



HAL
open science

Alcoolisation de la veine de Marshall et segmentation de l'oreillette gauche : quel bénéfice dans l'ablation de fibrillation atriale persistante ? : étude rétrospective comparative à 1 an d'une cohorte nantaise

Clément Cohen

► To cite this version:

Clément Cohen. Alcoolisation de la veine de Marshall et segmentation de l'oreillette gauche : quel bénéfice dans l'ablation de fibrillation atriale persistante ? : étude rétrospective comparative à 1 an d'une cohorte nantaise. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04534242

HAL Id: dumas-04534242

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04534242v1>

Submitted on 5 Apr 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2024

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Cardiologie et Maladies Cardiovasculaires

par

Clément COHEN

Né le 06 mars 1995 à Soissons

Présentée et soutenue publiquement le 16/02/2024

Alcoolisation de la veine de Marshall et segmentation de l'oreillette gauche : quel bénéfice dans l'ablation de fibrillation atriale persistante ?

Etude rétrospective comparative à 1 an d'une cohorte nantaise.

Président : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Gourraud

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles Lande

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste GOURRAUD, *président du jury*.

Tu me fais l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail. Merci pour tes conseils et ton aide durant mon internat. Je suis heureux de poursuivre en rythmologie avec toi.

Monsieur le Docteur Gilles LANDE, *directeur de thèse*.

Merci pour ta bienveillance et tes conseils durant mon passage au Sud et toute ma formation d'interne. Tu as su me guider durant l'écriture de cette thèse et au cours de mon internat, j'ai hâte de poursuivre au bloc de rythmologie à tes côtés.

Madame le Docteur Aude SOLNON, *membre du jury*.

Merci d'accepter de faire partie de ce jury, de ta bienveillance, de l'encadrement et des enseignements reçus dans le service de rythmologie.

Monsieur le Docteur Antoine ANDORIN, *membre du jury*.

Je te remercie pour tes enseignements et ta bienveillance lors de mon passage sous tes ordres au 2^{ème} Sud, pour tes contre-visites constructives et pour ton humour subtil. Evoluer à tes côtés sera un vrai plaisir.

A l'ensemble des praticiens de la réanimation du CH de Saint Nazaire et du service de cardiologie de la Roche-sur-Yon pour votre accueil, les connaissances et la formation apportées, et surtout les bons moments passés.

A l'ensemble des praticiens de cardiologie du CHU de Nantes, et plus particulièrement au Dr Plessis pour sa bonne humeur permanente, ses conseils avisés, et au Dr Jaafar, qui m'a enduré avec le sourire et beaucoup de patience durant mon passage au 2^{ème} Nord.

A tous mes co-internes et aux docteurs juniors, avec qui j'ai traversé l'internat, surtout ponctué de nombreux bons moments, et de la création d'une unité unique en son genre qui a fait temporairement la gloire du CHU de Nantes durant un semestre avec les Drs Balisto et Le Carpentier et mes co-internes, devenus mes amis, Thomas et François : la Zone de Gestion des Embolies Gazeuses.

A tous les potes de la fac, nos réunions pluriannuelles me comblent de bonheur, puissent-elles continuer longtemps.

A tous les copains de Soissons, avec qui j'ai grandi et qui m'ont fait grandir, et les potes de toujours et pour toujours j'espère, Basile, Pierrick et Arthur.

A mes meilleurs potes inséparables, Victor et Emma, membres fondateurs et permanents du Bitch Club, pour tous ces moments passés, toutes ces histoires à raconter et toutes celles, futures, qu'on se racontera.

A mon père qui m'a soutenu avec brio, humour et flegme durant toutes ces années, je te dois en grande partie d'en être ici aujourd'hui.

A mes grands-parents et mon oncle et ma tante pour leur soutien indéfectible.

A Louise, Quentin, Audrey et Eve : soeur, frère, belle-soeur, nièce, famille, potes, colocataires temporaires pour certains, camarades de week-end endiablés, de vacances au bout du monde, de beuveries (exceptée pour la dernière citée sur ce point), merci de me supporter (dans tous les sens du terme).

A ma mère, je sais que tu aurais été fière.

Enfin, et surtout, à Clémence, qui me comble de joie, ton soutien m'a fait traverser sans peine et avec bonheur, légèreté et surtout amour ces années dernières. De grands moments nous attendent, ce n'est que le début d'une longue route, et quel bonheur de la parcourir à tes côtés !

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Liste des abréviations.....	6
Liste des figures et tableaux	7
I - Introduction.....	8
II - Revue de la littérature	11
1. Physiopathologie.....	11
1.1. Genèse de la fibrillation atriale.....	11
1.1.1. La découverte d'Haïssaguerre.....	11
1.1.2. Electrophysiologie de l'activité focale ectopique.....	13
1.1.3. Veines pulmonaires : anatomie et électrophysiologie.....	16
1.2. Mécanismes impliqués dans le maintien de la fibrillation atriale.....	18
1.2.1. Réentrée.....	18
1.2.2. Théorie des vaguelettes et rotors	19
1.2.3. Remodelage atrial.....	21
1.2.4. Implication des foyers extra veineux et connexions épicaudiques	24
2. Méthodes d'ablation des arythmies supraventriculaires	33
2.1. Principe de l'ablation percutanée par radiofréquence.....	33
2.1.1. Principe biophysique de base.....	33
2.1.2. Contraintes et adaptations du matériel de radiofréquence	34
2.2. Principe de la cryoablation percutanée	35
2.3. Principe de l'ablation par électroporation	36
2.4. L'isolation des veines pulmonaires.....	38
2.5. Traitement du substrat atrial.....	40
2.5.1. Lignes d'ablation	41
2.5.2. Traitement des gradients	43
2.5.3. Alcoolisation de la veine de Marshall.....	45
2.6. Cas du flutter périmitral	46
2.7. Traitement de la fibrillation atriale persistante.....	48
III – Problématique.....	52
IV - Matériel et méthode	53
1. Population étudiée.....	53
2. Procédures d'ablation	56
3. Objectifs de l'étude	57
4. Analyses statistiques	58
IV - Résultats.....	58
1. Caractéristiques des patients.....	58
2. Ablations	63
3. Résultats à 1 an	64
V - Discussion	68
1. Synthèse des résultats.....	68
2. Comparaison avec les données de la littérature.....	68
2.1. Plan Marshall.....	68
2.2. STAR AF 2.....	71
2.3. VENUS et alcoolisation de la veine de Marshall	72
3. Limites de l'étude.....	74

VI - Conclusion 74
Bibliographie 76
Annexes..... 83

Liste des abréviations

AF : Atrial Fibrillation
AI : Ablation Index
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BAVc : Bloc Atrioventriculaire complet
CFAEs : Complex Fractional Electrograms
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique
DAD : Delayed After Depolarization
EAD : Early After Depolarization
ECG : Electrocardiogramme
EGM : Electrogramme
ESA : Extrasystole Atriale
FA : Fibrillation Atriale
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FTI : Force Time Integral
HTA : Hypertension Artérielle
ICT : Isthme Cavotricuspide
IM : Isthme Mitral
IMC : Indice de Masse Corporelle
IVC : Inferior Veina Cava
IVP : Isolation des Veines Pulmonaires
LA : Left Atrium
LAA : Left Atrial Appendage
LOM : Ligament Of Marshall
LPSV : Left Pulmonary Superior Vein
mA : MilliAmpère
mégaHz : MégaHertz
mm : Millimètre
ms : Milliseconde
mV : Millivolt
NYHA : New York Heart Association
OD : Oreillette Droite
OG : Oreillette Gauche
PA : Potentiel d'Action
PPI : Post Pacing Interval
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SVC : Superior Veina Cava
TAF : Tachycardie Atriale Focale
3D : 3 Dimensions

Liste des figures et tableaux

- Figure 1** - Schéma représentant la segmentation chirurgicale des oreillettes
- Figure 2** - Diagramme de répartition des 69 foyers « triggers » des 45 patients de l'étude d'Haïsaquerre
- Figure 3** - Activités ectopiques au niveau de la veine pulmonaire inférieure gauche
- Figure 4** - EGM enregistrés dans la veine inférieure droit
- Figure 5** - Potentiel d'action myocardique en 4 phases et les courant ioniques sous-jacents (courants entrant dépolarisant et courant potassique sortant repolarisant) / Illustration de l'activité déclenchée
- Figure 6** - Relargage du calcium sarcoplasmique et genèse des post dépolarisations
- Figure 7** - Coupe histologique longitudinale d'une veine pulmonaire
- Figure 8** - Illustration du mécanisme de réentrée sur obstacle anatomique et fonctionnelle
- Figure 9** - Modélisation d'un rotor / Carte d'activation endocavitaire mettant en évidence un rotor atrial droit horaire
- Figure 10** - EGM montrant l'induction de FA par burst atrial
- Figure 11** - EGM atriaux
- Figure 12** - Opacification du sinus coronaire et identification de la veine de Marshall
- Figure 13** - Electrogrammes enregistrés par une sonde multipolaire mettant en évidence de multiples potentiels provenant de la veine de Marshall
- Figure 14** - Coupe longitudinale du faisceau de Bachman
- Figure 15** - Anatomie des fibres du faisceau de Papez
- Figure 16** - Cartographie endocavitaire et EGMs
- Figure 17** - Planche originale figurant dans le papier de Marshall
- Figure 18** - Anatomie du ligament de Marshall
- Figure 19** - Images infrarouges, optique et fusionnée d'une lésion myocardique réalisée par un courant de radiofréquence
- Figure 20** - Cathéters utilisés dans l'ablation par électroporation
- Figure 21** - Coupe transversale d'une veine pulmonaire
- Figure 22** - Illustration des deux techniques d'isolation des veines pulmonaires
- Figure 23** - Représentation des lignes d'ablation endocavitaires
- Figure 24** - Mise en évidence de potentiels fragmentés (CFAEs) au niveau du toit de l'oreillette gauche
- Figure 25** - Carte de voltage avant et après alcoolisation de la veine de Marshall
- Figure 26** - Cartographie d'un flutter périmitral utilisant une connexion épicaudique via le ligament de Marshall
- Figure 27** - Extrait du tableau 1 résumant les caractéristiques des patients de l'étude VENUS
- Figure 28** - Récurrence de FA au cours du temps dans les deux groupes de l'étude VENUS
- Figure 29** - Plan MARSHALL, approche pas à pas
- Figure 30** - Flow chart du groupe « segmentation »
- Figure 31** - Classe NYHA à 1 an en fonction du traitement reçu
- Tableau 1** - Caractéristiques de base des patients des deux groupes
- Tableau 2** - Données procédurales et résultats à 1 an
- Tableau 3** - Complications post procédure intrahospitalières
- Tableau 4** - Taux de récurrence et de bloc sur l'isthme mitral en fonction du traitement reçu au sein du groupe « segmentation »

I - Introduction

La fibrillation atriale est l'arythmie cardiaque la plus fréquente chez l'adulte, avec une prévalence estimée entre 2 et 4% chez l'adulte¹, et est responsable d'une morbi-mortalité importante, en faisant un enjeu de santé publique : au-delà du caractère potentiellement symptomatique et invalidant des accès de fibrillation atriale, la FA est responsable de 20 à 30% des AVC ischémiques², est associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque et d'hospitalisation en conséquence³, ou encore à un risque accru de développer une démence, indépendamment de la survenue d'AVC⁴.

La fibrillation atriale est classée en 3 catégories : fibrillation atriale paroxystique (d'une durée < à 7 jours), fibrillation atriale persistante (> 7 jours), et la fibrillation permanente (acceptée, sans perspective de nouvelle tentative de cardioversion). Cette classification ne rend pas compte d'une réalité physiologique, qui ne fait pas de ces 3 catégories des entités distinctes mais bien un continuum temporel allant de la FA paroxystique à la fibrillation atriale permanente. Cette transition est la traduction clinique d'un remodelage progressif cellulaire électrophysiologique puis mécanique.

Avant l'émergence des techniques d'ablation percutanée, la prévention de la récurrence de fibrillation atriale reposait essentiellement sur le traitement médicamenteux par anti arythmiques. En plus des effets iatrogènes potentiels (effet pro arythmique pouvant favoriser les arythmies ventriculaires graves, dysthyroïdies induites par la Cordarone, fibrose pulmonaire ou hépatique induites par la Cordarone, ...), ces traitements s'avèrent insuffisamment efficaces dans une proportion importante des cas, et laissent alors le patient (et le médecin) sans ressource face à une fibrillation atriale devenant permanente et acceptée.

En 1987, alors que les mécanismes exacts à l'origine de la FA demeurent non élucidés, James L. Cox, chirurgien cardiothoracique américain, propose un modèle de segmentation chirurgicale des oreillettes, en réalisant des incisions (initialement au bistouri simple) pour créer des lignes endocavitaires de bloc électrique⁵ (Figure 1), technique qu'il nomme le *Maze* (en français, labyrinthe). L'idée étant de contrecarrer les phénomènes de macro et microréentrées perpétuant la fibrillation atriale, et la technique fait ses preuves, avec des taux de succès à 1 an pouvant aller de 77 à 91 % d'absence de récurrence à 1 an dans la fibrillation atriale persistante⁶, au prix d'un acte très invasif cependant.

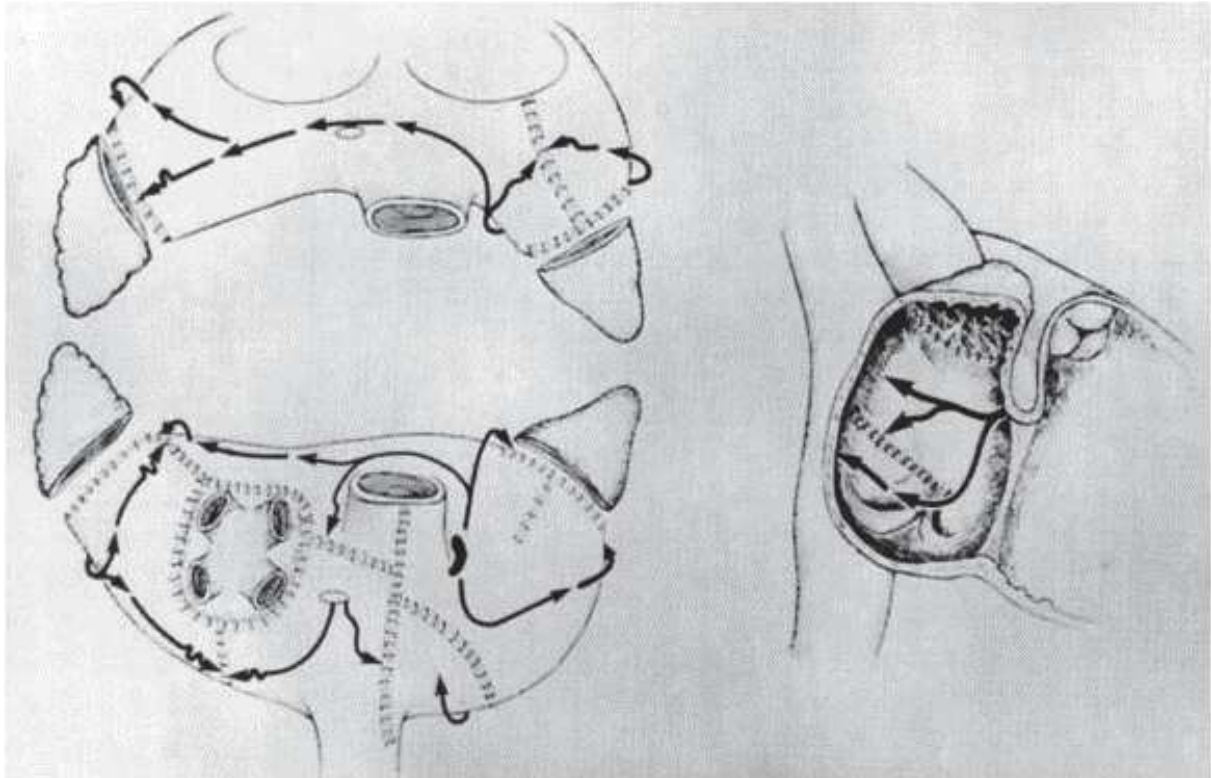


Figure 1⁵ – Schéma représentant la segmentation chirurgicale des oreillettes : on note l'isolation des veines pulmonaires, l'incision postérieure au niveau de la veine cave inférieure, l'exclusion des deux auricules, et la réalisation d'une ligne sur l'isthme cavotricuspide.

Par la suite, les travaux d'Haïssaguerre mettent en évidence des *triggers* au sein des veines pulmonaires, induisant la fibrillation atriale paroxystique sur cœur sain. Ces travaux permettent le développement du traitement percutané de la fibrillation atriale : si l'isolation des veines pulmonaires, par radiofréquence ou cryothérapie, donnent d'excellent résultats pour la fibrillation atriale paroxystique, les résultats concernant la fibrillation atriale persistante sont nettement moins satisfaisants.

Sur le modèle du *Maze* chirurgical de Cox, une technique de segmentation de l'oreillette gauche par voie percutanée va donc voir le jour, en utilisant l'énergie de la radiofréquence. La technique peine cependant dans un premier temps à démontrer cliniquement son efficacité dans le traitement de la fibrillation atriale persistante comme l'illustre l'étude STAR AF 2⁷ : dans cette étude, la segmentation endocavitaire de l'oreillette gauche associée à l'isolation des veines pulmonaires chez des patients en fibrillation atriale persistante ne donne pas de meilleurs résultats que l'isolation des veines pulmonaires seule.

Cet échec questionne : les résultats du *Maze* de Cox et la segmentation des oreillettes ne seraient pas reproductibles par voie percutanée.

Si la technique d'isolation des veines pulmonaires demeure donc un traitement efficace et éprouvé dans le traitement de la fibrillation atriale paroxystique, les alternatives dans la fibrillation atriale persistante, en cas de récurrence après une isolation des veines pulmonaires, ne font, encore à ce jour, l'objet d'aucune recommandation. A l'heure actuelle donc, étant donnée l'absence de consensus formel, la prise en charge interventionnelle de la fibrillation atriale persistante peut donc varier selon l'opérateur ou le centre hospitalier : elle peut se limiter à une nouvelle isolation des veines pulmonaires par exemple, ou prendre la forme d'un traitement dit des « gradients ».

Historiquement, au CHU de Nantes, la technique de traitement des gradients était privilégiée pour le traitement de la fibrillation atriale persistante récidivante après une première isolation des veines pulmonaires. Cependant, ces dernières années ont vu le développement et le perfectionnement des techniques de segmentation percutanée de l'oreillette gauche (OG), pouvant aussi être associées à une segmentation de l'oreillette droite, en associant radiofréquence endocardique, épiscardique via le sinus coronaire, et le traitement d'une structure démontrée comme impliquée dans la genèse et l'entretien de la fibrillation atriale : la veine de Marshall. En conséquence, le schéma de prise en charge de la FA persistante récidivante a également localement évolué, la technique de traitement des gradients étant progressivement délaissées, au profit d'une segmentation systématique de l'OG.

La présente étude entend donc étudier l'efficacité et la sécurité de la segmentation de l'oreillette gauche dans le traitement de la FA persistante récidivante après ablation des veines pulmonaires, comparativement à la technique de traitement des gradients.

II - Revue de la littérature

1. Physiopathologie

Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, Garrey⁸ propose un cadre conceptuel visant à expliquer l'origine de la fibrillation atriale. La FA serait le résultat de plusieurs mécanismes, possiblement intriqués : une activité focale ectopique (c'est à dire ne provenant pas du nœud sinusal, *pacemaker* naturel du cœur), initierait l'arythmie, qui se perpétuerait par la suite grâce à un circuit de réentrée unique ou grâce à des phénomènes de réentrée suivant des circuits multiples.

Ainsi, si plusieurs théories essaieront au cours du temps de modéliser le phénomène de réentrée, le point de départ de la maladie semble toujours le même : une activité électrique ectopique.

1.1. Genèse de la fibrillation atriale

1.1.1. La découverte d'Haïssaguerre

Ces activités ectopiques sont identifiées pour la première fois sur cœur sain comme étant à l'origine de la fibrillation atriale en 1998 par Haïssaguerre⁹ : 45 patients sujets à des épisodes de fibrillation atriale paroxystique quotidiens, avec une charge en extrasystoles atriales élevée (au moins 700/24h), sont sélectionnés. Une cartographie électrique des battements ectopiques est alors réalisée : 69 foyers d'activité atriale ectopique sont localisés, pour l'écrasante majorité prenant leur origine dans les veines pulmonaires (Figure 2). Cette activité ectopique est mise en évidence durant le rythme sinusal (Figure 3) et la démonstration est faite *in vivo* du caractère arythmogène de ces extrasystoles, puisque l'on obtient, durant l'enregistrement endocavitaire, des tracés mettant en évidence le déclenchement d'épisodes de fibrillation atriale provoqués par cette activité ectopique répétée (Figure 4).

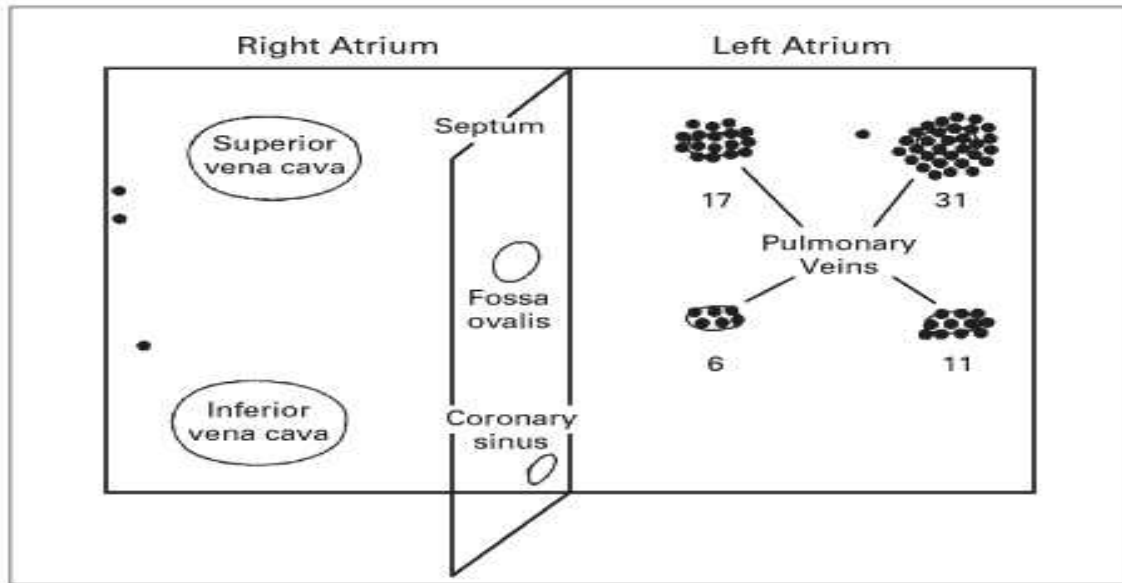


Figure 2 - Diagramme de répartition des 69 foyers « triggers » des 45 patients étudiés, on note une forte concentration (94%) au niveau des veines pulmonaires.

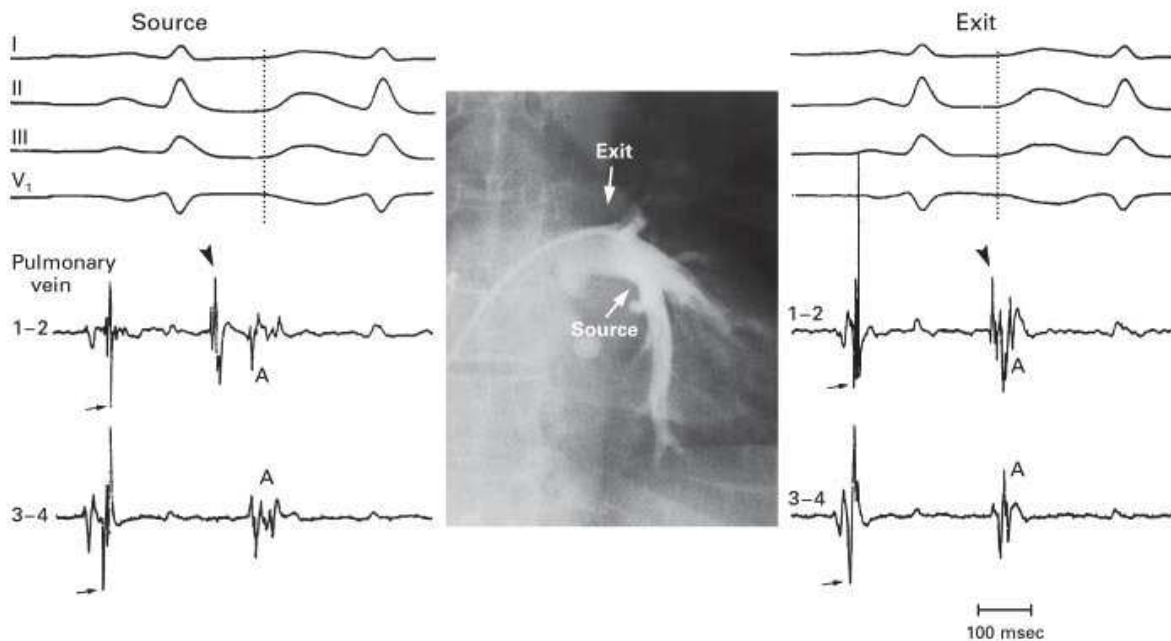


Figure 3 - Activités ectopiques au niveau de la veine pulmonaire inférieure gauche (angiogramme au centre) : le début de l'extrasystole atriale est marqué par la ligne pointillée. Lors d'une activité atriale sinusale, le spike (dépolariation correspondant à l'activité électrique locale, désignée par une flèche) est enregistré tardivement après le début de l'activité atriale (premier battement de chaque ligne). Dans le cas des ESA, le signal local (désigné par une tête de flèche) précède le déclenchement de l'activité de surface, et est d'autant plus éloigné du near field atrial (noté A) que le cathéter est proche de la source de l'activité ectopique (Source/Exit), montrant la conduction de l'activité focale veineuse au reste du massif atrial. 1-2 et 3-4 sont respectivement les enregistrements bipolaires des pôles distal et proximal du cathéter.

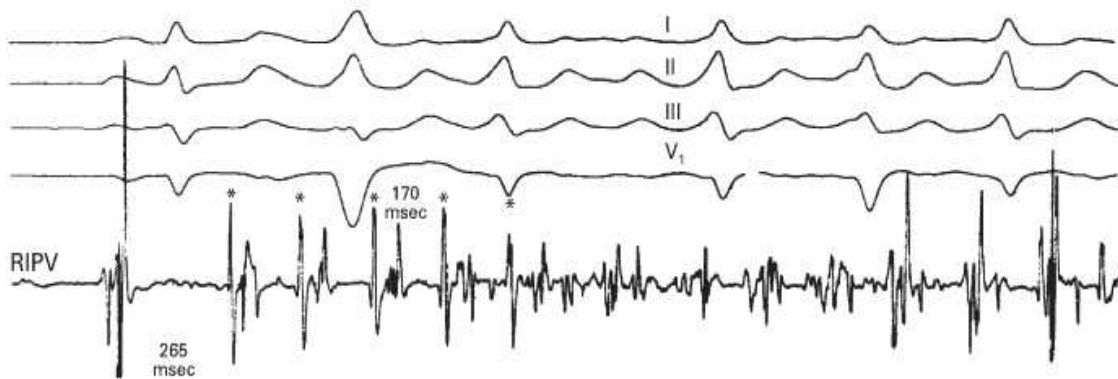


Figure 4 – EGM enregistrés dans la veine inférieure droite. Après un premier battement sinusal (spike enregistré tardivement après le déclenchement de l'activité atriale de surface), 5 battements ectopiques veineux (spike précédant le near field atrial) à couplage fixe (170 ms) initient un épisode de fibrillation.

1.1.2. Electrophysiologie de l'activité focale ectopique

Si Haïssaguerre démontre incontestablement l'implication des veines pulmonaires dans la genèse de la FA, la nature de l'activité électrique jouant le rôle de « gâchette » pose alors question. Selon les modèles décrivant les bases de toute arythmie, cette activité électrique peut s'inscrire dans deux cadres distincts :

Automatisme cardiaque

L'automatisme cardiaque est à la base du fonctionnement du nœud sinusal. Si plusieurs autres régions du myocarde peuvent générer cet automatisme cardiaque (nœud auriculoventriculaire, faisceau de his, Purkinje), le nœud sinusal est responsable du rythme cardiaque en qualité de *pacemaker* le plus rapide. Physiologiquement, cette activité peut émerger hors du nœud sinusal et générer un automatisme ectopique, dans tout le tissu de conduction spécialisé selon le concept décrit du « *wandering pacemaker* ». En condition pathologique, un automatisme anormal peut également émerger de régions non dédiées. Cette automaticité anormale est le résultat d'une dépolarisation précoce, par abaissement du potentiel seuil, augmentation du potentiel de repos ou augmentation de la pente de dépolarisation diastolique.

L'hypothèse d'un automatisme anormal comme mécanisme à l'origine de cette activité

atriale ectopique des veines pulmonaires a été soutenue par la mise en évidence d'une expression de l'antigène HNK1 dans les cellules myocardiques des veines pulmonaires chez des embryons. Cet antigène est normalement exprimé par les cellules qui formeront le tissu de conduction spécialisé tel que le nœud atrioventriculaire, dotée d'une activité automatique¹⁰. Si certaines études anatomiques et histologiques vont également dans ce sens, en confirmant la présence de cellules myocardiques histologiquement proches de celles des tissus de conduction (Cf 1.1.3 *Veines pulmonaires : anatomie et électrophysiologie*), la démonstration empirique n'est pas aussi aisée : en 2008, en préambule d'une étude électrophysiologique in vitro sur du myocarde de lapin (étude qui s'avèrera elle-même négative), Luk dresse un résumé de la littérature sur le sujet, et met en évidence que plus de la moitié des études sur le sujet échouent à mettre en évidence une activité automatique intrinsèque des veines pulmonaires sur des modèles animaux (lapins, chiens et rats)¹¹. Sans expliquer cette discordance, Luk notera que la totalité des études mettant en évidence une activité *pacemaker* dans les veines pulmonaires proviennent du même laboratoire.

Activité déclenchée

L'activité déclenchée, ou post dépolarisation, correspond à une variation du potentiel d'action au-delà de la phase 1. Lorsqu'elle est suffisante pour atteindre le potentiel seuil, elle déclenche un nouveau potentiel d'action. Elle implique donc l'existence d'un potentiel d'action précédent, contrairement à l'automatisme anormal qui lui peut être qualifié d'activité « intrinsèque ».

La post dépolarisation est précoce lorsqu'elle met en jeu une variation du potentiel d'action en phase 2 ou 3, et tardive lorsque la variation a lieu en phase 4 (Figure 5).

Ces activités déclenchées peuvent agir comme « gâchettes » (*trigger* en anglais), comme démontré par Haïsguerre, induisant un épisode d'arythmie ensuite entretenu par les phénomènes de réentrée. De plus, elles favorisent elles-mêmes les phénomènes de réentrée en provoquant localement une hétérogénéisation des périodes réfractaires.

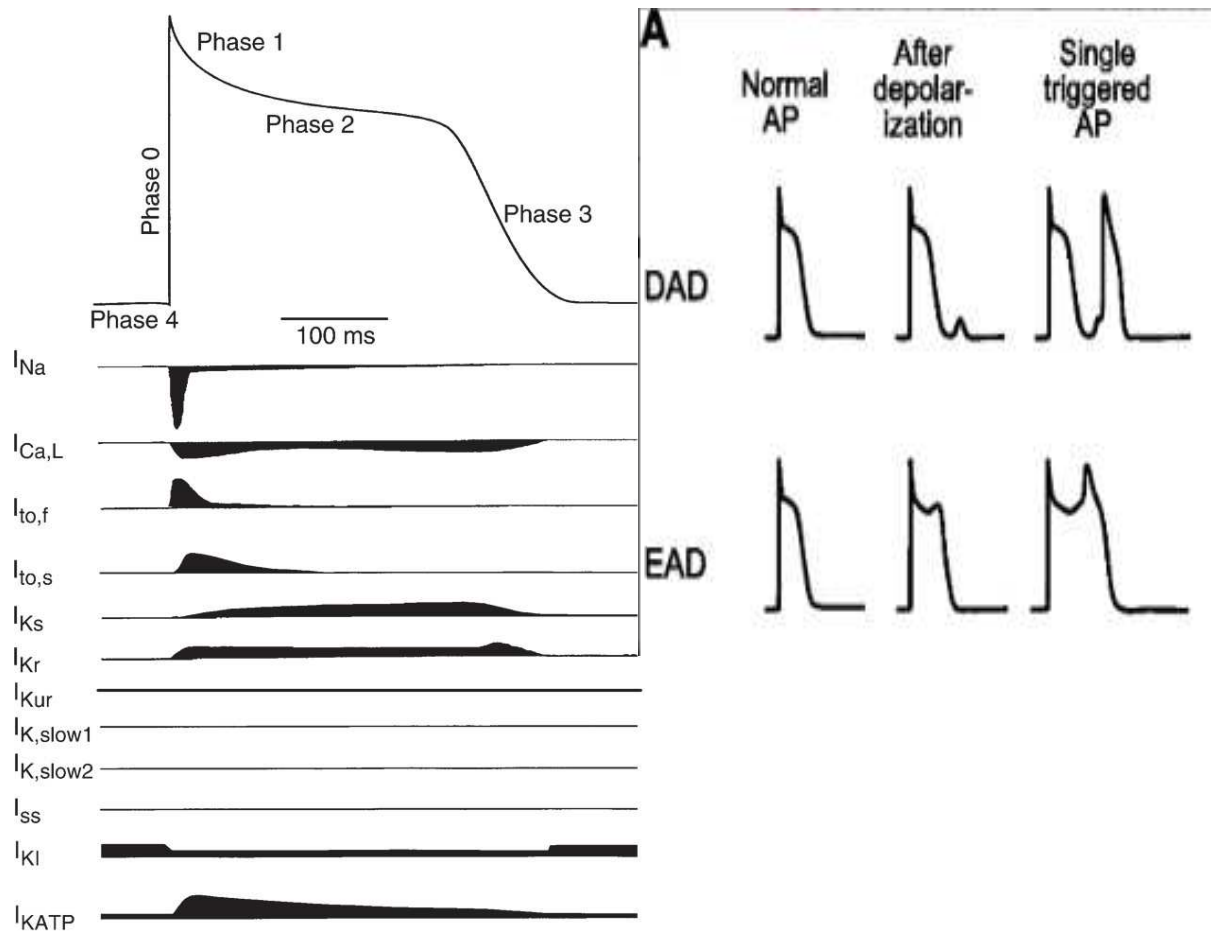


Figure 5¹² - A gauche, le potentiel d'action myocardique en 4 phases et les courants ioniques sous-jacents (courants entrant dépolarisant et courant potassique sortant repolarisant). A droite, illustration de l'activité déclenchée : sur la ligne du haut, variation du potentiel membranaire en phase 4 donnant naissance à un nouveau potentiel d'action précoce (post dépolarisation tardive = DAD), sur la ligne du bas, variation du potentiel d'action en fin de phase 2 / début de phase 3, donnant une post dépolarisation précoce (EAD).

La post dépolarisation tardive (*Delayed After Depolarisation*, DAD) est la conséquence d'une concentration anormalement élevée de calcium (Ca^{2+}) cytosolique, en lien avec un relargage diastolique excessif du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique. Cette fuite calcique est favorisée par une hyperphosphorylation des récepteurs à la ryanodine. L'augmentation du calcium intracytosolique va favoriser un courant entrant dépolarisant sodique via l'échangeur Na/Ca (échangeur NCX), faisant rentrer 3 ions Na^+ dans la cellule, contre la sortie d'un ion Ca^{2+} , générant donc un courant entrant d'une charge positive au pouvoir dépolarisant. Ce courant est donc à même d'entraîner des variations du potentiel d'action en phase 4 et déclencher un nouveau potentiel d'action (illustration Figure 6). La mise en œuvre de ces courants ioniques a pu être mise en évidence par des études

expérimentales utilisant la technique du patch clamp. Plusieurs études ont mis en évidence que si ces DAD peuvent être observées *in vitro* sur du myocarde de sujets indemnes de fibrillation atriale, leur occurrence est plus importante chez des sujets connus pour des épisodes de fibrillation atriale¹³.

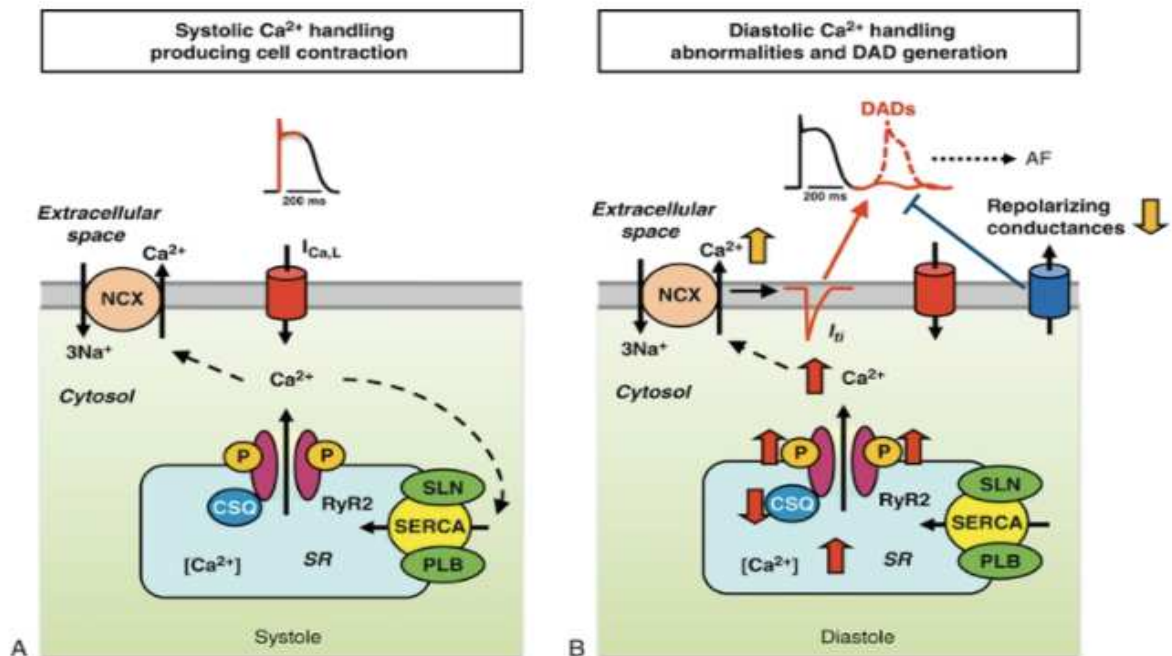


Figure 6 – Relargage du calcium sarcoplasmique et genèse des post dépolarisations

1.1.3. Veines pulmonaires : anatomie et électrophysiologie

Des cardiomyocytes dans les veines pulmonaires

Les veines pulmonaires semblent donc être au cœur des mécanismes permettant le déclenchement de la FA.

La présence de manchons myocardiques au sein des veines pulmonaires est décrite dès 1857 par Peaslee comme des cellules « identiques à celles du cœur lui-même »¹⁴, Nathan et Eliakim décrivent en 1966 des manchons de cellules myocardiques faisant saillie dans les veines pulmonaires depuis le mur postérieur de l'oreillette gauche¹⁵. Perez-Lugones est, en 2003, le premier à mettre en évidence la nature exacte de ces cellules : il décrit, au sein de ces myocytes, différents types de cellules spécialisées de conduction, similaires histologiquement à celles retrouvées dans le nœud sinusal (les « P cells »), ou d'autres similaires à celles du réseau de Purkinje¹⁶. Enfin, Ho¹⁷ décrit précisément la structure de ces

manchons myocardiques : en continuité avec le myocarde atrial, ces manchons sont composés de plusieurs couches d'orientation différentes (longitudinales et circulaires), se croisant au sein de la paroi veineuse (Figure 7). Ces enchevêtrements fibreux d'orientation différente au sein des veines pulmonaires sont susceptibles de favoriser les phénomènes de réentrée et donc d'entretenir la FA. Au cours de cette même étude, Ho met également en évidence des plages de fibres myocardiques au sein des veines pulmonaires, qui, en hétérogénéisant la conduction, peuvent favoriser également les phénomènes de réentrée.

Embryologie des myocytes veineux pulmonaires

L'origine de ces myocytes atriaux au sein des veines pulmonaires demeure débattue. 2 théories ont été développées :

- La première postule que la présence de myocytes dans les veines pulmonaires est le résultat d'une migration des cellules atriales, comme la constatation d'une continuité myocardique entre les cellules atriales et pulmonaires peut le laisser penser. Suite à une étude sur modèle murin, Millino¹⁸ propose un modèle embryologique dans lequel les cellules myocardiques atriales migrent progressivement vers la veine pulmonaire primitive.
- L'autre théorie portée par Mommersteeg¹⁹ postule que la présence de cellules myocardiques dans les veines pulmonaires est en fait issue de la différenciation de cellules mésenchymateuses déjà présentes au sein de celles-ci : sur des souris mutées, la répression de certains facteurs de transcription impliqués dans la différenciation du myocarde pulmonaire (en l'occurrence *Pitx2c* et *Nkx2-5*) aboutie à l'absence de manchon myocardique dans les veines pulmonaires, mettant en évidence que ces manchons ne proviennent pas de la migration de cellules myocardiques atriales mais bien d'une différenciation cellulaire.

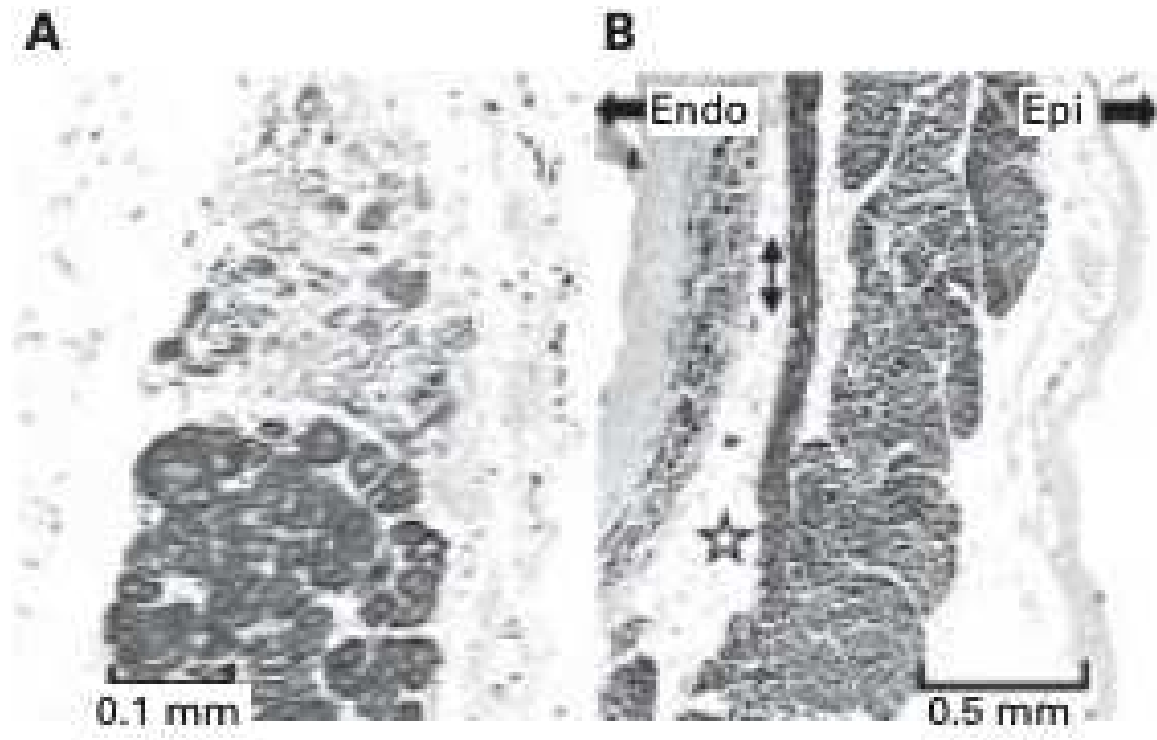


Figure 7¹⁷: Coupe histologique longitudinale d'une veine pulmonaire d'un homme de 47 ans : (A) met en évidence une plage de fibrose (perte de couleur des noyaux). (B) montre une couche musculaire myocardique externe d'orientation circulaire, et une couche interne d'orientation longitudinale (double flèche).

1.2. Mécanismes impliqués dans le maintien de la fibrillation atriale

1.2.1. Réentrée

L'autre mécanisme permettant la genèse et surtout la perpétuation de l'arythmie est la réentrée²⁰ : elle se produit lorsqu'un influx électrique revient à son point de départ après avoir réalisé une boucle. Le phénomène se produit lorsqu'un front de dépolarisation est bloqué dans un circuit de conduction en période réfractaire (bloc d'entrée), et empreinte alors un circuit détourné (circuit anatomique plus long en terme de distance, ou circuit à conduction altérée plus lente), et revient à son point de départ, réactivant cette région alors sortie de sa période réfractaire, ayant pour résultat une dépolarisation prématurée, et une arythmie soutenue si le phénomène se pérennise.

Il peut s'agir de réentrées « fonctionnelles », c'est à dire sans obstacle anatomique, décrite initialement par le modèle du « *leading circle* », où la réentrée s'opère autour d'une zone centrale dépolarisée continuellement par des afférences centripètes émanant d'un front de dépolarisation tournant autour de cette zone, constituant donc un obstacle fonctionnel fixe.

La réentrée peut s'opérer de la même manière autour d'un obstacle anatomique (Figure 8) où la zone centrale du cercle est constituée par une zone de tissu aux propriétés électrophysiologiques altérées (zone de fibrose cicatricielle ischémique par exemple).

Le remodelage structurel (Cf « 1.2.3 - Remodelage atrial ») inhérent à la fibrillation atriale va pérenniser ces circuits de réentrées en hétérogénéisant la conduction intra myocardique, et créer du substrat supplémentaire pour de nouveaux circuits.

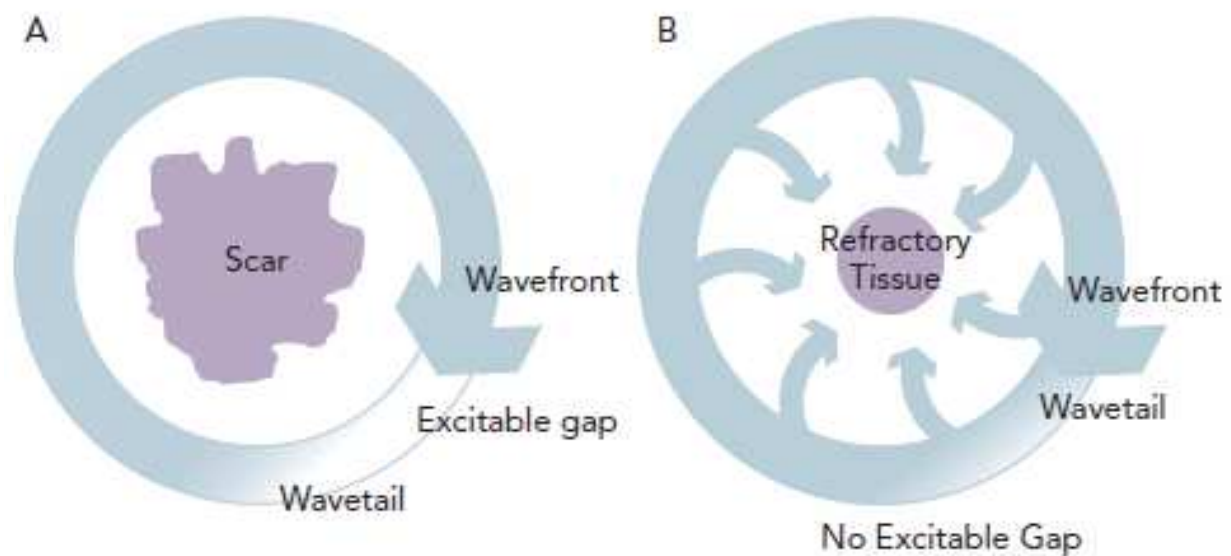


Figure 8 – Illustration du mécanisme de réentrée sur obstacle anatomique (A) et fonctionnelle (B)²⁰.

1.2.2. Théorie des vaguelettes et rotors

Une fois la fibrillation atriale initiée par l'association de l'activité ectopique « gâchette » et des mécanismes de réentrée, l'arythmie va être entretenue et persister par deux mécanismes intriqués.

La théorie des vaguelettes²¹ émet l'hypothèse que l'activité atriale anarchique créée initialement par l'activité focale ectopique se propage dans le tissu atrial sous forme de multiples fronts d'activation, induisant des collisions d'ondes et donc des blocs de conduction ou une fragmentation du front d'activation à l'origine d'autres vaguelettes de directions différentes, perpétuant ainsi l'arythmie.

Le mécanisme de réentrée est ici à l'œuvre ; la réentrée pouvant se faire dans un tissu aux propriétés de conduction homogènes et conservées, comme dans le cas de la réentrée fonctionnelle, mais la présence et la multiplication d'obstacles anatomiques rend la probabilité de maintien et de persistance de la fibrillation atriale plus importante. Ce modèle des vaguelettes implique cependant qu'il existe une probabilité finie dans le temps que l'arythmie se termine spontanément, à moins que celle-ci ne soit entretenue par des zones dans laquelle le front de dépolarisation peut s'organiser et se perpétuer, appelées « rotors » : un rotor est une réentrée fonctionnelle s'organisant autour d'un noyau (« *core* ») central, qui diffère du modèle du « *leading circle* » initialement décrit, par le caractère excitable mais non excité de son centre de rotation, ce qui rend ce centre potentiellement mobile dans l'espace au cours du temps, contrairement au modèle du « *leading circle* » où le centre de rotation est maintenu en période réfractaire en permanence, l'empêchant de se déplacer.

Une onde spirale (« *spiral wave* ») tourne donc autour de ce noyau, le front d'activation prenant une courbure plus convexe à mesure que l'on s'approche du noyau central, impliquant une disparité des vitesses de propagation : en effet, une onde convexe se propage plus lentement qu'une onde concave puisque pour cette dernière, chaque cellule est dépolarisée par un nombre plus important de cellule du front d'activation, accélérant sa vitesse de propagation.

Dans le cas du modèle des rotors, la convexité du front d'activation s'accroissant avec la proximité du *core*, on comprend aisément que la vitesse de propagation diminue de la même manière, jusqu'à atteindre une valeur telle qui l'empêche d'envahir le centre, d'où son caractère non excité^{22,23,24}.

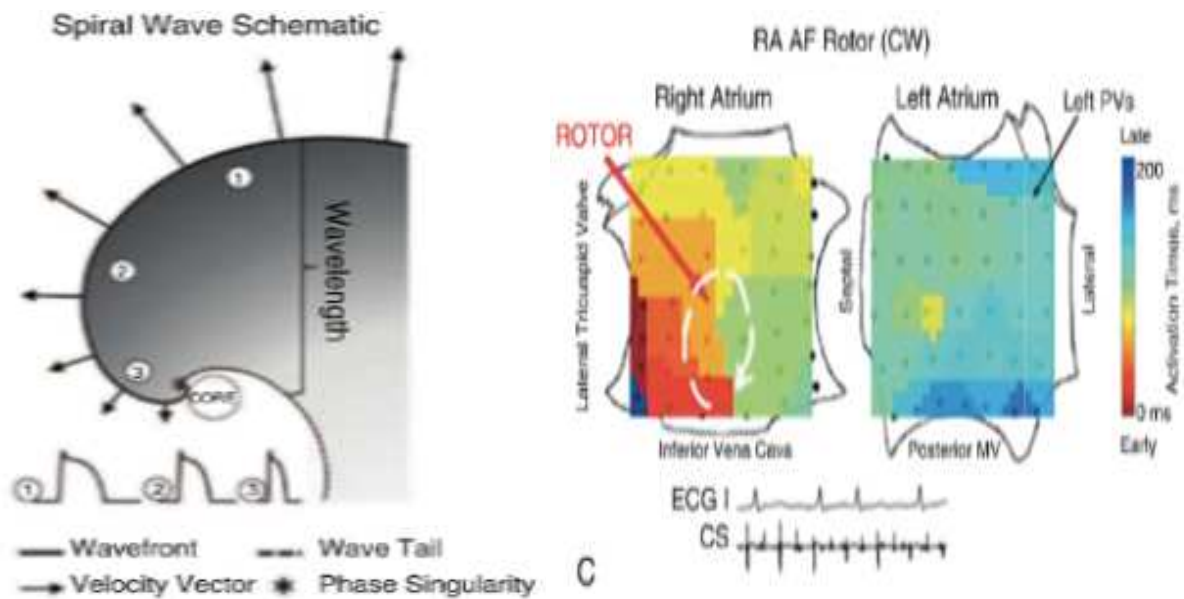


Figure 9^{23,24} – A droite, modélisation d'un rotor. A gauche, carte d'activation endocavitaire mettant en évidence un rotor atrial droit horaire.

1.2.3. Remodelage atrial

La fibrillation atriale peut survenir sur un tissu atrial sain, et évolue généralement initialement sur un mode paroxystique. Sous l'effet de facteurs environnementaux (alcool, HTA, ischémie, stress oxydatif de manière générale, ...) et des épisodes d'arythmies eux-mêmes, les cellules myocardiques vont connaître un remodelage selon plusieurs mécanismes, rendant le substrat atrial plus vulnérable et propice à la récurrence de l'arythmie et à sa perpétuation. Ainsi, l'arythmie atriale s'entretient elle-même dans un cercle vicieux.

Remodelage électrophysiologique

« AF begets AF »²⁵, en français, « la FA engendre la FA » : en 1995, Wijffels et Alessie énoncent ce principe, déjà suggéré par des études observationnelles mettant en évidence que plus les épisodes de FA paroxystique sont longs, plus le taux de passage vers une FA persistante est important, ou encore que plus la FA est récente, plus le taux de succès d'une cardioversion chimique ou électrique est important.

Pour tester cette hypothèse, dans son étude de 1995, Alessie sutura des électrodes épicaudiques par voie chirurgicale sur l'épicaud atrial de 12 chèvres. Ces électrodes sont

reliées à un stimulateur cardiaque, qui va permettre d'induire des épisodes de fibrillation atriale, et d'enregistrer l'activité atriale. Ce dispositif permet alors de mesurer la période réfractaire atriale et la vitesse de conduction atriale, et tous les résultats concordent pour soutenir cette idée que la FA promeut la FA :

- plus les chèvres sont maintenues longtemps en FA, plus les épisodes de FA seront facilement inductibles par la suite, et dureront longtemps jusqu'à devenir persistants et irréductibles (Figure 10).
- de la même manière, plus l'épisode de fibrillation atriale dure longtemps, plus la période réfractaire atriale se raccourcit (Figure 11), plus la fréquence atriale de la FA est rapide. Ce phénomène débute dès les premières heures passées en arythmie.
- toutes ces anomalies sont réversibles après une semaine passée en rythme sinusal post cardioversion.

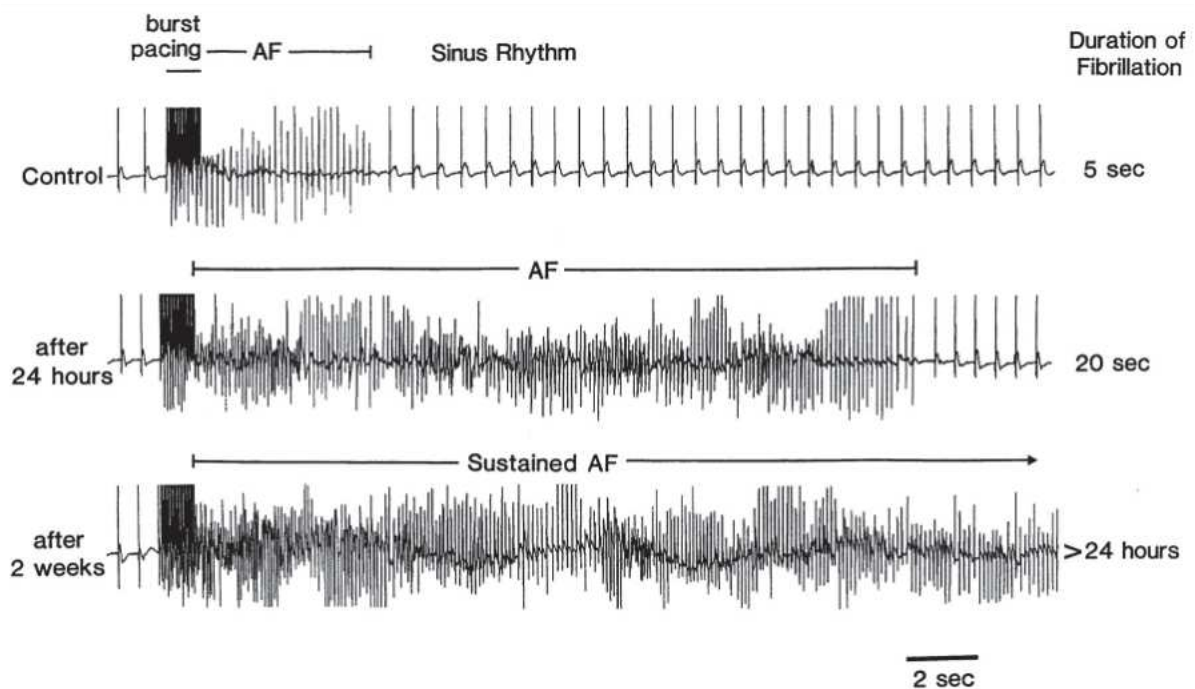


Figure 10 – EGM montrant l'induction de FA par burst atrial. La première ligne montre un épisode de FA induit sur une chèvre n'ayant jamais été en fibrillation atriale. Sur la seconde ligne, induction de FA sur une chèvre ayant été maintenue en FA 24h au préalable, et pendant 2 semaines sur la troisième ligne. On observe une durée croissante des épisodes de FA induits²⁵.

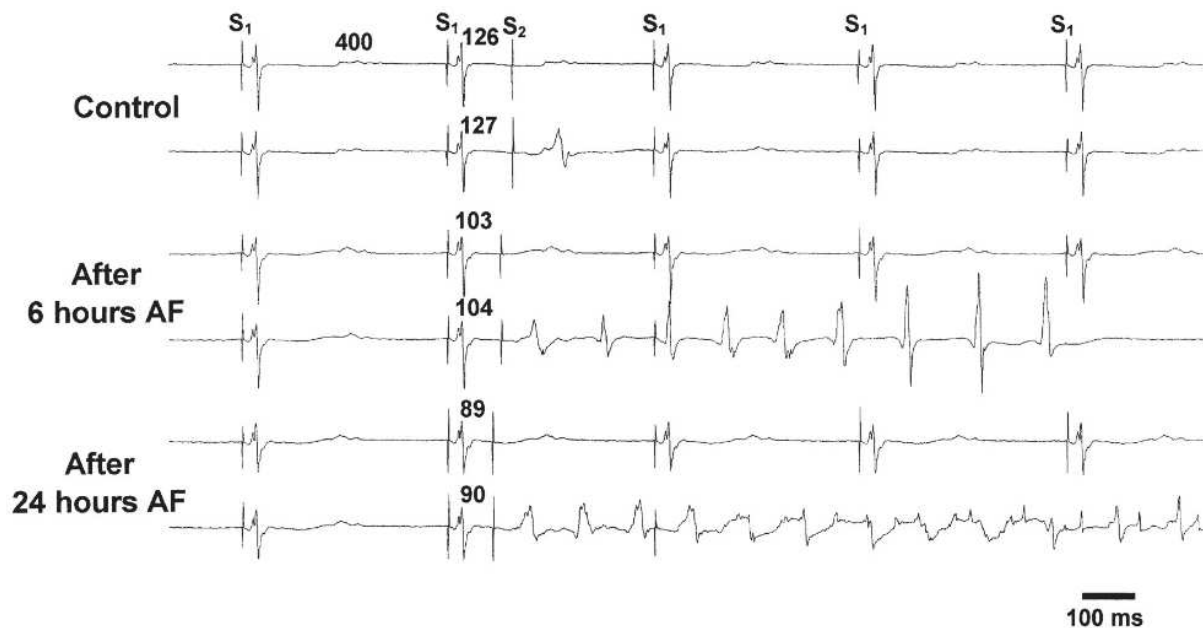


Figure 11 – EGM atriaux : période réfractaire atriale mesurée en rythme sinusale, par le plus petit intervalle donnant lieu à une capture atriale après stimulation prématurée sur une stimulation à intervalle fixe de 400 ms. La période réfractaire mesurée est inversement proportionnelle au temps passé en FA précédemment. On constate par ailleurs que plus le temps passé en FA est important, plus le stimulus induit facilement un épisode de FA²⁵.

Sur le plan électrophysiologique, ce rythme rapide atriale induit un remodelage des myocytes atriaux en fibrillation, médié par une cascade de mécanismes complexes. L'un des éléments principaux d'entretien de la FA est le raccourcissement du potentiel d'action. Ce raccourcissement du PA en lien avec une diminution du courant calcique L, démontrée par Van Wagomer²⁶ chez des patients en FA chronique : l'augmentation de la fréquence de dépolarisation cellulaire aboutie à une surcharge calcique intracellulaire, par hyperphosphorylation des récepteurs à la Ryanodine (phosphorylation PKA dépendante donc dépendante de la stimulation bêta adrénergique). Cette surcharge calcique réduit donc le gradient calcique transmembranaire, et le courant calcique entrant ICaL en conséquence (mis en jeu dans la phase 2 du PA), diminuant la durée du PA, et ce précocement puisque l'on observe une diminution des périodes réfractaire dès le début de la FA. La diminution du courant calcique L va entraîner sur le moyen terme une diminution densité en canaux ICaL, pérennisant les effets de la FA sur le raccourcissement des périodes réfractaires, dans un cercle vicieux par un mécanisme de « *down regulation* ».

Remodelage mécanique

Alors que le remodelage électrique débute dès le passage en fibrillation atriale, le remodelage structurel induit par l'arythmie débute après une phase tardive, avec des phénomènes irréversibles tels que la fibrose myocardique : l'activation des fibroblastes cardiaques va induire la production de protéines de la matrice extracellulaire et de cytokines pro-fibrosantes d'une part, et activant la prolifération de ces même fibroblastes (TGF- β , PDGF- β et CTGF) aboutissant à la constitution de plages de fibroses myocardiques atriales²⁸. Cette activation est médiée par entre autres par les récepteurs fibroblastiques à l'angiotensine II et par les radicaux libres. Cette fibrose myocardique fera le lit de l'arythmie en créant des obstacles anatomiques ou en accentuant l'hétérogénéité des capacités de conduction du myocarde, le rendant d'autant plus vulnérable aux mécanismes de réentrées. Sur le plan clinique, le degré de dilatation de l'oreillette gauche est un élément visible en échographie, attestant de ce remodelage anatomique.

1.2.4. Implication des foyers extra veineux et connexions épicaudiques

Comme décrit précédemment, l'initiation de la fibrillation atriale nécessite donc une gâchette (« trigger »).

On sait aujourd'hui, grâce aux travaux de Haïssaguerre initialement, que les veines pulmonaires sont une source majeure d'activités focales ectopiques à l'origine d'épisodes de fibrillation atriale paroxystique, au moins sur cœur sain.

En conséquence, les techniques d'ablation de ces foyers se sont progressivement développées au cours du temps, et représentent aujourd'hui un moyen de traitement éprouvé ; l'isolation des veines pulmonaires en traitement de la fibrillation atriale paroxystique représente aujourd'hui une technique courante, et grevée d'un taux de succès important²⁹. Cependant, cette stratégie peut être partiellement tenue en échec dans le cas de la fibrillation atriale persistante. L'ablation des veines pulmonaires seules ne semble pas suffire : les méta analyses réalisées sur le sujet retrouvent un taux de succès de 20 à 50 % dans la fibrillation atriale persistante³⁰, suggérant l'implication d'autres mécanismes étiopathologiques que l'activité ectopique veineuse pulmonaire : des foyers ectopiques hors des veines pulmonaires et des connexions épicaudiques.

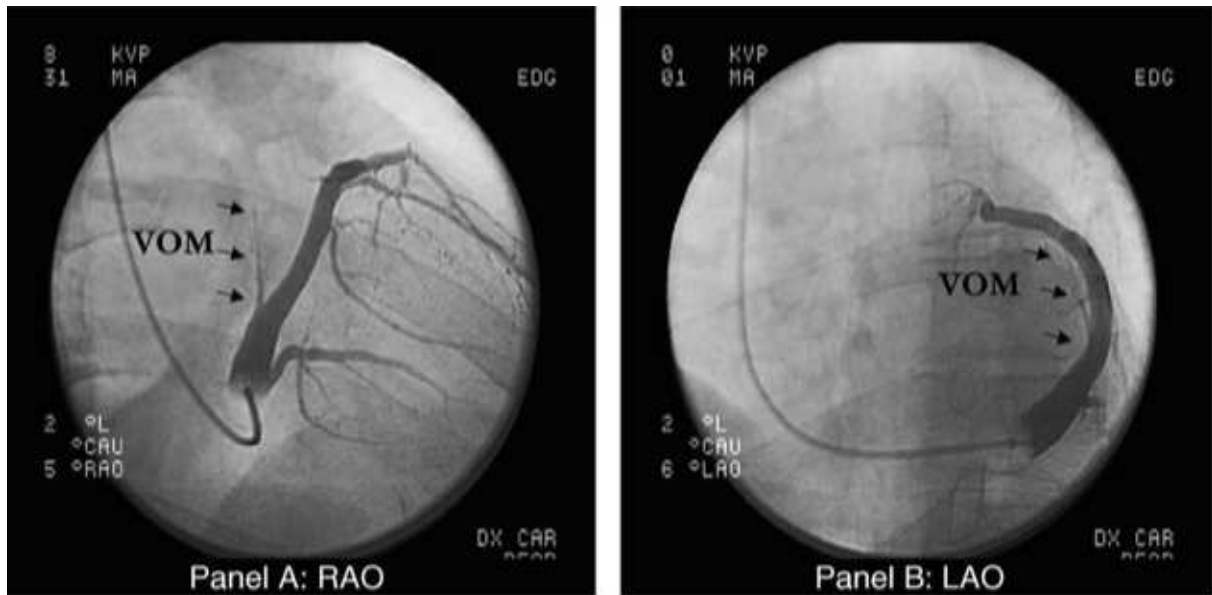
1.2.4.a - Foyers ectopiques extrapulmonaires

L'un des enjeux principaux du traitement de la fibrillation atriale paroxystique est donc l'élimination de tous les « *triggers* » déclencheurs de l'arythmie.

La part non négligeable d'échec des thérapies invasives interventionnelles, y compris dans la fibrillation atriale paroxystique, rend compte de l'implication de foyers ectopiques extraveineux : les différentes données disponibles estiment qu'entre 10 et 20 % de ces foyers gâchettes prendraient en effet leur origine en dehors des veines pulmonaires³¹.

Les études de cartographie électrophysiologique des oreillettes ont mis en évidence ces foyers ; la veine cave supérieure^{32,33}, qui peut contenir des myocytes atriaux, capables d'activité spontanée³⁴, le toit de l'oreillette gauche, la paroi du mur postérieur³⁵, le septum interatrial, la veine cave inférieure, et le sinus coronaire sont, entre autres, des zones dans lesquelles se regroupent ces autres foyers d'activité ectopique.

Le ligament de Marshall, structure anatomique contenant la veine éponyme, est également une source d'activité ectopique, et va devenir, au fur et à mesure du développement des techniques d'ablation, une zone d'intérêt électrophysiologique : la cartographie électrique de cette zone est en effet réalisable au cours d'une exploration endocavitaire. En abordant le sinus coronaire, et après inflation d'un ballonnet à l'ostium de ce sinus, l'injection de produit de contraste permet d'identifier les ramifications veineuses cardiaque, et donc la veine de Marshall (Figure 12).



VoM Mapping: Occlusive CS Venogram & Vein of Marshall

Figure 12 - Opacification du sinus coronaire et identification de la veine de Marshall (vue oblique antérieure droite à gauche, vue oblique antérieure gauche à droite). Un ballonnet est gonflé à l'ostium du sinus coronaire et permet de l'occlure³⁵.

Après identification de la veine, sa cathétérisation avec une sonde d'électrophysiologie permet d'enregistrer directement ces potentiels ectopiques, pouvant être « trigger » et donc impliqués dans la fibrillation atriale (Figure 13).

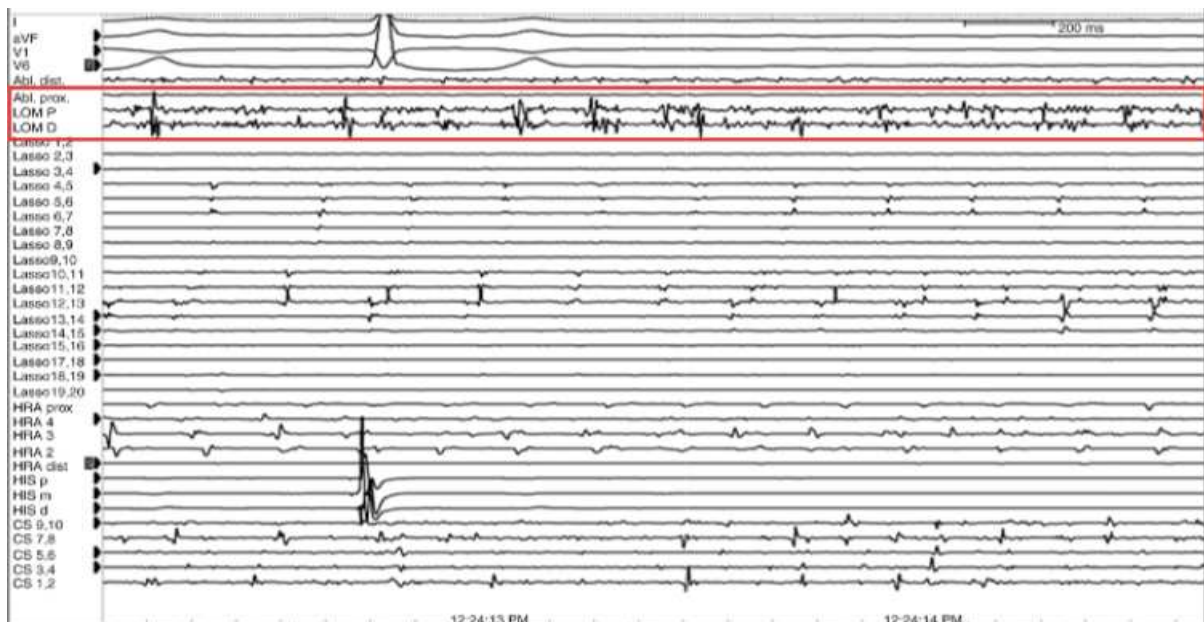


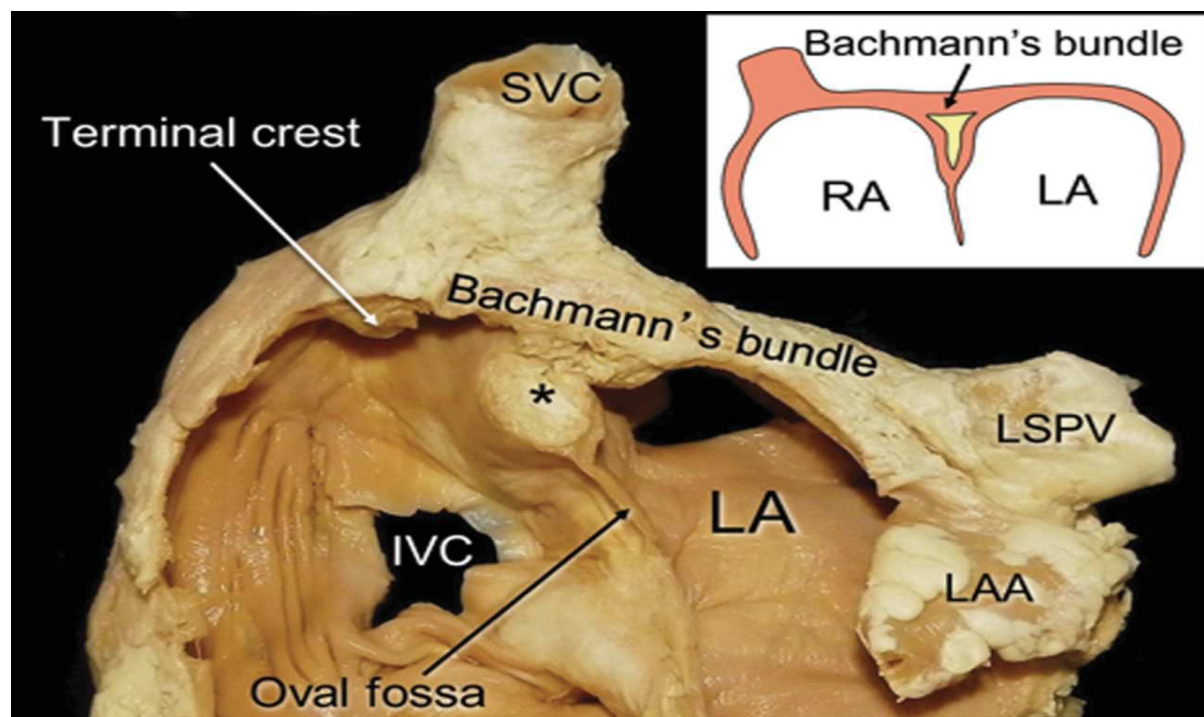
Figure 13 - Electrogrammes enregistrés par cette sonde multipolaire (dans l'encadré rouge) mettant en évidence de multiples potentiels provenant de la veine de Marshall, chez un patient en fibrillation atriale au moment de l'examen¹⁵.

1.2.4.b - Mise en évidence de connexions épicaudiques

Le faisceau de Bachman

En 1916, Jerald G. Bachmann met en évidence la connexion électrique entre les oreillettes droite et gauche qui portera son nom : le faisceau de Bachmann.

Cette bandelette musculaire (aussi appelée bandelette interatriale antérieure) reliant le nœud sinusal à l'atrium gauche, chemine vers l'avant et contourne la veine cave supérieure, avant de prendre un trajet intra myocardique et en partie épicaudique pour traverser le septum interatrial, longer la partie supérieure du mur postérieur de l'oreillette gauche, à la limite du toit de l'OG, pour se terminer en regard de l'auricule gauche (Figure 14).



* = epicardial fat

Figure 14³⁶ – Coupe longitudinale du faisceau de Bachman, passant au travers de sa portion épicaudique interatriale. SVC = supérieur veina cava – LSPV = Left pulmonary superior vein – LA= Left atrium – LAA= Left atrial appendage – IVC = Inférieur veina cava.

En 1977, Ogawa & al³⁷ démontre, sur du myocarde canin, qu'une impulsion électrique au niveau de la partie haute de l'OG peut générer une réentrée interatriale avec un circuit passant par l'OD. L'hypothèse avancée par les auteurs pour expliquer cette reentrée serait une dissociation longitudinale de conduction du faisceau de Bachmann, pouvant alors

rendre possible ce mouvement de réentrée.

Kawagai³⁸ réalise une cartographie endo et épicaudique chez des chiens en fibrillation atriale, et montre qu'un grand nombre de circuits instables de réentrée, qui favorise le maintien de la fibrillation atriale, emprunte au moins en partie ce faisceau de Bachman. La même équipe montrera un peu plus tard que l'ablation par radiofréquence du faisceau de Bachman chez le chien pourrait arrêter et prévenir la fibrillation atriale paroxystique³⁹. D'autres papiers rapportent l'existence de flutters dits « biatriaux », dont une partie de circuit de macroréentrée emprunte le faisceau de Bachman⁴⁰. Notons néanmoins que malgré ces éléments, le faisceau de Bachman n'est pas une cible thérapeutique envisageable chez l'Homme, l'ablation de cette voie de conduction physiologique entraînant une désynchronisation biatriale et pouvant même aboutir à une isolation de l'OG, qui seraient délétères.

Le faisceau septopulmonaire de Papez

En 1920, James Wenceslas Papez, anatomiste américain ayant plus tard décrit le célèbre circuit cérébral éponyme impliqué dans le contrôle des émotions, publie un papier s'intéressant à la musculature atriale⁴¹. La première description du faisceau septopulmonaire est faite : un faisceau musculaire sous épicaudique naissant du septum interatrial, sous le faisceau de Bachman, avec une orientation longitudinale vers le toit l'OG, puis plongeant vers le mur postérieur entre les veines pulmonaires droites et gauches (Figure 15).

Garcia & al⁴² évoquent l'implication de ce faisceau septopulmonaire comme substrat de macroréentrée épicaudique en rapportant le cas de deux flutters dépendants du toit de l'OG persistants malgré une isolation du mur postérieur. Dans les deux cas, des manœuvres d'entraînements à haute intensité ont réussi à démontrer un entraînement « caché » à l'intérieur du mur postérieur pourtant isolé, suggérant l'implication de connexions épicaudiques court-circuitant le bloc. Dans les deux cas, la réalisation d'une nouvelle ligne de radiofréquence en regard des zones où des potentiels diastoliques bas voltés ont été enregistrés a permis la réduction de l'arythmie, sans récurrence sous Isuprel.

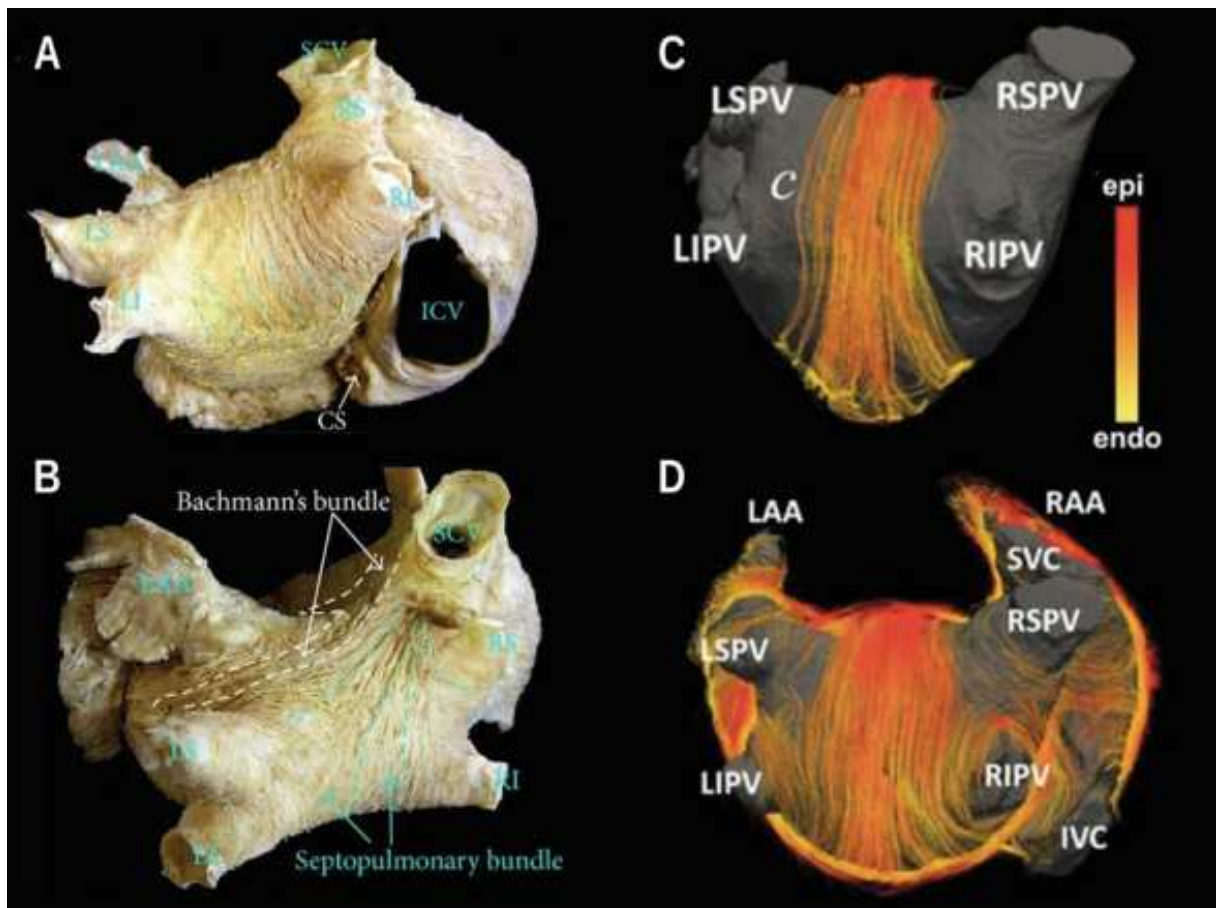


Figure 15 - A et B montrent l'anatomie des fibres du faisceau de Papez sur une pièce de dissection (trajet décrit ci-dessus). C et D sont des images d'IRM de diffusion. Les fibres les plus épiscopardiques sont codées en rouge, les plus endocardiques en orange. On identifie ici les extensions distales du faisceau septopulmonaires entourant les 4 veines pulmonaires et l'auricule gauche⁴¹.

Pour tester l'hypothèse d'une implication des connexions de ce faisceau de Papez dans la fibrillation atriale, l'équipe bordelaise de Pambrun a réalisé une étude prospective sur 100 patients ayant bénéficiés d'une ablation de fibrillation atriale par radiofréquence, incluant de manière systématique la réalisation d'une ligne d'ablation sur le toit de l'oreillette.

Un bloc de conduction « transmural », défini comme une activation unidirectionnelle du bas vers le haut du mur postérieur, n'est obtenu que dans 67% des cas.

Chez 33 de ces 100 patients donc, la persistance d'une conduction malgré la réalisation d'une ligne du toit réalisée par radiofréquence point par point, a été observée. Surtout, chez tous ces patients, l'analyse des électrogrammes retrouve systématiquement un « pré-potentiel » de faible amplitude, localisé en dessous de la ligne du toit en plein mur postérieur. Ce pré-potentiel est systématiquement absent avant réalisation de la ligne d'ablation (Figure 16)⁴².

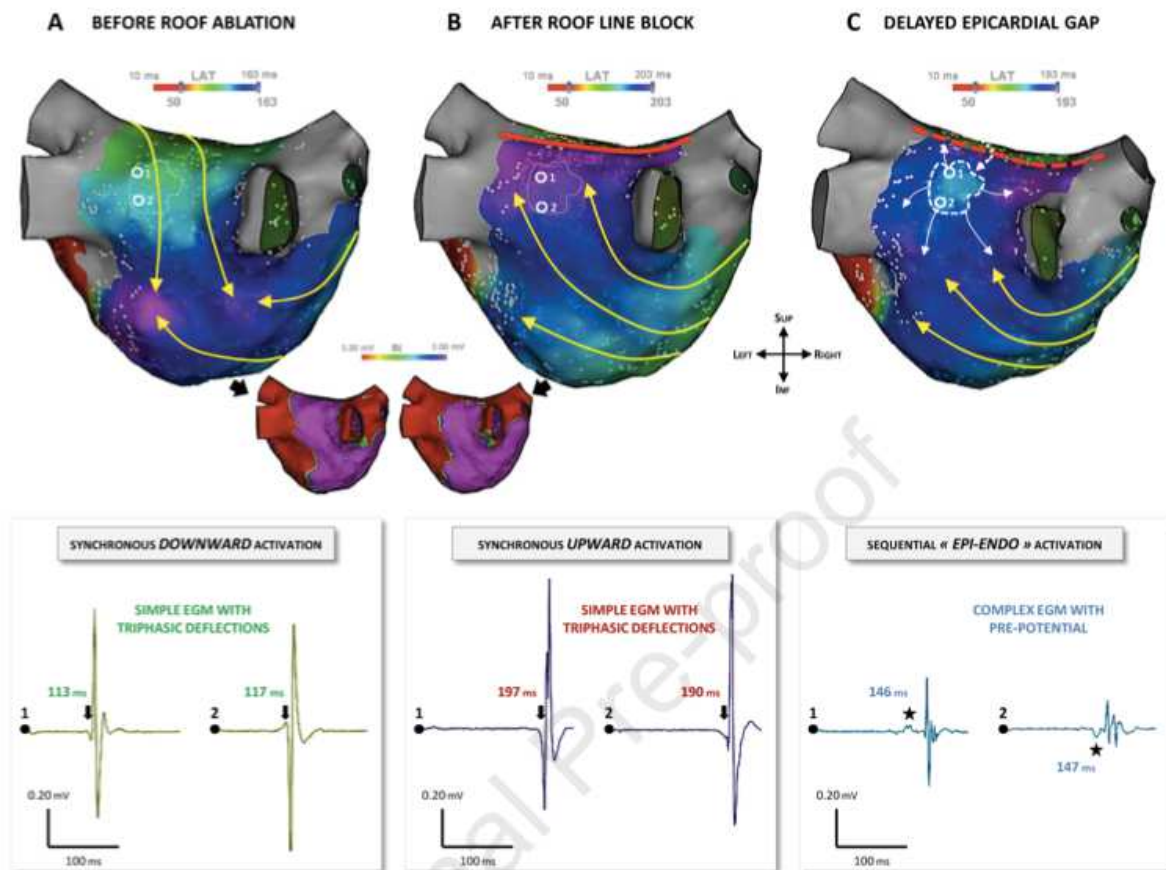


Figure 16 – Cartographie endocavitaire et EGMs :

A : Avant ablation, les EGM montrent une déflexion triphasique, dépolarisation provenant de la partie haute de l'OG (flèches jaunes). B : Après réalisation d'un bloc de conduction transmurular sur la ligne du toit (ligne rouge), les EGM montre une déflexion triphasique provenant de la partie basse (flèches jaunes). C : Persistance d'une conduction épicaudique après réalisation d'une ligne d'ablation sur le toit (ligne en pointillés rouges), sans obtention d'un bloc de conduction transmurular. Des « pré-potentiels » sont désormais visualisés (étoile), dus à l'activation séquentielle du faisceau septopulmonaire précédant la dépolarisation endocardique.

La persistance d'une conduction au travers d'une ligne d'ablation réalisée de manière contiguë par voie endocavitaire fait donc fortement suspecter l'implication de connexions épicaudiques via le faisceau septopulmonaire. De plus, les « pré-potentiels » observés semblent correspondre à l'enregistrement du far field de l'activation électrique du tissu épicaudique adjacent. La difficulté d'obtention d'une lésion transmurular permettant un bloc complet est probablement liée à l'épaisseur myocardique au niveau du toit de l'oreillette, ainsi qu'à l'interposition de graisse entre l'endo et l'épicarde, favorisant une isolation thermique, d'où la nécessité d'ablation à l'émergence de la connexion.

Le ligament de Marshall comme connexion épiscopordique

En 1850 déjà, le chirurgien anglais John Marshall décrivait pour la première fois un petit repli du péricarde se situant en arrière de l'oreillette gauche, dans lequel chemine une petite veine s'abouchant dans le sinus coronaire, ainsi que des bandelettes fibreuses, et des fibres nerveuses⁴⁴. Cette veine qui prendra le nom du chirurgien l'ayant découverte, le sillon dans lequel elle chemine, ainsi que son contenu, sera appelé « ligament de Marshall ». La veine de Marshall rejoint la grande veine cardiaque en amont de la valvule de Vieussens pour donner le sinus coronaire, et est un reliquat embryonnaire de la veine cave supérieure gauche, involuant avant la naissance. Cette découverte anatomique tombera dans l'oubli pendant plusieurs décennies.



Figure 17 – Planche originale figurant dans le papier de Marshall : vue inférieure gauche d'une pièce anatomique d'une patiente de 19 ans. Vue externe du sinus coronaire (s) dans lequel s'abouche la veine de Marshall (o), contenue au sein du repli péricardique (v – ligament de Marshall) remontant vers l'oreillette gauche⁴⁴.

En 1972, Scherlag met en évidence, dans une étude électrophysiologique *in vivo* chez le chien, la connexion électrique existant entre les oreillettes droite et gauche, via le ligament de Marshall⁴⁵. Toujours chez le chien, Doshi enregistre l'activité ectopique provenant de la veine de Marshall sur du myocarde canin *in vitro*, sous perfusion d'Isoproterenol, laissant présager de l'importance de la veine de Marshall dans la genèse de la FA en pratique clinique, richement innervée d'afférences sympathiques⁴⁶.

Sur le plan histologique, les études sur pièces autopsiques mettent en évidence ces connexions épiscardiques entre le ligament de Marshall et l'auricule gauche, constituées par des ponts myocardiques entre ces deux structures. Le sillon dans lequel chemine la veine de Marshall est également composée de graisse et de fibres nerveuses sympathiques^{47,48}.

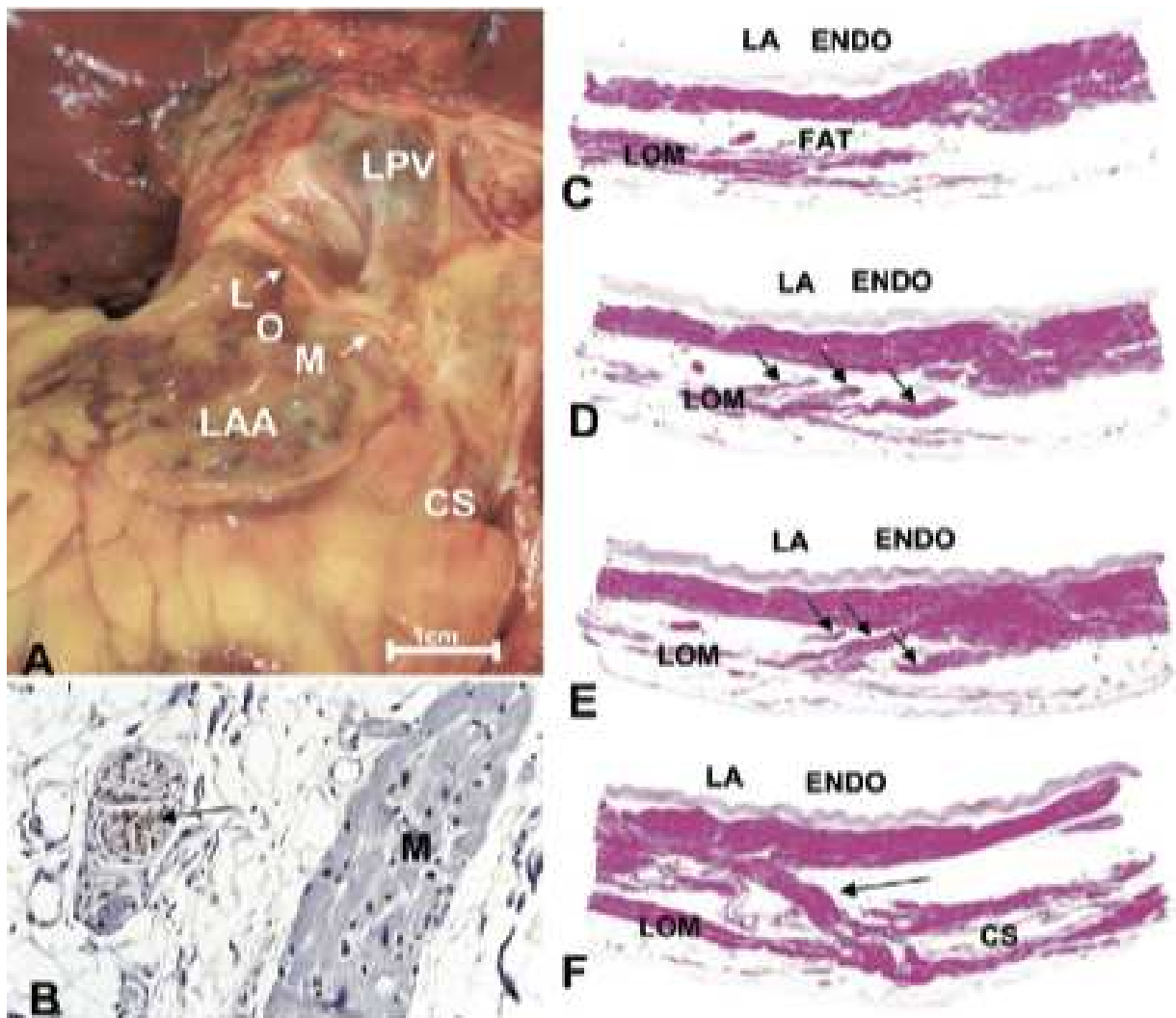


Figure 18 - Anatomie du ligament de Marshall : (A) Localisation entre l'auricule gauche et la veine pulmonaire gauche. (B) Coloration immunohistochimique mettant en évidence les cellules nerveuses (en marron, flèche). (C)-(F) Section anatomopathologique mettant en évidence les connexions entre LOM et atrium gauche par des ponts myocardiques (coloration rose)⁴⁵.

2. Méthodes d'ablation des arythmies supraventriculaires

2.1. Principe de l'ablation percutanée par radiofréquence

L'application de l'énergie de radiofréquence sur le myocarde provoque un échauffement du tissu, provoquant une lésion irréversible de nécrose, évoluant vers la fibrose, rendant le tissu inerte électriquement. Le principe de l'utilisation de la radiofréquence par voie percutanée pour le traitement des arythmies cardiaque a été introduit en 1985 par Huang⁴⁹, lorsqu'il procède à l'ablation par voie percutanée du nœud atrioventriculaire de 13 chiens, procédure jusqu'ici réalisée chez l'humain par voie chirurgicale, par incision, cryochirurgie, injection de substances caustiques, ou encore par fulguration.

2.1.1. Principe biophysique de base

L'ablation par radiofréquence consiste en la réalisation d'une lésion du tissu myocardique dans une zone d'intérêt, lésion générée par l'énergie créée par un courant alternatif (d'une fréquence allant de 300 à 750 mégahertz, dans la gamme de fréquence des ondes radio, d'où le nom « radiofréquence ») traversant ce tissu, transformant ainsi une énergie électromagnétique en énergie thermique. Dans ce modèle, la résistance chauffante n'est pas constituée par le cathéter d'ablation, mais bien par l'interface entre le tissu et l'électrode. L'énergie est délivrée entre une électrode unipolaire, et une électrode placée sur la peau du patient, ce qui ferme le circuit. La densité de courant décroissant proportionnellement au carré de la distance depuis l'électrode source du courant, il en va donc de même pour la chaleur générée par la résistance du tissu myocardique. Ainsi, seules les portions de tissu en contact étroit avec l'électrode émettrice (2-3 mm) seront directement lésées. Un échauffement des tissus plus profonds est possible, non par lésion directe, mais passivement, par conduction de l'énergie thermique formée plus en amont par la source de chaleur résistive.

La lésion myocardique s'établit donc de manière radiale à partir de la source d'énergie, et des études expérimentales ont estimé à au moins 50 degrés celsius la température tissulaire minimale pour obtenir une lésion irréversible, alors dite létale⁵⁰.

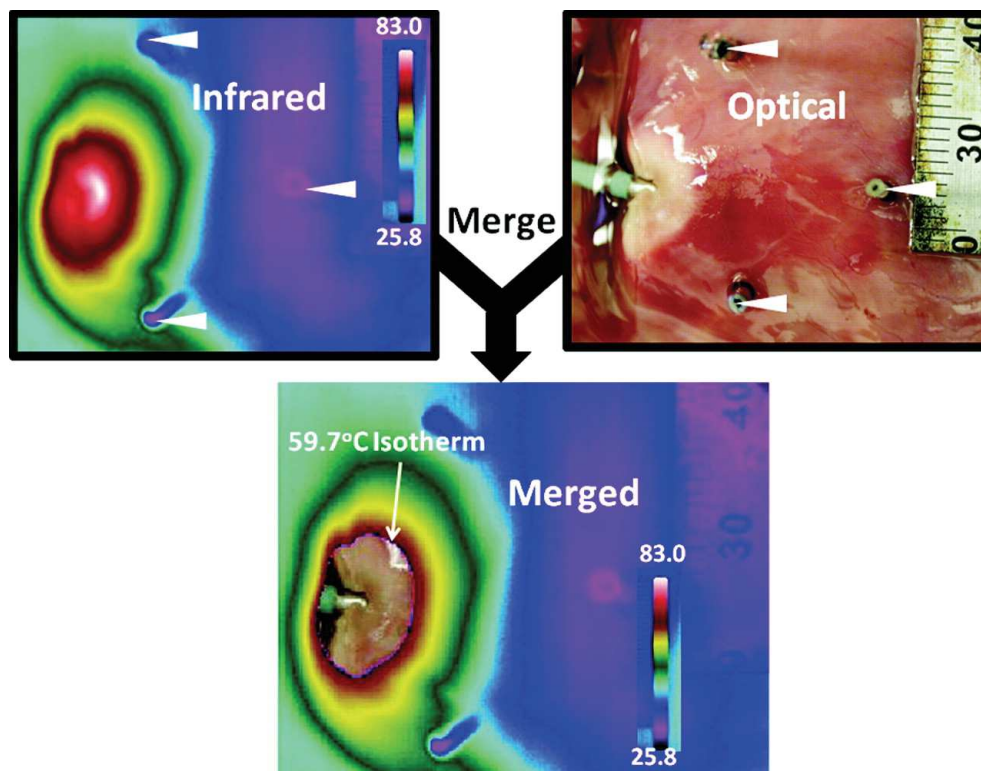


Figure 19 - Images infrarouges (en haut à gauche, obtenue immédiatement avant la fin de la délivrance de radiofréquence), optique (en haut à droite, photo prise après délivrance de la radiofréquence) et fusionnée (en bas) d'une lésion myocardique réalisée par un courant de radiofréquence. L'image infrarouge permet d'établir un périmètre radial à partir de l'électrode, dans lequel la lésion est dite complète (ou létale). La température minimale permettant d'obtenir une lésion létale est appelée « isotherme de lésion tissulaire irréversible », défini à 59,7 degrés Celsius dans cette étude⁵¹.

2.1.2. Contraintes et adaptations du matériel de radiofréquence

Cette notion d'isotherme mise en évidence, il n'en demeure pas moins qu'à l'interface directe entre cathéter et tissu, la température atteint des valeurs plus importantes qu'en bordure de lésion, pouvant avoisiner les 100 degrés. A cette température, in vivo, un amas de sang coagulé et de tissu brûlé peut adhérer au cathéter, provoquant une élévation subite de l'impédance locale, et une perte de contact avec le tissu cible, et donc une perte d'efficacité. Les cathéters d'ablation modernes possèdent tous un capteur d'impédance permettant de stopper l'application de radiofréquence en cas d'élévation subite de l'impédance. A contrario, une diminution d'impédance argumentera en faveur d'une efficacité de l'application de radiofréquence, l'échauffement du tissu faisant diminuer celle-ci.

Une manière complémentaire d'éviter la formation de ces produits de coagulation (appelés « *char* » en anglais) est de diminuer la température à l'interface entre l'électrode et le tissu en irriguant la sonde d'ablation de sérum physiologique : l'énergie produite par l'application de radiofréquence sur le tissu myocardique va être en partie transmise au liquide adjacent et dissipée rapidement du fait de la circulation du fluide environnant : c'est le refroidissement par convection⁵². Enfin, une application optimale de la radiofréquence requiert une force de contact entre l'électrode et le tissu suffisante pour garantir une surface de contact la plus importante possible, sans dépasser un seuil au-delà duquel le risque de perforation devient trop important. Les études expérimentales estiment la force de contact optimale entre 10 et 20 grammes⁵³.

En pratique, le système CARTO 3 (*Biosense*) utilisé au CHU de Nantes permet la modélisation 3D du volume atriale, la représentation et l'orientation dans cet espace des différents cathéters utilisés, ainsi que l'emplacement des différents points de délivrance de la radiofréquence durant la procédure d'ablation. Le calcul d'un « *Tag index* » permet justement de s'assurer de la qualité de la délivrance de la radiofréquence, et d'en standardiser l'application : cet index est calculé en combinant la force, la durée et la stabilité du contact entre l'électrode et le tissu myocardique, ainsi que la puissance de l'énergie délivrée.

2.2. Principe de la cryoablation percutanée

Alors que depuis le début du XXème siècle, on décrit l'utilisation de la cryothérapie dans d'autres applications, comme le traitement de tumeur du col de l'utérus, Lister⁵⁴ fait en 1964 la première utilisation de la cryothérapie en rythmologie, chez le chien. A l'aide d'un dispositif implanté chirurgicalement à proximité du faisceau de His, permettant de refroidir le tissu environnant autour de -45°C grâce au dioxyde de carbone, il crée des troubles conductifs atrioventriculaires de haut grade, réversibles avec le réchauffement du dispositif. L'idée et la technique font leurs chemins, et en 2001, Marc Dubuc réalise chez l'homme la première cryoablation percutanée : il utilise un cathéter orientable pour délivrer l'énergie de cryothérapie, et procède à l'ablation du nœud atrioventriculaire chez 10 patients en fibrillation atriale réfractaire au traitement antiarythmique⁵⁵.

A l'instar de la radiofréquence, la cryothérapie utilisée en rythmologie interventionnelle, c'est à dire l'usage de basse température appliquée au myocarde atrial, a pour objectif de créer une lésion irréversible du muscle cardiaque, aboutissant in fine à un remplacement du myocarde sain par de la fibrose. L'énergie est délivrée directement au contact du myocarde via un cryocathéter, ou un cryoballon, contenant un fluide réfrigérant permettant d'atteindre les basses températures voulues, jusqu'à -75 °C.

Les mécanismes aboutissant à la formation de cette lésion sont complexes, mais peuvent schématisés en trois phases⁵⁶ :

- La phase de refroidissement/réchauffement : le refroidissement progressif entraîne une vasoconstriction de la microcirculation, les cellules myocardiques vont ralentir leur métabolisme et les canaux ioniques vont progressivement être inactivés. Lorsque la température descend en dessous de 0°C, des cristaux de glace se forme dans la matrice extra cellulaire et en intra cellulaire⁵⁷, perturbant l'équilibre osmotique et aboutissant à un éclatement des cellules. Une fois la température critique atteinte, le tissu va passivement se réchauffer, la fonte des cristaux de glace va aggraver le déséquilibre osmotique et donc les lésions qui en découlent.
- La phase hémorragique et inflammatoire : la restauration de la microcirculation entraîne une hyperhémie délétère, se compliquant d'inflammation entraînant coagulation et microhémorragies.
- La fibrose : dans les jours et semaines qui suivent, la réaction inflammatoire créée va engendrer le remplacement des cellules lésées par de la fibrose myocardique, matière désormais inerte, aux propriétés de conduction nulles.

2.3. Principe de l'ablation par électroporation

Au cours des dernières années s'est développée une troisième méthode d'ablation, utilisant une énergie non thermique contrairement à la radiofréquence ou la cryoablation : l'électroporation. Cette technique repose donc sur le principe de l'électroporation : c'est l'application au niveau cellulaire de courtes impulsions électriques successives (champs électriques de ce fait dit « pulsé ») aboutissant à la perméabilisation de la cellule par la création de pores dans la membrane plasmique. Cette perte d'intégrité de la membrane plasmique aboutie à la mort cellulaire.

D'abord utilisé dans l'industrie agro-alimentaire pour la désinfection, le pelage de légume, l'optimisation de la conservation ou même l'extraction de jus de fruits et légumes^{58,59}, ce procédé atteint par la suite le domaine médical, avec notamment une application dans le traitement par ablation de tumeurs locales. Enfin, la première application in vivo au domaine de la rythmologie est réalisée en 2007 dans une étude testant la technique pour l'ablation de fibrillation atriale par voie chirurgicale chez des porcs⁶⁰. Enfin, l'électroporation rentre dans le champs de la rythmologie interventionnelle au début des années 2020 avec la commercialisation de cathéter permettant l'application de champs électriques pulsés au myocarde par voie percutanée et la publication en 2023 avec plusieurs études de grandes envergures montrant l'efficacité et la sûreté de la technique dans l'isolation des veines pulmonaires^{61,62,63}. En effet, publié en novembre 2023, l'essai clinique ADVENT consacre la non infériorité en terme d'efficacité de l'électroporation comparativement à l'ablation par radiofréquence, pour l'isolation des veines pulmonaires, dans la FA paroxystique : à 1 an, 73,1 % de succès sans récurrence dans le groupe « Electroporation » et 71,3 % dans le groupe « Ablation thermique » (soit une différence entre les groupes de 2 %, probabilité a posteriori de non-infériorité > 0,999).

Cette technique permettrait également de réduire au minimum le risque de lésion des organes de voisinage : en novembre 2023 sont présentés au congrès de l'AHA (*American Heart Association*) les résultats préliminaires du registre MANIFEST 17K⁶⁴, recensant les effets indésirables et complications de 17642 patients (106 centres, 413 opérateurs) ayant bénéficié d'une ablation de fibrillation atriale par électroporation au moyen du cathéter *FARAWAVE* (Cf infra). Sur l'ensemble de ces procédures, aucun cas de fistule oesophagienne, sténose veineuse pulmonaire ou paralysie du nerf phrénique n'est observé, et un taux de 0,36 % de tamponnade. En revanche, on note la survenue de complications rares mais inhabituelles, comme des spasmes coronaires (0,14 %) ou des cas d'hémolyse massive (0,03 %) : on peut noter cependant que toutes ces complications surviennent lors d'ablations complexes, et donc d'utilisation hors indication (*off-label*) du cathéter *FARAWAVE*, validé seulement pour l'isolation des veines pulmonaires.

Dans la pratique clinique, l'application locale du champ électrique pulsé est réalisée via un cathéter multipolaire par voie percutanée. Le champs électrique est biphasique, et est dit pulsé, c'est à dire que l'on réalise plusieurs courtes impulsions successives de quelques micro secondes à une énergie de 1800 à 2000 volts, sur une durée de l'ordre de 200 ms,

répétée plusieurs fois pour créer la lésion voulue^{61,62}. Cette énergie est appliquée de manière circumférentielle au niveau des veines pulmonaires par des cathéters multipolaires et permet de créer une lésion transmurale, comme les études histologiques pré cliniques chez le porc ont pu le démontrer⁶⁵.

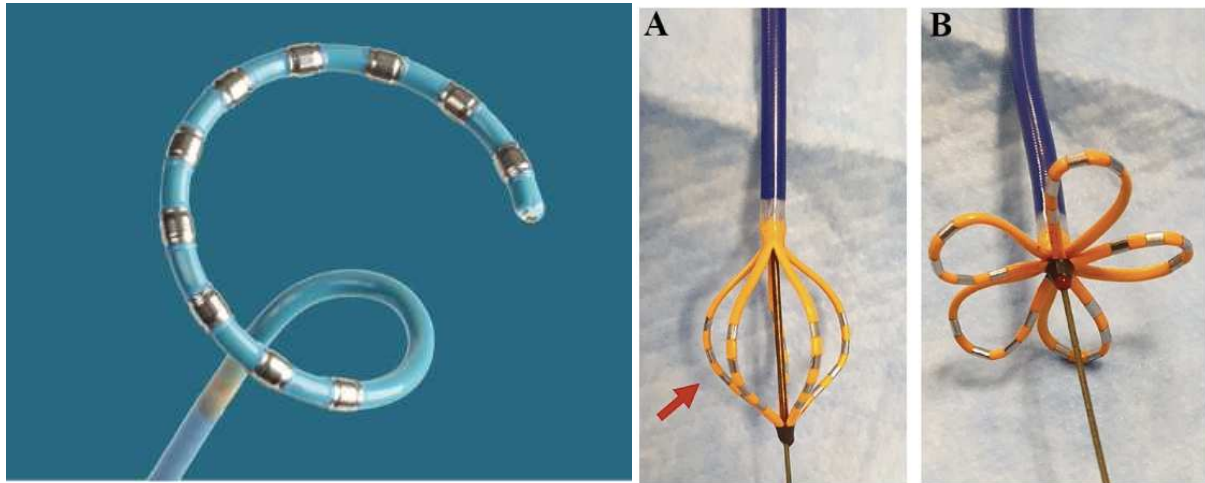


Figure 20 – Cathéters utilisés dans l’ablation par électroporation. A gauche, cathéter multipolaire de la marque Biosense – A droite, cathéter d’ablation FARAWAVE de la marque Boston, dans ses deux conformations, « panier » en A, « fleur » en B.

2.4. L’isolation des veines pulmonaires

L’isolation des veines pulmonaires est actuellement la technique interventionnelle de référence dans le traitement de la fibrillation atriale, elle fait l’objet de recommandations de classe I chez les patients en échec du traitement médicamenteux par antiarythmiques. La technique est développée suite à la démonstration en 1998, par Haïssaguerre, de battements ectopiques provenant des veines pulmonaires responsables d’accès de fibrillation atriale⁹. Cette activité est générée par des extensions de myocarde atrial, formant des manchons musculaires autour de la base des veines pulmonaires, reliquats embryonnaires issus de la formation des cavités cardiaques gauche.

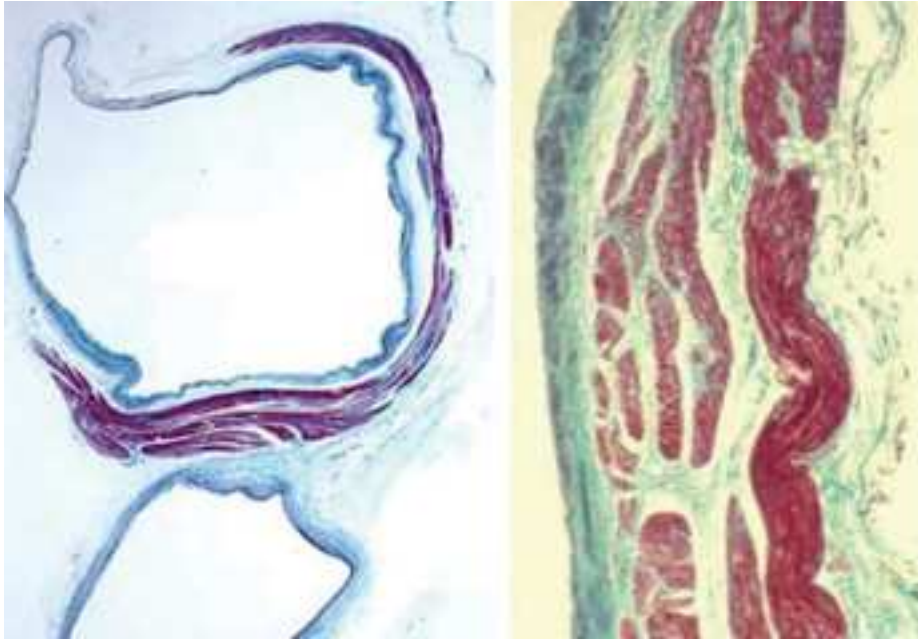


Figure 21 - Coupe transversale d'une veine pulmonaire, mettant en évidence une extension hémicirconférentielle musculaire (coloration violette), correspondant à du myocarde atrial⁶⁶.

Radiofréquence et cryoablation dans l'isolation des veines

Ces triggers veineux étant à l'origine d'accès de fibrillation atriale, l'isolation des veines pulmonaires entend donc isoler électriquement les veines pulmonaires du reste du myocarde. L'intervention est généralement réalisée sous sédation consciente, mais peut aussi être réalisée sous anesthésie générale. L'abord se fait par voie fémorale veineuse, et nécessite une ponction transseptale pour aller acquérir, grâce à un cathéter de cartographie électrique et à un système de cartographie électroanatomique, les volumes de l'oreillette gauche, et ainsi repérer les veines pulmonaires.

Deux techniques utilisant deux sources d'énergie différentes sont utilisées : la radiofréquence et la cryothérapie.

L'ablation par radiofréquence consiste en l'application point par point de la radiofréquence pour créer une ligne de bloc continue autour des veines pulmonaires. Plusieurs techniques ont été décrites au cours du temps ; la technique d'un encerclement incomplet/partiel de chaque veine, initialement répandue, est aujourd'hui abandonnée. La technique couramment utilisée actuellement est celle d'un encerclement large des veines pulmonaires, incluant une partie du mur postérieur, qui a démontré sa supériorité en terme de prévention de la récurrence, par rapport à un encerclement très proximal de l'ostium des veines. Le

bénéfice de cette technique peut s'expliquer par l'élimination de triggers provenant du mur postérieur par cette technique d'isolation plus extensive⁶⁷. Enfin, le but de l'intervention étant l'isolation électrique des veines pulmonaires, celle-ci doit être vérifiée en fin de procédure : la mise en évidence d'un bloc bidirectionnel est primordiale. Un bloc d'entrée correspond à l'absence de signal électrique conduit de l'extérieur, enregistré au sein de la zone isolée. Le bloc de sortie lui peut être mis en évidence par l'enregistrement de potentiels veineux spontanés dissociés, non conduits au reste du myocarde atrial, ou par stimulation si aucun potentiel spontané n'est enregistré.

La cryoablation utilise un cryoballon, gonflé à l'azote liquide initialement dans l'oreillette gauche, que l'on engage dans l'antré de la veine pulmonaire visée. Le contact entre le ballon et le myocarde est attesté par l'angiographie veineuse ne montrant pas de fuite de produit de contraste, et donc une occlusion complète de l'orifice de la veine pulmonaire. Un temps d'ablation de 180 secondes à une température de $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ est généralement recommandé, pour assurer à la fois l'efficacité et la sécurité de la procédure⁶⁸.

Les deux techniques sont comparables en terme de résultats, et ont prouvé leur supériorité dans le traitement de la fibrillation atriale paroxystique par rapport aux traitements antiarythmique (entre 60 et 80 % de succès, sans récurrence de fibrillation atriale à 1 an)¹⁸.

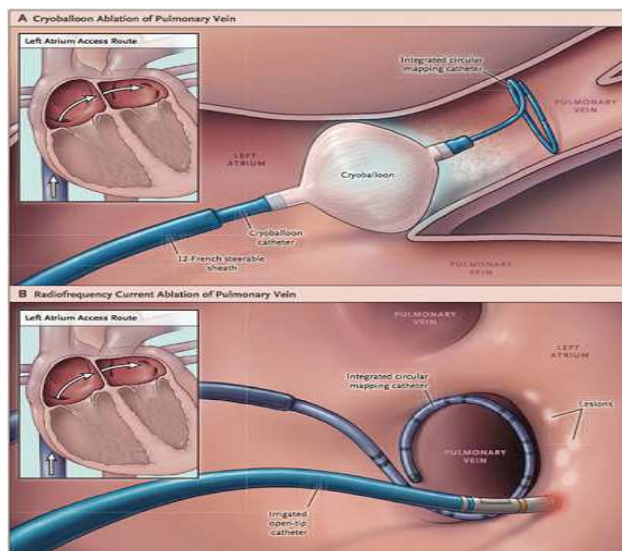


Figure 22¹⁸ - Illustration des deux techniques : après un cathétérisme transseptal, la cryothérapie est appliquée par un ballon à l'antré de la veine pulmonaire (A). Les potentiels veineux sont enregistrés par un cathéter lasso à l'extrémité distale du ballon.

(B) La radiofréquence est appliquée point par point pour encercler la veine pulmonaire.

2.5. Traitement du substrat atrial

Si le traitement interventionnel de première intention fait l'objet de recommandation de haut grade dans la fibrillation atriale paroxystique, la prise en charge de la fibrillation

atriale persistante ou paroxystique récidivante malgré une première procédure d'ablation des veines pulmonaires demeure débattue.

2.5.1. Lignes d'ablation

Inspirée de la technique chirurgicale du *Maze* de Cox, consistant à créer des lésions du myocarde atriale par voie chirurgicale, la réalisation de ligne d'ablation endocavitaire par radiofréquence s'est développée de manière empirique, et est devenue l'une des techniques utilisées dans le traitement de la FA, après échec de l'isolation des veines pulmonaires. L'idée est d'interrompre les circuits de réentrée permettant la pérennisation de la fibrillation atriale.

Différentes techniques ont été décrites : la réalisation d'une ligne du toit de l'oreillette gauche correspond à relier les deux orifices des veines pulmonaires supérieures ; une ligne de l'isthme mitral relie l'ostium de la veine pulmonaire inférieure gauche à la partie latérale de l'isthme mitral, en avant, vers l'anneau fibreux. L'isolation complète du mur postérieur peut également être réalisée par une « *box postérieure* », composée d'une ligne du toit, d'une ligne du plancher (reliant les deux veines pulmonaires inférieures), les parties latérales étant couvertes par une isolation large des veines pulmonaires deux à deux.

Dans les cavités droites, la réalisation d'une ligne intercave associée à une ligne sur l'isthme cavotricuspide est souvent décrite.

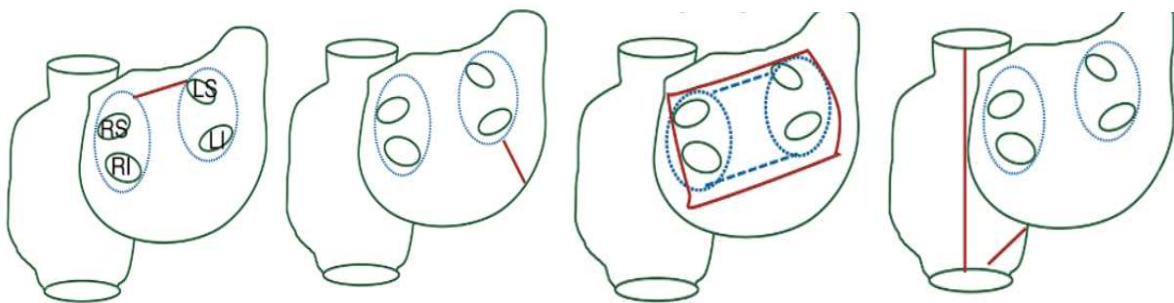


Figure 23 – Représentation des lignes d'ablation endocavitaires : de gauche à droite : ligne du toit, isthme mitral, box postérieure, ligne intercave et sur l'isthme cavotricuspide⁶⁹.

L'étude STAR AF

Les possibilités sont donc multiples, et la stratégie idéale n'est pas définie à ce jour. L'adjonction d'une ligne sur l'isthme mitral avec un bloc bidirectionnel vérifié semble pouvoir diminuer la récurrence dans la fibrillation atriale persistante⁷⁰.

Cependant, l'étude STAR AF⁷ a par le passé constitué une déception quant aux espoirs placés dans cette stratégie : cette étude randomisée de grande ampleur comprenait 3 bras, chez des patients tous suivis pour une fibrillation atriale persistante symptomatique ; un groupe de patient bénéficiant d'une isolation des veines pulmonaires seules, un autre groupe bénéficiant également d'une isolation des veines pulmonaires avec traitement des gradients en compléments, et enfin un dernier groupe avec une stratégie associant isolation des veines pulmonaires et réalisation d'une ligne sur l'isthme mitral et sur le toit de l'oreillette gauche. Toutes ces procédures d'ablation étaient réalisées par radiofréquence. Le suivi était assuré par Holter ECG de 24h tous les 3 mois pendant 1 an puis à 18 mois, le critère de jugement principal étant l'absence de récurrence de fibrillation atriale (définie par l'enregistrement d'un épisode de FA > 30 secondes).

Dans le détail, l'isolation des veines pulmonaires était donc réalisée chez chaque patient, et vérifiée électriquement par validation d'un bloc bidirectionnel persistant 20 min après la fin de la procédure.

Concernant le second bras, la technique d'identification des gradients est protocolisée : les zones à traiter sont identifiées par cartographie endocavitaire en FA (spontanée ou induite), et correspondent aux zones où l'EGM enregistre un cycle < 120 ms localement, entre deux déflexions atriales. Toutes les zones de gradients de l'OG et du sinus coronaire sont traitées jusqu'à disparition. Si la FA ne s'arrête pas au décours, le traitement des zones de gradients est réalisé également de l'oreillette droite. Si la FA ne se réduit toujours pas, le patient est alors cardioversé électriquement. En cas d'échec, d'éventuels compléments d'ablation étaient alors laissés à la discrétion de l'opérateur (notamment la réalisation de lignes d'ablation complémentaires).

Enfin, dans le dernier bras, en plus de l'isolation des veines pulmonaires, une ligne d'ablation sur le toit de l'OG et sur l'isthme mitral étaient réalisées. L'application de radiofréquence dans le sinus coronaire est réalisée si le bloc sur l'isthme mitral n'est pas obtenu par voie endocavitaire. L'obtention d'un bloc persistant bidirectionnel sur l'isthme mitral et sur la

ligne du toit était vérifiée 20 min après le dernier tir d'ablation. En cas d'échec de réduction de l'arythmie, d'éventuels compléments d'ablation étaient alors laissés à la discrétion de l'opérateur (traitement des gradients, réalisation de lignes d'ablation complémentaires).

L'étude demeure négative, avec notamment un taux de récurrence à 1 an de 54% dans le groupe ayant bénéficié de lignes d'ablation. Dans cette étude donc, une stratégie d'ablation plus extensive ne semble pas apporter de bénéfice dans le traitement de la fibrillation atriale persistante, laissant un flou quant à la stratégie à adopter de ce cas-ci.

En analysant en détail les résultats de procédure dans le bras « isolation des veines + lignes d'ablation », on constate un taux d'échec d'obtention de bloc sur l'isthme mitral non négligeable (25% au total), qui pourrait expliquer au moins en partie l'échec de cette stratégie dans l'étude. Ce taux d'échec important suggère l'importance d'obtenir un bloc sur l'isthme mitral, et la nécessité de voir émerger de nouvelles techniques pour obtenir celui-ci quand l'ablation par voie endocardique et épiscopardique (via l'application de radiofréquence dans le sinus coronaire) échoue.

2.5.2. Traitement des gradients

En 1997, en cartographiant électriquement l'oreillette droite lors d'épisodes de fibrillation atriale chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, Konings décrit pour la première fois des potentiels fragmentés, correspondants à des zones pivots (c'est à dire des zones de changement de direction du front d'activation), des zones de conduction lente, de collision d'onde ou encore de bloc de conduction⁷¹. Ces potentiels fragmentés sont appelés « *Complex Fractionated Electrograms* » (ou *CFAEs*) en anglais.

Nademanee émet en 2004 l'hypothèse que ces *CFAEs* jouent un rôle clef dans l'entretien de la fibrillation atriale, en favorisant la réentrée, en abritant notamment les fameux rotors⁷² (Cf 1.2.2. Théorie des vaguelettes et rotors). Dès lors, l'identification de ces zones de potentiels fragmentés et le traitement de ces zones par radiofréquence a semblé une piste prometteuse dans le traitement de la fibrillation atriale. Nademanee définit les *CFAEs*, qu'il identifie grâce au system CARTO, par des EGM bas voltés (< 0,15 mV), fractionnés (≥2 déflexions) à une fréquence rapide (cycle < 120 ms), se répétant de manière relativement stable (sur plus de 10 secondes). Ces *CFAEs* se regroupent dans des zones où l'activation électrique est par définition rapide, créant inévitablement une disparité avec le reste du

myocarde (plus volté, avec un cycle d'activation électrique plus long), et donc un gradient électrique. Malheureusement, le traitement des gradients n'a, à ce jour, pas fait ses preuves : un premier essai randomisé a testé une stratégie d'ablation par étape ; chez des patients en FA persistante, si une première procédure d'isolation des veines pulmonaires n'a pas permis de restaurer un rythme sinusal, les patients sont randomisés entre une stratégie de cardioversion électrique versus une stratégie d'ablation plus extensive avec traitement des CFAEs. Les résultats à 1 an ne montrent aucune différence entre les deux groupes⁷³. Enfin, de même que pour la stratégie d'ablation linéaire, l'étude STAR AF⁷, étude randomisée de grande ampleur, n'a pas permis de montrer un bénéfice de l'ablation des CFAEs dans la FA persistante, en sus de la stratégie classique d'isolation des veines pulmonaires. La place du traitement des gradients demeure donc à ce jour mal définie.

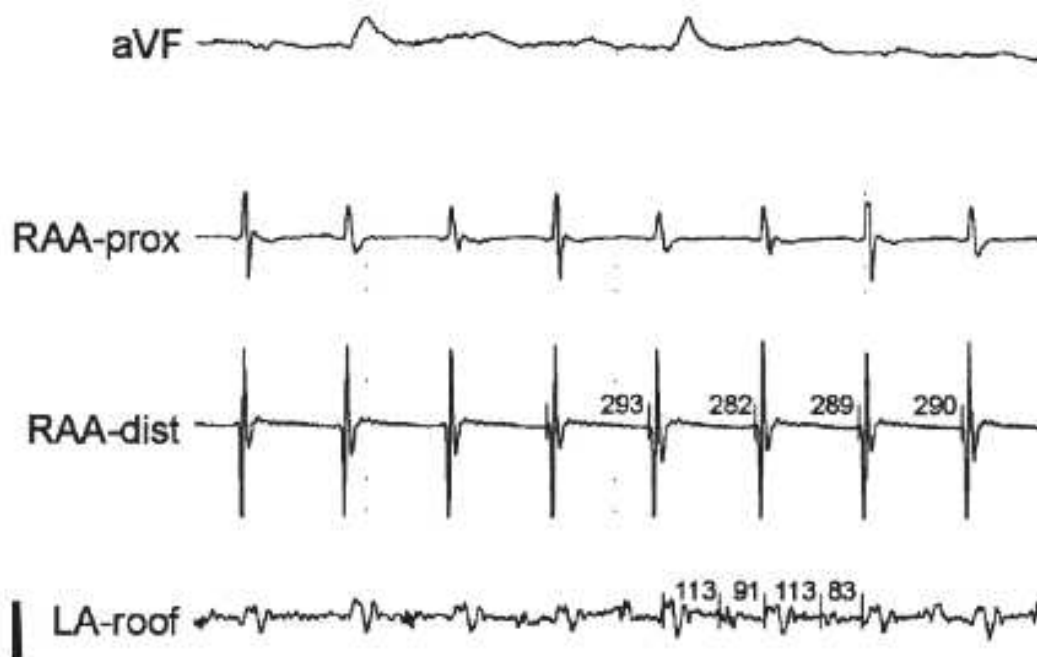


Figure 24⁷² - Mise en évidence de potentiels fragmentés (CFAEs) au niveau du toit de l'oreillette gauche (LA-roof), avec un cycle maximal à 113 ms, contrastant avec l'activité atriale enregistrée dans le reste de l'atrium.

2.5.3. Alcoolisation de la veine de Marshall

Les avancées successives dans l'identification et la compréhension de cette structure ont fait de la veine de Marshall une cible interventionnelle dans le traitement des arythmies supraventriculaires ; le ligament de Marshall semble en effet pouvoir jouer un rôle important dans le déclenchement de l'arythmie, pouvant être à la fois source de foyers ectopiques (« *trigger* »), mais aussi pouvant entretenir l'arythmie par un mécanisme de réentrée épiscardique, de par ses connexions avec le myocarde atrial gauche.

Etant donnée la relative petite taille de cette veine (de l'ordre de 1 à 3 mm de diamètre dans sa partie proximale), inaccessible aux sondes d'ablation classique permettant de délivrer de la radiofréquence (d'une taille de l'ordre de 8,5 *french* soit environ 2,8 mm), une technique alternative a émergé : l'alcoolisation de la veine de Marshall.

L'idée est de créer une lésion du tissu myocardique, non pas via l'énergie thermique de la radiofréquence, mais par l'agression chimique d'éthanol pur sur les cellules. Décrite pour la première fois en 2009 par Valderrabano⁷⁴, la technique est la suivante : après injection de produit de contraste dans le sinus coronaire et obtention d'un venogramme, la présence d'une veine de Marshall est établie quand une branche veineuse avec un trajet postérieur vers l'OG, naissant de la partie postérieure du sinus coronaire, est visualisée en vue oblique antérieure droite, en aval de la valvule de Vieussens. La veine de Marshall est alors cathétérisée à son ostium pour permettre l'administration de 5 à 10 cc d'éthanol pur.

L'expérience est d'abord réalisée chez le chien et la technique tient toutes ses promesses : les cartographies de voltages post alcoolisation de la veine de Marshall mettent en évidence la lésion créée sur l'endocarde, lésion qui suit le trajet de la veine de Marshall. Reste, dès lors, à appliquer cette technique en pratique clinique chez l'homme (Figure 25).

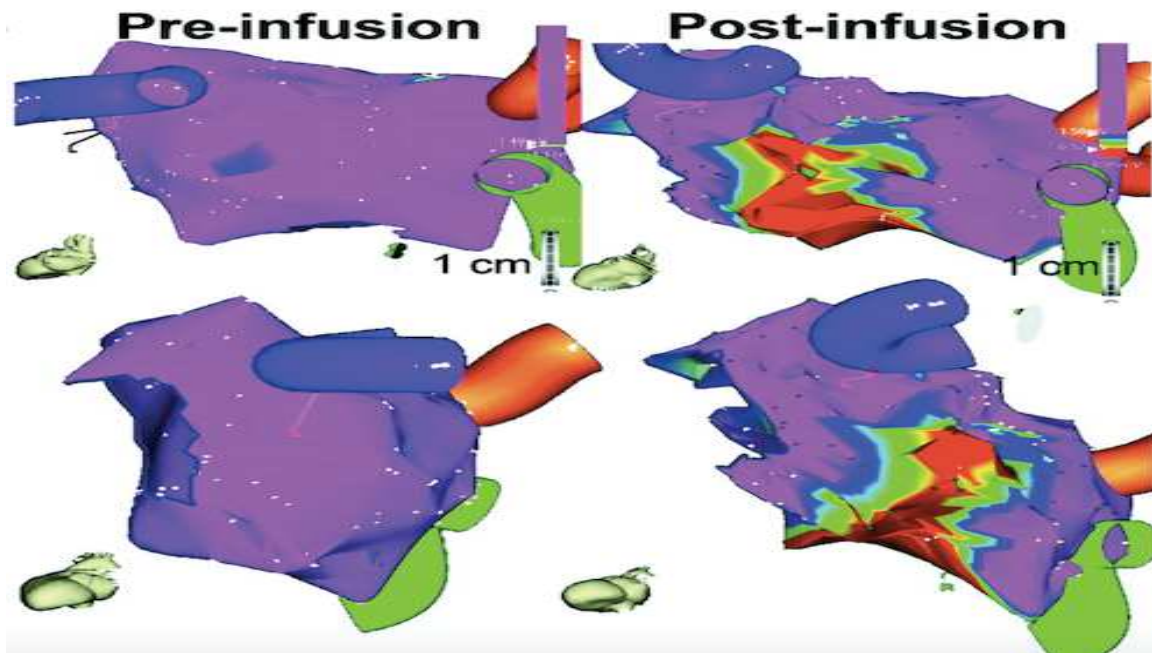


Figure 25 - Carte de voltage avant et après alcoolisation de la veine de Marshall. Le violet code pour des potentiels normovoltés ($> 1,5$ mV), le rouge pour des potentiels bas voltés (lésionnels). On constate une distribution anatomique des zones de bas potentiel suivant la veine de Marshall⁷⁴.

2.6. Cas du flutter périmitral

Le flutter périmitral est une arythmie par macroréentrée classiquement d'origine cicatricielle, retrouvé principalement dans les suites d'une première procédure d'ablation de fibrillation atriale, possiblement après une chirurgie valvulaire mitrale, dans de rares cas sur cœur dit « sain ».

L'ablation par radiofréquence de l'isthme mitral est une technique de traitement éprouvée de cette arythmie, et consiste à créer un bloc de conduction sur le circuit de macroréentrée, en appliquant de la radiofréquence à partir de la partie latérale de l'anneau mitral, pour rejoindre la veine pulmonaire inférieure gauche. La technique est décrite au début des années 2000⁷⁵ ; l'obtention d'un bloc isthmique mitral complet nécessite une application de la radiofréquence par voie endocardique, souvent insuffisante étant donnée l'épaisseur myocardique, et donc fréquemment complétée par voie épicardique avec application de radiofréquence dans le sinus coronaire, afin d'obtenir une lésion transmurale. Les différentes études rapportent des taux de succès variables d'obtention du bloc isthmique mitral via cette technique, autour de 70 %^{76,77} : un bloc électrique incomplet peut donc être

responsable d'un échec de la procédure, et de récédives d'arythmies. La persistance d'une conduction via les connexions épiscopardiques reliant cet isthme mitral au ligament de Marshall est donc une des raisons expliquant la difficulté d'obtention de bloc de conduction complet dans cette région.

En effet, en 2019, Vlachos s'intéresse à l'implication du ligament de Marshall chez 140 patients présentant un flutter gauche consécutif à une procédure d'ablation de fibrillation atriale par isolation des veines pulmonaires⁷⁸. L'étude électrophysiologique permet d'identifier 30 % de flutter impliquant dans leur circuit une connexion épiscopardique via le ligament de Marshall.

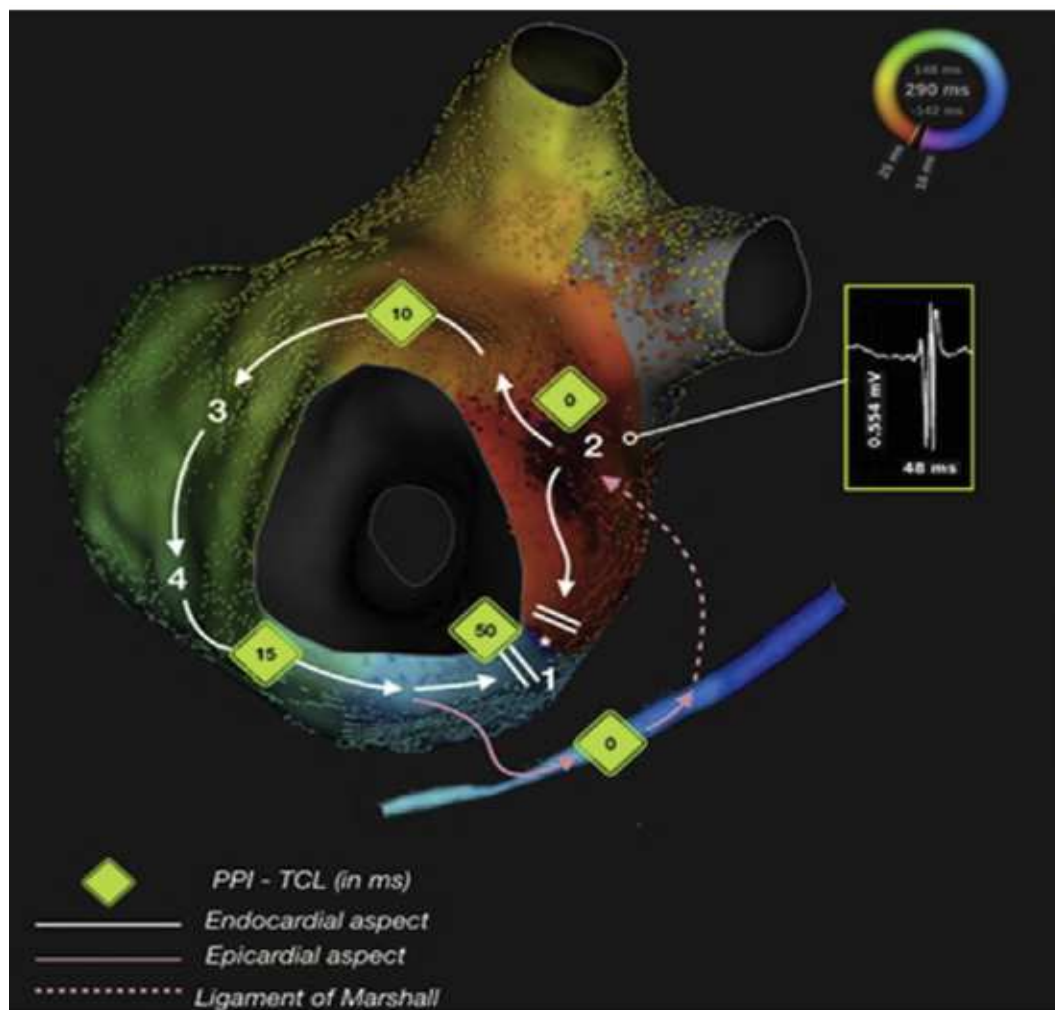


Figure 26 – Cartographie d'un flutter périmital utilisant une connexion épiscopardique via le ligament de Marshall : circuit endocardique dans près de 90% de son cycle, avec mise en évidence d'une connexion épiscopardique via le sinus coronaire et la veine de Marshall (PPI exact dans le sinus coronaire et à l'abouchement de la veine de Marshall)⁷⁹.

L'équipe bordelaise, sur une analyse rétrospective parue en 2020⁸⁰, met en évidence un taux

de bloc de l'isthme mitral autour de 97% dans un groupe de 152 patients ayant subi une alcoolisation de la veine de Marshall, contre seulement 62% pour les 110 patients ayant eu une ablation par radiofréquence endocavitaire seule : ces résultats abondent dans le sens d'une valeur ajoutée de l'alcoolisation dans l'obtention d'un bloc transmural, notamment par le traitement de connexions épicaudiques .

2.7. Traitement de la fibrillation atriale persistante

L'absence d'alternative efficace à l'isolation des veines pulmonaires dans la fibrillation atriale persistante et les résultats prometteurs de l'alcoolisation de la veine de Marshall dans l'obtention d'un bloc isthmique mitral ont suscité de l'intérêt pour cette petite veine dans le traitement de la fibrillation atriale persistante.

Après des études préliminaires attestant de la faisabilité et de la sécurité de l'alcoolisation de la veine, une grande étude randomisée voit le jour en 2020, l'essai VENUS⁸¹, chez 343 patients en fibrillation atriale persistante. L'étude compare la stratégie dite « classique » (à savoir comportant au minimum l'isolation des veines pulmonaires par radiofréquence, associée, à la discrétion de l'opérateur, à la réalisation de lignes d'ablation sur l'isthme mitral, le toit de l'OG, le plancher de l'OG et/ou le traitement des gradients) à une stratégie « test » incluant les mêmes modalités que la stratégie classique, à laquelle on associe systématiquement la réalisation d'une alcoolisation de la veine de Marshall.

La moyenne d'âge dans les deux groupes est identique (66 ans), avec des proportions d'hommes et de femmes comparables (respectivement 78 et 74% d'hommes). Surtout, la proportion de patient en fibrillation atriale persistante depuis plus d'un an (« *long standing persistent AF* ») est très importante, représentant plus de la moitié des patients dans les deux groupes (Figure 26).

Les résultats sont prometteurs malgré quelques biais, les analyses retrouvent un taux de succès de 49,2% dans le groupe test contre 38% dans le groupe contrôle (soit un écart de 11,2%) en faveur d'une véritable valeur ajoutée et d'une efficacité de cette technique dans l'ablation de fibrillation atriale (Figure 27).

Table 1.

Patient Demographic Characteristics

	No. (%)	
	Vein of Marshall-catheter ablation (n = 185)	Catheter ablation (n = 158)
Medical history and risk factors		
Hypertension	144 (77)	104 (66)
Diabetes	52 (28)	31 (20)
Coronary disease	52 (28)	41 (26)
Stroke-TIA	19 (10)	19 (12)
Heart failure	48 (26)	42 (27)
Body mass index ^a	31.2 (6.6)	31.9 (6.5)
CHA ₂ DS ₂ -VASC score ^b	2.9 (1.6)	2.6 (1.6)
Cardiac parameters		
Ejection fraction, %	52.1 (10.1)	53.4 (9.4)
Left atrial diameter, mm	44.8.1 (7.9)	47.0 (7.5)
Left atrial volume, mL	110.9 (46.8)	113.9 (46.3)
Time from first AF diagnosis		
<6 mo	15 (8)	10 (6)
6 mo to 2 y	76 (41)	65 (41)
>2 y	94 (51)	83 (52)
Longstanding persistent AF, No. (%) ^c	99 (54)	82 (52)

Figure 27 – Extrait du tableau 1 résumant les caractéristiques des patients de l'étude VENUS.

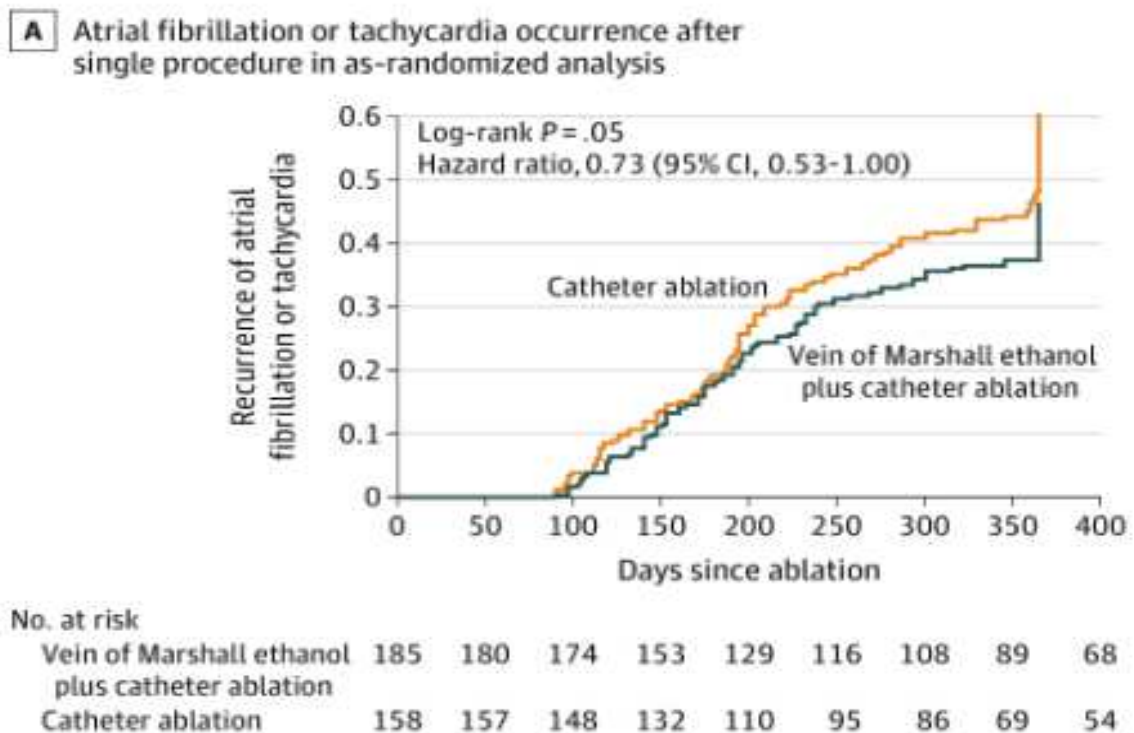


Figure 28 – Récurrence de FA au cours du temps dans les deux groupes.

Si le groupe « test » récidive moins que le groupe témoin, les deux présentent un taux de récurrence élevé, pouvant s'expliquer par la proportion importante de patients en FA longue durée inclus (respectivement 54 et 52 %), dont l'immense majorité étaient en FA depuis plus de deux ans. Le suivi des patients, d'excellente qualité dans cette étude, peut également expliquer le taux élevé de récurrence : là où beaucoup d'études évaluent la récurrence de FA sur un ECG classique à intervalle régulier ou sur un holter de 24h, pouvant donc ignorer une grande majorité des récurrences qui se feraient sur un mode paroxystique, le suivi dans l'étude VENUS est réalisé par un holter longue durée (1 mois) à 6 et 12 mois de l'ablation, en plus d'un ECG réalisé à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, maximisant les chances d'objectiver une récurrence de FA, aussi courte soit-elle. A noter tout de même un des biais majeurs de cette étude : le bras de randomisation était obligatoirement connu de l'opérateur réalisant l'ablation. Or, comme spécifié par le protocole, tout un pan de la procédure d'ablation est réalisé, dans les deux groupes, à la « discrétion de l'opérateur », ouvrant la porte à la réalisation d'une ablation plus extensive dans le bras « test » : la réalisation d'une ligne d'ablation sur l'isthme mitral est en effet réalisée chez 85 % des patients du groupe « test » contre 74% des patients du groupe témoin. Enfin, le taux d'obtention de bloc bidirectionnel sur l'isthme mitral n'est malheureusement pas précisé, alors qu'il s'agit d'un point clé pouvant expliquer l'effet potentiellement bénéfique de l'alcoolisation de la veine de Marshall. Il s'agit à ce jour de la seule grande étude randomisée sur le sujet.

Le « plan Marshall »

L'année précédent cet essai, Pambrun et l'équipe bordelaise proposent une approche empirique pas à pas, combinant isolation des veines pulmonaires, alcoolisation de la veine de Marshall, application de radiofréquence via le sinus coronaire, et réalisation d'une ligne du toit, de l'isthme mitral et d'une ligne sur l'isthme cavotricuspide⁸². Cette approche combinée est appelée « plan Marshall ».

PROCEDURE STEPS

LOCAL ENDPOINTS

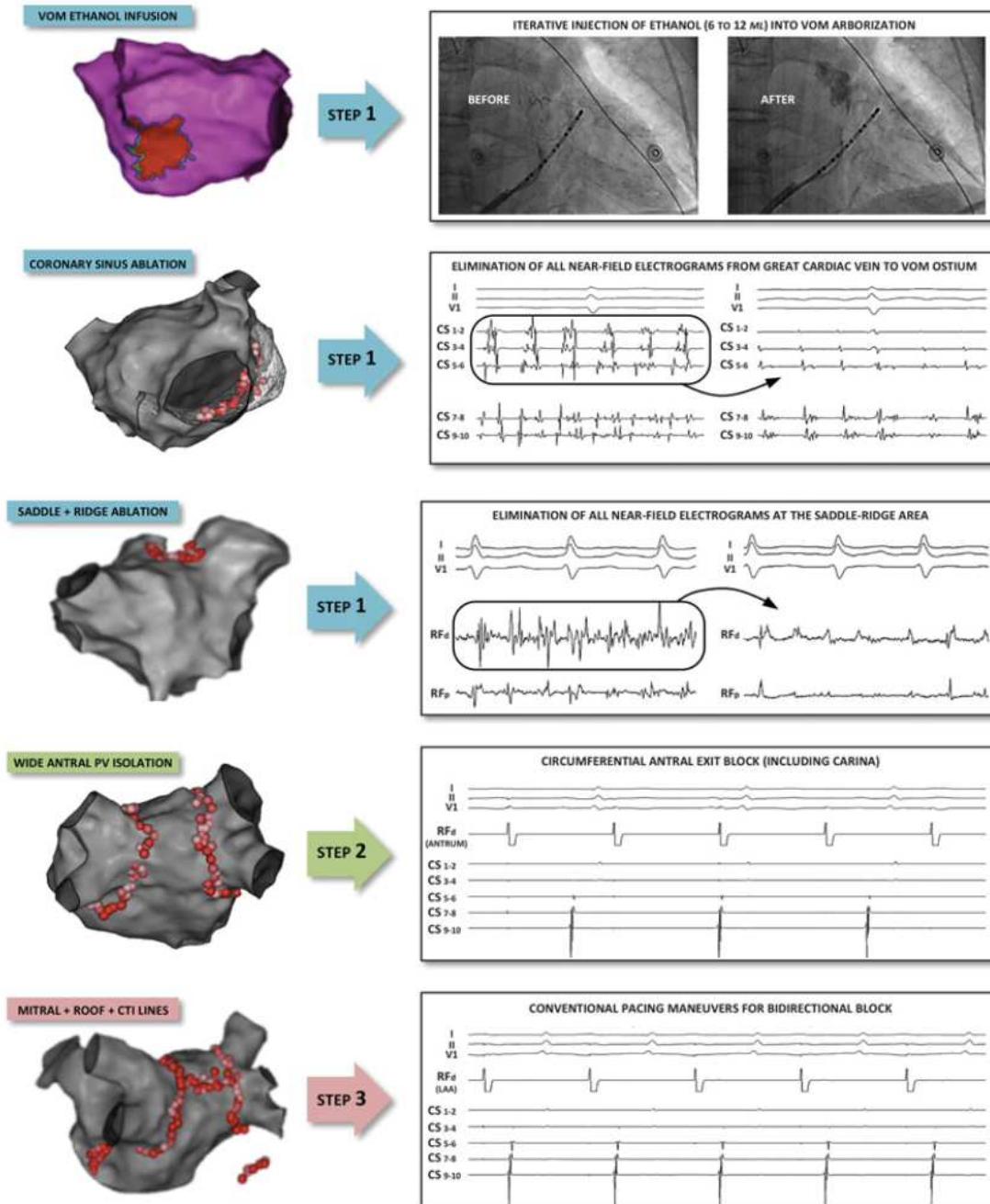


Figure 29⁸² – Plan MARSHALL, approche pas à pas : Etape 1 : alcoolisation de la veine de Marshall / ablation dans la sinus coronaire (efficacité attestée par l'élimination du near field) / ablation allant de la veine pulmonaire supérieure gauche jusqu'à l'auricule gauche correspondant à la selle « saddle » (zone en forme de croissant entre la crête, l'auricule gauche, la veine pulmonaire supérieure gauche et le toit de l'OG) et à la crête « ridge », qui sont les points d'insertion distaux du ligament de Marshall.

Etape 2 : isolation des veines pulmonaires deux à deux avec obtention d'un bloc bidirectionnel.

Etape 3 : réalisation d'une ligne du toit, d'une ligne sur l'isthme mitral ainsi que sur l'isthme cavotricuspe, avec vérification de l'obtention d'un bloc bidirectionnel.

Si aucune étude comparative randomisée testant l'efficacité de ce plan Marshall n'est encore parue à ce jour, la même équipe publie en 2021 des résultats plus qu'encourageants : 77 patients ont été inclus consécutivement (âge moyen de 61 ans, 87% d'hommes) tous connus pour de la fibrillation atriale persistante (durée moyenne de l'épisode de fibrillation atriale persistante de 9 mois), et adressés pour des premières procédures d'ablation de FA.

La procédure est protocolisée :

- Etape 1 : l'alcoolisation de la veine de Marshall est réalisée de manière efficace chez 92 % des patients. Seulement 6 échecs sont donc à déplorer : 3 patients chez qui la VOM n'a pas été retrouvée en angiographie, 2 dissections proximales de la VOM empêchant son alcoolisation, et une alcoolisation, par erreur, de la veine de l'auricule gauche.

- Etape 2 : l'isolation des veines pulmonaires est réalisée chez tous les patients.

- Etape 3 : la réalisation de 3 lignes de bloc : un bloc bidirectionnel sur l'isthme mitral est obtenu chez 91 % des patients. Chez 72 % des patients, l'obtention de ce bloc a nécessité des tirs de radiofréquence dans le sinus coronaire. On note que chez la totalité des patients chez qui le bloc sur l'isthme mitral n'est pas obtenu, l'alcoolisation de la veine de Marshall n'avait pas été possible lors de l'étape 1. Enfin, un bloc bidirectionnel sur l'isthme cavotricuspidé et sur la ligne du toit est obtenu chez 99 % des patients.

Le plan Marshall complet (c'est à dire la réalisation, avec succès, des 3 étapes) est finalement appliqué chez 91 % des patients.

L'application de ce plan MARSHALL donne des résultats prometteurs : à 1 an, 72 % des patients n'ont pas récidivé, et 89 % après une à deux procédures, et ce en l'absence de traitement antiarythmique⁸³, ce qui représente un taux de succès jusqu'ici jamais atteint dans le traitement de la fibrillation atriale persistante. Enfin, parmi les patients ayant bénéficié du plan Marshall complet, le taux de succès à 1 an atteint même 79 %.

III – Problématique

Comme précisé en introduction (*I- Introduction*), la prise en charge locale de la FA persistante récidivant après une première procédure d'isolation des veines pulmonaires a récemment évolué. Ce cas particulier ne faisant l'objet d'aucune recommandation de haut

grade des sociétés savantes, les différentes stratégies de prise en charge demeure à l'heure actuelle débattue, comme décrit dans la revue de la littérature. Cependant, ces dernières années voient le développement de stratégies semblant améliorer la prise en charge de la FA persistante comme l'alcoolisation de la veine de Marshall⁸¹, et les résultats de cette stratégie combinée à la segmentation donne des résultats prometteurs⁸². Ces évolutions techniques ont localement fait progressivement abandonner le traitement des gradients dans le cas de la FA récidivant après isolation des veines pulmonaires, au profit de la réalisation d'une segmentation méthodique de l'OG associée à l'alcoolisation de la veine de Marshall (prise en charge type « plan Marshall »).

Cependant, à l'heure actuelle, la preuve formelle de la supériorité de cette stratégie par rapport au traitement des gradients, dans la FA persistante récidivant après isolation des veines pulmonaires, n'est pas faite (comme le suggère STAR AF⁷, qui n'implique cependant pas l'alcoolisation de la VOM dans la stratégie thérapeutique).

La présente étude se propose donc étudier l'efficacité et la sécurité de la segmentation de l'oreillette gauche associée à l'alcoolisation de la VOM dans le traitement de la FA persistante récidivante après ablation des veines pulmonaires, comparativement à la technique de traitement des gradients.

IV - Matériel et méthode

1. Population étudiée

Groupe « segmentation »

Dans cette étude rétrospective monocentrique comparative, les patients du groupe « segmentation » ont été sélectionnés grâce à un fichier tenu à jour par l'équipe du plateau technique interventionnel de rythmologie, répertoriant toutes les procédures d'ablation de tachycardie supraventriculaire depuis la réalisation systématique de la technique segmentation de l'oreillette gauche avec tentative alcoolisation de la veine de Marshall, soit depuis septembre 2019. Le fichier a été interrogé sur 32 mois consécutifs, soit jusque fin avril 2022.

Groupe « gradients »

Le groupe contrôle a été constitué en incluant de manière consécutive tous les patients ayant bénéficié d'une ablation de fibrillation atriale persistante, récidivante après une première procédure d'ablation, au CHU de Nantes, avant la réalisation systématique de la segmentation de l'OG avec tentative d'alcoolisation de la veine de Marshall.

La collection des données a été réalisée à partir de janvier 2017 (pour une période d'étendant de janvier 2017 à août 2019) soit une période de 32 mois consécutifs également. Ces patients ont été sélectionnés à partir d'une base de données extraite du logiciel permettant de générer les comptes rendus de procédure interventionnelles, « *CARDIOREPORT* ». Sur la période donnée, tous les comptes rendus contenant les intitulés « ablation », « FA », « Fibrillation atriale », « radiofréquence » ou « RF » (pour radiofréquence) ont été extraits. Les dossiers des patients correspondants ont tous été systématiquement relus, pour sélectionner les patients rencontrant les critères d'inclusions.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients des deux groupes doivent avoir bénéficié d'une première procédure d'isolation des veines pulmonaires au préalable, et donc être pris en charge dans le cadre d'une récidive :

- la première procédure doit avoir compris, au minimum, une isolation des veines pulmonaires, par radiofréquence ou cryothérapie.
- les patients doivent avoir présenté un épisode de fibrillation atriale persistante (> 7 jours).

Concernant l'intervention d'ablation étudiée :

- Pour être inclus dans le groupe « segmentation », le patient doit avoir bénéficié d'une procédure ayant inclus une tentative d'alcoolisation de la veine de Marshall associé à une segmentation de l'oreillette gauche. Le traitement de l'OD est possible.

- Pour être inclus dans le groupe « gradients » le patient doit avoir bénéficié d'une procédure ayant inclus un traitement des gradients électriques dans l'OG. Le traitement de l'OD ou une segmentation partielle de l'OG est possible.

Ont été exclus les patients pour lesquels un suivi à au moins 1 an n'était pas disponible, les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque dans l'année suivant la procédure d'ablation, et les patients pris en charge pour un flutter atrial (et non de la fibrillation atriale).

Données recueillies

Les données biométriques (âge, sexe, IMC), les symptômes (dyspnée gradée selon la classification de la NYHA, présence de palpitations), les traitements antiarythmiques, les données concernant la procédure (durée de la procédure, obtention d'un bloc électrique, ...), les données échographiques (FEVG, taille de l'OG) sont collectées via Millénium, le logiciel médical du CHU de Nantes. Les comorbidités et facteurs de risque de fibrillation atriale ont également été collectés : diabète, présence d'un SAOS appareillé, HTA, cardiomyopathie hypertrophique, présence d'une coronaropathie (définie par un antécédent de syndrome coronarien aigu avec mise en évidence d'une lésion d'un tronc épicaudique, ou d'un syndrome coronarien chronique avec antécédent de traitement par angioplastie, ou traité médicalement avec au moins une lésion coronarienne significative en angiographie, ou syndrome coronarien chronique avec une ischémie démontrée par scintigraphie myocardique ou échographie d'effort).

La durée de l'épisode de fibrillation atriale précédant l'intervention est colligée (si plusieurs épisodes de FA persistante récurrents avant l'intervention, la durée du plus récent est recueillie). Les données concernant le suivi sont collectées sur Millénium si le patient est suivi à l'hôpital, ou via les comptes rendus du cardiologue traitant si le suivi est réalisé en externe, récupérés par mail ou par fax après appel téléphonique.

Enfin, les complications post-procédure intrahospitalières ont été relevées : troubles conductifs de haut degré persistants ayant nécessité l'implantation d'un stimulateur cardiaque ou d'une sonde d'entraînement, décompensation cardiaque (définie par la nécessité de recours à une déplétion par diurétique intraveineux), choc cardiogénique

(défini par un collapsus tensionnel d'origine cardiaque avec nécessité de recours à la dobutamine ou de majoration de la dobutamine et du recours à une autre amine si l'ablation réalisée en contexte de choc cardiogénique préalable), épanchement péricardique (défini par un épanchement péricardique de plus de 5 mm en post interventionnel), tamponnade (définie par la nécessité de drainage de l'épanchement), et les complications au point de ponction (faux anévrisme, hématome avec saignement actif).

2. Procédures d'ablation

Les procédures sont réalisées par voie veineuse fémorale, sous anesthésie locale avec sédation consciente ou plus rarement sous anesthésie générale, chez des patients à jeun depuis au moins 6h. Le système de cartographie CARTO 3 (*Biosense*) est utilisé pour chaque procédure. Trois cathéters sont introduits par voie veineuse fémorale droite : un cathéter irrigué *THERMOCOOL SMARTTOUCH* (*Biosense*) délivrant la radiofréquence, et un cathéter multipolaire (*Sorin*) dans le sinus coronaire. Pour réaliser la cartographie, un cathéter multipolaire type *PENTARAY* (*Biosense*). Une gaine *Lamp 45* (*Abbott*) est utilisée pour permettre la ponction trans-septale à l'aiguille.

Une ou deux ponctions trans-septales sont effectuées sous contrôle fluoroscopique. Les patients reçoivent une anticoagulation curative par héparine adaptée au poids après la ponction trans-septale, et une dose de protamine pour antagonisation en fin de procédure. Le produit de contraste utilisé pour l'angiographie de la veine de Marshall est le *Xenetix*, ou *Visipaque* en cas d'allergie documentée au *Xenetix*.

Les patients du groupe « segmentation » ont tous bénéficié d'une première procédure d'ablation de fibrillation atriale. En plus d'une isolation des veines pulmonaires, celle-ci peut avoir comportée une segmentation de l'oreillette gauche ou une ablation de l'isthme cavotricuspide. La validité des blocs de conduction précédents a donc systématiquement été vérifiée durant l'intervention.

Tous les patients de ce groupe ont donc bénéficié d'une procédure de segmentation de l'oreillette, comprenant une isolation des 4 veines pulmonaires si celles-ci sont toutes reconnectées en début de procédure, ou un simple complément d'ablation sur une ou plusieurs veines selon les constatations électrophysiologiques. Tous les patients ont également bénéficié de la réalisation d'une ligne du toit (si non réalisée précédemment. Si

celle-ci a été réalisée au cours d'une précédente intervention, la persistance du bloc a été vérifiée) et d'une ligne d'ablation endocavitaire sur l'isthme mitral (ligne allant de la veine pulmonaire inférieure gauche, rejoignant l'anneau mitral en avant). Enfin, une tentative d'alcoolisation de la veine de Marshall a été réalisée chez tous les patients : la réalisation d'une angiographie du sinus coronaire permet d'identifier, si elle est présente, la veine de Marshall. Un guide d'angioplastie sertie d'un ballonnet gonflable est alors monté dans la veine, et le ballonnet est gonflé dans la portion proximale de la veine. L'alcoolisation de la veine consiste alors en 3 injections consécutives de 3 cc d'alcool à 96 %. L'apparition d'un contraste spontané tissulaire en angiographie de contrôle témoigne alors de l'efficacité de la procédure, confirmée par la suite en cartographie électrique avec la mise en évidence d'une zone de bas voltage plus ou moins étendue (« scar ») endocavitaire en regard de la veine.

Si l'alcoolisation de la veine de Marshall et la réalisation d'une ligne d'ablation endocavitaire de l'isthme mitral ne suffisent pas pour bloquer électriquement cet isthme, la procédure peut être complétée par l'application de radiofréquence par voie épiscopidique via le sinus coronaire. Ce complément d'ablation est effectué de manière souvent circulaire en regard de la zone d'ablation endocardique de telle manière à créer un bloc de conduction circonférentiel dans le sinus coronaire.

La réalisation d'une ligne inférieure (plancher de l'OG), d'une ablation de l'isthme cavotricuspide ou autre segmentation de l'OD, ou la décision de traiter les gradients de dispersion, n'était pas systématique et dépendante de l'opérateur.

Pour les patients en FA en début de procédure, si ces différents éléments n'ont pas permis de rétablir un rythme sinusal, une cardioversion électrique externe, après une courte anesthésie générale, est réalisée, pour permettre, notamment, de vérifier les lignes de bloc.

3. Objectifs de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la segmentation de l'OG par radiofréquence associée à l'alcoolisation de la veine de Marshall dans le traitement de la fibrillation atriale persistante récidivante après une première procédure, comparativement aux patients ayant bénéficié d'un traitement des gradients électriques.

Le critère de jugement principal est le taux de succès à 1 an, défini par l'absence de récurrence de fibrillation atriale documentée au cours du suivi, en dehors d'une période de *blanking* de

3 mois post procédure communément admise, correspondant à la phase de remaniement inflammatoire. Un suivi d'un an minimum est requis.

La récurrence de fibrillation atriale est définie par la documentation au cours du suivi d'un ECG en fibrillation atriale, d'un épisode de fibrillation atriale d'au moins 30 secondes sur un holter externe ou implantable, ou dans les mémoires d'une prothèse cardiaque électrique implantable (stimulateur cardiaque avec ou sans sonde, défibrillateur endocavitaire ou sous cutané).

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les complications per procédure et post ablation durant l'hospitalisation.
- La charge thérapeutique en anti arythmique au terme du suivi.
- Enfin, au sein du groupe « segmentation », analyse de la technique : le succès primaire (le taux effectif d'ablation de la veine de Marshall) et l'analyse des échecs.

Le taux d'obtention d'un bloc bidirectionnel sur l'isthme mitral est également étudié dans le groupe « segmentation ».

4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne +/- écart-type. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs et pourcentages. Pour les variables quantitatives, elles sont décrites par leur moyenne et leur écart-type.

Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par un test de Chi 2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un t de Student pour les variables quantitatives. Un $p < 0.05$ est considéré comme statistiquement significatif.

IV - Résultats

1. Caractéristiques des patients

Concernant le groupe « segmentation », 171 patients ont été passés en revue à partir de la base de données tenue à jour par l'équipe paramédicale du plateau technique interventionnel de rythmologie, recensant les interventions d'ablation de tachycardie

supraventriculaire (FA, TAF et flutter) par segmentation de l'oreillette gauche avec tentative d'alcoolisation de la veine de Marshall sur la période de septembre 2019 à avril 2022. Sur ces 171 patients, 67 patients ont été exclus car pris en charge pour une ablation de flutter gauche, ainsi que 2 autres car pris en charge pour ablation de tachycardie atriale focale. Treize autres patients ont été exclus car référés pour de la FA paroxystique. Seize autres patients étaient pris en charge pour une primoablation de fibrillation atriale, donc exclus. Enfin, 11 patients ont été perdus de vue (dont 1 décès à 4 mois de l'ablation, par mort subite). Au final, 61 patients, pris en charge pour une fibrillation atriale persistante récidivante après au moins une procédure d'ablation, ont donc été inclus dans l'analyse (Figure 30).

Concernant le groupe « gradients », l'extraction de la base de données « CARDIOREPORT » à partir des mots clefs (*Cf Matériel et méthodes*) a donné 5523 occurrences, en raison de nombreux doublons (une même procédure pour un patient donné pouvant figurer plusieurs fois sous différentes appellations dans le fichier). Au total, après lecture de tous les dossiers mentionnant une ablation de fibrillation atriale, sur une période identique au précédent groupe (janvier 2017 à août 2019 soit une période de 32 mois), 50 patients ont été inclus.

Les caractéristiques des patients des deux groupes sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen est similaire entre les deux groupes (62,9 ans et 63 ans), de même que la répartition des sexes (2/3 d'hommes, 1/3 de femmes dans les deux groupes), l'indice de masse corporelle (28,6). La répartition des facteurs de risque de fibrillation atriale demeure équilibrée entre les 2 groupes (coronaropathie, HTA, IMC, CMH, diabète, SAOS) sans différence significative, de même que les paramètres morphologiques échographiques : on note une FEVG moyenne 51,5 % dans le groupe « segmentation », 50,6% dans le groupe « gradients », et une OG modérément dilatée dans les deux groupes (53,2 ml/m² dans le groupe « segmentation », 52,3 ml/m² pour le groupe « gradients »).

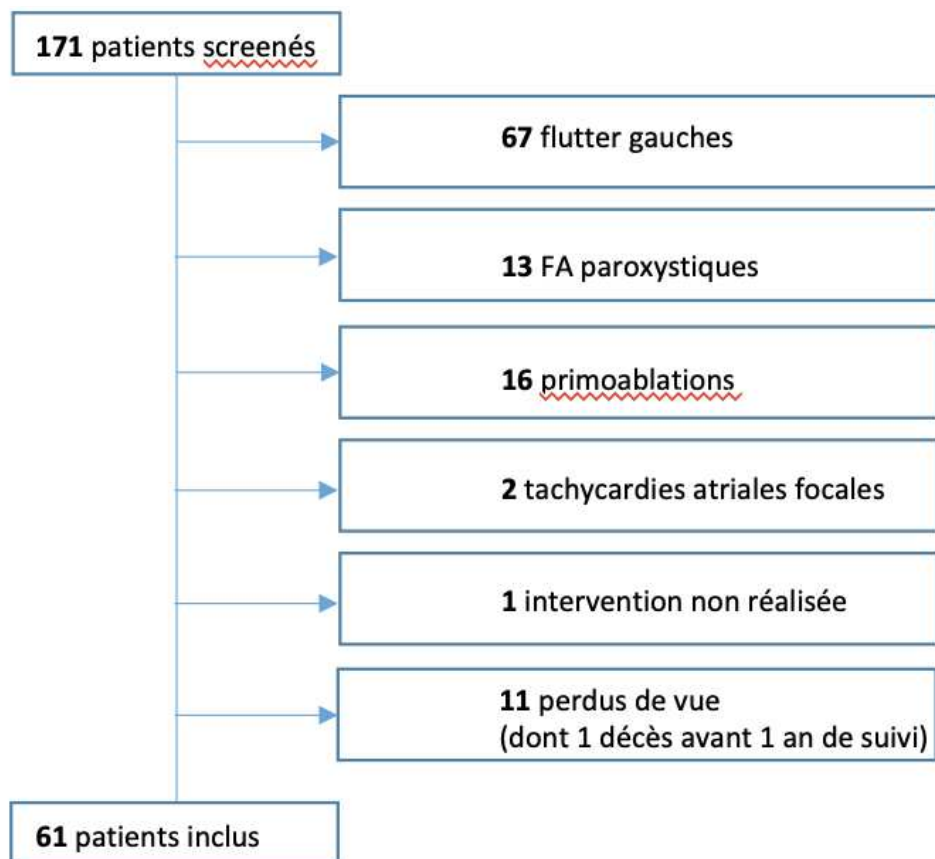


Figure 30 – Flow chart du groupe « segmentation ».

Le groupe « gradients » recevait, au moment de la procédure, significativement plus de bêta bloquant (90 % des patients vs 67,2%). On n’observe aucune différence significative concernant les autres traitements, notamment l’Amiodarone.

Concernant les symptômes, les patients du groupe « segmentation » étaient moins dyspnéique (27,9 % de NYHA 1 vs 8% dans le groupe « gradients », 45,9% de NYHA 2 vs 70 %). Aucune différence n’est notée concernant les palpitations.

On note que les patients du groupe « segmentation » avaient tendance à être plus souvent en rythme sinusal au moment de l’intervention (55,8% vs 42 % dans le groupe « gradients »), avec une cardioversion électrique externe plus fréquemment réalisée dans les 3 mois précédant l’intervention (45,7% vs 36% dans le groupe « gradients »), tendances non significative cependant (respectivement, $p = 0,15$ et $p = 0,43$).

Il n’existe pas de différence statistiquement significative concernant les antécédents interventionnels : 65,6 % des patients du groupe « segmentation » avait déjà bénéficié d’une seule procédure d’ablation, 76 % dans le groupe « gradients ». 27,9 % des patients du groupe « segmentation » avaient bénéficié de 2 procédures au préalable contre 22% dans le

groupe « gradients », de 3 procédures pour 4,9 % et 2 % respectivement dans les groupes « segmentation » et « gradients », et 4 procédures pour un unique patient du groupe « segmentation » (soit 1,6 %).

Enfin, la durée des épisodes de FA avant intervention était significativement plus importante dans le groupe « gradients » (7 mois en moyenne, vs 3,6 mois dans le groupe « segmentation »). On peut également noter que 20% de ces épisodes duraient plus d'un an dans le groupe « gradients », correspondant à la définition de « *long standing AF* », contre 11,5 % dans le groupe « segmentation », tendance non statistiquement significative cependant ($p = 0,52$).

		Groupe segmentation (N=61)	Groupe gradient (N=50)	
Durée de l'épisode	> 1 an	7 (11,5 %)	10 (20 %)	p < 0,05
	< 1 an	54 (88,5 %)	40 (80 %)	
	Moyenne (en mois)	3,7 +/- 4,5	7 +/- 6	
Diabète		10 (16,4 %)	2 (4 %)	
SAOS		14 (22,9 %)	14 (28 %)	
Coronaropathie		12 (19,7 %)	9 (18 %)	
HTA		29 (47,5 %)	23 (46 %)	
CMH		6 (9,8 %)	5 (10 %)	
Âge (min ; max)		62,9 (22 ; 82)	63 (38 ; 81)	
Sexe	Femme	16 (26,2 %)	14 (28 %)	
	Homme	45 (73,8 %)	36 (72 %)	
IMC		28,6 +/- 5,6	28,6 +/- 5,5	
Taille OG (ml/m²)		53,2 +/- 21,9	52,3 +/- 15,6	
FEVG (en %)		51,5 +/- 14,6	50,6 +/- 14,7	
NYHA	I	17 (27,9 %)	4 (8 %)	p < 0,05
	II	28 (45,9 %)	35 (70 %)	
	III	11 (18 %)	11 (22 %)	
	IV	5 (8,2 %)	0	
Palpitations		29 (47,5 %)	25 (50 %)	
Traitement	Bétabloquant	41 (67,2 %)	45 (90 %)	p < 0,05
	Amiodarone	46 (75,4 %)	40 (80 %)	
	Flécaïne	6 (9,8 %)	5 (10 %)	
	Digoxine	1 (1,6 %)	1 (2 %)	
	Inhibiteur calcique	1 (1,6 %)	0	
	Sotalol	1 (1,6 %)	1 (2 %)	
Cardioversion < 3 mois		27 (45,7 %)	18 (36 %)	
Rythme au moment de la procédure	Rythme sinusal	34 (55,8 %)	21 (42 %)	
	Fibrillation atriale	26 (42,6 %)	29 (58 %)	
	Flutter gauche	1 (1,6 %)	0	
Nombre de procédure antérieure	1	40 (65,6 %)	38 (76 %)	
	2	17 (27,9 %)	11 (22 %)	
	3	3 (4,9 %)	1 (2 %)	
	4	1 (1,6 %)	0	
Nouvelle ablation dans l'année		5 (8,2 %)	7 (14 %)	

Tableau 1 – Caractéristiques de base des patients des deux groupes. Toutes les données ont été statistiquement comparées entre les 2 groupes. La valeur de p est reportée uniquement pour les différences statistiquement significatives ($p < 0,05$). Les variables quantitatives continues sont représentées avec leur moyenne (+/- écart type), les variables quantitatives discrètes et qualitatives sont représentées avec leur effectif (%).

2. Ablations

Pour rappel, dans les deux groupes, tous les patients avaient préalablement bénéficié au minimum d'une isolation des veines pulmonaires (critère d'inclusion), par radiofréquence ou cryothérapie. On constate qu'une proportion identique de patients dans les deux groupes a nécessité un complément d'isolation sur au moins une veine pulmonaire (37,7% dans le groupe « segmentation », 40% dans le groupe « gradients ») lors de l'intervention étudiée dans notre étude, mais le bloc de conduction sur les veines pulmonaires est effectif chez tous les patients en fin de procédure.

Les patients du groupe segmentation ont logiquement statistiquement plus bénéficié de la réalisation d'une ligne du toit (91,9% vs 32% dans le groupe « gradients »), d'une ligne sur l'isthme cavotricuspide (38,7% vs 10% dans le groupe « gradients »), de tirs d'ablation épicaudiques dans le sinus coronaire (62,9% vs 6% dans le groupe « gradients »). Tous les patients du groupe « segmentation » qui n'avaient pas bénéficié d'une ligne du toit durant la procédure étudiée en avaient bénéficié lors de leur première procédure. Le bloc de cette ligne a été systématiquement vérifié et validé. Tous les patients du groupe « segmentation » ont bénéficié d'une ligne d'ablation sur l'isthme mitral, contre seulement 8% des patients du groupe « gradients ». Alors que tous les patients ont reçu un traitement des gradients par ablation dans le groupe éponyme, on peut noter que 2 patients (3,2%) du groupe « segmentation » ont reçu un traitement des gradients en plus du traitement par segmentation. Enfin, l'alcoolisation de la veine de Marshall a été réalisée de manière effective chez 78,6 % des patients du groupe segmentation. Dans ce groupe, l'alcoolisation de la veine de Marshall était systématiquement envisagée *a priori*. Parmi les 13 patients n'ayant pas bénéficié d'une alcoolisation de la veine de Marshall (21,3%), le geste n'a pas été réalisé du fait de l'absence de veine visualisée per procédure pour 9 patients, et du fait de l'échec de cathétérisation de la veine pour les 4 autres.

La durée de procédure est similaire entre les deux groupes. Enfin, l'obtention d'un bloc complet sur l'isthme mitral est effective dans 74,2% des cas chez les patients du groupe « segmentation ».

Ces résultats sont décrits dans le *tableau 2*.

3. Résultats à 1 an

A un an, 42,6 % (26 patients) des patients du groupe « segmentation » ont récidivé de fibrillation atriale/flutter gauche, contre 62 % de récurrence dans le groupe « gradients » (31 patients) soit une diminution du taux de récurrence de 31,2 % (différence significative avec $p < 0,05$). Parmi les récurrences, on note trois fois plus de flutter gauche dans le groupe « gradients » (12,8 % vs 4,9% dans le groupe « segmentation »), différence non statistiquement significative cependant ($p = 0,09$).

Le statut fonctionnel des patients était également significativement amélioré dans le groupe « segmentation » : sur le plan de la dyspnée premièrement, avec 64,5% de patients NYHA 1 (vs 34% dans le groupe « gradients ») et 35,5 % NYHA 2 (vs 56%). De la même manière, à 1 an, seulement 16,1% des patients ressentent encore des palpitations dans le groupe « segmentation », contre 2 fois plus dans le groupe « gradients » (32%, $p < 0,05$). (Fig 30).

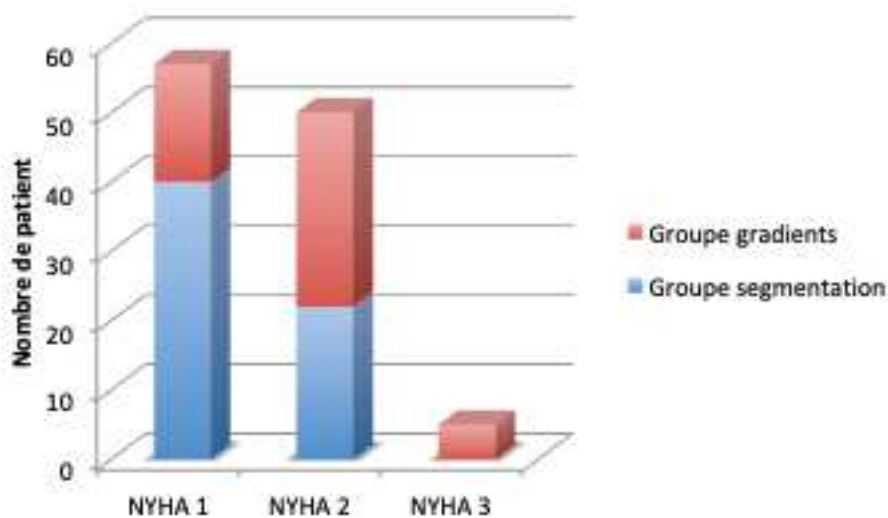


Figure 31 – Classe NYHA à 1 an en fonction du traitement reçu.

Aucune différence n'est notée concernant la FEVG à 1 an, similaire dans les 2 groupes autour de 55%. Concernant la charge thérapeutique à 1 an, si la tendance est à une moindre prescription d'Amiodarone dans le groupe « segmentation » (27,4% vs 42% dans le groupe « gradients »), cette différence n'atteint pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,11$). En revanche, lorsque l'on analyse la diminution de la prescription d'Amiodarone au sein de

chaque groupe, avant procédure et à 1 an, le recours à l'Amiodarone dans le groupe « segmentation » diminue significativement de 48% (75,4% avant, 27,4% après, $p < 0,001$).

Tous les patients du groupe « gradients » ayant bénéficié d'une nouvelle procédure d'ablation dans l'année suivant la première procédure, 7 au total (soit 14%), ont été repris pour ablation de flutter gauche. Dans le groupe « segmentation », sur les 5 patients repris dans l'année (soit 8,2%, $p = 0,24$ en comparaison avec le groupe « gradients »), 2 l'ont été pour de la FA, 3 pour un flutter gauche. Tous ces résultats sont décrits dans le tableau 2.

Le tableau 3 décrit les complications intrahospitalières recensées en post procédure dans les 2 groupes : pas de différence significative observée (p non significatif pour l'ensemble des données). Les 3 épanchements péricardiques recensés dans le groupe « segmentation » étaient des réactions péricardiques post procédure de faible abondance, n'ayant pas donné lieu à un drainage. On note cependant que ces 3 épanchements faisaient suite à une procédure ayant inclus une alcoolisation de la veine de Marshall.

L'analyse en sous groupe du groupe « segmentation » est représentée dans le tableau 4.

A noter, le sous-groupe « IVP + ligne du toit + IM + ICT » correspond à tous les patients du groupe « segmentation » chez qui ont été réalisées une isolation des veines pulmonaires, une ligne du toit, une ligne endocardique sur l'isthme mitral et une ligne sur l'isthme cavotricuspide. Chez ces patients, l'isolation des veines pulmonaires, la ligne du toit ou la ligne sur l'isthme cavotricuspide peuvent avoir été réalisées au cours d'une précédente procédure, mais le bloc de conduction doit avoir été vérifié et validé au cours de la procédure réalisée dans le cadre de l'étude.

De la même manière, le groupe « plan Marshall complet » regroupe tous les patients chez qui ont été réalisées une isolation des veines pulmonaires, une ligne endocardique sur l'isthme mitral, une ligne sur l'isthme cavotricuspide, un complément d'ablation dans le sinus coronaire et une alcoolisation de la veine de Marshall.

Le taux de récurrence au sein de ces différents sous-groupes demeure stable, sans aucune différence statistique significative. Il en va de même pour le taux d'obtention de bloc sur l'isthme mitral ; si l'alcoolisation de la veine de Marshall semble permettre un taux plus important de bloc (87%), cette différence demeure statistiquement non significative.

		Groupe segmentation (N=61)	Groupe gradient (N=50)	
Durée procédure		276,9	262,4	p = 0,16
Détail de la procédure	<i>Reprise d'au moins une veine pulmonaire</i>	23 (37,7 %)	20 (40%)	p = 0,8
	<i>Ligne du toit</i>	57 (91,9 %)	16 (32%)	p < 0,05
	<i>Ligne sur l'isthme mitral</i>	61 (100 %)	4 (8 %)	p < 0,05
	<i>Ligne inférieure</i>	25 (40,3 %)	12 (24%)	p = 0,06
	<i>Isthme cavotricuspide</i>	24 (38,7 %)	5 (10%)	p < 0,05
	<i>Radiofréquence du sinus coronaire</i>	39 (62,9 %)	3 (6%)	p < 0,05
	<i>Traitement des gradients</i>	2 (3,2%)	50 (100%)	p < 0,05
	<i>Autres</i>	2 (3,2%)	2 (4,2%)	p = 0,38
	<i>Alcoolisation de la veine de Marshall</i>	48 (78,6 %)	0	p < 0,05
Obtention d'un bloc sur l'isthme mitral		46 (74,2 %)	1 (2,1%)	p < 0,05
Récidive d'arythmie à 1 an (FA/flutter gauche)		26 (42,6%)	31 (62%)	p = 0,042
Récidive de FA à 1 an		23 (37,7%)	24 (48%)	p = 0,27
Récidive de flutter gauche à 1 an		3 (4,9%)	7 (12,8%)	p = 0,09
Statut NYHA à 1 an	<i>I</i>	40 (64,5 %)	17 (34%)	p < 0,05
	<i>II</i>	22 (35,5 %)	28 (56%)	
	<i>III</i>	0	5 (10%)	
Palpitations à 1 an		10 (16,1%)	16 (32,0%)	p < 0,05
FEVG à 1 an (en %)		55,1	54,4	p = 0,45
Traitements à 1 an	<i>Bétabloquant</i>	48 (77,4 %)	44 (88 %)	p = 0,47
	<i>Amiodarone</i>	17 (27,4 %)	21 (42%)	p = 0,11
	<i>Flécaine</i>	2 (3,2 %)	3 (6%)	p = 0,49
	<i>Sotalol</i>	1 (1,6 %)	2 (4%)	p = 0,83
	<i>Digitalique</i>	0	2 (4%)	p = 0,20
	<i>Inhibiteurs calciques</i>	0	1 (2%)	p = 0,32

Tableau 2 – Données procédurales et résultats à 1 an.

	Groupe segmentation (N=61)	Groupe gradients (N= 50)
Dysfonction sinusale	0	1 (2%)
BAVc	1 (1,6%)	0
Décompensation cardiaque	1 (1,6%)	0
Choc cardiogénique	1 (1,6%)	0
Epanchement péricardique	3 (4,8%)	1 (2%)
<i>dont tamponnade</i>	0	1 (2%)
Faux anévrisme au point de ponction	0	1 (2%)
Total	6 (9,8%)	3 (6%)

Tableau 3 – Complications post procédure intrahospitalières.

Traitement reçu	Effectif total	Récidive d'arythmie à 1 an	Récidive FA à 1 an	Récidive flutter gauche à 1 an	Taux de bloc de l'IM
Segmentation OG	61	26 (42,6 %)	23 (37,7 %)	3 (4,9 %)	46 (74,2 %)
IVP + ligne du toit + IM + ICT	35	11 (31,4%) p = ns	10 (28,6 %) p = ns	1 (2,9 %) p = ns	27 (77,1 %) p = ns
Plan Marshall complet	16	6 (37,5 %) p = ns	4 (25 %) p = ns	2 (12,5 %) p = ns	14 (87,5 %) p = ns
Alcoolisation VOM	48	20 (41,7 %) p = ns	17 (35,4 %) p = ns	3 (6,3 %) p = ns	37 (77 %) p = ns

Tableau 4 – Taux de récurrence et de bloc sur l'isthme mitral en fonction du traitement reçu au sein du groupe « segmentation ». IM = Isthme mitral, IVP = Isolation des veines pulmonaires, ICT = isthme cavotricuspide.

Les tests de comparaison sont réalisés par rapport au groupe « segmentation OG », ns = non significatif.

V - Discussion

1. Synthèse des résultats

Dans cette étude observationnelle rétrospective, nous avons mis en évidence que l'adoption d'une stratégie systématique de segmentation de l'oreillette gauche dans le traitement de la fibrillation atriale persistante, récidivante après isolation des veines pulmonaires, est supérieure à une stratégie de traitement des gradients électriques. En effet, à 1 an, le taux de récurrence est de 42,6% dans le groupe « segmentation » contre 62 % chez les patients ayant reçu un traitement des gradients : la prise en charge de la FA persistante récidivante par segmentation de l'OG +/- alcoolisation de la VOM permet donc de réduire le taux de récurrence de 31,2 %.

De la même manière, un bénéfice fonctionnel est mis en évidence dans le groupe segmentation : à 1 an 64,5% des patients sont asymptomatiques sur le plan de la dyspnée (NYHA 1) contre 34% dans le groupe « gradients ».

Ce bénéfice en terme de récurrence se fait en parallèle de la réduction de la charge thérapeutique, significativement réduite par la prise en charge par segmentation, qui permet de diviser par 3 le recours à l'Amiodarone (75,4% avant, 27,4% après ablation).

Enfin, il n'est pas observé de différence entre les deux groupes concernant la survenue de complication.

2. Comparaison avec les données de la littérature

2.1. Plan Marshall

En 2021, l'équipe de Bordeaux publie les résultats de son étude prospective concernant la stratégie dite du « plan Marshall »⁸³ dans la FA persistante (Cf II – Bibliographie 1.2.4.c- Traitement du substrat atrial - Le « plan Marshall » pour le détail de l'étude) : sur les 75 patients inclus, à 1 an et après une procédure, le taux de succès (absence de récurrence de FA/Flutter gauche documentée) s'élève à 72% (soit 28% de récurrence), contre 57,4% (42,6 % de récurrence) dans le groupe « segmentation » de notre présente étude (pour

61 patients inclus). La différence est notable mais la tendance reste la même : ces résultats demeurent supérieurs à la plupart des études s'intéressant à l'ablation de FA persistante. Une méta-analyse parue en 2018⁸⁴ étudie les résultats de 113 études publiées entre 2001 et 2015 (soit un total de 18657 patients) traitant toutes de l'ablation de fibrillation atriale persistante et retrouve un taux de succès moyen à 1 an après une procédure de seulement 46 % pour les patients ayant bénéficié d'une isolation des veines pulmonaires associée à une segmentation de l'OG. A noter dans cette méta-analyse, le traitement des gradients (associé à une isolation des veines pulmonaires également), ne fait pas mieux avec 46 % de succès à 1 an également.

Pour pousser la comparaison entre l'étude de Derval et coll. et la nôtre dans le détail, les deux groupes présentaient des caractéristiques de bases comparables concernant l'âge, le sexe, la FEVG, l'HTA (Cf *Annexe 1*). On constate en revanche que la durée moyenne de l'épisode de FA est plus longue chez les patients de l'étude bordelaise (11 mois vs 3,7 mois), ce qui pourrait être expliqué par un recours plus fréquent à la cardioversion électrique avant ablation chez les patients nantais : alors que la charge en antiarythmique est la même dans les deux études (75 % de patients sous Amiodarone au moment de la procédure d'ablation), 60 % des patients se présentent en FA au moment de la procédure dans le groupe bordelais contre 40 % dans le groupe nantais.

Si dans les deux groupes, on constate donc une efficacité de la segmentation stratégique de l'OG, on observe 1,5 fois plus de récurrence dans la cohorte nantaise : Derval et coll. rapportent un taux de succès d'obtention de bloc aigu de l'isthme mitral de 95 %, contre 74,2 % dans notre étude, possiblement lié à deux choses : d'une part, l'étude bordelais étant prospective avec un protocole de segmentation de l'OG bien défini au préalable : le traitement épicaudique de l'isthme mitral par application de radiofréquence de manière circumférentielle dans le sinus coronaire était systématiquement tenté (et réalisé de manière effective dans 92 % des cas), et constituait la première étape du plan Marshall, avec l'alcoolisation de la veine. L'application de radiofréquence dans le sinus coronaire n'était donc pas soumise à l'obtention ou non d'un bloc isthmique mitral aigu au préalable lors de tirs endocavitaires. Dans notre étude, l'application de radiofréquence dans le sinus coronaire a été réalisée chez seulement 62,9% des patients, et n'était pas envisagée de manière systématique (à l'époque), mais principalement quand l'alcoolisation de la veine et

les tirs endocavitaires étaient insuffisant pour bloquer l'isthme. De la même manière, 99 % des patients bordelais ont bénéficié d'une ablation de l'isthme cavotricuspidien, contre seulement 38,7 % dans notre étude.

Le second point est donc la différence d'alcoolisation effective de la veine de Marshall, point essentiel pour l'obtention d'un bloc isthmique mitral : concernant ce geste, dans les deux études, les patients étaient pris en charge en intention de traiter la veine. Cependant, l'alcoolisation de la veine a été réalisée chez 92 % des patients bordelais contre 78,6 % des patients de notre étude. Si l'on s'intéresse aux causes d'échec, comme dit précédemment, tous les échecs dans notre études sont liés à l'absence de veine, ou du moins l'absence de visualisation de la veine en angiographie, ou à son caractère atrophique et incathétérisable. Chez Derval et coll., la veine est non visualisée chez seulement 3 patients, les autres échecs étant liés à une dissection de la veine lors de son cathétérisme, avant alcoolisation. On note également qu'après alcoolisation de la veine, l'angiographie a mis en évidence une dissection de celle-ci dans 13 % des cas (9 patients). Au total donc, le cathétérisme de la veine a donc été compliqué dans 14,6 % des cas par une dissection : le cathétérisme de veines de Marshall de petite taille/atrophiques pourrait s'avérer plus volontiers traumatique, et donc expliquer cette différence de survenue de dissection entre les deux études.

Enfin, si la veine de Marshall est absente (ou non visualisée) dans une proportion plus importante dans notre étude, cela pourrait être à un effet « d'entraînement » : le centre bordelais pratiquant la technique depuis plusieurs années, il est possible que la capacité des opérateurs à repérer la veine de Marshall soit meilleure, notre étude s'intéressant de plus aux premières procédures de tentative d'alcoolisation de la veine de Marshall au CHU de Nantes. On note de plus qu'au final, les 3 patients bordelais chez qui la veine n'avait pas été identifiée lors de la première procédure ont récidivé de fibrillation atriale. Chez tous ces patients, une veine de Marshall a été identifiée et alcoolisée lors d'une seconde procédure d'ablation de FA.

2.2. STAR AF 2

Les résultats de notre étude contrastent avec les résultats de l'étude STAR AF 2⁷, étude randomisée publiée en 2015, comparant trois stratégies de prise en charge de fibrillation atriale persistante dans trois groupes différents : isolation des veines pulmonaires seule, isolation des veines pulmonaires associée au traitement des gradients et isolation des veines pulmonaires associée à la réalisation de lignes de bloc sur l'isthme mitral et le toit de l'OG, chez des patients bénéficiant tous d'une première procédure d'ablation.

Dans cette étude, non seulement une ablation plus extensive dans l'OG n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'isolation des veines pulmonaires seule, mais cette stratégie semble même délétère, puisque le taux de récurrence à 18 mois dans le groupe « isolation des veines pulmonaires » est de 41 %, contre 51 % et 54 % respectivement dans les groupes « isolation + traitement des gradients » et « isolation + lignes d'ablation » (tendance non significative statistiquement, $p = 0,15$). De plus, aucune différence n'est mise en évidence entre la stratégie de segmentation et celle de traitement des gradients.

L'un des éléments importants pouvant expliquer cette différence semble être la pérennité des lésions créées par radiofréquence : dans l'étude STAR AF, parmi les patients ayant bénéficié d'une seconde ablation, on constate un taux très important de reconnexion d'au moins une veine pulmonaire, autour de 80 % dans les 3 groupes (77 % dans le groupe « isolation des veines pulmonaires », 86 % dans le groupe « isolation + traitements des gradients » et 83 % dans le groupe « isolation + lignes d'ablation »). Si l'isolation des veines pulmonaires, pierre angulaire du traitement de la fibrillation atriale, ne peut être obtenue de manière durable, on comprend aisément que l'administration de traitements complémentaires n'ait pas d'effet non plus sur le taux de récurrence.

La clé pour expliquer la relative faible efficacité de la radiofréquence dans l'établissement de lésions durables semble être technologique : STAR AF est publiée en 2015, et les patients ont été inclus entre novembre 2010 et juillet 2012. Or, l'innovation technologique que représente la mise sur le marché de cathéters permettant de quantifier la force de contact (en gramme) exercée par l'extrémité distale du dispositif date de 2011. Ce type de dispositif assure un contact constant et reproductible du cathéter d'ablation avec l'endocarde, et d'obtenir une meilleure lésion et un bloc de conduction durable. De cette mesure de contact a ensuite été dérivé un index appelé FTI (*Force Time Integral*), multipliant le temps de

contact (en seconde) par la force (en gramme), qui a montré son intérêt pour éviter les reconnections tardives des veines pulmonaires⁸⁵. Cependant, ces outils ne permettent pas de quantifier directement l'énergie délivrée ; c'est pourquoi l'*Ablation Index* (AI) a été développé, combinant donc l'énergie délivrée (en Watt), la force et le temps de contact dans une formule mathématique. Philips démontre dans une étude parue en 2018⁸⁶ l'intérêt de cet index : l'utilisation de cet index lors de procédures d'isolation des veines pulmonaires, en comparaison à l'utilisation seule de la force de contact pour guider l'ablation, permet de réduire le 30 % temps d'intervention, de 50 % la durée de délivrance de radiofréquence, tout en garantissant d'obtenir un meilleur taux d'isolation des veines après un premier passage (c'est à dire pas de nécessité de reprise per procédure du fait d'une absence de bloc en fin de traitement de chaque veine), et surtout de réduire le taux de récurrence de FA/Flutter gauche de manière significative (14% dans cette étude).

Tous ces outils, inexistant à l'époque de STAR AF 2, sont actuellement utilisés en pratique courante, et peuvent expliquer que si le taux de reconnexion des veines pulmonaires chez les patients réduits d'ablation est d'environ 80 % dans STAR AF 2, notre étude constate un taux de reconnexion des veines bien plus faible à 38,7 % : tous les patients de notre étude ayant au préalable bénéficié d'au moins une procédure d'isolation des veines pulmonaires (certains par cryoablation cependant), et cette isolation étant vérifiée au cours de chaque nouvelle procédure, le taux de nécessité de recours à un nouveau traitement des veines pulmonaires dans les deux groupes au cours de la procédure d'inclusion dans l'étude permet donc d'estimer le taux de succès de bloc persistant des veines pulmonaires de la précédente procédure.

Enfin, parmi les éléments à même d'expliquer l'absence d'effet de la segmentation de l'oreillette gauche par rapport à une isolation des veines pulmonaires seules dans STAR AF, on pourrait également retenir l'absence de traitement de la veine de Marshall, et ses conséquences sur l'obtention d'un bloc sur l'isthme mitral comme vu précédemment.

2.3. VENUS et alcoolisation de la veine de Marshall

L'étude VENUS⁸¹ est la grande étude randomisée ayant évalué la technique de segmentation de l'OG dans la FA persistante. Cette étude visait plus précisément à étudier l'apport de l'alcoolisation de la veine de Marshall.

Dans le groupe ayant reçu le traitement par segmentation de l'OG associé à l'alcoolisation de la veine de Marshall, le taux de récurrence à 1 an est de 50,8 % (vs 62 % dans le groupe contrôle). Notons que dans les deux groupes, environ 90 % des patients ont également reçu un traitement des gradients. Cette étude montre donc clairement un bénéfice de l'alcoolisation de la veine de Marshall, non retrouvé dans notre étude, puisque l'analyse en sous-groupe des patients du groupe « segmentation » montre que le taux de récurrence des patients ayant bénéficié d'une alcoolisation de la veine de Marshall est similaire (41,7 %) à ceux n'en n'ayant pas bénéficié (42,6 %) : le manque de puissance de notre étude, avec notamment des petits effectifs concernant le sous-groupe « alcoolisation de la veine de Marshall », peut être mis en cause pour expliquer l'absence d'effet.

Néanmoins, une autre explication est possible : tous les patients du groupe « segmentation » ont été pris en charge en intention de traiter la veine de Marshall. Si les 61 patients du groupe « segmentation » n'ont pas bénéficié *in fine* d'une alcoolisation, c'est que l'alcoolisation n'a pas été possible chez 13 patients (soit 21,3 % des patients). Chez 9 de ces patients, la veine n'a pas été visualisée, car trop petite ou inexistante, et chez les 4 autres, la veine s'est avérée incathétérisable car de trop petite taille. On peut émettre l'hypothèse que si chez ces patients, le fait de ne pas traiter la veine de Marshall ne grève pas le pronostic en terme de récurrence, c'est que le ligament de Marshall n'a qu'un rôle mineur, voire pas d'implication en tant que trigger ou connexion épicaudique, quand la veine est atrophique. En d'autres termes, cette analyse en sous-groupe ne suggère donc pas que l'alcoolisation de la veine de Marshall est sans effet, mais qu'elle importe peu quand la veine est involuée. Il est par ailleurs très intéressant de noter que dans VENUS, chez les patients ayant bénéficié d'une alcoolisation, le taux de bloc de l'isthme mitral en fin de procédure est de 80,6 %, similaire à celui observé dans notre étude dans le groupe « segmentation », alcoolisation ou non (74,2 %).

Plus généralement, le taux de succès de la segmentation à 1 an dans notre étude est bien supérieur à celui observé dans VENUS : ceci pourrait être en partie expliqué par le fait que 54 % des patients de VENUS étaient en FA depuis plus d'un an (« *long standing* »), avec donc des patients plus à même d'être atteints d'un remodelage atrial délétère et donc d'une arythmie plus volontiers récidivante/résistante. Ceci est cependant à mettre en balance avec le fait qu'il s'agit uniquement dans cette étude de primo-ablation de FA, contrairement à nos

patients tous récidivants malgré une première procédure d'isolation des veines pulmonaires, suggérant un substrat plus important et extraveineux.

3. Limites de l'étude

L'une des limites de cette étude est évidemment son caractère rétrospectif et donc l'absence de randomisation, et l'absence de comparaison en deux groupes parallèles instantanés mais sur deux périodes successives de 32 mois. Notre étude est également monocentrique.

VI - Conclusion

Notre étude met donc en évidence la supériorité d'une stratégie de segmentation de l'oreillette gauche par rapport au traitement des gradients dans la prise en charge de la fibrillation atriale persistante en récurrence après une première procédure d'isolation des veines pulmonaires.

Notre étude valide donc a posteriori le changement de stratégie à l'échelle locale dans la prise en charge de la récurrence de fibrillation atriale, élément important car si la segmentation de l'oreillette gauche est actuellement dans l'air du temps, la preuve formelle de sa supériorité sur le traitement des gradients n'a pas encore été faite dans une étude randomisée de grande envergure.

De la même manière, notre étude atteste de la sécurité de cette nouvelle stratégie, et notamment de l'ablation de la veine de Marshall. A l'inverse des récentes publications sur le sujet, nous ne retrouvons pas d'effet de l'ablation dans l'analyse en sous-groupe, qui pourrait simplement être liée à une implication inconstante de celle-ci dans le maintien et le maintien de la FA, notamment lorsque la veine est peu développée. Un manque de puissance pourrait également expliquer cette absence d'effet.

La réalisation de lésions endo et épicaudiques, et l'obtention de blocs de conduction de manière durable dans le temps demeure donc tout l'enjeu du traitement de la fibrillation atriale. L'avènement relativement récent de la technique d'électroporation, dont une grande étude non comparative publiée par Verma⁸⁷ en 2023 a démontré l'efficacité et la sécurité pour le traitement des veines pulmonaires, pourrait être à même d'assurer la création de

lésions transmurales avec moins et complications, comme l'analyse histologique de modèle porcin a pu précédemment le suggérer⁸⁸. Ceci devra être confirmé par des études randomisées comparatives étudiant la segmentation de l'OG par électroporation.

Bibliographie

- ¹Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *139*(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- ²Andrew, N. E., Thrift, A. G., & Cadilhac, D. A. (2013). The Prevalence, Impact and Economic Implications of Atrial Fibrillation in Stroke : What Progress Has Been Made? *Neuroepidemiology*, *40*(4), 227-239. <https://doi.org/10.1159/000343667>.
- ³Kotecha, D., Lam, C. S. P., Van Veldhuisen, D. J., Van Gelder, I. C., Voors, A. A., & Rienstra, M. (2016). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation : Vicious Twins. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(20), 2217-2228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.048>.
- ⁴Shamloo, A. S., Dagues, N., Müssigbrodt, A., Stauber, A., Kircher, S., Richter, S., Dinov, B., Bertagnolli, L., Husser-Bollmann, D., Bollmann, A., Hindricks, G., & Arya, A. (2020). Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment : New Insights and Future Directions. *Heart, Lung and Circulation*, *29*(1), 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.185>
- ⁵Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Jaquiss, R. D. B., & Lappas, D. G. (1995). Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation : I. Rationale and surgical results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *110*(2), 473-484. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70244-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70244-X)
- ⁶McGilvray, M. M. O., Bakir, N. H., Kelly, M. O., Perez, S. C., Sinn, L. A., Schuessler, R. B., Zemlin, C. W., Maniar, H. S., Melby, S. J., & Damiano, R. J. (2021). Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *32*(10), 2884-2894. <https://doi.org/10.1111/jce.15113>
- ⁷Verma, A., Jiang, C., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., & Sanders, P. (2015). Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *372*(19), 1812-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>
- ⁸Garrey, W. E. (1924). Auricular fibrillation. *Physiological Reviews*, *4*(2), 215-250. <https://doi.org/10.1152/physrev.1924.4.2.215>
- ⁹Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, *339*(10), 659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
- ¹⁰Blom, N. A., Gittenberger-de Groot, A. C., DeRuiter, M. C., Poelmann, R. E., Mentink, M. M. T., & Ottenkamp, J. (1999). Development of the Cardiac Conduction Tissue in Human Embryos Using HNK-1 Antigen Expression. *Circulation*, *99*(6), 800-806. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.6.800>
- ¹¹Luk, H.-N., Lo, C.-P., Tien, H.-C., Lee, D., Chen, Z.-L., Wang, F., Hsin, S.-T., & Day, Y.-J. (2008). Mechanical Characterization of Rabbit Pulmonary Vein Sleeves in In Vitro Intact Ring Preparation. *Journal of the Chinese Medical Association*, *71*(12), 610-618. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70003-6](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70003-6)

- ¹²Nerbonne, J. M., & Kass, R. S. (2005). Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiological Reviews*, 85(4), 1205-1253. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2005>
- ¹³Voigt, N., Heijman, J., Wang, Q., Chiang, D. Y., Li, N., Karck, M., Wehrens, X. H. T., Nattel, S., & Dobrev, D. (2014). Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*, 129(2), 145-156. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641>
- ¹⁴Ludatscher, R. M. (1968). Fine structure of the muscular wall of rat pulmonary veins. *Journal of Anatomy*, 103(Pt 2), 345-357.
- ¹⁵Nathan, H., & Eliakim, M. (1966). The Junction Between the Left Atrium and the Pulmonary Veins : An Anatomic Study of Human Hearts. *Circulation*, 34(3), 412-422. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.34.3.412>
- ¹⁶Perez-Lugones, A., McMahon, J. T., Ratliff, N. B., Saliba, W. I., Schweikert, R. A., Marrouche, N. F., Saad, E. B., Navia, J. L., McCarthy, P. M., Tchou, P., Gillinov, A. M., & Natale, A. (2003). Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 14(8), 803-809. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x>
- ¹⁷Ho, S., Cabrera, J., Tran, V., Farre, J., Anderson, R., & Sanchez-Quintana, D. (2001). Architecture of the pulmonary veins : Relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 86(3), 265-270. <https://doi.org/10.1136/heart.86.3.265>
- ¹⁸Millino, C., Sarinella, F., Tiveron, C., Villa, A., Sartore, S., & Ausoni, S. (2000). Cardiac and smooth muscle cell contribution to the formation of the murine pulmonary veins. *Developmental Dynamics*, 218(3), 414-425. [https://doi.org/10.1002/1097-0177\(200007\)218:3<414::AID-DVDY1002>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0177(200007)218:3<414::AID-DVDY1002>3.0.CO;2-H)
- ¹⁹Mommersteeg, M. T. M., Christoffels, V. M., Anderson, R. H., & Moorman, A. F. M. (2009). Atrial fibrillation : A developmental point of view. *Heart Rhythm*, 6(12), 1818-1824. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.011>
- ²⁰Comtois, P., Kneller, J., & Nattel, S. (2005). Of circles and spirals : Bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 7 Suppl 2, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2005.05.011>.
- ²¹Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 67(2), 200-220. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90371-0)
- ²²Martins, P. R. (s. d.). Fibrillation atriale : Des mécanismes physiopathologiques à la prise en charge thérapeutique. 334.
- ²³Zipes, *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside—7th Edition*. (s. d.). <https://www.elsevier.com/books/cardiac-electrophysiology-from-cell-to-bedside/zipes/978-0-323-44733-1>
- ²⁴Narayan, S. M., Krummen, D. E., Shivkumar, K., Clopton, P., Rappel, W.-J., & Miller, J. M. (2012). Treatment of Atrial Fibrillation By The Ablation Of Localized Sources. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(7), 628-636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.022>
- ²⁵Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*, 92(7), 1954-1968. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954>
- ²⁶Van Wagoner, D. R., Pond, A. L., Lamorgese, M., Rossie, S. S., McCarthy, P. M., & Nerbonne, J. M. (1999). Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, 85(5), 428-436. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.5.428>

- ²⁷ Piot, O., Copie, X., & Lascault, G. (2003). Remodelage électrophysiologique et traitement médicamenteux de la fibrillation atriale. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 52(4), 264-271. [https://doi.org/10.1016/S0003-3928\(03\)00093-3](https://doi.org/10.1016/S0003-3928(03)00093-3)
- ²⁸ Wakili, R., Voigt, N., Kääh, S., Dobrev, D., & Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(8), 2955-2968. <https://doi.org/10.1172/JCI46315>
- ²⁹ Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.-H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.-S., Chen, S.-A., Chung, M. K., Cosedis Nielsen, J., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., (Natasja) de Groot, N. M. S., ... Willems, S. (2018). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*, 20(1), e1-e160. <https://doi.org/10.1093/europace/eux274>
- ³⁰ Brooks, A. G., Stiles, M. K., Laborderie, J., Lau, D. H., Kuklik, P., Shipp, N. J., Hsu, L.-F., & Sanders, P. (2010). Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation : A systematic review. *Heart Rhythm*, 7(6), 835-846. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.017>
- ³¹ Santangeli, P., Zado, E. S., Hutchinson, M. D., Riley, M. P., Lin, D., Frankel, D. S., Supple, G. E., Garcia, F. C., Dixit, S., Callans, D. J., & Marchlinski, F. E. (2016). Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 13(2), 374-382. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.023>
- ³² Tsai, C.-F., Tai, C.-T., Hsieh, M.-H., Lin, W.-S., Yu, W.-C., Ueng, K.-C., Ding, Y.-A., Chang, M.-S., & Chen, S.-A. (2000). Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Superior Vena Cava. *Circulation*, 102(1), 67-74. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.1.67>
- ³³ Yamaguchi, T., Tsuchiya, T., Miyamoto, K., Nagamoto, Y., & Takahashi, N. (2010). Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 12(12), 1698-1706. <https://doi.org/10.1093/europace/euq326>
- ³⁴ Chen, Y.-J., Chen, Y.-C., Yeh, H.-I., Lin, C.-I., & Chen, S.-A. (2002). Electrophysiology and arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from canine superior vena cava. *Circulation*, 105(22), 2679-2685. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000016822.96362.26>
- ³⁵ Hwang, C., & Chen, P.-S. (2009). Ligament of Marshall : Why it is important for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, 6(12), S35-S40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.034>
- ³⁶ van Campenhout, M. J. H., Yaksh, A., Kik, C., de Jaegere, P. P., Ho, S. Y., Allesie, M. A., & de Groot, N. M. S. (2013). Bachmann's Bundle. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(5), 1041-1046. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000758>
- ³⁷ Ogawa, S., Dreifus, L. S., & Osmick, M. J. (1977). Longitudinal dissociation of Bachmann's bundle as a mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardia. *American Journal of Cardiology*, 40(6), 915-922. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(77\)90042-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(77)90042-X)
- ³⁸ Kumagai, K., Khrestian, C., & Waldo, A. L. (1997). Simultaneous Multisite Mapping Studies During Induced Atrial Fibrillation in the Sterile Pericarditis Model. *Circulation*, 95(2), 511-521. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.2.511>
- ³⁹ Kumagai, K., Uno, K., Khrestian, C., & Waldo, A. L. (2000). Single site radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation : Studies guided by simultaneous multisite mapping in the canine sterile pericarditis model. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 917-923. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00803-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00803-2)

- ⁴⁰Gracia, E., & Fan, R. (2018). Batrial flutter circuit involving an anomalous insertion of the Bachmann bundle into the superior vena cava. *HeartRhythm Case Reports*, 4(8), 353-355. <https://doi.org/10.1016/j.hrchr.2018.04.014>
- ⁴¹Papez, J. W. (1920). Heart musculature of the atria. *American Journal of Anatomy*, 27(3), 255-285. <https://doi.org/10.1002/aja.1000270302>
- ⁴²Garcia, F., Enriquez, A., Arroyo, A., Supple, G., Marchlinski, F., & Saenz, L. (2019). Roof-dependent atrial flutter with an epicardial component : Role of the septopulmonary bundle: GARCIA ET AL. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 30(7), 1159-1163. <https://doi.org/10.1111/jce.13885>
- ⁴³Pambrun, T., Duchateau, J., Delgove, A., Denis, A., Constantin, M., Ramirez, F. D., Chauvel, R., Tixier, R., Welte, N., André, C., Nakashima, T., Nakatani, Y., Kamakura, T., Takagi, T., Krisai, P., Cheniti, G., Vlachos, K., Bourier, F., Takigawa, M., ... Derval, N. (2021). Epicardial course of the septopulmonary bundle : Anatomical considerations and clinical implications for roof line completion. *Heart Rhythm*, 18(3), 349-357. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.11.008>
- ⁴⁴Marshall, J. (1850). On the Development of the Great Anterior Veins in Man and Mammalia; Including an Account of Certain Remnants of Foetal Structure Found in the Adult, a Comparative View of These Great Veins in the Different Mammalia, and an Analysis of Their Occasional Peculiarities in the Human Subject. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 140, 133-170.
- ⁴⁵Scherlag, B. J., Yeh, B. K., & Robinson, M. J. (1972). Inferior Interatrial Pathway in the Dog. *Circulation Research*, 31(1), 18-35. <https://doi.org/10.1161/01.RES.31.1.18>
- ⁴⁶Doshi, R. N., Wu, T.-J., Yashima, M., Kim, Y.-H., Ong, J. J. C., Cao, J.-M., Hwang, C., Yashar, P., Fishbein, M. C., Karagueuzian, H. S., & Chen, P.-S. (1999). Relation Between Ligament of Marshall and Adrenergic Atrial Tachyarrhythmia. *Circulation*, 100(8), 876-883. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.8.876>
- ⁴⁷Kim, D. T., Lai, A. C., Hwang, C., Fan, L.-T., Karagueuzian, H. S., Chen, P.-S., & Fishbein, M. C. (2000). The ligament of Marshall : A structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4), 1324-1327. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00819-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00819-6)
- ⁴⁸Hwang, C., Fishbein, M. C., & Chen, P.-S. (2006). How and when to ablate the ligament of Marshall. *Heart Rhythm*, 3(12), 1505-1507. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.09.014>
- ⁴⁹Huang, S. K., Bharati, S., Graham, A. R., Lev, M., Marcus, F. I., & Odell, R. C. (1987). Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy—A new method of catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*, 9(2), 349-358. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(87\)80388-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(87)80388-1)
- ⁵⁰Whayne, J. G., Nath, S., & Haines, D. E. (1994). Microwave catheter ablation of myocardium in vitro. Assessment of the characteristics of tissue heating and injury. *Circulation*, 89(5), 2390-2395. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2390>
- ⁵¹Wood, M., Goldberg, S., Lau, M., Goel, A., Alexander, D., Han, F., & Feinstein, S. (2011). Direct Measurement of the Lethal Isotherm for Radiofrequency Ablation of Myocardial Tissue. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4(3), 373-378. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.961169>
- ⁵²D.Haines. (2019). Biophysics & Pathophysiology of Radiofrequency Lesion Formation. *Catheter ablation of Cardiac Arrhythmias, 4th edition*.
- ⁵³Okumura, Y., Johnson, S. B., Bunch, T. J., Henz, B. D., O'Brien, C. J., & Packer, D. L. (2008). A systematical analysis of in vivo contact forces on virtual catheter tip/tissue surface contact during cardiac mapping and

intervention. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19(6), 632-640. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01135.x>

⁵⁴Lister, J. W., Hoffman, B. F., & Kavalier, F. (1964). Reversible Cold Block of the Specialized Cardiac Tissues of the Unanesthetized Dog. *Science*, 145(3633), 723-725. <https://doi.org/10.1126/science.145.3633.723>

⁵⁵Dubuc, M., Khairy, P., Rodriguez-Santiago, A., Talajic, M., Tardif, J. C., Thibault, B., & Roy, D. (2001). Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation : A novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(4), 439-444. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00439.x>

⁵⁶Lustgarten, D. L., Keane, D., & Ruskin, J. (1999). Cryothermal ablation : Mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 41(6), 481-498. [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(99\)70024-1](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(99)70024-1)

⁵⁷Budman, H., Shitzer, A., & Dayan, J. (1995). Analysis of the Inverse Problem of Freezing and Thawing of a Binary Solution During Cryosurgical Processes. *Journal of Biomechanical Engineering*, 117(2), 193-202. <https://doi.org/10.1115/1.2796001>

⁵⁸Fruits et légumes : Les champs pulsés électrisent l'innovation. (s. d.). <https://www.processalimentaire.com/procedes/fruits-et-legumes-les-champs-pulses-electrisent-l-innovation-34700>

⁵⁹Val de Vire expérimente l'électro-perméabilisation [Internet]. Disponible sur: <https://www.processalimentaire.com/procedes/val-de-vire-experimente-l-electro-permeabilisation-15217>

⁶⁰Lavee, J., Onik, G., Mikus, P., & Rubinsky, B. (2007). A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation : Irreversible electroporation. *The Heart Surgery Forum*, 10(2), E162-167. <https://doi.org/10.1532/HSF98.20061202>

⁶¹Lemoine, M. D., Fink, T., Mencke, C., Schleberger, R., My, I., Obergassel, J., Bergau, L., Sciacca, V., Rottner, L., Moser, J., Kany, S., Moser, F., Münkler, P., Dinshaw, L., Kirshhof, P., Reissmann, B., Ouyang, F., Sommer, P., Sohns, C., ... Metzner, A. (2023). Pulsed-field ablation-based pulmonary vein isolation : Acute safety, efficacy and short-term follow-up in a multi-center real world scenario. *Clinical Research in Cardiology*, 112(6), 795-806. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02091-2>

⁶²Duytschaever, M., De Potter, T., Grimaldi, M., Anic, A., Vijgen, J., Neuzil, P., Van Herendael, H., Verma, A., Skanes, A., Scherr, D., Pürerfellner, H., Rackauskas, G., Jaïs, P., Reddy, V. Y., Natale, A., Di Biase, L., Knecht, S., Petru, J., Kollias, G., ... Philips, T. (2023). Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel Variable-Loop Biphasic Pulsed Field Ablation Catheter Integrated With a 3-Dimensional Mapping System : 1-Year Outcomes of the Multicenter inspiRE Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 16(3), e011780. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011780>

⁶³Reddy, V. Y., Gerstenfeld, E. P., Natale, A., Whang, W., Cuoco, F. A., Patel, C., Mountantonakis, S. E., Gibson, D. N., Harding, J. D., Ellis, C. R., Ellenbogen, K. A., DeLurgio, D. B., Osorio, J., Achyutha, A. B., Schneider, C. W., Mugglin, A. S., Albrecht, E. M., Stein, K. M., Lehmann, J. W., & Mansour, M. (2023). Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 389(18), 1660-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>

⁶⁴Reddy & Ekanem, et al. Multi-National Survey on the Safety of the Post-Approval Clinical Use of Pulsed Field Ablation in 17,000+ Patients (MANIFEST-17K). AHA 2023.

⁶⁵Koruth, J., Kuroki, K., Iwasawa, J., Enomoto, Y., Viswanathan, R., Brose, R., Buck, E. D., Speltz, M., Dukkipati, S. R., & Reddy, V. Y. (2019). Preclinical Evaluation of Pulsed Field Ablation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(12), e007781. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007781>

- ⁶⁶Mommersteeg, M. T. M., Christoffels, V. M., Anderson, R. H., & Moorman, A. F. M. (2009). Atrial fibrillation : A developmental point of view. *Heart Rhythm*, *6*(12), 1818-1824. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.011>
- ⁶⁷Proietti, R., Santangeli, P., Di Biase, L., Joza, J., Bernier, M. L., Wang, Y., Sagone, A., Viecca, M., Essebag, V., & Natale, A. (2014). Comparative Effectiveness of Wide Antral Versus Ostial Pulmonary Vein Isolation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *7*(1), 39-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000922>
- ⁶⁸Su, W., Kowal, R., Kowalski, M., Metzner, A., Svinarich, J. T., Wheelan, K., & Wang, P. (2015). Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation : The compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm*, *12*(7), 1658-1666. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.021>
- ⁶⁹Themes, U. F. O. (2019, février 21). Substrate-Based Ablation for Atrial Fibrillation. *Thoracic Key*. <https://thoracickey.com/substrate-based-ablation-for-atrial-fibrillation/>
- ⁷⁰Fassini, G., Riva, S., Chiodelli, R., Trevisi, N., Berti, M., Carbucicchio, C., Maccabelli, G., Giraldi, F., & Bella, P. D. (2005). Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation : Long-term results of a prospective randomized study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *16*(11), 1150-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50192.x>
- ⁷¹Konings, K. T., Smeets, J. L., Penn, O. C., Wellens, H. J., & Allessie, M. A. (1997). Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, *95*(5), 1231-1241. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.5.1231>
- ⁷²K, N., J, M., E, K., M, S., B, S., T, V., C, K., & T, N. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : Mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(11). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054>
- ⁷³Oral, H., Chugh, A., Yoshida, K., Sarrazin, J. F., Kuhne, M., Crawford, T., Chalfoun, N., Wells, D., Boonyapisit, W., Veerareddy, S., Billakanty, S., Wong, W. S., Good, E., Jongnarangsin, K., Pelosi, F., Bogun, F., & Morady, F. (2009). A Randomized Assessment of the Incremental Role of Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms After Antral Pulmonary Vein Isolation for Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(9), 782-789. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.054>
- ⁷⁴Valderrábano, M., Chen, H. R., Sidhu, J., Rao, L., Ling, Y., & Khoury, D. S. (2009). Retrograde Ethanol Infusion in the Vein of Marshall. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *2*(1), 50-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.818427>
- ⁷⁵Jaïs, P., Hocini, M., Hsu, L.-F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., Macle, L., Raybaud, F., Garrigue, S., Shah, D. C., Le Metayer, P., Clémenty, J., & Haïssaguerre, M. (2004). Technique and Results of Linear Ablation at the Mitral Isthmus. *Circulation*, *110*(19), 2996-3002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146917.75041.58>
- ⁷⁶Fassini, G., Riva, S., Chiodelli, R., Trevisi, N., Berti, M., Carbucicchio, C., Maccabelli, G., Giraldi, F., & Bella, P. D. (2005). Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation : Long-term results of a prospective randomized study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *16*(11), 1150-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50192.x>
- ⁷⁷Matsuo, S., Wright, M., Knecht, S., Nault, I., Lellouche, N., Lim, K.-T., Arantes, L., O'Neill, M. D., Hocini, M., Jaïs, P., & Haïssaguerre, M. (2010). Peri-mitral atrial flutter in patients with atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, *7*(1), 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.067>
- ⁷⁸Vlachos, K., Denis, A., Takigawa, M., Kitamura, T., Martin, C. A., Frontera, A., Martin, R., Bazoukis, G., Bourier, F., Cheniti, G., Duchateau, J., Thompson, N., Massoullie, G., Lam, A., Wolf, M., Escande, W., Klotz, N., Pambrun, T., Sacher, F., ... Derval, N. (2019). The role of Marshall bundle epicardial connections in atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, *16*(9), 1341-1347. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.019>

- ⁷⁹Kim, J.-S., Shin, S. Y., Na, J. O., Choi, C. U., Kim, S. H., Kim, J. W., Kim, E. J., Rha, S.-W., Park, C. G., Seo, H. S., Oh, D. J., Hwang, C., & Lim, H. E. (2015). Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation? : A prospective randomized clinical trial. *International Journal of Cardiology*, *181*, 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.035>
- ⁸⁰Nakashima, T., Pambrun, T., Vlachos, K., Goujeau, C., André, C., Krisai, P., Ramirez, F. D., Kamakura, T., Takagi, T., Nakatani, Y., Kitamura, T., Takigawa, M., Roux, J.-R., Cheniti, G., Tixier, R., Chauvel, R., Welte, N., Duchateau, J., Sacher, F., ... Derval, N. (2020). Impact of Vein of Marshall Ethanol Infusion on Mitral Isthmus Block. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *13*(12), e008884. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008884>
- ⁸¹Valderrábano, M., Peterson, L. E., Swarup, V., Schurmann, P. A., Makkar, A., Doshi, R. N., DeLurgio, D., Athill, C. A., Ellenbogen, K. A., Natale, A., Koneru, J., Dave, A. S., Giorgberidze, I., Afshar, H., Guthrie, M. L., Bunge, R., Morillo, C. A., & Kleiman, N. S. (2020). Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation. *JAMA*, *324*(16), 1-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16195>
- ⁸²Pambrun, T., Denis, A., Duchateau, J., Sacher, F., Hocini, M., Jaïs, P., Haïssaguerre, M., & Derval, N. (2019). MARSHALL bundles elimination, Pulmonary veins isolation and Lines completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation : MARSHALL-PLAN case series. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *30*(1), 7-15. <https://doi.org/10.1111/jce.13797>
- ⁸³Derval, N., Duchateau, J., Denis, A., Ramirez, F. D., Mahida, S., André, C., Krisai, P., Nakatani, Y., Kitamura, T., Takigawa, M., Chauvel, R., Tixier, R., Pillois, X., Sacher, F., Hocini, M., Haïssaguerre, M., Jaïs, P., & Pambrun, T. (2021). Marshall bundle elimination, Pulmonary vein isolation, and Line completion for ANatomical ablation of persistent atrial fibrillation (Marshall-PLAN) : Prospective, single-center study. *Heart Rhythm*, *18*(4), 529-537. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.023>
- ⁸⁴Clarnette, J. A., Brooks, A. G., Mahajan, R., Elliott, A. D., Twomey, D. J., Pathak, R. K., Kumar, S., Munawar, D. A., Young, G. D., Kalman, J. M., Lau, D. H., & Sanders, P. (2018). Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation : A systematic review and meta-analysis. *EP Europace*, *20*(FI_3), f366-f376. <https://doi.org/10.1093/europace/eux297>
- ⁸⁵Neuzil, P., Reddy, V. Y., Kautzner, J., Petru, J., Wichterle, D., Shah, D., Lambert, H., Yulzari, A., Wissner, E., & Kuck, K.-H. (2013). Electrical Reconnection After Pulmonary Vein Isolation Is Contingent on Contact Force During Initial Treatment. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *6*(2), 327-333. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000374>
- ⁸⁶Phlips, T., Taghji, P., El Haddad, M., Wolf, M., Knecht, S., Vandekerckhove, Y., Tavernier, R., & Duytschaever, M. (2018). Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation : The role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *20*(FI_3), f419-f427. <https://doi.org/10.1093/europace/eux376>
- ⁸⁷Verma, A., Haines, D. E., Boersma, L. V., Sood, N., Natale, A., Marchlinski, F. E., Calkins, H., Sanders, P., Packer, D. L., Kuck, K.-H., Hindricks, G., Onal, B., Cerkenvenik, J., Tada, H., DeLurgio, D. B., & null, null. (2023). Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation : PULSED AF Pivotal Trial. *Circulation*, *147*(19), 1422-1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988>
- ⁸⁸Koruth, J., Kuroki, K., Iwasawa, J., Enomoto, Y., Viswanathan, R., Brose, R., Buck, E. D., Speltz, M., Dukkipati, S. R., & Reddy, V. Y. (2019). Preclinical Evaluation of Pulsed Field Ablation : Electrophysiological and Histological Assessment of Thoracic Vein Isolation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, *12*(12), e007781. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007781>

Annexes

Table 1 Baseline patient characteristics (N = 75)

clinical characteristics	
Age (yr)	61 ± 9
Female	10 (13)
Structural heart disease	27 (36)
Hypertension	37 (49)
Heart failure	23 (32)
Previous stroke	4 (5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.7 ± 1.3
Amiodarone	48 (75)
Left ventricular ejection fraction (%)	54 ± 13
AF characteristics	
Maximum duration (mo)	9 ± 11
Longstanding AF	18 (24)
AF/AT at start of the procedure	45 (60)
Duration of current AF episode (mo)*	11 ± 11
History of cardioversion	64 (85)
Left atrial volume (cm ³)	197 ± 43
Left atrial appendage cycle length (ms)	178 ± 35
Right atrial appendage cycle length (ms)	182 ± 35

Values are given as mean ± SD or n (%).

AF = atrial fibrillation; AT = atrial tachycardia.

*Forty-five patients were in AF at the start of the procedure.

Annexe 1 – Caractéristiques de bases des patients inclus dans l'étude bordelaise de N.Derval⁸³

NOM : COHEN

PRENOM : Clément

Titre de Thèse : Alcoolisation et segmentation de l'oreillette gauche : quel bénéfice dans l'ablation de fibrillation atriale persistante ? *Etude rétrospective comparative à 1 an d'une cohorte nantaise.*

RESUME

La fibrillation atriale est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, responsable d'une morbidité importante, et demeure un problème de santé important. Le traitement interventionnel de la FA repose sur l'isolation des veines pulmonaires, stratégie partiellement mise en échec dans la FA persistante récidivante. La stratégie interventionnelle à adopter dans ce cas ne fait l'objet d'aucune recommandation. Au CHU de Nantes, jusqu'en 2019, le traitement des gradients électriques par radiofréquence était appliqué pour les patients récidivants de FA persistante après une première procédure d'isolation des veines pulmonaires. Cependant, la publication de plusieurs études décrivant un protocole de segmentation méthodique de l'oreillette gauche et d'alcoolisation de la veine de Marshall a fait évoluer la pratique, faisant délaisser le traitement des gradients pour la stratégie de segmentation.

Cette étude rétrospective comparative observationnelle vise à évaluer l'efficacité à 1 an et la sécurité de la segmentation de l'OG associée à l'alcoolisation de la veine de Marshall comparativement au traitement des gradients électriques dans le traitement de la FA persistante récidivante après une première procédure d'isolation des veines pulmonaires. Le critère de jugement principal est l'absence de récurrence de FA documentée à 1 an de la procédure.

Les patients des deux groupes étaient des patients bénéficiant d'une procédure d'ablation de FA par radiofréquence, dans le cadre d'une récurrence de FA persistante après au moins une procédure d'isolation des veines pulmonaires. Les patients du groupe « segmentation » bénéficiaient d'une segmentation de l'OG +/- alcoolisation de la VOM (procédures réalisées de période de septembre 2019 à avril 2022 soit 32 mois), les patients du groupe « gradients » bénéficiaient d'un traitement des gradients électriques (procédures réalisées de janvier 2017 à août 2019).

61 patients ont été inclus dans le groupe « segmentation », 50 dans le groupe « gradient ». Aucune différence significative entre les deux groupes n'est retrouvée concernant les données biométriques (sexe, âge, poids), les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents interventionnels ou les paramètres échographiques. A 1 an de la procédure, la prise en charge par segmentation +/- alcoolisation permet de diminuer le taux de récurrence de 31,2 % par rapport au traitement des gradients (42,6 % de récurrence vs 62%), de diminuer significativement le recours à l'Amiodarone de 48% dans le groupe « segmentation », sans différence en terme d'effet indésirable.

Le traitement par segmentation de l'OG permet donc une réduction significative de la récurrence de FA par rapport au traitement des gradients, dans le traitement de la FA persistante en récurrence après une isolation des veines pulmonaires. Ces résultats valident donc a posteriori le changement de pratique locale.

MOTS-CLES

Fibrillation atriale persistante, récurrence, radiofréquence, veine de marshall, alcoolisation, segmentation de l'oreillette gauche.