurrence était de  $10 \pm 12$  mois. Aucun paramètre per-procédure n'a été retrouvé comme prédictif d'une récurrence d'arythmie atriale à long terme. Seule une dilatation atriale gauche importante (diamètre  $\geq 50$  mm, surface  $\geq 30$  cm<sup>2</sup>, volume  $\geq 50$  mL/m<sup>2</sup>) était prédictive d'une récurrence d'arythmie atriale à long terme (OR = 2,70 ; IC95% [1,54 - 4,72], p = 0,001). Une 2<sup>ème</sup> procédure d'ablation est survenue chez 42 patients soit 17,9% de la population analysée. Parmi eux, 75,6% avaient au moins une veine pulmonaire de reconnectée, majoritairement la veine pulmonaire inférieure droite. Aucun paramètre per-procédure n'était prédictif d'une reconnexion de veine pulmonaire dans ce sous-groupe de patients.

Conclusion : Aucun paramètre per-procédure ne semble être prédictif d'une récurrence d'arythmie atriale à distance d'une IVP-C2B, contrastant avec le constat par d'autres études d'un impact de ces mêmes paramètres sur la reconnexion veineuse pulmonaire à long terme.