



HAL
open science

Ablation par radiofréquence de fibrillation atriale, expérience Nancéenne, intérêt de bio-marqueurs prédictifs de réussite.

Arnaud Olivier

► To cite this version:

Arnaud Olivier. Ablation par radiofréquence de fibrillation atriale, expérience Nancéenne, intérêt de bio-marqueurs prédictifs de réussite.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01731965

HAL Id: hal-01731965

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731965>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Arnaud OLIVIER

Le 11 octobre 2012

Ablation par radiofréquence de fibrillation atriale,
expérience Nancéenne, intérêt de bio-marqueurs
prédictifs de réussite.

Directeur de la thèse :

Mme le Docteur I. MAGNIN-POULL

Examineurs de la thèse :

M. E. ALIOT	Professeur} Président
M. N. SADOUL	Professeur}
Mme RM. RODRIGUEZ-GUEANT	Professeur} Juges
Mme I. MAGNIN-POULL	Docteur}
M. M. ANDRONACHE	Docteur}

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Asseseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE -Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE -
Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN -
Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard
LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -Michel MERLE -
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD -
Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT -Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND -
René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert
UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUJEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine
LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent
PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**
1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)
Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**
1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**
1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)
Docteur Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : **CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteur Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : **ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : **PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE

Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre
NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé
d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Pr E. ALIOT

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous avons eu le privilège de suivre vos enseignements magistraux au cours de nos études à la faculté puis dans votre service pendant notre internat, mais également lors du SIR de La Clusaz où vos connaissances et votre sens pédagogique ont su initier en nous une grande curiosité pour la rythmologie.

Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur qui nous est fait de pouvoir poursuivre notre formation au sein de votre service.

Recevez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur N. SADOUL

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons déjà pu apprécier la clarté de vos enseignements théoriques et vos compétences cliniques, et sommes très heureux de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Madame le Professeur R.-M. RODRIGUEZ-GUEANT

Professeur de Nutrition

Merci de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Vos compétences dans le domaine de la cardiologie et de la biochimie nous ont permis de développer le projet de cette thèse.

Merci pour votre aide et pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre grand respect.

À notre Maître et Juge

Madame le Docteur I. MAGNIN-POULL

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger puis de juger ce travail.

Lors de notre premier semestre dans votre secteur vous nous avez fait découvrir un monde inconnu (celui de l'ablation de fibrillation atriale) avec bienveillance et pédagogie. Travailler dans cette ambiance pour cette thèse fut un plaisir et une source d'enthousiasme.

Veillez recevoir ici notre gratitude pour votre grande disponibilité et le témoignage de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Docteur M. ANDRONACHE

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires

Nous sommes très honoré de vous compter parmi les juges de notre travail.

Nous avons grandement apprécié vos enseignements au cours de ce travail et espérons en profiter davantage à l'avenir.

Veillez recevoir ici notre gratitude pour votre grande disponibilité et le témoignage de notre profond respect.

À notre Maître

Monsieur le Professeur F. ZANNAD

Professeur de thérapeutique

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous avez fait en encadrant cette année de recherche.

Vos connaissances dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et de l'investigation clinique sont une précieuse source d'inspiration.

Veillez recevoir ici notre gratitude pour votre grande disponibilité et le témoignage de notre profond respect.

A mes maitres, seniors, chefs et amis qui m'ont aidé à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

Durant mon externat

- Pr Jean Lacau Saint Guily

Avec toute ma reconnaissance pour vos enseignements sous forme de compagnonnage, votre gentillesse et vos précieux conseils.

- Pr Jean-Jacques Baudon

Avoir pu bénéficier de vos cours dans le service de néonatalogie fut un véritable privilège. Votre enthousiasme permanent à l'enseignement et votre simplicité resteront une source d'inspiration.

- Pr Ariel Cohen

Merci pour votre sens de la pédagogie, votre investissement dans la formation et votre rigueur.

- Pr Bertrand Guidet

Votre proximité avec les étudiants et votre réflexion éthique ont marqué notre externat. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

- Pr Eric Maury

Merci pour ton enseignement de la gestion du patient de réanimation. Ton expérience et tes conseils m'ont beaucoup aidé lors de gardes difficiles. Reçois toute ma gratitude et mon profond respect.

- Dr Vincent Das

Ta connaissance de la médecine et tes capacités pédagogiques restent pour moi une référence. Merci pour tous ces cours de préparations à l'internat toujours réalisés dans la bonne humeur.

- Dr Mickael Rousière

Avoir pu apprendre les bases de la rhumatologie à tes coté fut un honneur. Merci pour ta gentillesse et merci d'avoir su valoriser les externes que nous étions.

- Dr Alexandre Hertig

- Dr Valérie Biran

- Dr Stephan Ederhy

- Dr Philippe Sèbe

- A tous mes internes...

Puis durant mon internat

- Dr Pascal Bindi et Dr Brigitte Gilson

Votre abnégation, votre énergie et votre désintéressement resteront pour moi à jamais un modèle. Merci pour votre aide et votre enseignement. Je n'oublierai pas ma première publication écrite à vos côtés. Veuillez recevoir toute mon estime et ma profonde gratitude.

- Dr Yves Etienne

Merci pour votre médecine humaniste et votre enseignement sur la relation patient-malade.

- Dr Jean-Louis Bourdon et Marie-Françoise Bragard

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité pour les internes de premier semestre que nous étions. Je n'oublierai pas que c'est avec vous que j'ai réalisé ma première échographie cardiaque.

- Dr Philippe Besnard

Merci pour ton enseignement tant dans le domaine de la belotte que dans celui des gestes techniques. Merci de m'avoir aidé à mettre ma première VVC jugulaire interne. Je garderai toujours un bon souvenir des ces nuits de gardes passées à tes cotés

- Dr Philippe Admant

Merci d'avoir guidé mes premiers pas dans le domaine de la cardiologie, toujours avec gentillesse et humour.

- Dr Michel Bemer

Merci de m'avoir montré ce qu'est « la réanimation ». J'ai beaucoup appris à votre contact durant toutes les visites et gardes faites ensemble, où j'ai particulièrement apprécié votre enthousiasme et votre gentillesse.

- Dr Karine Auffret

Merci de m'avoir initié aux soins palliatifs, tu m'as montré que l'écoute et la compassion étaient des valeurs essentielles de la médecine. Je garderai un excellent souvenir de ces moments en médecine A.

A tous les médecins du service de cardiologie du CHU
qui m'ont appris la cardiologie

- Pr Christian De Chillou
- Pr Yves Juillièrè
- Dr Jean François Bruntz
- Dr François Marçon
- Dr Béatrice Brembilla-Perrot
- Dr Hugues Blangy
- Dr Mickael Angioi
- Dr Frédéric Moulin
- Dr Batric Popovic
- Dr Christine Selton-Suty
- Dr Karim Djabalha
- Dr Laurent Bonnemains

Pouvoir continuer à apprendre à votre contact est un véritable privilège, veuillez recevoir tout mon respect et ma gratitude.

A tous mes amis, co-externes, et co-internes et chefs que j'ai croisés pendant mes études

-A celles du début : Laure, Sophie et Marie. 10 ans plus tard le plaisir de vous retrouver est toujours le même (surtout pour un petit apéro)

- A mes co-externes de Paris, avec qui j'ai fait mes premiers pas à l'hôpital et à l'APHP. Merci pour votre accueil. Céline, Ony, Léa, Deborah, Maélysse, Anne Laure, John, Thomas, Steph, Guillaume, Bertrand.

A Cyrille, Alex, Laurent, Nico et David pour nos « coupes du monde » en gynéco ou pendant les révisions.

A William pour cette amitié née dans le long du boulevard St Marcel, tous mes vœux de bonheur pour ton récent mariage. Et à très bientôt j'espère.

- A mes co-internes de Médecine B : Elsa, Cécile, Amine, Manu, Aurélien, Zohra et à Christelle...

-Aux verdunois : mon grand ami Ouriel, Le Président Gauthier, Claire et Jean Bat, Jean Phi. A nos belles vacances dans les Alpes, aux passages à niveau SNCF et à la neige en général.

- Aux Spinaliens : à tout seigneur tout honneur, à Franck Laporte, qui m'a transmis son expérience de pharmacien adepte de Prescrire ! J'ai apprécié tous ces mois passés à travailler ensemble... Tu as laissé un vide en Lorraine !

A Amélie, notre belle amitié est la preuve que l'internat d'Epinal avait du bon !

- Aux Thionvillois : Thomas, Benji, Martin, Max, Céline, Noémie, JP, Solène, Delphine.

- Aux Cardiologues : A Sylvain, Julien, Claire, Hadi, Vladimir, Ronan, Claire, Pierre-Ad, Liza, Alain, Thibaut, Maxime.

- A notre bonne équipe de Cardio-pédiatrie : Audrey et Thibaut avec qui une véritable amitié s'est créée !

- A ceux qui sont devenu chefs : Céline et Jean Marc, merci de votre coaching !

- A ceux qui l'étaient déjà : Jérôme, Olivier, Charles, Pierre-Yves, Fabrice, Stéphane. Un grand merci tout particulier à Laurent, Luc et Olivier, qui ont eu la charge d'encadrer mon premier semestre au CHU, merci pour tout !

Aux équipes paramédicales que j'ai côtoyées pendant mon cursus

- A l'équipe de Médecine B : merci pour votre aide et votre professionnalisme. C'était le début et dans ces moments parfois difficiles votre aide fut précieuse
 - A l'équipe de médecines A2 pour qui je garde une affection toute particulière. Merci pour votre intégration, le travail à vos coté fut toujours un plaisir
 - A l'équipe du service de Cardiologie d'Epinal avec qui j'ai débuté dans la prise en charge des OAP et des TAC/FA : merci pour votre bonne humeur et votre aide.
 - A l'équipe de Réa 15 grâce à qui toutes les nuits de gardes étaient quasiment des soirées entre amis ! Merci pour tout !
 - A l'équipe de cardiopédia qui a su guider mes pas dans le monde de la pédiatrie (biberons, body, etc...)
 - A l'équipe du Secteur 1 qui m'a aidé à m'adapter au fonctionnement du CHU.
 - A l'équipe du Secteur 3 avec qui j'ai fait le déménagement dans le nouveau bâtiment, merci pour votre gentillesse.
- En particulier un grand merci à toutes celles qui m'ont permis de réaliser ce travail en dosant le BNP à chaque patient d'ablation.
- Et enfin à l'équipe d'USIC, même si il y a eu des moments chauds, avec vous on garde toujours le cap, de jour comme de nuit ! Merci encore, d'autant plus que ce n'est pas tout à fait terminé !

Je tiens également à remercier tout le personnel du CIC - P pour leur gentillesse et leur bonne humeur tout au long de cette année. En particulier Zohra Lamiral et Renaud Fay pour leur aide précieuse dans l'analyse statistique des données de ce travail !

A ma famille

- A mes parents, pour leur soutien sans failles tout au long de mes études, merci de m'avoir transmis les valeurs qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui !

- A mon frère Nicolas : ni les années ni les kilomètres n'ont pu altérer notre complicité !

- A Bérénice, jamais ces quelques lignes ne pourront refléter tout ce que je ressens pour toi ! Merci d'avoir toujours été présente à mes cotés !

Je t'aime

- A ma belle famille, JD, Béatrice, Aliénor, Tanguy et MOZ : merci de votre accueil.

- A Thérèse, Christian, Amélie et Clémence, ma deuxième famille qui m'a accompagné pendant la difficile P1 ! Merci d'avoir toujours été là !

- A Jean-Louis et Joëlle, mes deuxièmes parents d'adoption Nancéens, merci de m'avoir hébergé pendant toutes ces années.

- A mes grands parents et à Tonton et Tata qui, je l'espère sont fiers de moi aujourd'hui

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque».

Sommaire

<i>Remerciements</i>	9
<i>Serment</i>	22
<i>Sommaire</i>	23
<i>Abréviations</i>	25
<i>Introduction</i>	27
<i>Première partie : la fibrillation atriale – Rappels et physiopathologie</i>	29
1 GENERALITES	30
1.1 Définition – diagnostic.....	30
1.2 Classification.....	31
1.3 Epidémiologie de la FA :	31
1.4 Les complications	33
2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FA.....	36
2.1 Aspects historiques	36
2.2 Théorie de la réentrée et remodelage atrial :	37
2.3 La FA focale – les foyers arythmogènes	39
2.4 Le rôle du système nerveux autonome	44
3 LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DE LA FA	45
3.1 Les différentes stratégies	45
3.2 Les moyens de contrôler le rythme.....	47
3.3 Les moyens de contrôle de la fréquence ventriculaire	49
4 HISTORIQUE DE L’ABLATION DE FA.....	51
4.1 Les premières techniques chirurgicales	51
4.2 L’ablation par voie endocavitaire	55
5 LES DONNEES ACTUELLES SUR L’ABLATION DE FA.....	64
5.1 Données bibliographiques.....	64
5.2 Le déroulement de la procédure.....	68
5.3 Les définitions consensuelles du succès de l'ablation.....	72
5.4 Les indications d’ablation	72
5.5 Les questions persistantes	73

Seconde partie : Etude - l'expérience nancéenne.....	75
6 CONTEXTE ET OBJECTIFS	76
7 MATERIEL ET METHODE	77
7.1 Population étudiée	77
7.2 Le déroulement de la procédure.....	78
7.3 Le suivi ultérieur	81
7.4 Le choix des bio-marqueurs	82
7.5 Analyse statistique	86
8 RESULTATS.....	87
8.1 Procédures initiales et reprises	87
8.2 Guérison à un an	88
8.3 Après 12 mois de suivi sans arythmie	90
8.4 Causes des récurrences.....	90
8.5 Poursuite des traitements anti-arythmiques et anticoagulants	90
8.6 Complications	91
8.7 Facteurs associés au résultat final – intérêt des bio-marqueurs	92
9 DISCUSSION	95
9.1 Principaux résultats	95
9.2 L'intérêt des bio-marqueurs.....	97
9.3 Le remodelage atrial.....	98
9.4 Mécanismes des récurrences.....	99
9.5 Complications et effets indésirables	100
9.6 Les limites	101
9.7 Perspectives.....	106
<i>Conclusion.....</i>	<i>108</i>
<i>Références bibliographiques.....</i>	<i>110</i>
<i>Résumé.....</i>	<i>130</i>

ABRÉVIATIONS

3D : Trois dimensions
AA : Anti-arythmique
ACR : Arrêt cardio-respiratoire
ACT : Activated coagulation time
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamine K
BAV : Bloc auriculo-ventriculaire
BNP : Brain natriuretic peptide / *Peptide natriurétique de type B*
CEC : Circulation extra-corporelle
CEE : Choc électrique externe
CMI : Cardiomyopathie ischémique
CV : Cardio-vasculaire
ECG : Electrocardiogramme
ES : Extra-systole
ESA : Extra-systole auriculaire
ESC : European society of cardiology/*Société européenne de cardiologie*
FA : Fibrillation atriale
FAN : Facteur atrial natriurétique
FDA: Food and Drug Administration
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FOP : Foramen ovale perméable
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HTA : Hypertension artérielle
IC : Insuffisance cardiaque
IMC : Indice de masse corporel
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
NAV : Nœud auriculo-ventriculaire
NT-Pro BNP : Extrémité N terminale du précurseur du BNP
NYHA : New-York heart association
OD : Oreillette droite
OG : Oreillette gauche
PA : Potentiel d'action
PCR : Protéine C réactive
RF : Radiofréquence
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RS : Rythme sinusal
SAOS : Syndrome obésité-apnée du sommeil
SNA : Système nerveux autonome
TA : Tachycardies atriales
VCI : Veine cave inférieur
VCS : Veine cave supérieur
VP : Veine pulmonaire
VPI : Veine pulmonaire inférieur (D : droite, G : gauche)
VPS : Veine pulmonaire supérieur (D : droite, G : gauche)

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Sa prévalence augmente avec l'âge pour toucher près de 10% de la population âgée de 80 ans et plus. Des études épidémiologiques ont montré qu'elle était associée à une surmortalité dans la population générale. De par sa fréquence et sa gravité, elle représente une part importante de l'activité du cardiologue. Ses principales complications sont les accidents emboliques ischémiques - au premier duquel les accidents vasculaires cérébraux (AVC) - et l'insuffisance cardiaque (IC). Sa prise en charge a longtemps été exclusivement pharmacologique, soit en utilisant des traitements anti-arythmiques pour maintenir le rythme sinusal, soit en utilisant des traitements bradycardisants pour contrôler la fréquence ventriculaire. De plus un traitement anticoagulant est souvent associé pour prévenir les accidents thromboemboliques. Néanmoins ces traitements ont une efficacité limitée et ils n'améliorent malheureusement pas l'espérance de vie des patients atteints de FA. Par ailleurs ils peuvent générer des effets secondaires parfois graves.

Plus récemment, grâce au progrès de l'électrophysiologie qui a permis une meilleure connaissance des mécanismes responsables de l'arythmie, un traitement spécifique de la FA par ablation par radiofréquence a pu être proposé. Au cours de la dernière décennie, les progrès techniques ont contribué à simplifier les procédures. Cette évolution a permis d'élargir les indications et de positionner l'ablation par radiofréquence (RF) comme alternative au traitement conventionnel¹. Néanmoins il s'agit encore de techniques lourdes et onéreuses réservées à des centres spécialisés. Dans le contexte médico-économique actuel, toutes les nouvelles thérapeutiques nécessitent une introspection et une évaluation constante des résultats.

L'objectif de ce travail est donc principalement de faire le bilan de plus de 400 procédures d'ablation de FA réalisées à Nancy entre 2009 et 2011 en termes d'efficacité et de complications. Il s'agit également d'essayer d'identifier les marqueurs prédictifs de la réussite de la procédure d'ablation après un an de suivi (dosages biologiques avant l'ablation, données électrophysiologiques per-procédurales).

Dans une première partie nous présenterons l'état actuel des connaissances sur la FA et sur sa prise en charge, en particulier curative. Puis, dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats de notre étude de suivi. Enfin, dans une troisième partie nous discuterons de ces derniers, en les comparant aux données de la littérature et en essayant de les corréler à nos marqueurs prédictifs éventuels.

Partie 1 :

La fibrillation atriale - rappels et physiopathologie

1 GENERALITES

1.1 Définition – diagnostic

La fibrillation auriculaire ou atriale (FA) correspond à une activité totalement désynchronisée de l'ensemble des myocytes atriaux. Il en résulte une activité électrique ininterrompue, rapide, irrégulière et il n'est plus possible de différencier les phases de dépolarisation et de repolarisation. En cas de conduction auriculo-ventriculaire normale, la conséquence est une réponse ventriculaire irrégulière, le plus souvent rapide.

Les recommandations² de 2010 de la Société européenne de cardiologie (ESC) définissent la FA comme l'arythmie supra ventriculaire associant les caractéristiques suivantes :

- Irrégularité des intervalles R-R à l'électrocardiogramme (ECG) de surface;
- Absence d'onde P distincte à l'ECG de surface, ou trémulation de la ligne de base ;
- Cycle atrial rapide (intervalle de temps entre deux activations atriales) c'est-à-dire inférieur à 200 ms.

Le diagnostic peut donc être suspecté devant un rythme cardiaque irrégulier (auscultation, prise de pouls) mais il repose sur l'enregistrement d'un tracé électrocardiographique 12 dérivation. Une durée de 30 secondes minimum est requise pour parler d'accès de FA en l'absence de cause directe^{3,4}.

Les principaux diagnostics différentiels sont les tachycardies atriales (TA), les flutters auriculaires, mais habituellement les cycles atriaux sont plus longs que dans la FA (supérieurs à 200 ms) et surtout réguliers.

Dans certains cas, lorsque la cadence ventriculaire est rapide, un ralentissement ou blocage de la jonction auriculo-ventriculaire (NAV) par massage sino-carotidien ou injection d'adénosine peut être nécessaire pour démarquer l'activité auriculaire.

1.2 Classification

Cliniquement, nous distinguons cinq types de FA sur la base de la présentation et la durée de l'arythmie : premier diagnostic, paroxystique, persistante, persistante longue et enfin permanente.

(1) Chaque patient qui se présente en FA pour la première fois est considéré comme un premier diagnostic, quelle que soit la durée de l'arythmie ou la présence et la gravité des symptômes liés.

(2) La FA paroxystique se régularise spontanément, généralement dans les 48 heures, bien que certaines puissent durer jusqu'à 7 jours. Le délai de 48 heures est cliniquement important ; après, la probabilité de cardioversion spontanée est faible et une anti coagulation doit être envisagée.

(3) La FA persistante est présente quand un épisode de FA dure plus de 7 jours ou exige la résiliation d'une cardioversion, soit avec des médicaments (cardioversion chimique) soit par choc électrique externe (CEE).

(4) LA FA persistante longue a une durée ≥ 1 an lorsqu' il est décidé d'adopter une stratégie de contrôle du rythme.

(5) La FA permanente existe lorsque la présence de l'arythmie est acceptée par le patient (et par le médecin). La stratégie adoptée est donc celle du contrôle de la fréquence.

Cette classification est importante car il en découle la prise en charge spécifique.

Les patients asymptomatiques sont dits affectés de « FA silencieuse » ou « Silent AF ». Enfin le terme fibrillation atriale sur « cœur sain » ou « Loan AF » s'emploie chez des sujets de moins de 60 ans sans cardiopathie sous-jacente, y compris hypertensive⁵.

1.3 Epidémiologie de la FA :

La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente rencontrée en pratique clinique. Dans les pays industrialisés, sa prévalence est estimée entre 1 et 2% de la population générale, mais ces chiffres peuvent être en deçà de la réalité, du fait des patients asymptomatiques. La prévalence augmente significativement après l'âge de 50 ans. De ce fait, on constate qu'entre 40 et 50 ans moins de 0,5% de la population est affectée par cette arythmie, alors que passé 80 ans elle peut toucher jusqu'à 15% de la population^{2, 6, 7}. Pour les individus ayant passé la

quarantaine, le risque de développer, au cours de leur vie une FA est d'environ 25%⁸. Les hommes sont plus touchés que les femmes mais après 70 ans le sex-ratio tend vers un.

Ces chiffres sont en constante augmentation du fait du vieillissement de la population d'une part et de la progression des facteurs de risque de FA d'autre part^{9,10}.

La fibrillation atriale est favorisée par de nombreuses pathologies cardiaques et extracardiaques, au premier rang desquelles on retrouve :

- L'hypertension artérielle (HTA) qui favorise la survenue de l'arythmie ainsi que ses complications comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques ;
- L'insuffisance cardiaque¹¹ (IC) symptomatique [New York Heart Association (NYHA) classes II-IV] est présente chez 30% des patients atteints de FA^{12, 13}, et une FA est présente chez 30 à 40% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, ces chiffres variant selon la cause sous-jacente et la gravité de l'insuffisance cardiaque. L'IC peut être à la fois une conséquence de la FA (par exemple les cardiopathies rythmiques ou tachycardiomyopathies ou les décompensations aiguës consécutives à l'apparition d'une FA) et une cause de l'arythmie (dilatation de l'oreillette gauche (OG) consécutive à la surcharge de volume, stimulation neuro-hormonale) ;
- Les valvulopathies^{12, 13}, principalement mitrales (sténoses et régurgitations) du fait des modifications de charge de l'OG et au remodelage qui en découle (dilatation, fibrose).
- Les cardiomyopathies¹⁴, y compris primitives et congénitales, portent un risque accru de FA, en particulier chez les jeunes patients (communication inter-atriale, cardiopathies complexes opérées) ;
- Les dysthyroidies, qui peuvent à elles seules faire survenir une FA ;
- Les cardiopathies ischémiques favorisent la fibrillation atriale en particulier en cas d'ischémie atriale. Une cardiopathie ischémique (CMI) est associée à la FA dans plus de 20% des cas ;
- L'obésité, qui est présente chez 25% des patients atteints de FA. Dans une cohorte allemande de patients en FA l'indice de masse corporel moyen (IMC) est de 27,5 kg/m² (surpoids)¹⁵ ;
- Le syndrome d'apnée du sommeil, en particulier lorsqu'il est associé à une HTA, prédispose à la FA¹⁶ ;

- Le diabète est associé à la FA dans 20% des cas. Il est susceptible de contribuer au remodelage atrial ;
- L'insuffisance rénale est présente chez environ 10 à 15% des patients en FA.
- Enfin la pratique régulière de sport est également impliquée dans la genèse de la FA¹⁷. Elle pourrait être en rapport avec le développement fréquent d'une dilatation de l'oreillette gauche. En effet, sur 1777 patients de la série de Pelliccia et al, 20% présentaient une dilatation de l'oreillette gauche¹⁸. Les sports d'endurance sont les plus délétères. Dans la série de Molina, sur 183 sujets marathoniens, une FA s'est développée chez 9 sujets soit 5% de la population. Le risque relatif de développement de FA était estimé de 8,8 par rapport à un groupe contrôle¹⁹. L'effet de l'endurance (quel que soit le sport, marathon, cyclisme, ski,...) a été confirmé par la méta-analyse de Abdulla qui aboutit, elle, à un risque relatif de FA de 5,3²⁰. En plus de la taille de l'OG, la taille du patient est impliquée car elle est corrélée à un effet vagal plus important.

La FA touche actuellement 5 millions de patients en Europe, 3 millions aux Etats-Unis et presque 1 million en France. Elle représente un fardeau économique considérable estimé à 14 milliards d'euros par an en Europe^{6,21}.

1.4 Les complications

– La mortalité :

D'après les résultats de l'étude Framingham, la FA est un facteur de risque indépendant de mortalité dans la population générale²² avec un odds ratio à 1.5 pour les hommes et 1.9 pour les femmes (figure 1). La cause principale de décès liés à la FA semble être l'AVC. L'impact sur la mortalité semble encore plus élevé en cas d'association de la FA et d'insuffisance cardiaque¹¹. Par ailleurs, même en l'absence de cardiopathie, la FA dite « idiopathique » est un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire globale²³. Dans certains cas exceptionnels de voies accessoires à période réfractaire très courtes (faisceau de Kent malin), la FA peut être responsable de mort subite

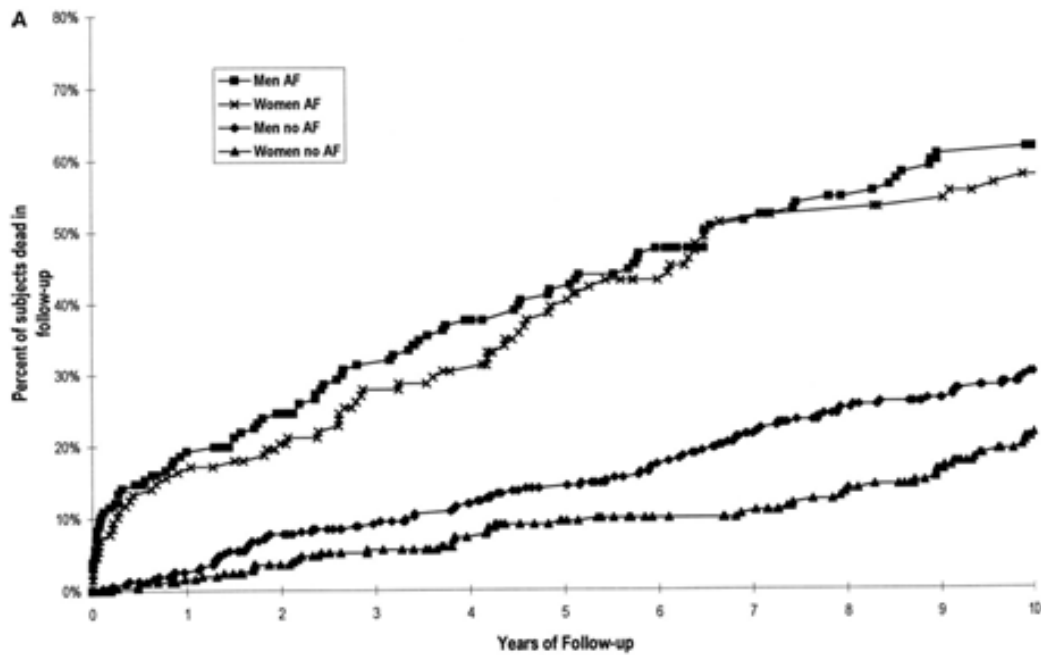


Figure 1

D'après l'étude Framingham : Comparaison de la mortalité des sujets atteints ou non de fibrillation atriale (âge de départ du suivi entre 55 et 74 ans)

- La morbidité :

Les complications les plus graves sont également thrombo emboliques, avec une incidence globale de 2 à 5% par an en l'absence de traitement, dont 58% d'embolies cérébrales. Le risque d'AVC varie selon plusieurs paramètres dont l'âge et le sexe, qui servent à l'élaboration de scores de risques emboliques. Le plus utilisé en pratique clinique est le score de CHA2DS2-VASc (figure 2). Le score minimal est de 0 et le maximal de 9. La prévalence des AVC pour un individu ayant un score CHA2DS2-VASc à 1 est de 1.3% par an, et elle est de 15,2% pour un score de 9²⁴. En pratique clinique, un score supérieur à 1 impose un traitement anticoagulant au long cours. Actuellement, les anti-vitamines K (AVK) sont le traitement anticoagulant de référence pour la prévention des complications cardio-emboliques de la FA. Une méta analyse récente met en évidence une réduction de 64% de la survenue d'AVC²⁵. Mais ces dernières années, de nouvelles molécules plus faciles d'emploi sont arrivées sur le marché et sont en passe d'être prises en charge par la Sécurité sociale dans la FA. C'est le cas du dabigatran (PRADAXA®) qui est un inhibiteur direct de la thrombine. Dans l'étude RELY, cette molécule a une efficacité égale aux AVK pour moins de complications hémorragiques à un dosage donné (110 mg) et, à une dose plus forte (150 mg), la prévention des AVC est meilleure, au prix d'autant de complications hémorragiques que la warfarine²⁶. L'indication de cette drogue est limitée à la FA non valvulaire en deux prises par

jour. Nous pouvons également citer le rivaroxaban (XARELTO®) qui est un inhibiteur direct, compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Cette molécule vient d'obtenir son AMM (autorisation de mise sur le marché) dans la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire. Elle est basée sur les bénéfices cliniques mis en évidence dans l'étude ROCKET-AF (publiée en août 2011), qui a montré une non infériorité du rivaroxaban en une prise par jour face à la warfarine en prévention des AVC et embolies systémiques chez plus de 14 000 patients²⁷. L'aspirine ou le clopidogrel ont également été proposés comme alternatives au traitement anticoagulant mais avec une efficacité plus restreinte^{25, 28}. Les nouvelles recommandations ont considérablement limité la place des antiagrégants plaquettaires dans la prévention des AVC.

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age \geq 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. female sex]	1
Maximum score	9

Figure 2- Eléments constitutifs du score de CHA2DS2-VASc
(Extrait des recommandations de l'ESC 2010)

Dans la population générale, la FA est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral (AVC) avec un odds ratio à 5. Dans le cas particulier de la FA consécutive à une valvulopathie rhumatismale, le risque est multiplié par 17. Les AVC liés à la FA sont plus graves et de plus mauvais pronostic, particulièrement chez la femme²⁹, et ce malgré les progrès de la prévention³⁰ primaire qui est fondamentale. Le risque est identique quel que soit le type de FA, permanent ou non.

L'autre principale cause de morbidité de la FA est l'insuffisance cardiaque, par le biais des tachycardiomyopathies ou simplement d'une poussée d'IC lors d'un passage en FA rapide, favorisée par une dysfonction diastolique sous jacente.

Enfin, la part iatrogène dans la morbi-mortalité de la FA n'est pas négligeable, et comprend principalement :

- Les complications du traitement anticoagulant (AVK) au long cours : le risque d'hémorragie cérébrale majeure est estimé à environ 0,25% par an. Ce risque pourrait être limité par les nouvelles drogues anti-thrombotiques.
- Les complications des traitements anti arythmiques (AA), sujet qui fait l'objet d'un chapitre spécifique ultérieur.

2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FA

2.1 Aspects historiques

Bien que probablement reconnue pour la première fois il y a environ 4000 ans par un médecin chinois (Huang Ti Nei Ching Su Wen) et décrite en Occident par le père de la circulation sanguine, l'éminent William Harvey en 1628³¹, ce n'est qu'à partir du début du XXème siècle que les premières hypothèses physiopathologiques concernant la FA furent élaborées. A cette époque, trois théories principales s'affrontaient, qui demeurent encore d'actualité à ce jour : la FA était due à une hyperactivité ectopique avec un ou plusieurs foyers auriculaires rapides, un circuit de réentrée unique avec une conduction fibrillatoire («onde mère») ou à des circuits de réentrées multiples simultanées (figure. 3)

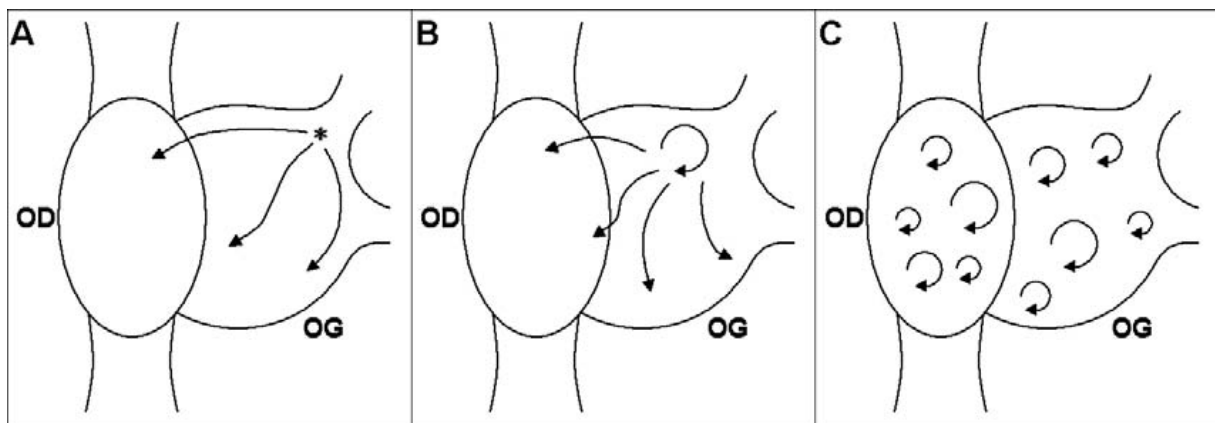


Figure 3

Représentation schématique des trois mécanismes physiopathologiques suspectés dans la FA au début du XXème siècle.

(A) Foyer ectopique rapide, (B) Réentrée avec conduction fibrillatoire, (C) Ondelettes de réentrées multiples

Les facteurs arythmogènes à l'origine d'une arythmie ont été schématisés par Ph. Coumel sous la forme d'un triangle dont chaque sommet figure un des facteurs nécessaires à l'arythmogénèse:

- Une gâchette, initiatrice de l'arythmie ;
- Un substrat, support anatomique et électrophysiologique permettant l'entretien de l'arythmie (zone qui peut être cicatricielle ou structurelle) ;
- Et le système nerveux autonome, capable de moduler les propriétés des deux facteurs précédents.

Les approches théoriques de la FA ont tantôt favorisé le substrat (théorie de la réentrée), et tantôt la gâchette (théorie de la FA focale), avant de s'interpénétrer.

2.2 Théorie de la réentrée et remodelage atrial :

Moe développa en 1964 la théorie de FA auto-entretenu exclusivement par réentrée indépendamment d'éventuelles décharges focales ; il s'agit des «ondelettes multiples» correspondant à de nombreux circuits de réentrée mouvants dans les deux oreillettes. Il démontra à l'aide d'un modèle informatique du tissu auriculaire que la FA pouvait être maintenue par de multiples fronts d'ondes de réentrées en présence de propriétés réfractaires courtes et hétérogènes³². Ces constatations furent confirmées 20 ans plus tard par un modèle expérimental animal³³ puis pour la première fois chez l'homme en 1994³⁴. (Figure 4)

Plusieurs phénomènes favorisent ces réentrées, principalement liés au remodelage auriculaire :

- Au niveau anatomique, la dilatation de l'oreillette permet de faire coexister plus de circuits de réentrée, permettant d'atteindre la « masse critique » nécessaire à la propagation de l'arythmie.
- Au niveau histologique, la fibrose crée des modifications électrophysiologiques comme zones de conduction lente voire de bloc uni ou bi-directionnels, ou entraîne des raccourcissements et une hétérogénéité des périodes réfractaires³⁵. On constate également une diminution de la durée des potentiels d'action (PA)³⁶ et de la vitesse de conduction.

L'ensemble de ces phénomènes permet la pérennisation de multiples circuits de réentrée (une longueur d'onde plus courte et une oreillette plus grosse permettent de faire cohabiter plus de circuits de réentrée.)

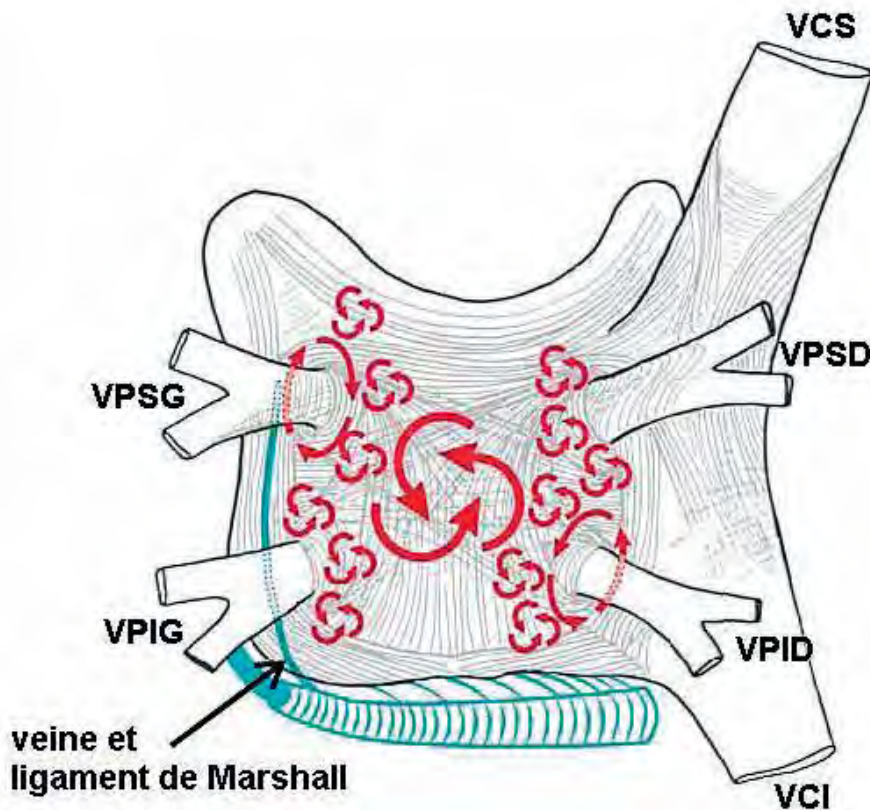


Figure 4

Représentation des circuits de micro et macro réentrée jouant un rôle dans l'initiation et le maintien de la FA¹

L'équipe de Allessie est allée plus loin en montrant que ces phénomènes pro-arythmogènes étaient eux-mêmes inductibles par une stimulation atriale rapide³⁷. Des études cytologiques ont pu relier ces changements à des perturbations de la régulation de l'expression de canaux ioniques calciques et potassiques³⁸. Ces données font donc suspecter un cercle vicieux dans lequel la FA engendrerait la FA « Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation ». Ce remodelage histo-électrique paraît commun à toutes les formes évolutives de FA ; quant au remodelage anatomique il est principalement impliqué dans l'évolution vers la chronicité³⁹.

C'est sur ces constatations que le concept de l' « upstream therapy » se base. Il s'agit de prévenir la survenue de FA en prévenant le remodelage atrial. Pour ce faire, de nombreux auteurs ont étudié l'intérêt d'un traitement bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone dont l'implication dans les processus de fibrose et de remodelage est désormais prouvée⁴⁰. Les molécules les plus utilisées sont les Sartans. Quelques études cliniques basées

sur de bonnes bases expérimentales ont montré leur possible intérêt pour la prévention primaire de la FA chez des patients sélectionnés⁴¹ et ont abouti à plusieurs recommandations de classe IIa dans les nouvelles recommandations de l'ESC. Toutefois, ces résultats ne se sont pas confirmés en prévention secondaire⁴² une fois que le remodelage est avéré et plusieurs études récentes randomisées et contrôlées ont échoué à démontrer un quelconque effet de cette « upstream therapy » sur l'évolution de la FA ou sur les principaux événements cardiovasculaires⁴³.

Enfin, l'inflammation et le stress oxydatif pourraient avoir un lien avec la genèse de la FA en favorisant le remodelage atrial. En effet, des infiltrats inflammatoires ainsi que de la fibrose ont été mis en évidence sur des biopsies effectuées chez des patients avec une FA sur cœur sain⁴⁴. Ce mécanisme semble être au centre du lien qui unit FA et reflux gastro œsophagien (RGO)⁴⁵. En effet de nombreuses publications ont mis en évidence que la présence d'un RGO était un facteur de risque indépendant de FA⁴⁶⁻⁴⁸. Une des explications serait donc que le RGO engendrerait une inflammation locale et une stimulation vagale qui pourrait se propager à l'OG et favoriser le déclenchement d'une FA⁴⁹. Les IPPs (inhibiteurs de la pompe à protons) sont alors proposés comme AA alternatifs^{50, 51}.

2.3 La FA focale – les foyers arythmogènes

Scherf fut à la fin des années quarante l'un des premiers à montrer le rôle de foyers dans la genèse de tachycardies atriales. Ces foyers n'ont pu être mis en évidence expérimentalement et étudiés avec précision que des décennies plus tard... pour des raisons techniques.

La théorie de la réentrée fut généralement acceptée comme le mécanisme principal responsable de la FA, jusqu'à la découverte que cette arythmie pouvait être déclenchée par un foyer ectopique rapide⁵² et supprimée par ablation par radiofréquence dans un sous-groupe de patients. Dès lors, une attention accrue fut consacrée au rôle des veines pulmonaires (VP) de la paroi postérieure de l'oreillette gauche (OG) :

Haïssaguerre et Al publiaient en 1994 une série princeps de trois observations de mécanismes « inhabituels » de FA en rapport avec la présence de foyers. Ces derniers pouvaient soit provoquer une tachycardie atriale faisant évoquer une FA sur l'ECG de surface, soit faire dégénérer l'activité électrique atriale en une véritable FA⁵³.

Jais et Al ont rapporté en 1997 neuf cas de FA paroxystique sur cœur sain (et donc sans substrat ni remodelage atrial favorisant) dans lesquels l'exploration électrophysiologique retrouvait un foyer unique déchargeant rapidement. L'activité de ce foyer était capable d'induire une tachycardie atriale mais aussi une FA qui pouvait se prolonger. L'ablation exclusive de ces foyers a permis la guérison des patients⁵⁴. De cette constatation découle le terme de FA focale, où un ou plusieurs foyers ont un rôle quasi exclusif dans la genèse de l'arythmie. Dans ces cas, la plupart des foyers mis en évidence sont localisés au niveau des veines pulmonaires.

Au cours de l'année suivante, Haïssaguerre et son équipe ont confirmé ces constatations en montrant chez des patients souffrant de FA paroxystique que celle-ci est initiée à partir de foyers provenant à 94% des veines pulmonaires⁵², les 6% restant provenant du tissu auriculaire droit et gauche (figure 5). Cette observation est fondamentale puisqu'elle sert de base au concept d'ablation de FA paroxystique actuellement pratiquée en routine.

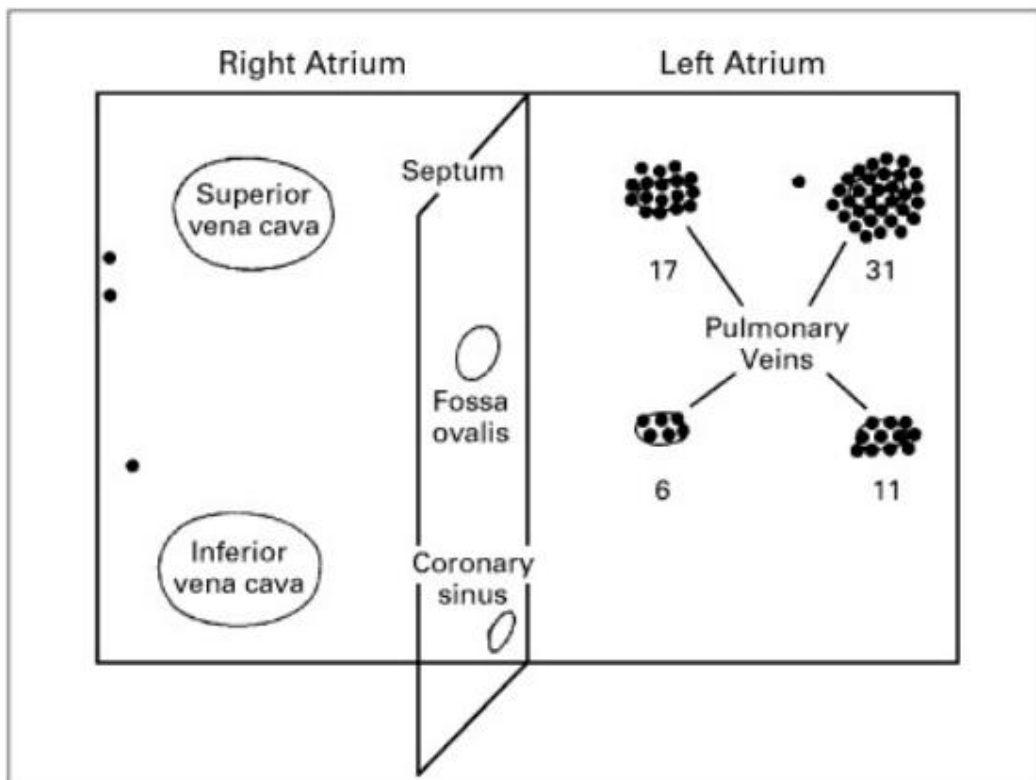


Figure 5

Localisation des foyers initiateurs de FA chez 45 patients atteints de FA paroxystique d'après Haïssaguerre et al.

Les veines pulmonaires ont donc un rôle clé dans la genèse de la FA. Des études récentes montrent que la veine pulmonaire se développe probablement comme une structure indépendante et draine le sang du plexus veineux pulmonaire au cœur en passant par le tissu médiastinal⁵⁵. La veine pulmonaire ainsi formée est incorporée dans l'oreillette gauche jusqu'à ce que finalement quatre veines pulmonaires indépendantes s'abouchent dans le cœur. Il s'agit d'un mécanisme d'intussusception qui se fait à partir d'un bourgeonnement de l'atrium gauche. Ces données embryologiques expliquent peut être qu'anatomiquement (chez l'adulte) les veines pulmonaires sont colonisées par des extensions de tissu myocardique atrial, avec leurs propriétés électriques inhérentes. Il est désormais acquis que des fibres musculaires atriales se prolongent de 1 à 3 centimètres à l'intérieur des VP sur une épaisseur de 1 à 1,5 mm. Ceci permet notamment de conduire une activité à partir d'une veine jusqu'à l'oreillette⁵⁶. Une étude histologique a prouvé que ces veines étaient composées de cellules P, de cellules de transition (probables résidus embryologiques) et de cellules de Purkinje. Les cardiomyocytes présents au niveau des PV possèdent un courant potassique I_{K1} , ce qui leur confère la capacité de générer un potentiel d'action (PA), les prédisposant à l'arythmogénèse⁵⁷. D'autres travaux mettent en avant des anomalies de la sensibilité au calcium (Ca^{2+})^{58, 59} potentiellement dues à des cellules d'origine mélanocytaires⁶⁰. Un facteur important dans l'arythmogénèse au niveau des veines pulmonaires est la durée du potentiel d'action qui est plus courte que dans l'oreillette du fait de différences de courants potassiques et calciques⁶¹. L'influx électrique de ces cellules spécialisées est transmis au reste de l'oreillette par des bandelettes de cellules musculaires lisses⁶². De plus, des études histologiques ont mis en évidence des variations brusques de l'orientation de ces fibres musculaires, ce qui favorise les phénomènes de micro-réentrées⁶³. Plus récemment, des auteurs se sont intéressés aux effets des variations de pressions auriculaires gauches (POG) sur l'activité et la conduction des foyers des veines pulmonaire. Une augmentation modérée augmente l'activité et la fréquence des influx veineux⁶⁴.

Par la suite, d'autres foyers ont également été identifiés au niveau de la paroi postérieure de l'OG, de l'oreillette droite, de la veine cave supérieure, du ligament de Marshall (vestige embryonnaire consistant en un repli du péricarde), de la crista terminalis et du sinus coronaire (figure 6).

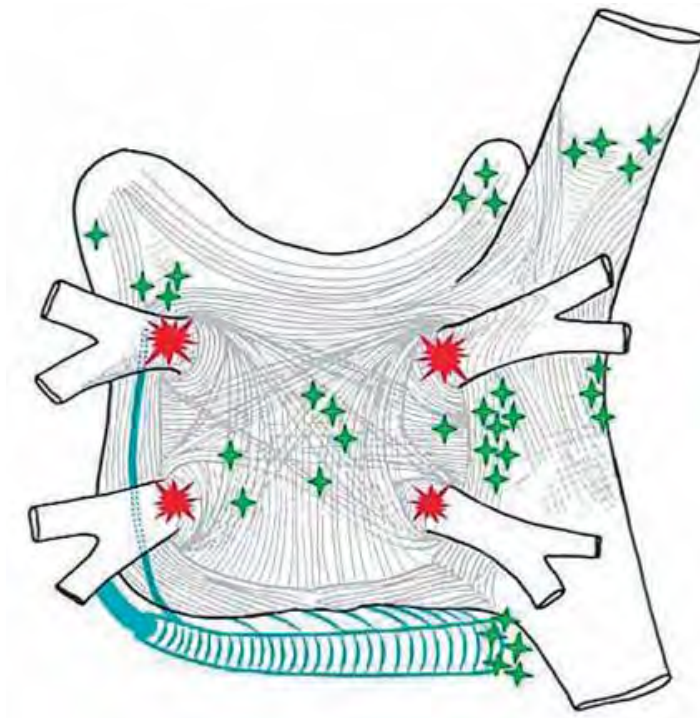


Figure 6

Localisation schématique des principaux foyers hors des veines pulmonaires¹

Les mécanismes impliqués dans la production de l'activité ectopique par ces manchons musculaires, ainsi que le mécanisme exact de l'initiation de la FA par l'activité rapide ne sont à ce jour pas résolus. Il a cependant été démontré que les VP présentent une hétérogénéité des périodes réfractaires effectives qui pourrait favoriser la formation de réentrées⁶⁵. D'après des études animales et histologiques, il existerait également des troubles de l'automatisme ainsi que des post-dépolarisations de la membrane cellulaire⁶⁶.

Il est tout à fait probable que ces trois mécanismes soient chacun impliqués dans une certaine mesure, avec un foyer ectopique (mécanisme d'automatisme anormal ou activité déclenchée) qui déclencherait une réentrée initialement autour des VP, se généralisant par la suite en réentrées multiples dans les oreillettes. La réalité est donc complexe puisque ces foyers seraient impliqués dans le maintien de la FA.

En 2004 Haïssaguerre et Al ont montré que lors des procédures d'ablation par radiofréquence, l'isolation successive des VP s'accompagnait d'un allongement du cycle de la FA, voire d'un arrêt de celle-ci⁶⁷. Ces données ouvraient l'hypothèse d'un entretien de l'arythmie supporté par des foyers déchargeant à haute fréquence. D'autres structures des deux oreillettes ont été impliquées dans l'entretien de la FA, comme le sinus coronaire ou l'auricule. Ces structures aux propriétés électrophysiologiques particulières qui ont été

considérées tour à tour comme foyer ou comme substrat sont devenues des cibles d'ablation pour les formes persistantes et permanentes de FA après échec de la déconnexion des VP seules⁶⁸.

Le dernier type de foyer arythmogène a été mis en évidence plus récemment, il s'agit de rotors, ondes spiralées rotationnelles mobiles à haute fréquence : sorte de tornades⁶⁹. Les rotors sont localisés hors des veines pulmonaires, on les retrouve habituellement au niveau de la paroi postérieure de l'OG. Selon cette hypothèse, des fronts d'ondes rapides successives issues d'un foyer ectopique au niveau d'une VP peuvent, en présence d'un substrat hétérogène approprié, se briser et engendrer deux vortex tournant en sens contraires. A terme, seul un de ces rotors persiste, devenant ainsi une machine à haute fréquence qui maintient la FA en transmettant une conduction fibrillatoire au reste des oreillettes (figure 7). Ainsi, des foyers déclenchants situés au niveau ou proche des VP pourraient initier des rotors, suite à la conduction anormale d'une impulsion et de la rupture du front d'onde. Un rotor situé à n'importe quel niveau de l'OG qui générerait des ondes en spirales à une fréquence extrêmement élevée pourrait alors devenir la source dominante responsable du maintien de la FA^{70, 71}.

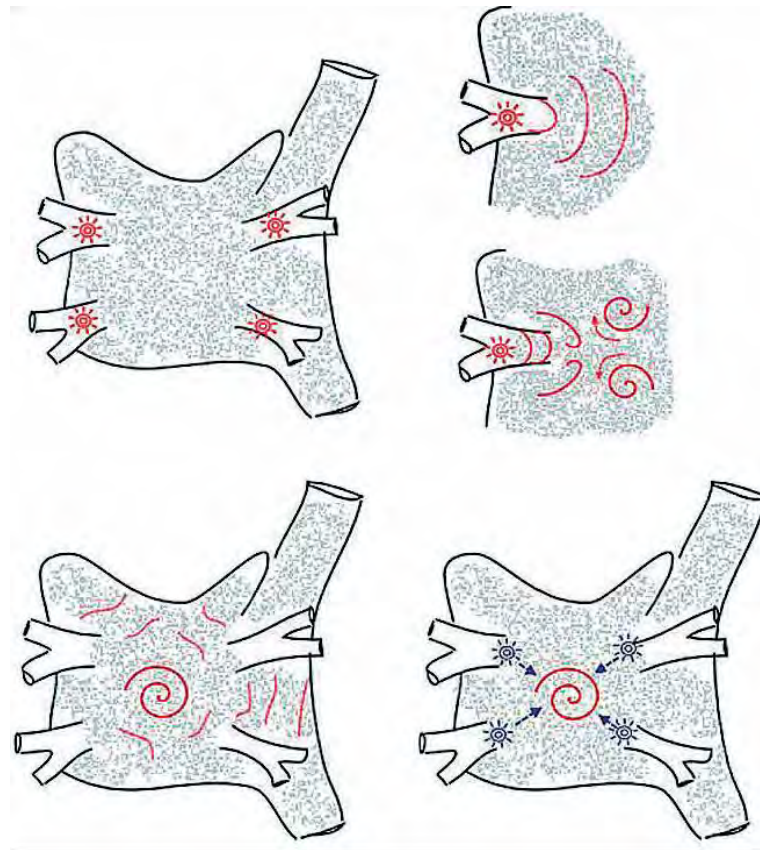


Figure 7

Représentation schématique illustrant la manière dont des foyers déclenchants mènent à l'initiation de rotors¹

2.4 Le rôle du système nerveux autonome

L'implication de variations du système nerveux autonome (SNA) dans l'initiation de la FA a été rapportée par plusieurs travaux⁷²⁻⁷⁶. Des ganglions contenant les fibres sympathiques et parasympathiques sont présents au niveau de la surface épocardique des deux oreillettes, regroupés au niveau de la paroi postérieure près des ostia des VP, veine cave supérieure et sinus coronaire (figure 8).

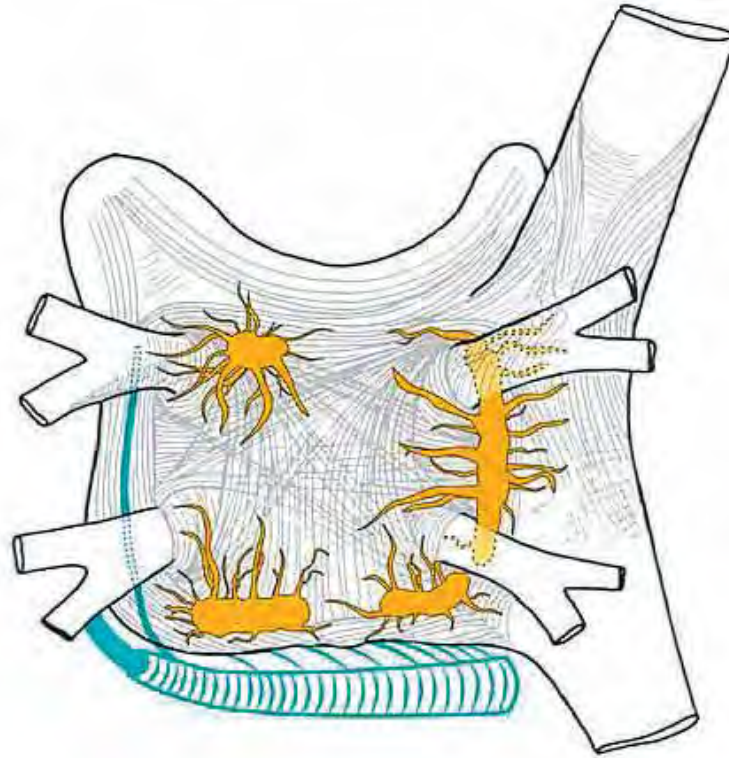


Figure 8

Représentation (en jaune) des quatre principaux plexus ganglionnaires du système nerveux autonome (supérieur gauche, inférieur gauche, antérieur droit et inférieur droit)¹.

En pratique clinique on connaît bien le rôle des deux composantes du SNA, puisqu'on distingue les FA « catécholergiques » et « vagales ». La FA « vagale » correspond plutôt à des FA qui se déclenchent préférentiellement la nuit ou en période post prandiale chez des sujets indemnes de toute cardiopathie, tandis que la FA « catécholergique » survient plutôt sur terrain de cardiopathie en cas de stress (principalement en post opératoire).

Sur le plan du substrat, l'hypertonie vagale entraîne un raccourcissement et une hétérogénéité des périodes réfractaires (peut-être du fait de la dispersion des terminaisons nerveuses).

Sur le plan des foyers, les deux systèmes semblent être impliqués dans le déclenchement d'une activité focale (administration d'isoproterenol et d'acétylcholine). Du point de vue expérimental, l'impulsion vagale semble prédominante dans l'initiation⁷⁷ et le système sympathique a plus un rôle facilitateur au niveau du foyer. Ces données animales sont concordantes avec les travaux de Bettoni sur l'homme suggérant une stimulation sympathique suivi d'un brusque influx vagal juste avant le départ des épisodes de FA⁷⁸. Toujours chez l'animal, la déconnexion vagale des oreillettes empêche l'induction de FA⁷⁹. Enfin, certains auteurs ont pu mettre en évidence une augmentation du nombre et de la dispersion des terminaisons sympathiques dans les oreillettes chez le chien - cas de FA induite par stimulation atriale haute fréquence⁸⁰.

3 LES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DE LA FA

3.1 Les différentes stratégies

Les objectifs du traitement de la FA sont les suivants :

- le soulagement des symptômes de la FA ;
- la diminution du risque d'accident vasculaire cérébral ;
- l'amélioration de la qualité de vie ;
- la diminution du risque d'hospitalisation ;
- la réduction du risque d'insuffisance cardiaque ;
- le traitement de tout trouble sous-jacent à l'origine de la FA ou susceptible d'accroître le risque de son apparition (par ex. une hyperthyroïdie ou HTA).

Pour y arriver, le clinicien est souvent confronté à deux attitudes thérapeutiques qui peuvent être résumées à l'alternative entre obtenir et maintenir un rythme sinusal (RS) et se contenter d'un contrôle de la fréquence ventriculaire.

La première approche, celle du contrôle du rythme (*rhythm control*) possède des avantages théoriques sur la seconde (*rate control*), à savoir :

- Maintien du caractère physiologique du rythme sinusal ;
- Optimisation hémodynamique (la perte de la systole atriale et l'irrégularité du rythme peuvent⁸¹ être responsables d'une baisse allant jusqu'à 30% du débit cardiaque) ;
- Diminution du remodelage atrial (la FA engendre la FA) ;
- Meilleure maîtrise des symptômes ;
- Hypothétique intérêt en terme de survie puisque la FA est un facteur de mortalité.

L'attitude choisie entre ces deux approches a longtemps été une histoire d'école (plus d'attachement à la restauration et au maintien du rythme sinusal en Europe qu'aux USA). Pour tenter de clarifier la situation, plusieurs vastes essais cliniques ont été réalisés au cours de la dernière décennie. Mais aucun d'entre eux n'a pu mettre en évidence une quelconque supériorité d'une des deux approches par rapport à l'autre et ce malgré des critères de jugement très variables.

Parmi ces essais on peut citer les plus importants :

- PIAF⁸² en 2000 menée sur 252 patients en FA persistante. Le critère principal de jugement était l'amélioration des symptômes. Aucune différence à un an de suivi ;
- RACE⁸³ en 2002 menée sur 522 patients en FA persistante. Critères de jugement combinés (mortalité CV, AVC, IC). Aucune différence à 2,3 ans de suivi ;
- STAFF⁸⁴ en 2003 mené sur 200 patients en FA persistante. Critères de jugement également combinés (mortalité, ACR, AVC). Aucune différence au bout de 1,6 an de suivi ;
- HOT CAFE⁸⁵ en 2004, menée sur 205 patients en FA persistante datant de moins de 2 ans. Toujours critères de jugement combinés (mortalité CV, embolies systémiques, hémorragies majeurs). Aucune différence après 1,7 an d'étude ;
- AFFIRM⁸⁶, la plus importante, menée sur 4060 patients en FA et à haut risque emboligène. Le critère de jugement principal choisi était la mortalité toute cause. Et là encore, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été enregistrée après un suivi de 5 ans.
- J-RHYTHM⁸⁷, la plus récente, datant de 2009. Elle a été menée sur 823 atteints de FA paroxystique. Le critère de jugement principal était combiné (mortalité, événements

CV majeurs, AVC) et, encore une fois, aucune différence significative entre les deux stratégies ne fut mise en évidence pour la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires.

Il est important de noter que dans ces essais, la prise en charge fut exclusivement médicale et que seuls les anti-arythmiques ont été employés pour tenter de restaurer et maintenir le rythme sinusal. De ce fait, le contrôle du rythme ne fut obtenu en moyenne que chez 30 à 60% des patients. Cette limite ainsi que les effets indésirables des AA peuvent expliquer l'absence de supériorité de la stratégie de contrôle du rythme. Enfin, ces résultats ne sauraient être étendus aux autres stratégies de maintien du rythme sinusal développées par la suite.

3.2 Les moyens de contrôler le rythme

- Les antiarythmiques (AA)

Les AA sont des substances qui modifient les propriétés électrophysiologiques cardiaques en agissant sur la cinétique transmembranaire des ions. Ils sont classés selon leur action sur la cinétique transmembranaire des ions (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) ou selon leur effet sur le système nerveux autonome par la classification de Vaughan Williams. Elle comporte 4 classes :

- Classe I : inhibent le canal sodique entrant ;
- Classe II : bêta bloquants, inhibent l'action des catécholamines ;
- Classe III : inhibent le canal potassique sortant ;
- Classe IV : inhibent le canal calcique lent.

Les principaux antiarythmiques étudiés dans la prévention de la récurrence de FA après cardioversion électrique ont été la quinidine⁸⁸ (Ia), l'amiodarone⁸⁹ (III), la disopyramide⁹⁰ (Ia), la flecainide⁹¹⁻⁹³ (Ic), le sotalol⁹⁴ (III), la propafénone⁹⁵ (Ic) et dernièrement la dronedarone⁹⁶ (III). Le taux de succès à un an varie entre 30 et 65% selon les molécules. L'amiodarone semble être plus efficace dans les études CTAF⁸⁹ et AFFIRM avec un succès de maintien du rythme sinusal à 65% après 18 mois de traitement. Mais ces molécules ont également un effet iatrogène qui peut atteindre 9%, principalement par aggravation de troubles conductifs ou effet pro arythmique (torsade de pointe, flutter 1/1, tachycardie ventriculaire). En ce qui concerne l'amiodarone, les effets secondaires sont plus nombreux (dysthyroidies, photosensibilité, pneumopathie interstitielle, allongement du QT), rendant

nécessaire l'interruption du traitement dans 12,5% des cas. Une sous-analyse de l'étude AFFIRM⁹⁷ a mis en évidence un risque relatif de mortalité lié aux AA de 1,49.

Dernièrement, l'étude ATHENA⁹⁶ menée avec de la dronedarone (dernier AA de classe III) avait montré une efficacité comparable aux autres AA dans la prévention des récidives de FA et surtout une réduction des événements et de la mortalité cardiovasculaires. Malheureusement, quelque temps après sa commercialisation, la Food and Drug Administration (FDA) décréta une « black box warning » suite aux résultats de l'étude PALLAS⁹⁸ (qui fut arrêtée précocement) qui mettait en évidence un sur-risque d'insuffisance cardiaque et une toxicité hépatique. En France, le déremboursement total fut proposé pour le 1^{er} décembre 2011 par le ministère de la Santé.

Les options pharmacologiques restent donc restreintes, du fait d'une efficacité limitée et d'effets secondaires non négligeables. Ce constat a naturellement orienté les spécialistes de la FA vers d'autres stratégies de maintien du rythme sinusal.

- La stimulation cardiaque

Il a été démontré une réduction des récidives de FA après l'implantation d'un stimulateur cardiaque auriculaire (simple ou associé à une stimulation ventriculaire) avec un bénéfice accru chez les patients présentant une dysfonction sinusale. Les études qui ont mis en évidence cette réduction n'ont en revanche rien montré en terme de diminution de mortalité globale ni d'AVC⁹⁹.

Ces bénéfices peuvent s'expliquer car la stimulation atriale agit sur plusieurs facteurs proarythmogènes comme :

- les troubles conductifs intra-auriculaires ;
- le phénomène cycle long/cycle court liés aux extra systoles (ES) ;
- la dispersion des périodes réfractaires ;
- la diminution des extra-systoles auriculaires (ESA) qui peuvent être « coiffées » par une fréquence de stimulation légèrement supérieure.

Malgré des résultats initiaux favorables, la stimulation atriale double sites n'a pas montré de bénéfices par rapport à la stimulation simple¹⁰⁰. Enfin, certains stimulateurs cardiaques double chambres sont équipés d'un mode de stimulation anti tachycardie au niveau atrial pour lutter contre les arythmies supra-ventriculaires organisées (plusieurs études sur les

cardiopathies congénitales pour prévenir les conductions 1/1), mais les résultats sont décevants.

Les inconvénients de cette méthode sont, là aussi, liés à une efficacité modeste, et à la iatrogénie inhérente à l'implantation du stimulateur cardiaque.

- La défibrillation atriale interne

La défibrillation atriale interne a initialement été proposée pour les échecs de cardioversion électrique par choc externe. Son développement en tant qu'option thérapeutique à part entière a été limité du fait de la douleur liée au choc survenant chez un patient conscient, et ce même à faible énergie.

3.3 Les moyens de contrôle de la fréquence ventriculaire

- Les moyens pharmacologiques

Les dernières recommandations européennes ont défini les objectifs de fréquences ventriculaires en se basant sur trois critères principaux :

- réduction des symptômes : dyspnée, palpitations, asthénie, vertiges ;
- optimisation hémodynamique ;
- prévention de l'insuffisance cardiaque et des tachycardiomyopathies.

Ces données sont basées sur les résultats de deux études. La première est l'étude AFFIRM⁸⁶ où un contrôle strict de la fréquence était organisé, avec un objectif compris entre 60 et 80 battements par minute (bpm) au repos et entre 90 et 115 à l'effort modéré. La seconde est l'étude RACE II¹⁰¹ où les objectifs stricts d'AFFIRM étaient comparés à une stratégie moins exigeante, avec un objectif unique de fréquence inférieur à 110 bpm. La stratégie stricte n'a pas paru significativement supérieure à la stratégie tolérante. En conclusion, les experts estiment que cette stratégie est raisonnable et fixent donc les objectifs de cadence ventriculaire en FA à moins de 110 bpm.

Les molécules proposées pour atteindre cette cible étaient les bêtabloquants, les digitaliques, les inhibiteurs calciques bradycardisants (verapamil et diltiazem). L'association de plusieurs molécules était autorisée. L'efficacité globale était comprise entre 75 et 80%.

- Les moyens non pharmacologiques

Comme nous venons de le voir, dans certains cas (entre 20 et 25%), les traitements bradycardisants ne sont pas suffisants pour atteindre les objectifs de cadence ventriculaire. Si le patient reste symptomatique, en dernier recours, une ablation par radiofréquence du nœud auriculo-ventriculaire (création d'un bloc auriculo ventriculaire complet – BAV) associée à la mise en place d'un stimulateur cardiaque peut être proposée. Cette ablation a été réalisée la première fois en 1977 par cryochirurgie¹⁰², puis pour la première fois par voie endocavitaire en 1982 par fulguration¹⁰³. Depuis, la radiofréquence a permis de réaliser des lésions mieux maîtrisées et beaucoup moins douloureuses. On offre ainsi à ces patients un rythme régulier, électro-entraîné stable avec, dans la majorité des cas, une amélioration parfois substantielle sur le plan de la symptomatologie et de la qualité de vie. La fraction d'éjection du ventricule gauche a, dans certains cas, été remarquablement améliorée (tachycardiomyopathies). Des études (non randomisées pour la plupart) comportant de petits nombres de cas ont confirmé l'évolution favorable de certains paramètres hémodynamiques¹⁰⁴ surtout chez les patients insuffisants cardiaques¹⁰⁵, mais des résultats plus récents semblent mettre en doute ces premières données. Cela se comprend d'autant plus facilement si l'on considère que l'asynchronisme ventriculaire occasionné par la stimulation ventriculaire droite n'est certainement pas favorable pour la fonction ventriculaire gauche. L'avènement de la resynchronisation cardiaque a un peu changé la donne, l'étude PAVE¹⁰⁶ a montré en 2005 une amélioration de la fraction d'éjection et du score de marche de 6 minutes chez les patients qui avaient eu une ablation du nœud auriculo-ventriculaire et qui avaient été stimulés en biventriculaire par rapport à ceux qui avaient été stimulés uniquement dans le ventricule droit. Les bénéfices sont là encore plus importants chez les patients insuffisants cardiaques systoliques. L'indication actuelle de la stimulation biventriculaire après ablation du nœud auriculo-ventriculaire (NAV) est actuellement limitée aux patients relativement âgés avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 35%² et dont la FA est ancienne (plus de 10 ans).

Néanmoins, des inconvénients persistent, liés à la iatrogénie de l'implantation du stimulateur cardiaque, la stimulodépendance et la nécessité indiscutable de poursuivre les anticoagulants.

Enfin, on peut également citer la modulation du nœud auriculo-ventriculaire¹⁰⁷ qui a connu un certain succès car elle préservait en partie la conduction auriculo-ventriculaire normale. L'effet de cette modulation était néanmoins souvent insuffisant à court et à plus long

termes et ses bénéfices moins importants que ceux de la stimulation cardiaque après ablation du NAV. Elle a été quasi complètement abandonnée.

L'ensemble de ces moyens ne permet donc le maintien du rythme sinusal ou le contrôle de la cadence ventriculaire qu'imparfaitement. De plus, la iatrogénie reste importante, particulièrement dans le cas des antiarythmiques. Surtout, aucun de ces moyens n'a de vertu curative sur la fibrillation atriale, ce qui impose la poursuite des traitements anticoagulants dans la plupart des cas. De ce constat découle l'intérêt du traitement ablatif, que nous allons développer maintenant.

4 HISTORIQUE DE L'ABLATION DE FA

4.1 Les premières techniques chirurgicales

Les premières publications faisant état d'une intervention sur le substrat responsable de la FA sont l'œuvre de chirurgiens cardiaques. Le but était de créer une cicatrice (fibrose) par le biais d'une section suivie de suture « cut and sew » afin d'obtenir un bloc électrique.

- Les incisions au bistouri

La première méthode d'isolation de l'oreillette gauche était basée sur le concept de la masse critique. En 1980, Williams et Al publiaient une étude menée sur 10 chiens, où ils excluaient la majorité des foyers arythmogènes. La systole atriale droite était préservée, ainsi que la conduction de l'influx sinusal aux ventricules. Malheureusement, ce n'était pas le cas de la systole de l'OG. Cette méthode fut appliquée chez l'homme par Graffigna, chez des patients en FA permanente subissant une chirurgie valvulaire. Il rapporta un taux de succès

immédiat de 81% avec un maintien après quelques mois. Malheureusement, compte tenu de la perte de la systole de l'OG, le risque thromboembolique persistait.

Cox et al. entreprirent en 1993 de réduire et de compartimenter les deux oreillettes lors d'une procédure appelée intervention de « MAZE »¹⁰⁸ (labyrinthe). Elle visait à interrompre les circuits de réentrées en créant autour d'une voie principale de multiples lésions linéaires qui délimitaient des impasses électriques, fragmentant le tissu auriculaire en plusieurs petites surfaces. Il devenait alors théoriquement impossible pour l'influx de revenir à son point de départ. Cette opération dont il existe trois versions offre un taux de succès proche de 80 % sans AA et proche de 100% avec (recul de plus de trois mois). La dernière version (figure 9) est devenue la méthode chirurgicale de référence¹⁰⁹⁻¹¹¹ en ajout aux chirurgies coronariennes¹¹² et valvulaires¹¹³ effectuées chez des patients en FA avec également de très bons résultats (respectivement 98 et 96% de succès avec plus de 5 ans de suivi). Mais cette méthode reste complexe et lourde à entreprendre puisqu'elle nécessite de recourir à une sternotomie. Plus récemment, une variante simplifiée et surtout moins invasive¹¹⁰ a été proposée pour les FA paroxystiques : « mini-MAZE » (figure 10).

Des aménagements ont été proposés comme la réduction atriale basée sur le fait que la dilatation de l'OG était un facteur de récurrence post procédurale.



Figure 9

Schématisme de la procédure de MAZE III (d'après McKellar SH. 2003)

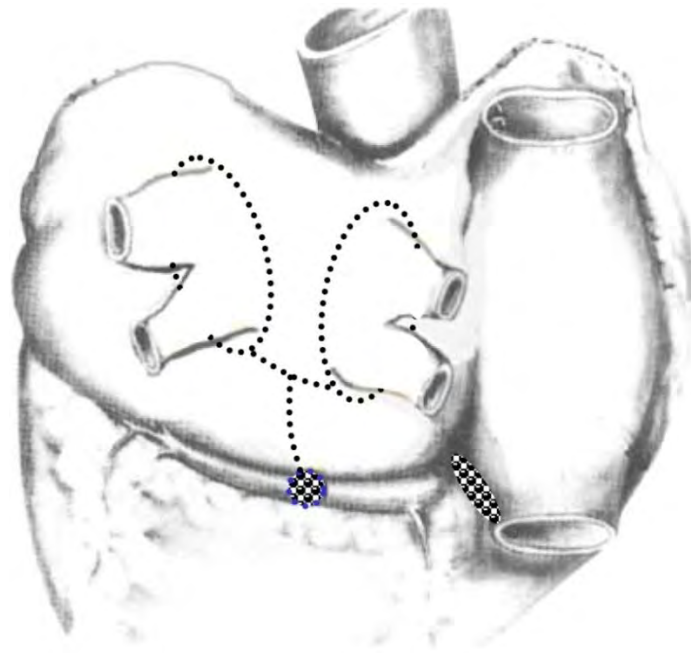


Figure 10
Schématisation de la procédure de MINI-MAZE¹¹¹

En 1985 Guiraudon et son équipe, autres précurseurs, élaborent une alternative chirurgicale appelée opération du « Corridor »¹¹⁴ et qui se limite à la compartimentation de l'oreillette droite (OD) (figure 11). Il ne s'agit plus de réduire la masse critique des oreillettes mais plutôt de « guider » l'activité électrique du nœud sinusal vers le ventricule. Cette technique moins lourde excluait la quasi totalité des oreillettes, impliquant la perte hémodynamique de la systole atriale. Le taux de restauration de rythme sinusal était initialement de près de 85 % des cas et se maintenait à 69 % à 5 ans sans AA¹¹⁵. Malheureusement, l'OG continuait toujours à fibriller, ce qui continuait à exposer le patient aux risques thromboemboliques.

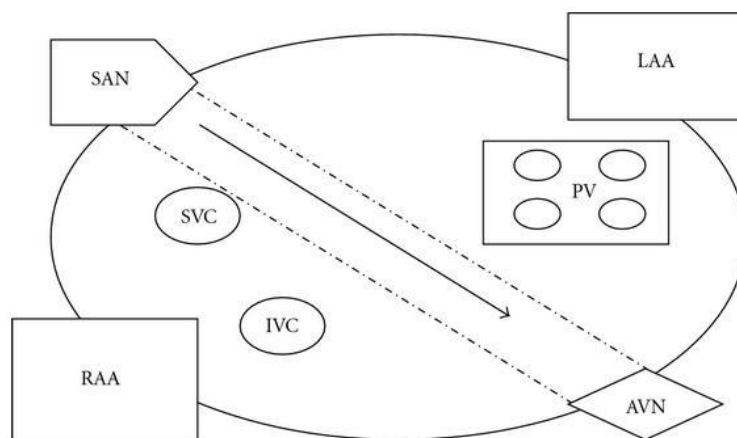


Figure 11
Schématisation de la méthode du corridor par Guiraudon¹¹⁶

- Cryolésions et radiofréquence

La première utilisation de la cryochirurgie date de 1994 où une équipe de chirurgiens a proposé une triple compartimentation de l'oreillette gauche grâce à cette méthode chez 22 patients opérés de la valve mitrale. Cette procédure a permis un maintien du rythme sinusal à 6 mois dans 64% des cas.

Mais la découverte du rôle prépondérant des veines pulmonaires dans l'arythmogénèse de la FA a obligé les chirurgiens cardio-thoraciques à revoir leurs méthodes, en se focalisant sur la déconnexion des VP. Plusieurs équipes¹¹⁷⁻¹²⁰ ont réussi à obtenir de bons résultats par cryoablation ou radiofréquence, que ce soit par voie endocardique ou épiscopardique. Dans un objectif d'alléger la procédure, Kottkamp¹²¹ et son équipe ont utilisé la radiofréquence pour isoler les VP entre elles et par rapport à l'anneau mitral en utilisant une mini thoracotomie droite couplée à la vidéo chirurgie avec succès. De même le système Epicor Ultramaze qui délivre une énergie ultrasonique focalisée de haute densité permet une déconnexion des VP par voie épiscopardique. Les résultats obtenus toujours en complément d'un autre geste chirurgical sont satisfaisants¹²². Néanmoins, toutes ces méthodes restaient très invasives et lourdes puisqu'elles nécessitaient une circulation extra corporelle. De plus, la cardioplogie ne permettait pas de contrôler électrophysiologiquement en direct l'efficacité des lésions créées.

La première série de patients traités par voie endocavitaire exclusivement à cœur battant a été publiée par l'équipe de Maessen en 2001¹²³. Les lésions endocardiques ont été créées en utilisant des micro-ondes. Au total, 24 patients furent traités, 21 étaient en FA chronique et seulement 3 en FA paroxystique. Au bout de neuf mois, 20 patients étaient en rythme sinusal. L'équipe Lyonnaise du Pr Robin a également obtenu de bons résultats à 6 mois en utilisant le système Epicor à cœur battant, avant le branchement de la CEC¹²⁴. Le taux de succès obtenu était de 80%. Ces résultats ont mis en évidence une nouvelle alternative pour un traitement curatif de la FA chez des patients ne relevant pas d'une chirurgie cardiaque. Depuis, cette voie s'est développée avec différentes sources d'énergie comme la radiofréquence ou la cryoablation.

4.2 L'ablation par voie endocavitaire

- L'avènement de la radiofréquence

Comme nous l'avons vu plus tôt, la première source d'énergie utilisée par les rythmologues interventionnels était la fulguration endocavitaire. Elle consiste à délivrer à l'aide d'une sonde endocavitaire un choc électrique, au contact de la zone myocardique que l'on veut détruire. La sonde est reliée à un défibrillateur externe. Du fait de son caractère très douloureux, la fulguration se fait sous anesthésie générale brève. Ses premières utilisations datent du début des années 1980 pour l'ablation du NAV et de la fin des années 80 pour les ablations de flutter commun¹²⁵. Du fait de ses limites (douleur, imprécision), la fulguration endocavitaire fut rapidement supplantée par la radiofréquence (RF). Cette technique consiste en la cautérisation des tissus à traiter grâce à la chaleur produite par l'effet résistif d'un courant électrique passant entre l'électrode distale du cathéter d'ablation et une plaque dorsale. Elle présente l'avantage que les lésions créées sont plus précises et n'entraînent plus de risques de perforation pariétale comme avec la fulguration. Elles sont surtout moins douloureuses, ne rendant donc pas nécessaire l'anesthésie. Le deuxième intérêt de ces nouvelles techniques cœur battant était de pouvoir suivre l'efficacité électrophysiologique des lésions créées. Les premières procédures d'ablation par radiofréquence, réalisées avec des cathéters de 4mm non irrigués, cherchaient à reproduire le Maze chirurgical par la création de lésions linéaires dans l'endocarde atrial¹²⁶. Les modestes taux de succès (40% à 50%) associés à un risque relativement élevé de complications ont toutefois freiné l'enthousiasme pour cette technique. Cependant, la découverte que des potentiels issus des VP provoquaient la FA et la démonstration que l'élimination de ces foyers pouvait terminer l'arythmie provoqua un regain d'intérêt majeur pour ce type de procédure.

- Les lésions linéaires

A l'instar des principales techniques chirurgicales, le principe des lésions linéaires auriculaires endocardiques repose sur la diminution de la masse critique nécessaire pour l'arythmogénèse (prévention des réentrées).

- *Les lignes dans l'OD*

Les premières lésions linéaires endocavitaires furent réalisées dans l'OD du fait d'une plus grande facilité et sécurité. Ainsi, en 1994, le cas d'un patient atteint de FA paroxystique incessante résistante aux AA fut publié. Trois lésions linéaires dans l'OD furent réalisées, ce qui permit de ne pas avoir de récurrence de FA pendant les 3 mois de suivi.

Malheureusement, les résultats de ces ablations de l'OD furent décevants. Les séries les plus optimistes rapportaient 56% de succès sans AA à 11 mois et 37% à 36 mois sous AA. Une série de Jais rapporte 37% de succès sous AA à 26 mois. C'est pourquoi l'équipe de Michel Haïssaguerre a réalisé, sur une série de 45 patients faisant de la FA paroxystique récidivante malgré le traitement AA, une extension des lésions linéaires de l'OD à l'OG en cas d'échec per procédural¹²⁷. Pour les lignes de l'OD, le succès était de 13% à 11 mois sans AA et s'élevait à 33% avec. Une des explications des nombreux échecs pouvait être la rareté des blocs complets sur les lignes d'ablation. Pour les patients chez qui des lignes dans l'OG avaient été réalisées, les auteurs ont constaté une plus grande stabilité du rythme sinusal avec moins de récurrences de FA. Ces données aboutirent à l'extension des lésions linéaires dans l'OG.

- *Les lignes dans l'OG*

Jais et al. associèrent en 1999 chez 44 patients (40 FA paroxystiques et 4 FA permanentes) deux lignes d'ablation à droite et trois ou quatre lignes à gauche¹²⁸. Dans l'OD une ligne septale et une ligne cavo-tricuspidale étaient réalisées. A gauche, ils réalisèrent deux lignes joignant chaque veine supérieure à l'anneau mitral postérieur, une joignant les deux veines supérieures et enfin une quatrième joignant la VP supérieure droite au foramen ovale. Le passage dans l'OG fut réalisé par ponction trans septale. Après 11 mois de suivi, 57% des patients s'étaient maintenus en rythme sinusal. Ces premiers résultats encourageants furent obtenus au prix d'une iatrogénie non négligeable (5 hémopéricardes, une thrombose de veines pulmonaires). Mais le suivi des patients de cette étude a permis de constater de nombreuses rechutes sous la forme de flutters atypiques nécessitant une deuxième procédure d'ablation. Pour expliquer l'apparition retardée de ces flutters non inductibles en fin de procédure on avança l'hypothèse d'un remodelage des lésions aboutissant à une brèche ou « gap » dans la ligne. La zone frontière entre la ligne d'ablation et les structures anatomiques isolantes comme l'anneau mitral constituait également une zone de vulnérabilité. Ces flutters gauche nécessitaient à l'époque une longue et fastidieuse cartographie pour leurs ablations¹²⁹.

L'analyse de résultats de ces premières ablations linéaires gauches montra que le risque de flutter gauche était proportionnel au nombre et à la longueur des lignes. Plusieurs

schémas d'ablation furent proposés pour essayer de limiter ce risque. En 1999, Pappone proposa de réaliser trois lignes dans l'OD (inter cave, ICT et septale) mais une seule ligne dans l'OG, cette dernière encerclant les 4 veines pulmonaires. Sur une série de 27 patients atteint de FA paroxystique il réussit à obtenir une absence de récurrence chez 16 patients ainsi que 3 patients quasi asymptomatiques sans traitement AA¹³⁰. La ligne d'ablation gauche était faite par repérage anatomique au moyen du système de navigation 3D CARTO®. D'autres auteurs proposèrent d'autres schémas de lignes intra-auriculaires sur des petites séries de patients, avec des taux de succès variant entre 30 et 60% sans AA et entre 60 et 85% avec.

Malgré ces résultats encourageants, l'ablation par lésions linéaires présentait beaucoup de contraintes qui limitaient sa réalisation à grande échelle. Les procédures étaient longues, allant jusqu'à une douzaine d'heures, ce qui impliquait une exposition prolongée aux rayonnements ionisants. Mais surtout, les complications iatrogènes étaient importantes : d'une part, celles liées au matériel comme les cathéters non irrigués qui favorisaient les accidents thrombo emboliques et les tamponnades et, d'autre part, celles liées à la procédure elle-même comme les BAV et les dysfonctions sinusales.

C'est dans ce contexte que la découverte du rôle majeur dans l'arythmogénèse des foyers situés dans les veines pulmonaires fit évoluer les stratégies d'ablation, pour focaliser les zones initiatrices.

- L'ablation focale

La cartographie du démarrage spontané de la FA chez l'homme est longtemps restée difficile du fait du caractère imprévisible et soutenu de l'arythmie. Chez des sujets souffrant de FA paroxystique quotidienne, les procédures d'ablations linéaires gauches avaient permis de raccourcir la durée et la fréquence des épisodes. Mais c'est également ces procédures qui ont permis de participer à la mise en évidence de foyers d'extra systoles atriales (ESA). Au cours d'études électrophysiologiques, des salves d'ESA avec phénomène P sur T précédaient le démarrage de la FA (figure 12). Leur ablation par ablation focalisée de radiofréquence fut décrite dès 1994 par Haïssaguerre et al⁵³ et permit la guérison des patients. D'autres patients victimes de FA « focale » purent être guéris par l'ablation de ce foyer qui était souvent localisé dans une veine pulmonaire⁵⁴.

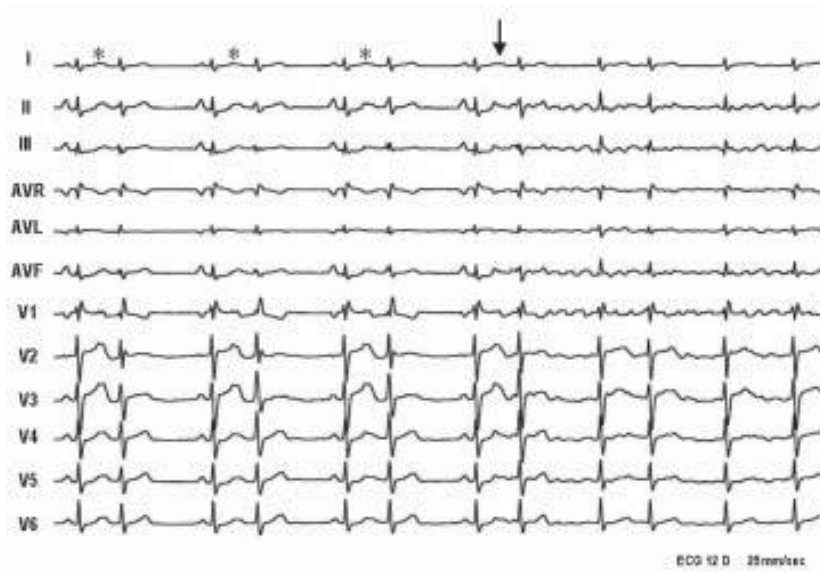


Figure 12

Extrasystoles auriculaires précoces (P sur T) bigémínées (*) déformant l'onde T du complexe QRS qui précède et initiant un accès de fibrillation auriculaire (↓).

En 1998, l'équipe de Michel Haïssaguerre mettait en évidence le rôle majeur des veines pulmonaires puisque c'est à cet endroit qu'étaient localisés 94% des foyers identifiés. L'ablation de ces foyers fut une évolution dans l'histoire du traitement curatif de la FA. Les foyers étaient ablatés par des tirs localisés. D'autres équipes expérimentèrent la technique, mais l'approche punctiforme d'un foyer situé à l'intérieur d'une veine posa rapidement deux problèmes menant à son abandon progressif.

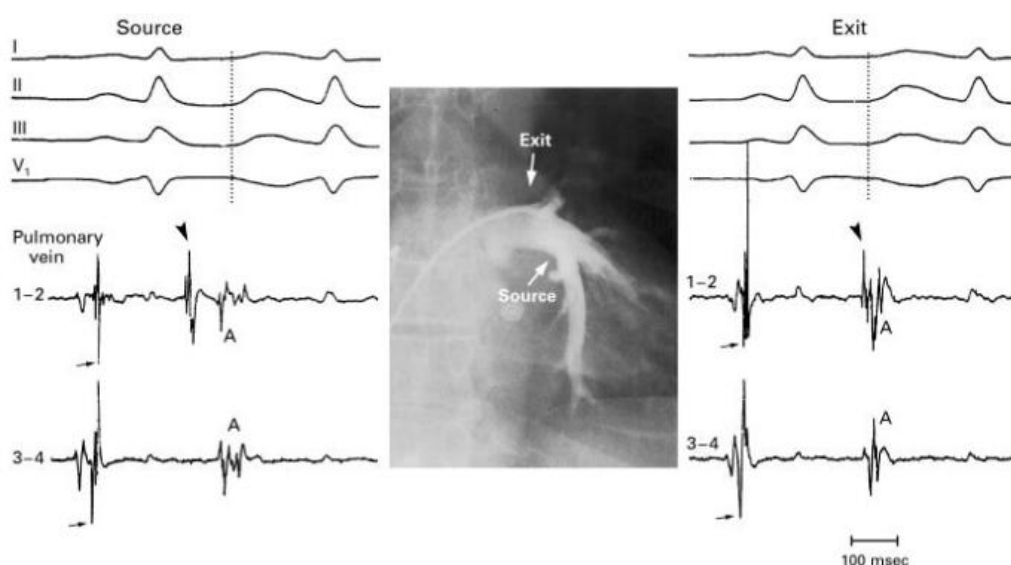


Figure 13

Angiographie de la VPIG révélant la source et la sortie d'une activité ectopique

Tout d'abord, la cartographie était longue et fastidieuse, dépendant de l'activité du foyer lors de la procédure et plusieurs foyers pouvaient coexister au sein de la même veine. Ensuite, la technique qui consistait à appliquer le courant de radiofréquence au contact du site d'activation électrique ectopique détecté risquait d'« éteindre » un foyer voisin et donc d'exposer le patient à une récurrence localisée dans la même veine. Par ailleurs, en cas de foyer localisé loin à l'intérieur de la veine (jusqu'à 3 cm), les lésions de RF risquaient de se compliquer de sténose du fait du plus petit calibre de la veine à cet endroit (figure 14).

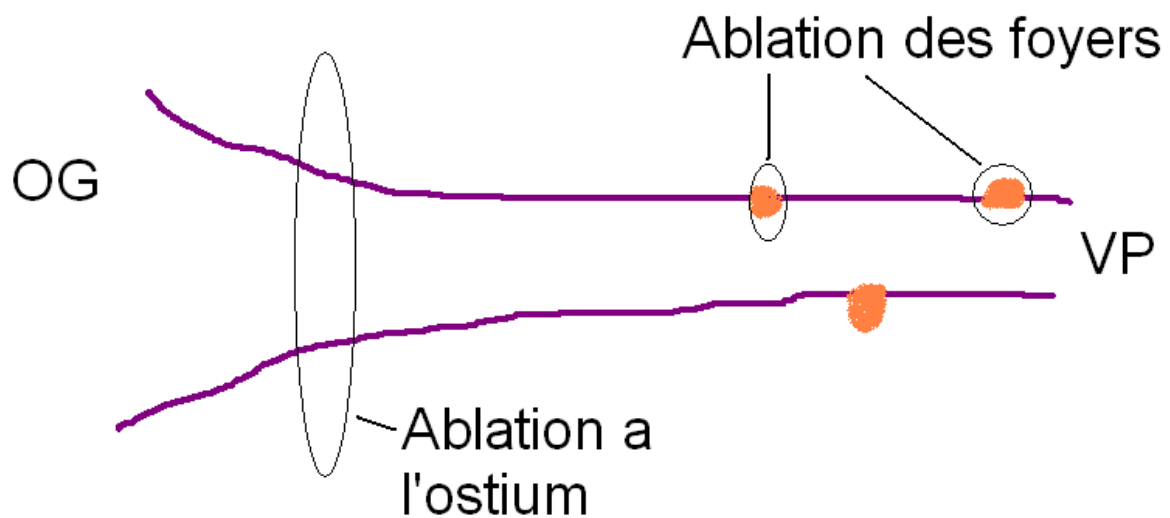


Figure 14
Schématisation des deux stratégies.
Risque de sténose moindre en ablatant à l'ostium.

Ces constatations ont conduit à une nouvelle stratégie d'isolation ou de déconnexion des veines pulmonaires du reste de l'oreillette à proximité de l'ostium permettant de traiter en même temps tous les foyers d'une même veine.

- L'isolation des veines pulmonaires

Le croisement de l'étude histologique et électrophysiologique des veines pulmonaire a permis de mettre en évidence des ponts de conduction électrique entre les veines et le tissu atrial. Ces connexions atrio-veineuses ne sont pas présentes sur toute la circonférence de l'ostium, ce qui rend possible une déconnexion électrique complète de la veine en seulement quelques applications de courant de radiofréquence (un seul dans 20% des veines et 2 dans 47%)¹³¹. (Andronache et al, abstract sur 100 patients présenté à Cardioslim 2012)

L'enregistrement des foyers ectopiques des veines pulmonaires au cours d'une étude électrophysiologique a été facilité grâce à un cathéter circulaire de dix pôles développé par M. Haïssaguerre avec l'aide du laboratoire Biosense (*Lasso*®, biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Ce cathéter orientable de 15 à 20 mm de diamètre est disposé dans le premier centimètre de la VP (figure 15) et permet l'enregistrement de deux types de potentiels : le premier correspondant à l'enregistrement d'une activité électrique éloignée d'origine auriculaire (A) appelée « *farfield* » ; le deuxième potentiel très fin ou « *spike potential* » reflétant la dépolarisation locale des fibres musculaires de la veine pulmonaire (potentiel veineux pulmonaire ou PVP). Lors du rythme sinusal normal, le *Lasso* positionné dans la VP affiche la séquence suivante : potentiel auriculaire-potentiel veineux (A-PVP).

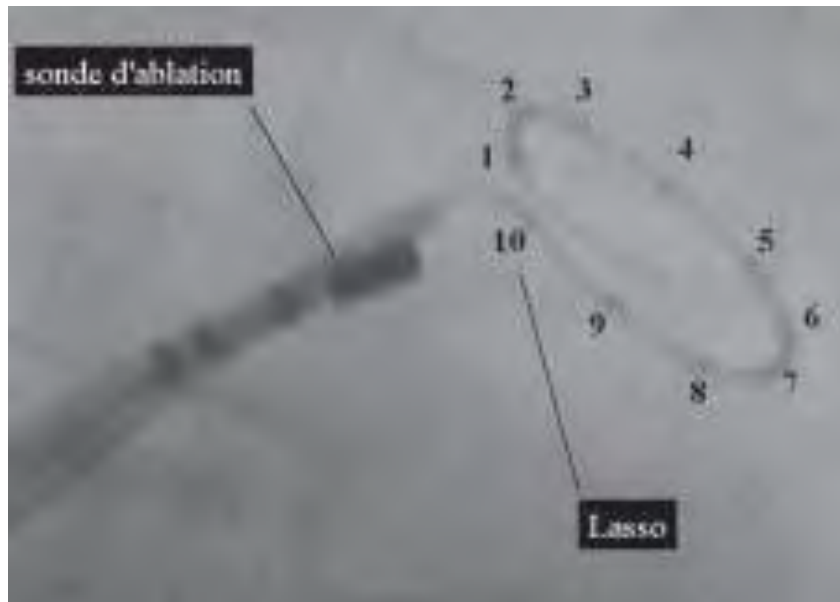


Figure 15

Positionnement radiologique du Lasso et du cathéter d'ablation dans la veine pulmonaire

L'activation de la VP se fait en cascade depuis le site le plus proche du point de pénétration de la bandelette musculaire vers le site le plus distal. Lors d'ectopies spontanées de la veine, l'enregistrement du *Lasso* révèle une inversion de séquence : potentiels veineux pulmonaires suivis du potentiel auriculaire (PVP-A). Le potentiel veineux le plus précocement enregistré (correspondant au A-PVP le plus court) indique la situation précise du pont musculaire et détermine le site idéal d'ablation qui conduira à l'interruption de la connexion électrique entre l'OG et la VP.

Avec cette technique d'ablation, Haïssaguerre et al ont traité 90 patients¹³². Le cathéter lasso était positionné après angiographie sélective des VP. Puis, après identification du dipôle

en regard du potentiel veineux le plus précoce, l'ablation était réalisée en délivrant le courant de RF en regard du dipôle identifié (figure 16). Le succès consistait en une disparition des PVP ou en leur dissociation de l'activité électrique de l'OG. Sur les 80 patients qui n'avaient plus d'ESA en fin de procédure, 40 ont eu des récives. Il est important de noter que dans cette série de patients, les quatre VP n'avaient pas été systématiquement déconnectées. Les récives pouvaient donc être imputées à une reconnexion d'une veine ablatée ou à l'émergence d'un nouveau foyer dans une veine non isolée. Après reprise éventuelle et avec 8 mois de recul, le succès était de 71% sans AA et de 84% avec. Les auteurs obtinrent 90% de succès pour les patients dont les potentiels de VP étaient tous déconnectés contre 55% chez les autres.

Ce taux de succès fut obtenu au prix d'un hémopéricarde, deux accidents ischémiques transitoires péri-procéduraux et six sténoses supérieures à 50% de veines pulmonaires. Ce dernier risque a été considérablement réduit au cours de l'étude, puisqu'aucun cas n'a été retrouvé après limitation de la puissance de tir à 30 Watt, ce qui a concerné les 55 derniers patients.



Figure 16

Stimulation cardiaque par le sinus coronaire. Déconnexion d'une veine pulmonaire pendant un tir de RF avec disparition des PVP après le 3^{ème} battement

- Isolation anatomique des veines pulmonaires

Le traitement de la FA par ablation des veines pulmonaires a été rapidement unanimement reconnu et accepté. Nombreux sont les centres qui aujourd'hui ont suivi l'expérience bordelaise. Il est toutefois important de souligner qu'à côté de la déconnexion « électrophysiologique » des VP (utilisation du Lasso), une voie alternative dite « électro-anatomique » a été ouverte en Italie par Pappone et al.^{133, 134}. Cette technique fait appel à un système de reconstruction en 3-D de l'OG (utilisation du system CARTO, Biosense-Webster). Elle correspond à des lésions circonférentielles « point par point » autour de l'ostium des VP à une distance de 5 à 10 mm (figure 17) grâce à un code couleur (1 tissu traité par RF = 1 point de couleur). L'ablation ne se focalise plus sur une déconnexion segmentaire des VP mais est une ablation *circonférentielle* de la veine ciblée. Les auteurs ne recherchaient donc pas un bloc électrique bidirectionnel complet mais un succès « anatomique ». Le taux de réussite à 9 mois était de 62% sans AA et de 85% avec, sans différence entre les FA paroxystiques (n=14) et permanentes (n=12).

En dépit de la durée nécessaire à la réalisation des cartographies de l'OG, cette approche comportait plusieurs intérêts :

- Diminution du temps de fluoroscopie ;
- Association de l'élimination des foyers et d'une modification du substrat ;
- Élimination d'éventuels foyers proximaux proches des ostia ;
- Disparition théorique du risque de sténose des VP ;
- Dénervation locale (SNA).

Ce dernier point a fait l'objet d'une publication en 2004¹³⁵, dans laquelle la même équipe proposait d'associer une dénervation complète de la région des ostia de façon systématique, obtenant un moindre taux de récives à 1 an. L'explication avancée était la diminution du tonus vagal.

Même si les résultats semblent concordants, l'absence d'études randomisées rend la comparaison directe de ces deux techniques (isolation électrophysiologique et isolation anatomique) difficile. Certains auteurs proposent une approche mixte, sans pour autant démontrer d'efficacité supérieure^{136, 137}.

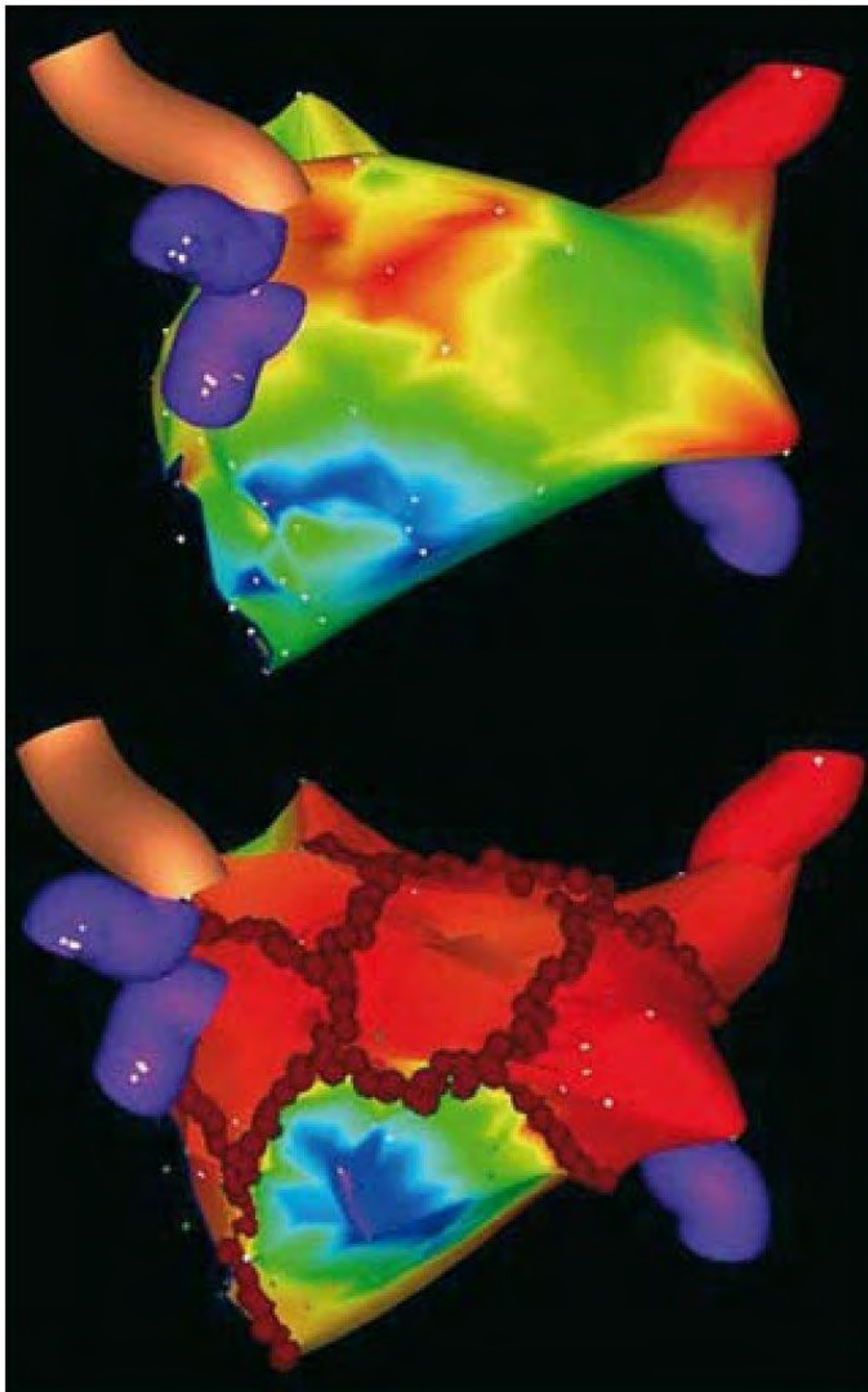


Figure 17

Reconstruction 3D de l'OG avant et après ablation circonférentielles extra ostiale, inter-ostiales et mitro-pulmonaire (système CARTO)¹³⁸

5 LES DONNEES ACTUELLES SUR L'ABLATION DE FA

5.1 Données bibliographiques

Dans les années suivant la description princeps des deux méthodes évoquées précédemment, plusieurs équipes ont publié leurs résultats associant le plus souvent l'isolation des VP à des lésions linéaires complémentaires. Les séries les plus importantes sont consignées dans le tableau 1. La comparaison randomisée entre les deux techniques d'isolation électrophysiologique et celle d'isolation anatomique a fait l'objet de plusieurs essais dont les résultats discordants sont consignés dans le tableau 2. Depuis ces études, la plupart des centres ont adopté la méthode circonférentielles qui permet quasiment de supprimer le risque de sténose de VP. En revanche, la vérification électrique des lésions effectuées et les lignes complémentaires diffèrent entre les équipes. La figure 18 illustre les principales lésions utilisées.

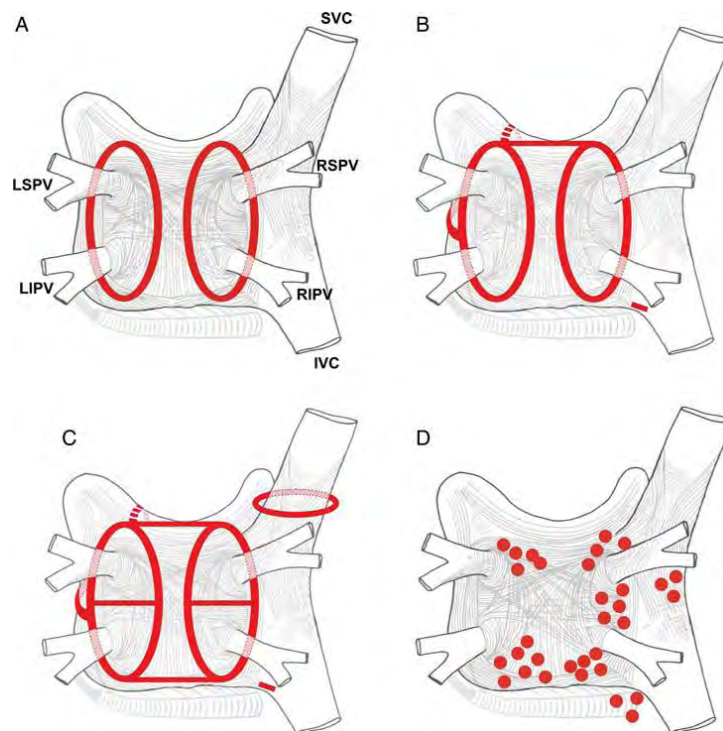


Figure 18

Représentation schématique des types de lésions effectuées lors d'une ablation de FA¹

- (A) Lésions d'ablations circonférentielles autour des VP gauches et droites
- (B) Sites les plus fréquents d'ablations linéaires
- (C) Similaire à (B) mais avec des lésions additionnelles entre les VP supérieures et inférieures, produisant une lésion en « 8 »
- (D) Certains des sites d'ablations lorsque des électrogrammes complexes fractionnés sont visés

Auteurs	Haïssaguerre et al ¹³²	Pappone et al ¹³⁹	Hocini et al ¹⁴⁰	Nademanee et al ⁶⁸	Fassini et al ¹⁴¹	Oral et al ¹⁴²	Haïssaguerre et al ¹⁴³	Oral et al ¹⁴⁴
Année	2000	2003	2005	2004	2005	2006	2005	2006
Effectif	90	589	90	121	187	153	60	100
Type FA	Paroxystique	Paroxystique 69% Persistante 31%	Parox 100%	Parox 47%	Parox 67%	Parox100%	Persistante 100%	Persistante 100%
Cardiopathie sous jacente (%)	19	37	25	nc	6	40	nc	nc
Technique d'isolation des VP	Segmentaire	circonférentielle	circonférentielle	Autre : Cible potentiels fragmentés	circonférentielle	circonférentielle	autre	autre
Isolation VP vérifiée	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Succès (sans AA/Avec AA)	71/84	79.6/nc	78/nc	76/91	nc/62	77/nc	95% avec AA	57/nc
Suivi (mois)	8±5	30	15±4	12	12	11±4	6	13±7
Complications graves (%)	6.67	nc	3.33	4.96	1.07	2	<5%	3

Tableau 1
Récapitulatif des principaux résultats de séries de patients traités par ablation de FA

Auteurs	Oral et al ¹⁴⁵	Karch et al ¹⁴⁶	Nilsson et al ¹⁴⁷	Arentz et al ¹⁴⁸
Année	2003	2005	2006	2007
Effectif segm Vs Circ	40/40	50/50	54/46	55/55
FA paroxystique (%)	100	89	51	61
Cardiopathie sous jacente (%)	5	57	27	30
Succès (sans AA) segm vs circ (%)	67/88	66/42	57/31	49/67
p	0.02	<0.01	0.02	<0.05
Suivi	6 mois	6 mois	12 mois	15±4 mois
Complications graves (%)	0	13	4	1.81

Tableau 2

Récapitulatif des principales études comparant l'isolation segmentaire et anatomique des VP

Ces publications ont permis de monter la faisabilité et l'efficacité des traitements curatifs de la FA. Mais pour vraiment mettre en évidence l'intérêt clinique de telles procédures, plusieurs auteurs ont réalisé des essais randomisés de procédures d'ablation contre des traitements anti-arythmiques. Les critères comparés sont principalement le maintien du rythme sinusal, la qualité de vie et les complications. Les études les plus marquantes sont résumées dans le tableau 3.

Auteurs	Wazni et al ¹⁴⁹	Stabile et al ¹⁵⁰	Jais et al ¹⁵¹	Calkins et al ¹⁵²	Pappone et al ¹⁵³
Année	2005	2006	2008	2009	2011
Type étude	Prospective randomisée	Prospective randomisée	Prospective randomisée	Méta analyse	Prospective randomisée
Effectif AA/RF	37/33	69/68	59/53	6589 /6936	99/99
Caractéristiques Patients	FA mensuelle depuis min 3 mois	FA mensuelle depuis min 6 mois	FA depuis au moins 6 mois	FA tous types	FA paroxystique, naïfs des traitements AA utilisés dans l'étude
Stratégie AA	Propafénone, sotalol ou flecainide et amiodarone en 2 nd e intention	Amiodarone et classe Ic en 2 nd e intention	Libre choix Cross over proposé si échec de 3 AA	Libre choix	amiodarone, sotalol, et flecainide (associations autorisées)
Ablation	Ostiale segmentaire	Circonférentielle anatomique+MIG+ICT+AA	Circonférentielle anatomique avec vérification électrique+ICT ±MIG ou toit OG	Libre choix	Circonférentielle anatomique + MIG + ICT + 6 semaines AA post RF
Succès AA vs RF (%)	37/87 (p<0.001)	9.7/44	7/75	51%/57% (RF=1) 51%/71% (RF>1)	22/86 (p<0.01)
Suivi (années)	1	1	1	1.2	4
Complications graves AA vs RF	?/0%	?/4.4%	?/3.6%	30% / 5%	20%/4%

Tableau 3

Principales études randomisées comparant l'efficacité de l'ablation de FA contre le traitement anti arythmique.

5.2 Le déroulement de la procédure

De plus en plus de centres se mettent à réaliser des ablations par radiofréquence de FA. Et au fur et à mesure que les connaissances progressent et que les techniques se développent, les protocoles d'ablation évoluent. De plus en plus, une stratégie individualisée de l'ablation par rapport à la charge arythmique est appliquée.

- La FA paroxystique :

Dans les cas de FA paroxystique, seul l'isolement des 4 VP est effectué (figure 18)

- FA persistantes ou permanentes :

Dans les cas de FA persistante ou permanente, après la déconnexion des 4 VPs, la majeure partie de l'ablation consiste en un traitement des zones fragmentées ou rotors au niveau de l'OG. Parfois cette défragmentation peut être étendue à l'oreillette droite. L'ablation de l'isthme cavo-tricuspidé est réservée uniquement aux patients chez qui un flutter typique soutenu a pu être documenté.

Cette approche permet de traiter les patients avec un minimum de lésions cicatricielles.

La procédure est réalisée dans la majorité des cas sous anesthésie locale^{154, 155} (perfusion de nalbuphine et midazolam). Trois introducteurs placés au niveau de la veine fémorale droite (6, 7 ou 8 French) permettent l'acheminement des différents cathéters au sein des oreillettes. Une pigtail est placée à travers un désilet 4 french au niveau de l'artère fémorale. En l'absence de foramen ovale perméable (FOP), une ponction du septum interauriculaire permet d'accéder à l'OG. Afin d'évaluer le calibre et la topographie de chaque veine, un scanner volumique cardiaque est réalisé la veille de la procédure (figure 19). De même, tous les patients bénéficient d'une ETO¹⁵⁶ préopératoire afin de s'assurer de l'absence de thrombus intra cardiaque et de rechercher la présence d'un FOP. Une fois les cathéters introduits dans l'OG, la cartographique électro anatomique (figure 20) de l'OG est réalisée (utilisation du system CARTO, Biosense-Webster ou du système NavX, St Jude medical). Elle permet en moins de 30 minutes de visualiser l'activité cardiaque en temps réel (les données électriques fonctionnelles qu'elle procure constituent la carte de travail du cardiologue électrophysiologiste) et de dessiner une anatomie grossière de la cavité explorée.

Cette cartographie électro-anatomique est réalisée de la manière suivante : le cathéter (émetteur/récepteur) de cartographie ou « mapping » électro-anatomique recueille un signal électrique qui va être transformé en information 3D par un champ électromagnétique (constitué de 3 aimants situés sous le patient – figure 21) grâce à un algorithme de triangulation (détermination de la localisation précise du signal dans l'espace électromagnétique). L'aspect 3D polyédrique est créé par l'algorithme « STAR » permettant une interpolation entre les différents points recueillis. Le codage couleur dépend des temps d'activation électrique locaux par rapport à un électrogramme de référence.

Une fois que cette cartographie est terminée, les images électro-scanographiques sont fusionnées. Cette fusion des données tridimensionnelles des deux modalités d'imagerie permet la navigation et l'ablation en temps réel dans un volume scanographique référencé. L'ablation peut donc commencer. Comme nous venons de voir, le protocole dépend du type d'arythmie. Pendant toute la durée de la procédure, le patient est anticoagulé par héparine¹⁵⁷,¹⁵⁸ avec un ACT (activated coagulation time) cible compris entre 300 et 400 secondes. L'ablation est réalisée au moyen d'un cathéter irrigué¹⁵⁹, en permanence perfusé par une solution saline. Comparé au cathéter dit « conventionnel », ce dernier permet de créer des lésions plus profondes et diminue le risque embolique¹⁶⁰. Grâce au système « Smart Touch® » (cathéter d'ablation couplé à un capteur de pression) une étude récente a montré que la force exercée par le cathéter lors des tirs devait être supérieur à 20g pour avoir un meilleur résultat¹⁶¹. La procédure se conclut par l'ablation de l'isthme cavo-tricuspidé droit et la recherche d'éventuels foyers ectopiques extra-pulmonaires (veine cave supérieure, sinus coronaire, oreillette droite,...). La durée moyenne de l'intervention est de trois heures. Dès la fin de la procédure et en l'absence de complication hémorragique grave, le patient est anticoagulé par HBPM et les AVK sont repris le soir même pour une durée de 3 mois minimum, soit le temps de la cicatrisation des lésions de radiofréquence auriculaires gauches. Une surveillance télémétrique de 48 heures minimum suit la procédure.

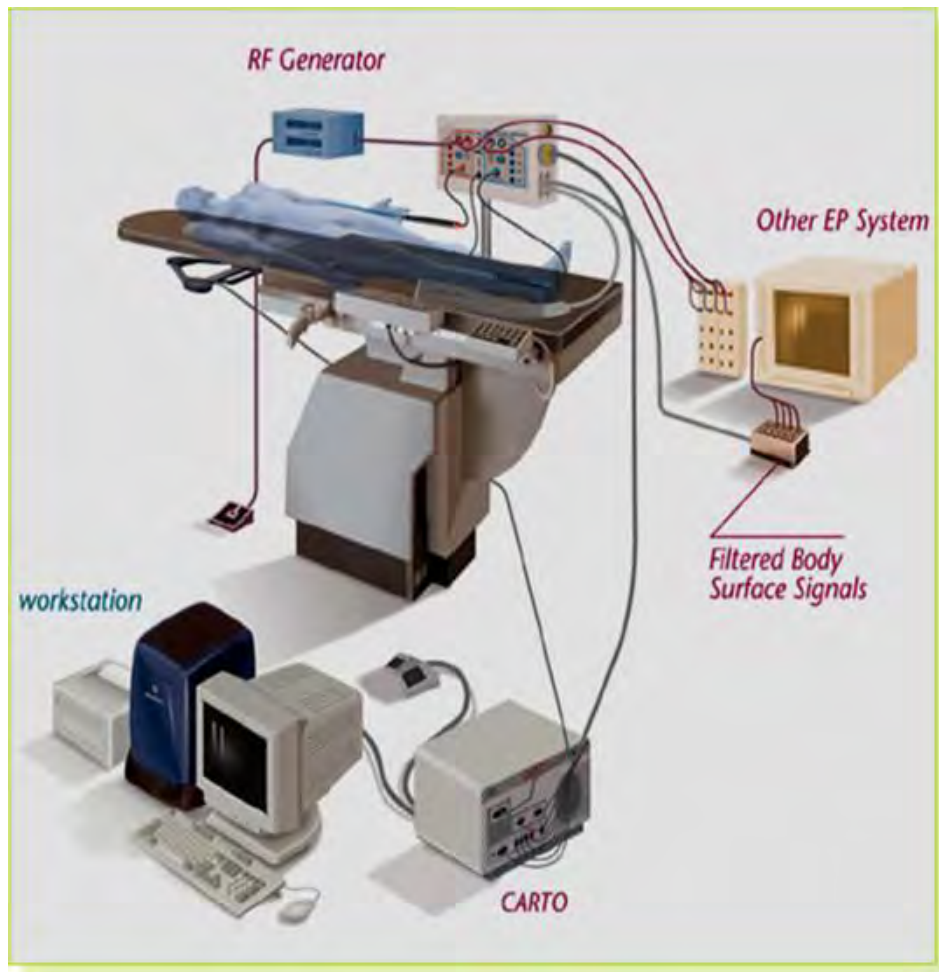


Figure 21

Le principe de la cartographie 3D de Biosense, installation du matériel

- L'anticoagulation pré-per et post-procédurale^{1, 162, 163}

Avant chaque procédure, les patients doivent bénéficier d'une anticoagulation efficace par AVK pendant au minimum les trois mois précédents. L'INR cible est le même que pour la FA, à savoir entre 2 et 3. Ce traitement est arrêté 48 heures avant la procédure. La veille, les patients sont mis sous HNF à dose curative (TCA cible entre deux et trois fois le témoin).

Comme nous l'avons vu, après la ponction trans-septale et pendant tout le reste de la procédure, le patient est anticoagulé^{157, 164} par héparine avec un ACT (activated coagulation time) cible compris entre 300 et 400 secondes. Il s'agit de protocoles similaires à ceux utilisés en chirurgie cardiaque lors des circulations extra corporelles (CEC). En fin de procédure, l'antagonisation partielle de l'héparine par protamine est souvent réalisée. Dans certains centres, l'ablation peut se dérouler sous AVK si l'INR est à la dose cible.

Enfin, en post-procédure, la grande majorité des patients ont un INR inférieur à 2, ce qui impose une couverture transitoire par HBPM ou héparine calcique (calciparine) jusqu'à l'équilibre du traitement par AVK. Les nouveaux anticoagulants oraux (inhibiteurs directs de la thrombine ou anti-facteur Xa) peuvent désormais être proposés en alternative au relais HBPM-AVK^{165, 166}. Les consensus d'experts recommandent le maintien d'une anticoagulation efficace au minimum deux mois après l'ablation. La poursuite du traitement passé ce délai dépend bien évidemment de la réussite de la procédure et du risque (score CHADS-VASc 2) du patient.

- Surveillance post-procédurale

Du point de vue rythmologique, une fois remontés dans le service, les patients bénéficient d'une surveillance télémétrique de 48 heures minimum.

Par ailleurs, ils bénéficient d'une surveillance échographique dès la remontée en secteur et le jour de la sortie, afin de ne pas méconnaître un épanchement péricardique.

Une surveillance clinique est bien entendu réalisée principalement pour les points de ponctions.

5.3 Les définitions consensuelles du succès de l'ablation

Le succès aigu est défini comme une isolation des veines pulmonaires avec au moins un bloc d'entrée et une observation du maintien de ce bloc pendant au moins 20 minutes. Quant au succès à un an, il est défini comme l'absence de récurrence de FA/flutter/tachycardie atriale entre 3 mois et 12 mois. La majorité des études ont été réalisées en utilisant cette définition comme critère de guérison.

5.4 Les indications d'ablation

Les récentes guidelines de 2012 ont élargi les indications de l'ablation dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Elles découlent d'un consensus qui entre dans le détail des indications de l'ablation, selon le type de FA, le recours antérieur aux antiarythmiques ou non, et la possibilité de l'ablation chirurgicale de la FA.

- Pour la FA paroxystique l'ablation fait l'objet d'une recommandation de grade I en cas d'échec d'un antiarythmique de classe I ou III. En première intention, la recommandation est de grade IIa.
- Pour la FA persistante, la recommandation est également de grade IIa, et de grade IIb pour la FA persistante prolongée.
- Enfin, « pour la première fois, la possibilité d'une ablation chirurgicale de la FA est évoquée dans un document de consensus », signalent les auteurs. L'ablation chirurgicale est plutôt recommandée en cas de chirurgie cardiaque concomitante (grade IIa). La recommandation concernant l'ablation chirurgicale isolée est de grade IIb.

5.5 Les questions persistantes

Alors que l'intérêt clinique de l'ablation de FA et ses bénéfices semblent désormais clairs, de nombreuses incertitudes persistent :

- La principale découle de la relative jeunesse de cette technique. Quels sont à long terme l'impact des lésions de radiofréquence sur la physiologie de l'oreillette ? Engendrent-elles un risque de développer une insuffisance cardiaque, un AVC ? Ont-elles un impact sur la morbi-mortalité des patients ?
- Les études précédemment citées ont été réalisées sur des populations bien définies, mais les bénéfices constatés s'appliquent-ils sur des populations non représentées comme les femmes âgées, les patients d'origine africaine, les patients insuffisants cardiaques ?
- Jusqu'à quel âge peut on proposer une ablation de FA ?
- L'évaluation du succès de la procédure reste lui aussi difficile. Un an sans récurrence, est-ce suffisant ? Peut-on parler de guérison de FA après cette date ? Une récente série avec 5 ans de suivi met en évidence 20% de rechutes tardives passé un an post ablation¹⁶⁷. Quels moyens mettre en œuvre pour rechercher les récurrences asymptomatiques ?
- Les données manquent encore pour évaluer les résultats à long terme pour les ablations de FA persistantes et permanentes.
- Comment manager le traitement anti-coagulant après une ablation ? Peut-on interrompre définitivement le traitement après un succès de RF ? Quels

impacts sur cette stratégie vont pouvoir avoir les nouveaux traitements anti-coagulants oraux (Anti IIa et anti Xa) ?

- Enfin peut-on cibler des patients chez qui l'ablation aura de plus grandes chances de réussite, ou au contraire peut on identifier des patients chez qui une telle procédure serait un échec ? Ce qui permettrait de ne pas gâcher de temps médical et de ne pas exposer le patient à une complication per-procédurale pour un bénéfice extrêmement faible.

D'autres études sont donc nécessaires pour tenter d'apporter des réponses à ces questions.

Partie 2

-

Etude, l'expérience Nancéenne

6 CONTEXTE ET OBJECTIFS

Grâce aux progrès en termes d'efficacité et de sécurité, l'ablation de fibrillation atriale est une technique désormais considérée comme une alternative crédible aux traitements anti-arythmiques. De ce fait, les dernières recommandations européennes de cardiologie sur la prise en charge de la FA ont élargi ses indications. L'ablation par radiofréquence peut même être proposée en première intention dans certains cas bien spécifiques. Néanmoins, comme toutes les prises en charge invasives, le risque de complications, dont certaines sont graves, existe. Cette technique est pratiquée dans notre centre depuis une dizaine d'année. Une équipe de trois rythmologues interventionnels expérimentés est assistée par des « fellows ». Avec l'évolution des techniques et l'élargissement des indications, de plus en plus de procédures sont réalisées chaque année. Il paraît donc nécessaire, dans un objectif de constante amélioration de la prise en charge des patients, de réaliser une introspection et une évaluation de nos pratiques.

Si les questions concernant les résultats à long terme des ablations semblent obtenir de plus en plus de réponses grâce aux études récentes, peu d'entre elles touchent une grande série de patients et mélangent tous les types de FA. Par ailleurs, l'un des intérêts de l'ablation est de pouvoir proposer un traitement curatif de la FA. Cette perspective ouvre la possibilité d'arrêter les traitements AA et éventuellement les anticoagulants qui sont source de contraintes et d'effets indésirables pour les patients. Cet arrêt des traitements n'est pas la seule prérogative du rythmologue interventionnel car dans la grande majorité des cas, une fois la procédure terminée, les patients sont réadressés à leur cardiologue référent ou à leur médecin généraliste traitant. Ces derniers sont plus réticents à stopper ces deux thérapeutiques. Une partie de l'intérêt médico-économique de la procédure dépend donc de cette relation cardiologue ablateur-cardiologue traitant.

Enfin, même si les résultats à long terme de ces procédures semblent désormais assez précis, il n'en reste pas moins que dans une population de patients atteints de la même arythmie, certains auront besoin de plusieurs procédures pour être guéris, quand d'autres n'en auront besoin que d'une sans qu'il soit possible de le prédire au départ. Certes, des données comme l'ancienneté de la FA ou la présence de cardiopathie sous jacente sont des facteurs de mauvais pronostic. Mais, à l'heure de l'ablation personnalisée, il pourrait être intéressant de

pouvoir fournir d'emblée une information plus précise au patient quant à la probabilité de succès et au nombre de procédures nécessaires pour y arriver.

Ce travail a donc pour objectif d'étudier le devenir d'une cohorte de 335 patients qui ont bénéficié d'une prise en charge ablativ de leur FA au CHU de Nancy, en termes de succès de maintien du rythme sinusal, de complications de la procédure et de poursuite des traitements pharmacologiques (anti-arythmiques et anti-coagulants oraux). De plus, nous recherchons une corrélation entre des bio-marqueurs usuels en cardiologie et le succès de la procédure pour tenter de définir des marqueurs prédictifs de succès de l'ablation.

7 MATERIEL ET METHODE

7.1 Population étudiée

La cohorte qui a servi de base à cette étude rétrospective est composée de 335 patients consécutifs qui ont bénéficié d'une primo-ablation ou d'une reprise de celle-ci entre mai 2009 et mai 2011.

Le principal critère d'inclusion était une FA paroxystique, persistante ou permanente datant de plus de 6 mois.

L'unique critère d'exclusion était un antécédent d'ablation de FA datant d'avant mai 2009. Les antécédents d'ablations de flutter commun ou de tachycardie par réentrée intranodale n'étaient pas des critères d'exclusion.

Principales caractéristiques de la population :

- Hommes : 79%, âge moyen : 55 ans
- Femmes : 21%, âge moyen : 57 ans
- BMI ♀ : 25.5 et BMI ♂ : 27
- HTA : 45%
- Cardiopathie sous-jacente : 27,5%
- CMI : 7% CMD : 6% CMV : 6% CMH : 8% CMHO : 0.5%
- FEVG moyenne : 56% ± 9.4%
- Diabète : 7%
- SAOS : 8% (sur 100 patients)

Les types de FA :

- 54% FA paroxystique : n=181 (♀: 27%, ♂: 73%)
- 30% FA persistante : n= 102 (♀: 17%, ♂: 83%)
- 16% FA Permanente : n= 51 (♀:10%, ♂: 90%)

(FA persistante depuis au moins un an avec échec d'au moins 1 CEE)

71% des patients avaient un antécédent d'échec de traitement par AMIODARONE et 16% avaient une contre indication à cette molécule.

7.2 Le déroulement de la procédure

- Conditionnement pré-ablation

Lors de l'inscription sur la liste d'attente pour bénéficier d'une RF-FA, il était demandé au cardiologue et au médecin traitant de débiter un traitement par AVK (si ce n'était pas le cas) au moins trois mois avant la date de la procédure. Il leur était demandé de le stopper 48 heures avant l'entrée à l'hôpital. Les patients étaient admis la veille de la procédure, date à laquelle une ETO était réalisée afin de s'assurer de l'absence de thrombus intra-auriculaire ainsi que de rechercher la présence d'un FOP. Après cette dernière, une anticoagulation par héparine intraveineuse était débutée avec un objectif de TCA compris entre deux et trois fois le témoin. Les traitements anti-arythmiques étaient maintenus jusqu'au matin de l'ablation.

- Déroulement des procédures

Après anesthésie locale à la lidocaine, trois cathéters multipolaires étaient introduits par la veine fémorale droite par le biais de trois désilets (un de 6F et deux de 8F). Le passage dans les cavités gauches était fait soit grâce à un FOP, soit par une ponction trans-septale à l'aide d'une gaine (figure 22).

- Le cathéter diagnostique quadripolaire était positionné au niveau du sinus coronaire, permettant d'enregistrer les électrogrammes et servant de stimulation de référence.
- Dans la grande majorité des cas, un cathéter déca-polaire circulaire de cartographie (Lasso™, Biosense webster, Diamond bar, California USA) était placé dans l'OG puis positionné tour à tour à l'ostium de chacune des veines pulmonaires.

- Enfin le cathéter d'ablation était placé, le plus souvent irrigué par une perfusion de solution saline isotonique (NaCl 0.9%) à débit variable (30 ml/min pour le cathéter Biosense, et de 12 à 25 ml/min pour le cathéter St Jude). Cette différence de débit d'irrigation peut avoir une importance pour les patients à FEVG basse.

De plus une pigtail était introduite via un désilet 4F au niveau de l'artère fémorale permettant une mesure invasive de la pression artérielle.

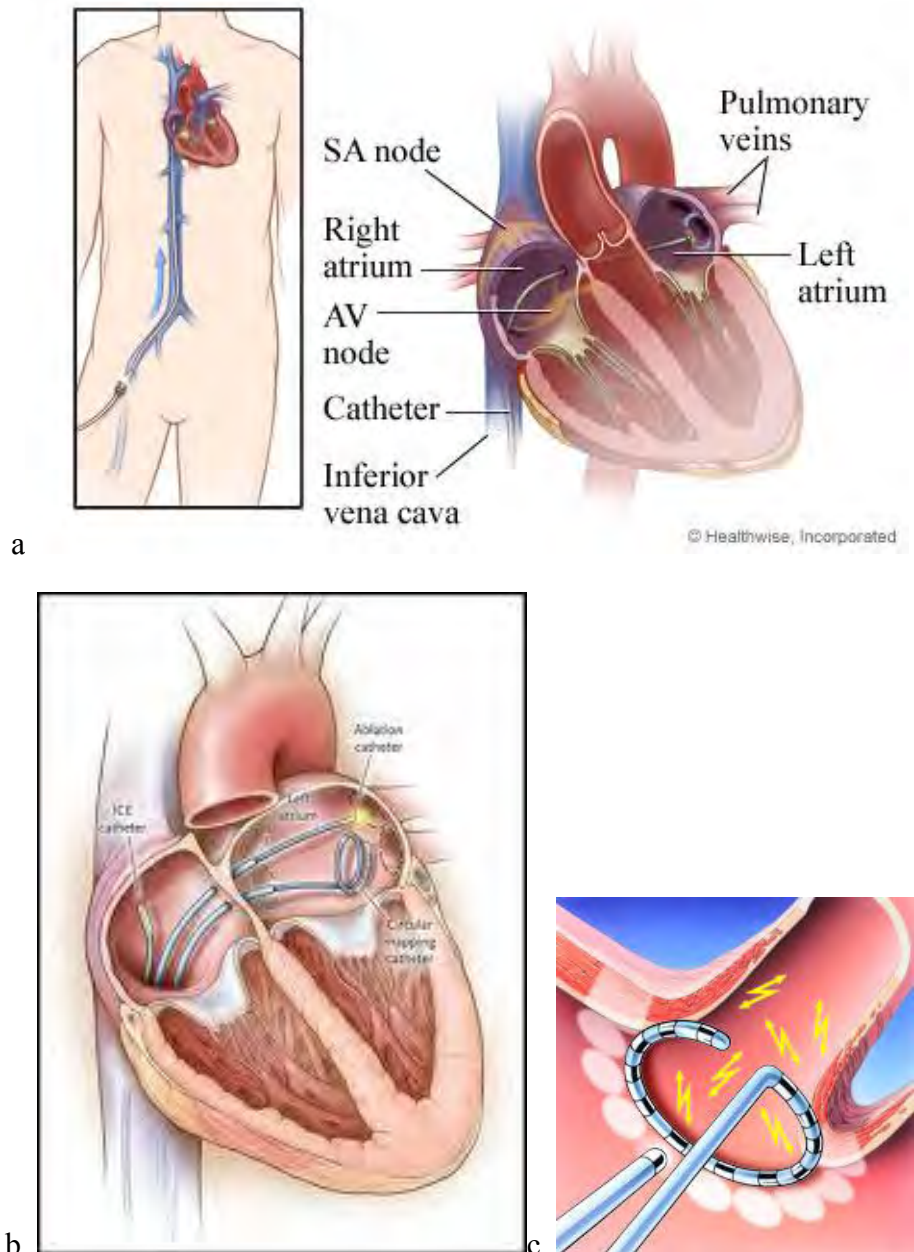


Figure 22

- a) Positionnement des cathéters intracardiaques par le biais de la veine fémorale
- b) Mise en place des trois cathéters dans le SC, et dans l'OG
- c) Cathéter déca polaire (Lasso™) et cathéter d'ablation au niveau d'un ostia pulmonaire

- Technique d'ablation

Dans un premier temps, une cartographie de l'oreillette gauche était réalisée. Les systèmes principaux de cartographie sont : CARTO™ (Biosense Webster), CARTO 3™ (Biosense Webster), NavX™ (St Jude Médical - Endocardial Solutions Inc., St. Paul, Minnesota).

Une fois ce travail achevé, l'ablation commençait systématiquement par une déconnexion des veines pulmonaires, par applications de RF à l'ostium. Une vérification de l'isolation était réalisée en fin de procédure.

En cas de persistance de l'arythmie (FA persistante ou permanente), une cartographie de l'activation de l'OG était réalisée à la recherche d'un substrat arythmogène extra-veineux. Les rotors ainsi localisés étaient alors ablatés, l'ablation de l'isthme mitral pouvait également être réalisée, ainsi que des tirs épicaudiques à travers le sinus coronaire. En cas d'absence d'organisation de l'arythmie malgré les étapes précédentes, la défragmentation pouvait être étendue à l'OD et associée à une déconnexion de la VCS.

L'ablation de l'isthme cavo-tricuspidé n'était réalisée qu'en cas de passage en flutter commun objectif.

Chaque tir durait en moyenne 60 secondes, la puissance était limitée à 30 watts (température cible de 35-40°C)

- Suites hospitalières

A leur remontée dans le service, les patients étaient mis sous surveillance télémétrique pendant 48 heures. Une échographie cardiaque transthoracique était réalisée en post procédure ainsi que le jour de la sortie afin de s'assurer de l'absence d'épanchement péricardique.

- Du point de vue thérapeutique :

Le traitement anti-coagulant par AVK était repris le soir même de la procédure en l'absence de complications hémorragiques. En l'attente de l'obtention d'un INR efficace, une couverture par calciparine (injection sous-cutanée) était réalisée. Au cours de l'étude, la

calciparine a été remplacée par de l'énoxaparine à la dose de 0.1 ml/10Kg en deux injections sous-cutanées par jour (en l'absence de toute contre-indication).

Le traitement anti-arythmique en post-ablation était maintenu dans 51% des cas de FA paroxystique, dans 99% des cas de FA persistante et dans 100% des cas de FA permanente. Pour les patients sortant de procédure en FA ou en TA, une cardioversion électrique ou un overdrive œsophagien étaient réalisés dans les 48 heures.

La durée moyenne de séjour toutes procédures confondues et en l'absence de complication était voisine de 4,5 jours.

7.3 Le suivi ultérieur

En dehors des patients suivis au CHU, les patients étaient systématiquement adressés à leur cardiologue référent pour un contrôle 6 semaines après la procédure. Le rythme ultérieur était choisi par le praticien lui-même. Dans le cadre du suivi, nous avons contacté tous les praticiens à 3 mois, 6 mois et 12 mois post-ablation. Quand cela était possible, les holters ECG nous étaient transmis. En cas de perte de vue par le cardiologue, le contact était pris avec le médecin traitant ou, à défaut, avec le patient lui-même. Grâce à cette organisation, nous avons obtenu un suivi moyen de 18 mois et plus de 95% de suivi à un an. Les bilans finaux ont été réalisés entre mai et juillet 2012 (soit un an après les dernières inclusions). Les informations collectées étaient les suivantes :

- récidives avant 3 mois,
- **récidives entre 3 et 12 mois,**
- récidives entre 12 et 18 mois,
- récidives entre 18 et 24 mois,
- arrêt des traitements AA et/ou AVK,
- survenue d'un AVC,
- décès d'origine cardiovasculaire.

En cas de récidive avec AA entre 3 et 6 mois, une reprise était proposée. Les délais moyens de ces deuxièmes procédures étaient d'environ 6,5 mois après la première RF. En cas de récidive sans AA, une reprise était proposée en complément de la reprise du traitement AA.

7.4 Le choix des bio-marqueurs

Un des buts de notre étude était d'identifier des bio-marqueurs qui pourraient aider à anticiper les chances de réussite d'une première procédure d'ablation par radiofréquence. Il était important de choisir des molécules faciles à doser et pouvant s'intégrer dans un bilan de cardiologie standard. Le choix s'est porté vers des molécules impliquées dans deux phénomènes centraux du pronostic de la FA : d'une part, la présence d'un remodelage atrial à travers le « brain natriuretic peptide » ou peptide natriurétique de type « B » (BNP) et d'autre part l'inflammation et la fibrose atriale à travers la Protéine C réactive (PCR).

Le pro-BNP, précurseur du BNP, est composé de 123 acides aminés. Il est sécrété par les cellules musculaires cardiaques (figure 22), essentiellement par celles des oreillettes dans les situations normales¹⁶⁸. La synthèse en est augmentée en cas de distension de ce tissu, comme on le voit typiquement dans une insuffisance cardiaque. Il est sécrété principalement par les ventricules, mais aussi par les oreillettes, ainsi que par d'autres organes. Dans le sang, le pro-BNP perd rapidement 26 acides aminés puis est clivé en BNP, formé de 32 acides aminés, et en NT-proBNP, inactif, formé de 76 acides aminés. Le BNP se fixe sur le récepteur du facteur natriurétique auriculaire, qu'il active. Son rôle est de maintenir l'homéostasie du volume sanguin et des électrolytes. Le BNP est ensuite détruit par une enzyme : l'endopeptidase neutre. Il agit et est éliminé par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. De ce fait, il est beaucoup moins influencé par l'état de la fonction rénale que ne l'est le NT-proBNP. Sa courte demi-vie in vivo (20 minutes) le rend très réactif aux variations hémodynamiques, contrairement au NT-proBNP qui a une demi-vie plus longue (1 à 2 heures)¹⁶⁹. Le terme B (pour brain) est, en fait, un rappel que l'ARN messager de cette protéine a été identifié pour la première fois dans le cerveau. Il a été découvert par une équipe japonaise en 1988 dans le cerveau du porc¹⁷⁰, quatre ans après l'identification du facteur natriurétique auriculaire (FAN).

Le BNP a un effet diurétique et vaso-dilatateur. Il diminue l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il a également un effet inhibiteur sur le système sympathique¹⁷¹. Son taux est augmenté de manière importante et spécifique en cas d'insuffisance cardiaque systolique aiguë. Cette augmentation est moins constante en cas d'insuffisance cardiaque chronique¹⁷² ou si elle est de type diastolique. Elle est corrélée à la pression de remplissage du ventricule gauche. Le dosage du BNP constitue donc un marqueur précieux et spécifique de

l'insuffisance cardiaque aiguë¹⁷³⁻¹⁷⁵, mais aussi un outil pronostic du suivi des patients traités^{176, 177}. Une étude française, réalisée chez des patients dyspnéiques aux urgences a montré que la trousse AxSYM BNP a une valeur prédictive négative de 100% au seuil de 100 pg/ml et une valeur prédictive positive de 92% à 250 pg/ml¹⁷⁸. Dernièrement, les recommandations de l'ESC sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque publiées lors du congrès de Munich en août 2012 ont fixé un taux de 100 ng/ml en-dessous duquel le diagnostic est infirmé avec certitude, et une zone grise comprise entre 100 et 300 ng/ml pour laquelle le diagnostic est incertain.¹⁷⁹

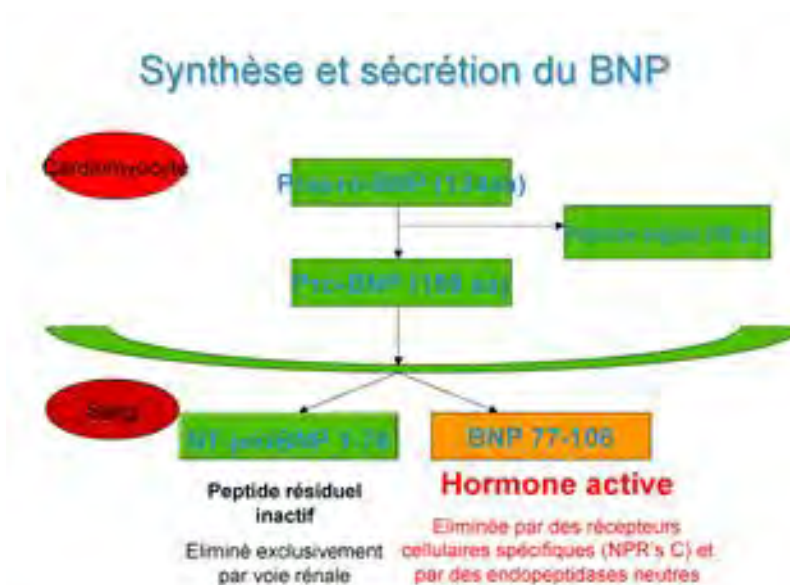


Figure 22
Schéma de synthèse du BNP

Au fur et à mesure de l'expansion de l'utilisation du dosage du BNP en pratique clinique, des auteurs se sont intéressés à son utilité dans d'autres cas de pathologies cardiaques comme la fibrillation atriale. L'équipe de Silvet¹⁸⁰ a montré dès 2003 dans une population de 131 patients que le taux de BNP était augmenté ($p < 0.01$) chez les patients en FA permanente (131 pg/ml) par rapport à une population de témoins appariés (49 pg/ml). Dans une autre étude, Kaji a fait les mêmes constatations avec des patients atteints de FA paroxystique¹⁸¹. Ces résultats ont été confirmés par Morello¹⁸² qui, en 2007 a montré que le taux de NT-proBNP était augmenté chez les patients en FA même en l'absence d'insuffisance cardiaque. Inoue et son équipe¹⁸³ ont permis de comprendre que cette élévation était le fait d'une synthèse atriale du BNP, et non ventriculaire comme c'est principalement le cas pour l'insuffisance cardiaque. D'autres travaux ont mis en évidence une baisse du taux

plasmatique du BNP de patients en FA persistante après restauration du rythme sinusal par cardioversion électrique^{184, 185}. Plus récemment, des auteurs ont constaté l'impact sur le taux de BNP de procédures interventionnelles visant à restaurer le rythme sinusal : Nakamura a constaté une baisse du BNP après des opérations de Maze¹⁸⁶ et Gould a fait les mêmes constatations après ablation par radiofréquence¹⁸⁷. L'oreillette réagit donc différemment à la FA par rapport au rythme sinusal. Ces résultats témoignent bien de l'interaction dynamique entre la fibrillation atriale et le taux de BNP. Le but de notre étude était d'évaluer l'intérêt du dosage du BNP en pré-ablation pour tenter de prédire les chances de succès de la procédure, ce qui n'avait pas été fait au moment du début de l'étude.

L'autre biomarqueur étudié dans ce travail est la PCR ou **protéine C réactive** (en anglais *C-reactive protein*, **CRP**). Il s'agit d'une protéine de phase aiguë exclusivement synthétisée par le foie. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et sert de marqueur biologique à celles-ci. Elle a été isolée par Tillet¹⁸⁸ et Frances en 1930, dans le sérum de patients présentant une inflammation aiguë. Cette protéine réagissait au polysaccharide C du pneumocoque. Il s'agit d'une protéine constituée de cinq sous-unités comportant chacune 206 acides aminés. Elle joue un rôle dans le système immunitaire, pouvant se fixer sur les immunoglobulines G et pouvant activer le complément. La CRP est un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire augmentant proportionnellement à son intensité. Elle est utilisée depuis 1977 en pratique clinique dans le dépistage et le suivi des infections et maladies inflammatoires. Sa concentration sanguine physiologique est inférieure à 6 mg/l. Mais la PCR est aussi augmentée (à faible taux) dans d'autres pathologies comme l'obésité ou le diabète de type 2¹⁸⁹. Son implication dans le développement des maladies cardio-vasculaires est également étudiée : l'élévation de la CRP est un facteur de risque d'athérosclérose et de pathologies cardio-vasculaires^{190, 191, 192}. Un taux élevé de PCR est un élément de mauvais pronostic dans la progression de l'insuffisance cardiaque^{193, 194}. Dans une série de 546 patients insuffisants cardiaques traités au CHU de Lille avec une FEVG inférieure à 45%, un taux de CRP > 3 mg/L ressortait comme un facteur prédictif de la mortalité cardiovasculaire indépendant du BNP et de la VO₂ max¹⁹⁵. D'autres auteurs se sont intéressés à son rôle pathogène dans la fibrillation atriale : ainsi, en 2001 Dernellis¹⁹⁶ a montré un taux plus élevé de PCR chez les patients présentant une FA paroxystique que chez des patients témoins appariés. De plus ce taux est étroitement corrélé au taux de succès de cardioversion. D'autres études ont montré que les taux de PCR étaient plus élevés chez des patients en FA persistante que chez ceux en FA paroxystique¹⁹⁷. La

méta-analyse de Liu en 2007 confirme ces résultats en montrant que l'élévation du taux de PCR est associée à un plus grand risque de récurrence de FA. Enfin, plusieurs auteurs ont montré que le taux de PCR pouvait être un marqueur prédictif de succès d'une cardioversion de FA persistante¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Une des explications pourrait être l'implication de l'inflammation dans les processus de fibrose et de nécrose cardiomyocitaire qui engendrent des substrats arythmogènes²⁰¹. Là encore, notre objectif était d'étudier l'intérêt du dosage de la PCR comme marqueur prédictif de succès d'une procédure d'ablation par radiofréquence de FA.

Au cours de ce travail nous avons pu bénéficier de dosages préliminaires de l'adénosine plasmatique réalisés dans le cadre d'un PHRC (étude FACS) visant à étudier son rôle sur la fibrose auriculaire et la fibrillation atriale. Ce dosage a été réalisé chez 66 patients de notre cohorte, tous hospitalisés pour ablation de FA paroxystique. L'adénosine est un nucléoside purique endogène modulant de nombreux processus physiologiques. Sa demi-vie est courte, ce qui impose certaines précautions lors du prélèvement. La signalisation cellulaire par l'adénosine se produit par le biais de quatre sous-types de récepteurs de l'adénosine connus (A1, A2A, A2B et A3). Les concentrations de l'adénosine extracellulaire des cellules normales sont d'environ 300 nM ; toutefois, en réponse à des lésions cellulaires (par ex. dans le tissu inflammatoire ou ischémique), ces concentrations augmentent rapidement (600–1, 200 nM). Ainsi, dans un contexte de stress ou de blessure, l'adénosine joue principalement un rôle cytoprotecteur en prévenant les dommages aux tissus liés à l'hypoxie ou l'ischémie. L'activation des récepteurs A2A produit une constellation de réponses qui peuvent en général être classées comme anti-inflammatoires. Un traitement topique par de l'adénosine sur des plaies de pieds diabétiques a montré sur un modèle animal une tendance à augmenter de manière significative la reconstruction et la réparation des tissus. Son action au niveau cardiaque est connue de longue date puisqu'elle bloque temporairement la conduction électrique auriculo-ventriculaire. Ceci est médié par les récepteurs A1, qui inhibent l'adénylcyclase et réduisent le taux d'AMPc provoquant ainsi une hyperpolarisation de la cellule en augmentant le flux de K⁺ vers l'extérieur. En pratique clinique cette propriété de l'adénosine permet d'arrêter la plupart des tachycardies jonctionnelles. L'adénosine a également un effet indirect sur le tissu auriculaire, causant un raccourcissement de la période réfractaire. Son administration dans l'OG peut donc favoriser la survenue d'une FA. Plus récemment, l'adénosine a été utilisée lors des procédures d'ablations car son injection améliore la conduction veino-atriale²⁰² ce qui permet de révéler des conductions dormantes²⁰³,²⁰⁴ sources d'éventuelles récurrences ultérieures. Par ailleurs l'adénosine a un rôle puissamment

vasodilatateur, surtout au niveau coronaire. Son injection est utilisée lors de certaines procédures d'angioplastie coronaire.

7.5 Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.3. (SAS Institute, Cary, NC.USA.). Le seuil d'erreur est fixé à 5% pour tous les tests statistiques.

En premier lieu, des statistiques descriptives sont réalisées sur l'ensemble des patients (n=335) et des procédures (n=476) : des moyennes, des médianes et des écart-types sont calculés pour les variables continues et des fréquences et des pourcentages pour les variables catégorielles. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon (faibles effectifs) ou le test de Student en fonction de la distribution des variables continues et le test de Khi-2 pour les variables catégorielles.

Deuxièmement, les associations entre les variables réponses (taux de guérison lors d'une procédure, deux procédures et les paramètres cliniques comme le taux de BNP, le volume de l'oreillette gauche indexé, le taux de CRP, la cardiopathie, le sexe et l'âge) sont examinées à l'aide de modèles de régression logistique. Les rapports de cotes (odds ratios) sont alors estimés et représentés avec leurs intervalles de confiance à 95% pour quantifier ces associations.

Voici un exemple pour décrire l'interprétation du rapport de cotes :

- Si le rapport de cote, estimé du modèle reliant le taux de guérison lors d'une procédure et le taux de BNP dichotomisé à 50 ng/ml (un groupe de patients ayant > 50 ng/ml, l'autre groupe ≤ 50 ng/ml), est de 8, alors le rapport entre la probabilité de guérir sur celle de ne pas guérir chez les patients avec un BNP ≤ 50 ng/ml est 8 fois supérieure à celle des patients avec un BNP > 50 ng/ml.

L'index de Youden et le Closest 0 to 1 sont utilisés pour catégoriser les variables continues telles que le BNP, le CRP lorsque la condition de linéarité n'est pas vérifiée. Le cut-off est choisi pour l'index de Youden le plus important ou le critère Closest 0 to 1 le plus petit.

L'aire sous la courbe ROC est aussi utilisée pour juger de la qualité du modèle logistique.

8 RESULTATS

8.1 Procédures initiales et reprises

Au total, 475 procédures ont été réalisées chez 335 patients. Le nombre et l'issue de l'ablation dépend du type de FA. Le délai moyen entre deux procédures est de 6,8 mois.

- FA paroxystique :

181 patients furent traités pour une FA paroxystique, avec un total de 240 procédures. 50 patients ont eu deux procédures, 6 patients ont eu trois procédures et 9 patients en ont eu plus que 3. Toutes les reprises furent motivées par une récurrence de FA sans traitement dans 61% et sous traitement dans 39%. Sur cette cohorte de 181 patients atteints de FA paroxystique, 12% ont été identifiés comme présentant des formes longues de FA paroxystique (épisodes durant plus de 5 jours mais se régularisant spontanément).

Lors des premières procédures, 96% des patients étaient en rythme sinusal lors du début de la procédure. La déconnexion des 4 VP était systématiquement réalisée. Elle était effectuée par une méthode segmentaire en réalisant des applications de RF à l'ostium des 4 veines. Un minimum de lésions était réalisé au niveau de la paroi postérieure de l'OG dans le but de minimiser le risque de fistule cardio-œsophagienne. Dans la majorité des cas, une vérification électrophysiologique de l'isolation était réalisée. En revanche, aucune tentative d'induction n'était réalisée, contrairement aux reprises. En cas de présence de foyers arythmogènes extra-veineux, ces derniers étaient alors ablatés.

Les systèmes utilisés pour la réalisation de la cartographie de l'OG étaient le système CARTO-3 dans 60% des cas, le système NavX dans 21%, le système CARTO-XP dans 10% et le système Ablation Frontiers dans 4%. Dans ce cas, le cathéter d'ablation utilisé était non irrigué. Enfin, l'ablation était réalisée de manière conventionnelle dans 7% des cas.

- FA persistante :

102 patients furent ablatés d'une FA persistante, avec un total de 156 procédures. 45 patients eurent une reprise, 9 patients eurent trois procédures et enfin un patient eut 4 procédures.

Lors de procédures, 75% étaient en rythme sinusal au moment de l'entrée en salle. La procédure d'ablation suivait le protocole de l'équipe du Pr Haïssaguerre, publié en 2005¹⁴³. La déconnexion des veines pulmonaires était systématique, associée si besoin à la déconnexion des autres structures veineuses thoraciques : veine cave supérieure et sinus coronaire (lésions épicaudiques). Une fois cette étape réalisée, une cartographie d'activation de l'OG était réalisée, à la recherche de potentiels fragmentés à ablater. Enfin, la procédure se terminait par des lignes d'ablations au niveau du toit de l'oreillette gauche et au niveau de l'isthme mitral. Les systèmes utilisés pour la cartographie furent : CARTO-3 dans 66%, NavX dans 23% et CARTO-XP dans 10% des cas. 1% des ablations de FA persistantes furent réalisées par méthode conventionnelle.

- FA permanentes

52 patients bénéficièrent de la prise en charge ablatrice de leur FA permanente. 17 patients eurent deux ablations et 6 en eurent trois.

Lors du début de la première procédure 100% des patients étaient en arythmie (94% étaient en FA, les 6% restant étaient en tachycardie atriale). La procédure d'ablation était semblable à celle des FA persistantes, mais avec l'objectif d'organiser l'arythmie en tachycardie atriale. Dans 90% des cas elle fut complétée par une cardioversion électrique lorsque le rythme sinusal n'était pas restauré au cours de la procédure. Pour la réalisation de la cartographie de l'OG, le système CARTO-3 fut utilisé dans 57% des cas, le système NavX dans 33% des cas et enfin le système CARTO-XP dans 9% des cas.

8.2 Guérison à un an

14 patients ont été perdus de vue au cours du suivi (principalement du fait de déménagements) et deux patients sont décédés. Un patient est décédé d'insuffisance cardiaque terminale au décours d'une transplantation cardiaque et l'autre patient est décédé de causes non cardiovasculaires.

La durée médiane de suivi était de 18 mois à partir de la première ablation et 12 mois à partir de la seconde.

Rappelons que le critère « guérison » était défini par l'absence de récurrence de FA entre 3 et 12 mois post-ablation. Le critère de succès a pu être obtenu pour 96% de la population étudiée. Là encore, les résultats diffèrent selon le type de FA et sont représentés dans le tableau suivant (tableau 4).

Succès en %	Une procédure	Deux procédures	Trois procédures
FA paroxystique (n=181) Total Sans AA/Avec AA	56% 43/13	74% 59/15	76.5% 61/15.5
FA persistante (n=101) Total Sans AA/Avec AA	44% 25/19	63% 35/28	65% 36/29
FA permanente (n=52) Total Sans AA/Avec AA	24% 12/12	35% 23/12	40% 28/12

Tableau 4

Succès de l'ablation selon le nombre de procédures et le type de FA

Une analyse en sous-groupe pour la FA paroxystique a été réalisée en excluant les 14% de patients présentant une forme longue de FA paroxystique. Cette dernière se définit par des épisodes durant de 5 à 7 jours mais se régularisant spontanément. Le taux de guérison après une procédure chez les patients faisant de la FA paroxystique pure est de 62% (50% sans AA et 12% avec).

Dans cette même population 79% des patients qui ne sont pas guéris après une ablation (au moins une récurrence objectivée entre 3 et 12 mois) avaient une baisse de la charge en FA.

8.3 Après 12 mois de suivi sans arythmie

Parmi les patients guéris à 12 mois après une procédure d'ablation, 40% ont eu un suivi prolongé jusqu'au moins 24 mois. Au cours de ce suivi nous avons constaté que 9% d'entre eux présentaient une récurrence très tardive (entre 12 et 24 mois).

8.4 Causes des récurrences

Au cours de cette étude, 112 patients ont eu une procédure de reprise. 50 pour des récurrences de FA paroxystique, 45 pour des récurrences de FA persistante et 17 pour des récurrences de FA permanentes.

Lors des explorations électrophysiologiques nous avons constaté que 100% des patients présentaient une reconnexion d'une ou plusieurs veines pulmonaires.

Dans le groupe FA paroxystique la cause des récurrences était en moyenne une reconnexion de 3,4 veines. Dans le groupe des FA paroxystiques pures 60% des patients présentaient des potentiels fragmentés extra-veineux. Dans les formes de FA paroxystiques longues 100% des patients avaient une reconnexion des veines pulmonaires et 100% avaient un substrat arythmogène extra-veineux.

Dans les groupes FA persistante et permanente, il y avait également 92% de récurrences au niveau des veines pulmonaires (2,9 veines en moyenne) et 100% de récurrences au niveau de l'oreillette gauche (foyers arythmogènes extra veineux et gap dans les lésions linéaires). Nous avons constaté trois cas de flutter gauche avec circuits complexes.

8.5 Poursuite des traitements anti-arythmiques et anticoagulants

La gestion des traitements AA et AVK dépend du type de FA :

- Pour la FA paroxystique, les AA étaient maintenus dans 54% en post-ablation. En l'absence de récurrence ils étaient stoppés dans 66% des cas entre 3 et 4 mois après l'ablation. Dans 11% des cas, la réapparition de l'arythmie imposait une reprise. Les

AVK furent stoppés dans 65% des cas de guérison après un délai moyen de 6,2 mois post-ablation.

- Pour la FA persistante, les AA étaient poursuivis dans 99% des cas en post-ablation. En l'absence de récurrence, ils furent stoppés dans 42% des cas avec un délai moyen de 6 mois. Quant au traitement anticoagulant, il ne fut stoppé que dans 22% des cas de succès, en moyenne 11 mois après la procédure.
- Pour la FA permanente, le traitement AA était maintenu pour tous les patients pour une durée minimale de 3 à 6 mois. En cas de succès, il était interrompu dans 40% des cas avec un délai moyen de 9 mois. Le traitement anticoagulant ne fut arrêté que dans 23% des cas de succès.

8.6 Complications

Au cours du suivi, aucun décès ni aucune complication ischémique ne sont survenus.

Les complications per- et post-procédurales ont été agencées en trois catégories :

- Les complications graves, mettant en jeu le pronostic vital du patient : On doit en déplorer 1,05%. Il s'agit quasi exclusivement des tamponnades drainées chirurgicalement (n=3) et un hématome au point de ponction fémoral responsable d'une hypovolémie et d'un syndrome des loges (n=1). Un infarctus sur dysplasie coronaire jusque-là inconnue est également à déplorer, bien qu'aucun lien direct avec la procédure n'ait été mis en évidence. Pour chacune de ces complications, l'évolution a été favorable après un traitement spécifique, aucun patient n'a eu à souffrir de séquelles.
- Les complications intermédiaires : elles engagent un pronostic fonctionnel pour le patient ou tout au moins elles sont responsables d'une prolongation de la durée d'hospitalisation. Elles représentent 3,2% des procédures. On note un AIT survenu 2 heures après la procédure, de régression complète en moins de 6 heures. L'IRM cérébrale réalisée en urgence s'est avérée être normale, de même que le doppler carotidien. Il s'agissait d'un patient plus âgé (70 ans, avec un score de CHADS-2-VASc égal à 3). Les autres complications sont d'ordre vasculaire avec des hématomes du Scarpa droit nécessitant une prise en charge chirurgicale (drainage et fermeture de la brèche vasculaire).

- Les complications mineures, qui sont responsables de désagréments pour le patient mais qui n'allongent pas significativement la durée d'hospitalisation. Il s'agit principalement d'hématomes simples au niveau des points de ponction, traités par compression, ainsi que de quelques réactions péricardiques responsables d'épanchements inférieurs à 2 cm en systole.

Le taux de complications confondues est de 13%, il n'y a pas de différences entre les types de FA ($p>0.05$)

8.7 Facteurs associés au résultat final – intérêt des bio-marqueurs

Les caractéristiques de base des patients (Chapitre 7.1) ont été comparées entre les groupes succès et échec pour chacun des trois types de FA. En analyse univariée, aucun paramètre n'a d'impact statistiquement significatif sur la procédure. Ni l'âge ($p=0.29$), ni le sexe ($p=0.804$), ni la présence d'une cardiopathie sous-jacente ($p=0.087$) n'influent sur le succès dans notre étude.

Le fait de présenter une récurrence précoce au cours des 3 premiers mois n'influence pas le taux de succès à un an (50% des succès et 55% des échecs avec $p=0.09$)

- Pour la FA paroxystique, la présence d'une anomalie des veines pulmonaire et en particulier celle d'un gros tronc veineux est associée à un plus grand nombre de récurrences, mais compte tenu d'un faible effectif les résultats ne sont pas significatifs. Comme nous l'avons déjà vu, les FA paroxystiques longues (épisodes durant entre 4 et 7 jours) sont associées à une plus grande probabilité d'échec de la première ablation (96% de nécessité de reprise avec $p=0,002$). L'analyse statistique met en évidence une probabilité de succès de la première procédure 8 fois plus importante chez les patients faisant des épisodes de FA courts que chez ceux faisant des épisodes longs (OR 8.175, IC 95% : 2.7 - 25 $p=0.002$).

Le volume de l'oreillette gauche mesuré lors de la cartographie de l'OG est un marqueur indépendant du succès de l'ablation. Pour les patients présentant un volume indexé à la surface corporelle inférieur à 50 ml/m², la probabilité de succès de la première procédure est 8 fois plus importante que pour les patients ayant une valeur supérieure à 50 ml/m² (OR 7.9, IC 95% : 4 - 16.14 $p=0.001$). Le volume atrial moyen est mesuré à 63 ml/m².

Notre premier biomarqueur-test, le BNP dosé en pré-ablation, est également indépendamment corrélé au succès de la première procédure d'ablation, puisque les patients ayant un BNP inférieur à 50 pg/ml ont quasiment 4 fois plus de chance de succès que ceux avec un BNP supérieur à 50pg/ml (OR 3.7, IC 95% : 1.828 - 7.355, p=0.003). L'aire sous la courbe ROC est égale à 0.74. Le taux moyen de BNP pour les patients faisant de la FA paroxystique est de 97 ng/ml.

Notre deuxième biomarqueur test, la PCR est lui aussi un marqueur indépendant du succès de la première procédure, puisque un taux inférieur à 2mg par litre augmente par un facteur 2.3 la probabilité de succès de la première ablation (OR 2.3, IC 95% : 1.2 – 4.7, p=0.002)

Dans notre sous-groupe de 66 patients le taux d'adénosine plasmatique est plus élevé chez ceux ayant un échec de la première procédure (0.72 μ mol/l vs 0.64 μ mol/l) que chez ceux ayant un succès. Malheureusement compte tenu du faible effectif de ce sous-groupe l'analyse statistique est non significative (p=0.09). Néanmoins il semble exister une corrélation entre taux d'adénosine et récurrences de FA après ablation.

- Pour la FA persistante, le volume auriculaire gauche moyen est mesuré à 144 ml/m². Ce paramètre reste corrélé au résultat de la procédure puisque les patients avec une OG inférieure à 70 ml/m² ont 4 fois plus de chance de guérir de la FA persistante après une procédure d'ablation que les patients ayant un volume supérieur à 70 ml/m² (OR : 4,8 IC 95% : 1.9 – 12, p=0.001).

Le BNP moyen est à 197 ng/ml. Dans notre série de patients, ceux qui ont un BNP pré-ablation inférieur à 90 ng/ml ont 2,5 fois plus de chances de guérir de leur FA après une procédure que ceux dont le BNP est supérieur à 90ng/ml (OR : 2.5, IC 95% : 0.6 – 19, p=0.001)

Le taux plasmatique de PCR est relié au taux de succès de la première procédure mais avec moins de puissance puisque les patients avec une valeur inférieure au seuil de 2 mg/L ont 1,2 fois plus de chances de guérir lors de leur première procédure d'ablation (OR : 1.29 IC 95% : 0.5 – 3, p=0.05).

- Pour la FA permanente, plusieurs paramètres semblent influencer sur l'ablation. Malheureusement, compte tenu du faible effectif, tous ne ressortent pas statistiquement. Un allongement du cycle de la FA à plus de 250 ms en fin de procédure semble être associé à un plus grand nombre de succès mais ces résultats sont statistiquement non significatifs ($p=0.09$). De même, la présence de la cordarone en pré-ablation (traitement initié depuis 3 mois minimum) n'est pas statistiquement corrélée au succès de l'ablation à un an ($p=0.37$) ni à la chance de succès du choc électrique externe en post-ablation ($p=0.087$). En revanche, les patients sous cordarone ont un cycle en post RF significativement plus long ($p=0.035$).

Deux facteurs semblent être corrélés au succès de l'ablation à un an : le succès du choc électrique externe et surtout la restauration du rythme sinusal au cours de la procédure. L'organisation de la FA en tachycardie atriale semble également être corrélée au succès de la deuxième procédure. Mais là encore, compte tenu de notre faible effectif, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Par contre, le volume auriculaire gauche reste un élément important pour le pronostic de l'ablation puisqu'un volume inférieur à 80 ml/m^2 offre 7 fois plus de chances de succès de guérison lors de la première procédure (OR 7.7, IC 95% : 1.7 – 35, $p=0.008$)

Le BNP ne résiste pas au faible effectif comme marqueur du succès de l'ablation de FA permanente ($p=0.13$) ; par contre, une valeur inférieure à 185 pg/ml est un facteur de réussite du CEE en post-ablation (OR : 4.4 IC 95% : 1 – 18.3, $p=0.04$).

Il n'y a pas de différence du taux de PCR entre les deux groupes succès et échec de la première procédure ($p=0.33$), probablement du fait d'un écart type important et d'un faible effectif.

9 DISCUSSION

9.1 Principaux résultats

- Maintien du rythme sinusal

Cette étude nous apporte une information précieuse sur les résultats de notre centre dans le domaine de l'ablation par radiofréquence de fibrillation atriale. Nos taux de succès concernant la FA paroxystique sont globalement comparables à ceux trouvés dans la littérature : un taux de 56% de succès après une procédure et 71% après deux procédures. Notre étude a été réalisée sur une période assez courte (2 ans) avec tout de même un suivi moyen de plus de 12 mois pour chaque patient. Notre population est importante puisque 335 patients ont été suivis. Le bénéfice des procédures d'ablations réalisées dans notre centre apportent donc un bénéfice net puisque dans 80% des cas la charge en FA des patients est réduite et que, dans le cas de la FA paroxystique, la moitié des patients sont libérés des traitements anti-coagulants et anti-arythmiques qui sont source de coûts de santé, de contraintes et surtout de complications.

Nos résultats confortent la place de plus en plus importante de l'ablation par radiofréquence dans l'arsenal thérapeutique des rythmologues. Car même si le coût de la procédure reste élevé, l'ablation de FA permet une diminution du nombre d'hospitalisations¹³⁹ pour FA, première source de dépenses de santé pour ces patients²¹. En 2009, l'étude RAAFT a montré que les coûts d'une stratégie ablativité contre une stratégie pharmacologique étaient neutres au bout de deux ans²⁰⁵. Dans notre étude, nous constatons un maintien de la guérison de la FA paroxystique à 24 mois dans 85% des cas. Les travaux de Weerasooriya publiés en 2011 et portant sur une série de 100 patients traités par RF pour une FA montrent un maintien des résultats chez une grande majorité des patients à 5 ans (62% de succès complets et 19% de succès relatifs). Les taux de succès des procédures d'ablation et le maintien prolongé de ceux-ci ont permis de valider l'intérêt médico-économique de cette procédure, à l'heure où les facteurs de risque de FA explosent dans les pays industrialisés.

Notre chiffre de 56% de succès dans la FA paroxystique après une seule procédure est très intéressant vis-à-vis des autres données dans la littérature. En 2010, dans une cohorte de 177 patients, Bertaglia et al²⁰⁶ obtenaient 57% de guérison à un an dont 43% sans AA. Dans la publication de Weerasooriya¹⁶⁷, seulement 43% des patients étaient indemnes de récurrences après 6 mois de suivi. La différence tient probablement au fait que, dans la cohorte de 100 patients, seuls 64% des patients faisaient de la FA paroxystique, 22% faisaient de la FA persistante et 14% étaient en FA permanente. Or les taux de succès étaient mélangés. Il est important de noter que dans cette étude, il n'y avait pas

de différence en termes de taux de succès selon le type d'arythmie, ce qui n'est pas du tout le cas dans notre travail. Le taux de guérison à un an diminue avec la gravité de la maladie, passant de 56% pour la FA paroxystique à 22% pour la permanente. En ce qui concerne les résultats d'ablation de la FA persistante, nos résultats sont similaires à une étude publiée récemment (août 2012) menée sur 100 patients, tous en FA persistante. Dans cette étude, Kang²⁰⁷ obtient 31% de guérisons sans AA après une procédure. En 2006, Calo et al²⁰⁸ obtenaient 29% de guérisons à 6 mois sans AA. Dans notre étude nous obtenons 26% de guérisons à un an sans AA plus 19% de guérisons avec AA soit un total de 44%. La comparaison des résultats pour la FA permanente est plus difficile du fait de la petite taille des effectifs et de la fréquente assimilation avec la FA persistante. De plus, la définition même de la maladie reste difficile à préciser car les dernières recommandations de l'ESC définissent la FA permanente comme une non-indication d'ablation. Pour certains auteurs il s'agit d'épisodes de plus d'un an ou, comme dans notre étude, de patients ayant au moins un antécédent d'échec de cardioversion électrique externe. Dans notre étude, nous obtenons plus de 56% de succès de cardioversion électrique post-procédurale et un taux de guérison de 25% à un an (avec et sans AA).

- Les facteurs influençant la réussite

Dans notre série de 475 ablations menées sur 335 patients, 27% d'entre eux sont porteurs d'une cardiopathie sous-jacente. Dans la série de Weerasooriya¹⁶⁷, la présence d'une cardiopathie structurale est associée à un taux plus important de récurrences, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Dans les deux cas pourtant, la FEVG moyenne est considérée comme normale (supérieure à 55%).

L'analyse n'a mis en évidence aucune différence statistique en termes d'âge et de sexe entre le groupe des patients guéris à un an et celui des patients avec récurrence, et ce pour les trois types de FA. Malgré toutes les réserves qu'il est nécessaire de prendre vis-à-vis de ces résultats, notre étude n'apporte pas d'argument pour limiter l'accès de personnes âgées à l'ablation. Les réserves sont liées au fait que notre médiane d'âge est de 55 ans et que le patient le plus âgé avait 76 ans. En ce qui concerne le sexe, l'absence de différence peut être majorée par la faible proportion de femmes dans notre étude (21%).

En ce qui concerne la FA permanente, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'élément influençant le résultat de l'ablation. Néanmoins, on note une probable corrélation entre la restauration du rythme sinusal et l'absence de récurrence à long terme. De récentes publications confirment ces résultats^{209, 210}. Par contre, nos résultats portent à croire qu'une organisation de la FA en tachycardie atriale en fin de procédure est un facteur de réussite de la

deuxième procédure. Les travaux de Park²¹¹ ne confirment pas cette hypothèse : dans sa série de patients, le maintien de l'arythmie sous forme de FA ou de tachycardie atriale ne modifie pas le pronostic à long terme. Wang²¹², quant à lui, montre que l'induction d'une tachycardie atriale en fin de procédure d'ablation d'une FA permanente n'augmente pas le risque de récurrence à moyen et long terme.

Le volume atrial semble être un marqueur important dans le pronostic de l'ablation. Pour chacun des trois types de FA, nous avons pu montrer un lien étroit entre le succès de l'ablation et le volume atrial indexé à la surface corporelle. Cet indicateur de succès est robuste et résiste au faible effectif de patients du groupe FA permanente. Le lien entre le volume de l'OG et le stade de FA est désormais bien identifié par plusieurs études^{213, 214} ainsi qu'en termes de facteur pronostic d'ablation par radiofréquence²¹⁵. Dans la méta-analyse de Zhuang²¹⁶ publiée en 2012, une dilatation de l'OG est un facteur de récurrence de FA paroxystique après déconnexion des veines pulmonaires. Dans cette étude, la dilatation était mesurée en termes de diamètre, ce qui apporte moins de précision que la mesure des volumes.

9.2 L'intérêt des bio-marqueurs

Ces dernières années, plusieurs auteurs^{217, 218} ont montré qu'il existait, chez les patients faisant de la FA, un lien entre taux de BNP et volume de l'OG qui, comme nous venons de le montrer, est un marqueur pronostique du succès des ablations. Les résultats de nos travaux montrent l'intérêt que peut présenter le dosage du BNP dans le bilan pré-ablation. Ce dernier est un marqueur indépendant du succès à un an des procédures d'ablation de FA paroxystique et persistante. Les résultats décevants concernant la FA permanente sont probablement liés au faible effectif de patients. Depuis le début de notre étude en 2009, Nilsson²¹⁹ a publié une étude menée sur 51 patients victimes de FA paroxystique, pour lesquels un taux de NT-pro BNP inférieur à 15ng/ml était un facteur de succès de l'ablation. Ces travaux confortent nos résultats menés sur une plus grande population. Dans notre étude, le seuil de 50 ng/ml est associé à un triplement des chances de succès de la première procédure. Récemment Solheim²²⁰ a montré qu'une baisse du taux de NT-pro BNP de plus de 25 ng/ml après une ablation par radiofréquence de FA paroxystique était un facteur de succès à long terme. Enfin, certains auteurs comme Watcher²²¹ ont utilisé le BNP comme moyen diagnostique de FA paroxystique silencieuse dans les suites d'un AVC. Le BNP, grâce à sa

sécrétion atriale influencée par la présence de FA, semble donc avoir dépassé le champ de l'insuffisance cardiaque et pourrait à terme devenir un outil pour les rythmologues.

La PCR plasmatique permet également de prédire une probabilité de succès de la procédure d'ablation. Un taux normal ou subnormal mais supérieur à 2 mg/l est en faveur de récurrences d'arythmie. La présence d'une inflammation locale au niveau des oreillettes qui fibrillent peuvent expliquer ces résultats.

Les résultats d'études de bio-marqueurs suggèrent que grâce à un algorithme défini, un croisement de plusieurs données associant le type d'arythmie, le volume de l'oreillette, le BNP et la PCR pourrait éventuellement prédire de manière plus fiable le nombre de procédures nécessaires pour guérir un patient de sa FA. Ce genre d'outils pourrait permettre de mieux informer le patient et proposer ainsi une prise en charge ablative « personnalisée ».

Enfin les résultats préliminaires de nos dosages d'adénosine sont en faveur d'un rôle pro-arythmique de cette molécule, qui pourrait être impliquée dans la genèse ou l'entretien d'une FA. Des résultats plus complets sont bien entendu nécessaires.

9.3 Le remodelage atrial

Le concept de l'upstream thérapie est basé sur la prévention du remodelage de l'OG. En effet, il est maintenant prouvé que les modifications de structures de l'OG participent au développement de la fibrillation atriale. Les résultats de notre étude confirment cette relation structure fonction et surtout l'impact du rythme sur les paramètres de l'OG. Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié de plusieurs procédures, nous avons étudié l'évolution du volume de l'OG et du BNP au cours du temps. Chaque procédure d'ablation s'accompagne d'une réduction du volume de l'oreillette gauche et du BNP (Tableau 5).

	BNP Parox (ng/ml)	BNP permanente	Vol OG parox (ml/m ²)	Vol OG permanente
RF1	97	195	71	92
RF2	82	160	63	85
RF2	65	151	59	69

Tableau 5

Evolution du volume de L'OG et du taux plasmatique de BNP en fonction du nombre d'ablations

En ce qui concerne ce sous-groupe de patients, on a constaté dans 95% des cas une baisse de la charge en FA après les différentes procédures, ce qui confirme l'effet bénéfique de l'ablation à la fois sur le rythme et sur le remodelage de l'OG. Au début de notre exposé, nous avons rappelé que la FA engendrait la FA. Ce phénomène est peut-être réversible, et l'ablation permet peut-être un remodelage bénéfique grâce à l'interruption de l'arythmie. Ce remodelage est probablement influencé par une diminution du taux de CRP au fil des procédures. Le taux moyen lors de la première ablation était de 5,8, puis il diminue à 4,1 pour arriver à 3,6mg/l après la troisième procédure. Ce phénomène a²²² déjà été observé par l'équipe de Bordeaux en 2006.

9.4 Mécanismes des récidives

Les mécanismes électrophysiologiques des récidives précoces ont déjà fait l'objet de plusieurs travaux²²³. Gerstenfeld et al. ont montré que dans les récidives inférieures à 3 mois, jusqu'à 61% des VP traitées étaient reconnectées²²⁴. Dans cette étude, 54% des foyers identifiés lors des reprises étaient situés dans des VP non traitées. Ces constatations ont plaidé pour une isolation systématique des quatre veines pulmonaires, qu'elles soient ou non le siège d'ectopies lors de la première exploration. C'est le cas dans notre étude. Dans la série de Callans et al, la reconnexion d'au moins une VP était responsable de la récurrence dans 77% des cas²²⁵. Dans notre étude, ce phénomène semble être responsable de la très grande majorité des récidives. Pour la FA paroxystique, les foyers extra-veineux ne sont impliqués que dans 30% des récidives, sauf en cas de FA paroxystique longue où ils sont présents dans 90% des cas. Ces résultats prouvent à penser que, dans ces formes dites longues, le substrat arythmogène extra-veineux a un rôle important dans la genèse de l'arythmie. De ce fait, leur recherche systématique par tentative d'induction après déconnexion des 4 VP pourrait augmenter le taux de succès de la première procédure.

L'étude des récidives tardives, au-delà d'un an, donne des résultats discordants. Pour Mainigi et al²²⁶, la principale cause de récurrence restait localisée au niveau des VP (75%) avec un taux de reconnexion de 93%. Ces résultats impressionnants mettent donc ce phénomène au premier rang des causes de récidives de FA, à tel point qu'il est légitime de se demander si ces reconnexions peuvent à elles seules expliquer les récidives d'arythmie. Dans notre étude, le taux de guérison est de 56% après une procédure. Il y a donc environ un patient sur deux qui

présente des récurrences. Lors des explorations électrophysiologiques, nous avons constaté des reconnections dans 3,2 VP en moyenne. Il est donc difficile de croire que dans le groupe des patients sains aucune reconnection ne se soit faite. La prévalence exacte des reconnections des VP reste encore inconnue car peu d'auteurs ont réalisé des explorations électrophysiologiques de contrôle chez des patients asymptomatiques.

Dans une autre étude menée par Hsieh et al sur 12 patients ayant présenté des récurrences tardives de FA paroxystique, les foyers n'étaient situés dans les VP que dans 53%. Dans cette étude, plusieurs patients ont présenté des épisodes de FA prolongés. En ce qui concerne les explorations réalisées lors des reprises de FA persistantes et permanentes dans notre étude, la présence de foyers extra-veineux était de 85%.

Les causes de récurrences semblent donc être liées au type d'arythmie, avec une part plus importante des foyers extra-veineux dans les formes persistantes. Dans le cas des FA paroxystique pures, les causes varient selon la chronologie des récurrences : les récurrences précoces semblent liées à la récupération de lésions effectuées au niveau des VP lors de la première procédure tandis que les récurrences tardives sont plus souvent liées à l'apparition de nouveaux foyers.

9.5 Complications et effets indésirables

Sur les 475 procédures qui composent notre cohorte, nous n'avons aucun accident ischémique constitué à déplorer. Un patient âgé de 70 ans a présenté une parésie transitoire du membre supérieur gauche quelques minutes après sa sortie de salle. Les symptômes se sont amendés spontanément en moins de 6 heures. Cette absence de complications thromboemboliques est le résultat d'une procédure d'anticoagulation stricte avec un ACT per-procédural compris entre 300 et 400 secondes. Ce niveau d'anticoagulation est plus important que dans d'autres centres, où certaines procédures sont réalisées sous AVK ou sous héparine avec un TCA compris entre 2 et 3 fois le témoin. Ce choix a un prix en termes de complications hémorragiques. Dans notre série, nous regrettons 3 tamponnades drainées en urgence au bloc opératoire et surtout 3% de complications vasculaires hémorragiques importantes au niveau des points de ponctions. Néanmoins, aucune des complications observées dans notre étude n'a entraîné de symptômes séculaires. Un patient a présenté un hématome de la cuisse avec syndrome des loges, il a présenté des difficultés à la marche pendant environ 3 mois après l'ablation. Dans la plupart des séries actuelles, le taux de

complications graves oscille entre 0 et 2%, nos résultats sont donc tout à fait satisfaisants, même si l'objectif est de continuer à essayer de diminuer ce taux. La diminution de la puissance délivrée par le cathéter d'ablation a permis de limiter le risque d'hémopéricarde. En ce qui concerne les complications vasculaires, la réalisation des ponctions sous contrôle échoguidé pourrait être une solution.

Lors de notre suivi post-procédural nous n'avons constaté aucun évènement ischémique chez nos patients, et ce avec un recul moyen de suivi de 18 mois, y compris chez les patients guéris chez qui le traitement anticoagulant a été stoppé.

Le suivi de l'irradiation reçue par les patients au cours des procédures est principalement influencé par le type de FA et le logiciel de cartographie²²⁷. Pour les ablations de FA paroxystique, la dose moyenne reçue est de 261 cGy/cm², alors que pour les procédures de FA permanente elle est de 475 cGy/cm². Les durées de fluoroscopie sont respectivement de 26 minutes pour les FA paroxystiques et 39 minutes pour les FA persistantes. Ces valeurs semblent être concordantes avec la bibliographie récente²²⁸, voire même plutôt plus faibles dans certains cas²²⁹.

9.6 Les limites

- Liées au recrutement

Il existe un important biais de sélection puisque les patients inclus dans notre étude ne sont pas représentatifs, principalement en termes d'âge, de la population générale des patients français souffrant de FA. Cela s'explique néanmoins facilement par le fait qu'il s'agit de patients plus jeunes, plus dynamiques et donc plus gênés par leur arythmie. Le motif principal de recours à l'ablation est souvent le soulagement des symptômes (palpitations et dyspnée). Vient ensuite le souhait d'interrompre le traitement anti-arythmique. Ces motifs sont moins prépondérants avec l'âge, principalement du fait de la nécessité de la poursuite d'un autre traitement (HTA, diabète, arthrose). De ce fait, notre population de patients n'est pas représentative de la population générale souffrant de FA. Par ailleurs, notre étude est rétrospective et par ce fait, non randomisée. Ceci constitue un biais complémentaire, qui est un peu contrebalancé par l'intérêt « vraie pratique quotidienne » de notre travail.

Par ailleurs, notre population d'étude est inhomogène en termes d'effectifs quant à la forme évolutive de la FA, 180 patients souffrant de FA paroxystique, contre 51 souffrant de

FA permanente. Les taux de guérison diffèrent entre ces différents groupes, ce qui n'a que rarement été mis en évidence lors d'autres études randomisées avec des effectifs plus faibles (souvent 10 patients sur 100). Cette différence s'explique probablement par notre plus grand effectif global, ce qui a permis de réaliser des analyses statistiques séparées, mais compte tenu de l'hétérogénéité des différentes populations, les comparaisons de taux de succès entre les différents types de FA sont à analyser avec précautions. Les deux principaux biais sont l'âge et la présence d'une cardiopathie sous-jacente. L'âge moyen est un peu plus élevé dans le groupe des patients souffrant de FA permanente (58,2 ans contre 54,5 dans le groupe des patients souffrant de FA paroxystique). De plus, la proportion de patients atteints de cardiopathie structurale est plus importante dans le groupe des patients souffrant de FA permanente (35%) que dans celui de ceux présentant une FA paroxystique (29%). Ceci dit, il n'est pas surprenant de prime abord que le taux de succès de l'ablation d'une FA permanente soit plus faible que celui de la FA paroxystique, compte tenu qu'il s'agit d'une forme plus évoluée de la même maladie et que le volume et la complexité des substrats arythmogènes sont plus importants. Une étude visant à comparer les taux de guérison des deux procédures nécessiterait des populations plus homogènes.

Notre effectif global de 335 patients est donc intéressant pour étudier les taux de succès pour la majorité des patients (FA paroxystique et persistante), avec plus de 100 patients dans chaque groupe. Notre durée d'étude de 3 ans a permis des inclusions pendant deux ans tout en permettant d'avoir un recul minimum de 12 mois post-ablation pour vérifier le critère de guérison. Pour l'analyse de ces résultats il est donc pertinent ; par contre il devient insuffisant pour le suivi des patients nécessitant plusieurs procédures ou pour l'analyse des récurrences à long terme ou des événements à faible incidence. Ainsi le risque d'événement thrombo-embolique après ablation de FA était de 1,1% après deux ans de suivi dans la série de Oral et al. menée sur 755 patients²³⁰. Plus récemment, Guiot et al. retrouvait un taux de complications ischémiques tardives à 3% après un suivi moyen de 3 ans avec une population de 509 patients mais plus âgés (âge moyen supérieur ou égal à 65 ans)²³¹. L'absence de telles complications dans notre étude doit donc être interprétée avec précautions vu notre effectif plus faible et notre délai moyen de suivi de 18 mois. Toutefois, d'autres facteurs tels que l'âge et le BMI de la population ainsi que les habitudes de gestion des traitements anti-coagulants peuvent jouer.

- Liées à la méthode :

- **Ablation** : Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective, il n'y a pas eu de randomisation des différents opérateurs et on ne peut pas exclure un « effet opérateur » dans le taux de succès ou de complications (en particulier vasculaires). Néanmoins, tous les opérateurs sont aguerris à la technique et la plupart d'entre eux la pratiquent depuis plus de 10 ans. Toutefois, compte tenu du rôle universitaire de notre centre, une variation d'expérience de l'opérateur peut être liée à la nécessaire étape de formation des jeunes praticiens.

L'utilisation de différents matériels (cathéters, logiciels de cartographie) inhérente aux études rétrospectives non randomisées représente un biais supplémentaire.

La technique d'ablation a évolué au cours de l'étude. L'apparition de nouveaux logiciels de cartographie comme CARTO-3 a permis de raccourcir la durée des procédures et surtout le niveau d'irradiation. La réalisation de lésions hémicirculaires aux ostia des VP à droite comme à gauche est devenue systématique au cours de notre étude, du fait de résultats développés dans notre centre (*Andronache et al, abstract sur 100 patients, présenté au congrès CardioStim 2012, soumis à publication dans Europace*). Il en découle donc un possible biais d'intervention.

- **Suivi** : Nous avons réussi à obtenir 95% de suivi à un an au prix d'une importante hétérogénéité de la qualité des informations. Dans la majorité des cas, nous avons pu nous faire faxer les comptes-rendus de consultation des cardiologues référents à 3, 6 et 12 mois. Mais dans certains cas, les patients ont cessé leur suivi auprès de leur cardiologue (patients jeunes, sans récurrences à 3 ou à 6 mois), ce qui nous a compliqué la tâche. Quand cela était possible, les informations étaient collectées auprès du médecin généraliste ou le cas échéant directement en téléphonant au patient. Il est évident que cette hétérogénéité d'informations représente un important biais. Entre les patients qui ont bénéficié de 7 holters en une année et ceux qui ont stoppé leur suivi médical, la probabilité de mettre en évidence en FA paroxystique asymptomatique est différente.

La détection des récurrences d'arythmies et leur authentification en cas de symptômes douteux peuvent aussi être à l'origine de biais. La plupart des études randomisées utilisent des moniteurs d'événements rythmiques, ce qui n'était pas notre

cas. Néanmoins, les palpitations qui n'ont pas pu être documentées mais qui étaient semblables à la symptomatologie d'avant l'ablation ont été considérées comme des récurrences si elles duraient plus de 30 secondes. Ce diagnostic est compliqué par le fait que les récurrences de FA sont souvent asymptomatiques après une ablation par radiofréquence du fait de lésions nerveuses per-procédurales. Ces constatations ont fait l'objet de plusieurs publications^{146, 232-235}.

La durée de l'enregistrement holter peut être également une source de discussion. Karch et al¹⁴⁶ ont en effet proposé un enregistrement holter de 7 jours et trouvaient un taux de succès bien inférieur à la plupart des séries, dont certaines ne comptabilisaient que les récurrences symptomatiques. Le choix de holters de 24 heures préconisé pour le suivi de nos patients s'inscrit donc entre ces deux extrêmes. Néanmoins il apparaît que la prévalence des récurrences est corrélée à l'importance des moyens mis en œuvre pour les détecter^{236, 237}.

- **Résultats** : La dichotomie entre les guérisons et les guérisons partielles (absence de récurrence de FA entre 3 et 12 mois post-ablation mais avec poursuite du traitement anti-arythmique) complique l'interprétation des résultats mais reflète leur diversité en pratique clinique et pose surtout la question de l'objectif recherché après ablation. Dans un sens il paraît logique que la disparition d'une FA mal tolérée même en gardant le traitement AA puisse être considérée comme un succès, tandis que pour un patient peu symptomatique désireux d'arrêter son traitement le même résultat puisse être décevant. L'important est de savoir si l'objectif est le soulagement d'un symptôme ou l'allègement d'un traitement. Compte tenu des difficultés de définition du « succès » de l'ablation, il paraîtrait légitime de définir la réussite d'une ablation de FA par la disparition de tous les substrats et foyers arythmogènes. Cette approche aurait le mérite d'être cohérente avec la physiopathologie de la FA telle qu'elle est conçue actuellement, de plus elle serait sans doute plus pertinente vis-à-vis du risque embolique. Mais cette classification uniquement électrophysiologique risquerait de figer le résultat à long terme en se basant sur la fin de la procédure. Or il est de plus en plus clair que la phase de cicatrisation des lésions de radiofréquences et le remodelage atrial consécutif ont un rôle important dans le résultat final.

Certains auteurs ont quant à eux choisi l'amélioration symptomatique comme critère de succès. Une diminution d'au moins 90% de la charge initiale en FA était considérée comme un succès de l'ablation. Ce critère est subjectif et donc imparfait du

fait de la difficulté à évaluer précisément la charge en FA pour chaque patient avant et après la procédure. Dans notre travail, 80% des patients ont déclaré avoir une diminution de la charge en FA, mais il ne nous paraissait pas réaliste de chiffrer cette baisse. Malgré cette amélioration symptomatique, les patients présentant des récidives de plus de 30 secondes ont été classés comme échecs. Cette philosophie est logique puisque s'il persiste des récidives, même de courte durée, cela signifie qu'il reste un substrat arythmogène actif et que, compte tenu du caractère évolutif de la maladie, des épisodes plus soutenus sont envisageables ultérieurement. Ceci impose la poursuite des traitements et de la surveillance, ce qui ne correspond pas à l'idée que se fait le grand public d'une guérison.

Récemment, dans les dernières recommandations sur l'ablation chirurgicale et par cathéter de fibrillation atriale, un collègue d'experts a proposé un suivi prolongé pendant au minimum 2 ans. Les critères de succès ont été précisés et détaillés. Le succès à un an est toujours défini par une absence de récidives entre 3 et 12 mois. S'ajoute le succès immédiat post-procédural, basé sur une isolation complète des VP malgré des tests de provocation par adénosine et isoproterenol, et le succès partiel qui correspond à une diminution d'au moins 75% du nombre et de la durée des passages en FA. Enfin, les auteurs ont ajouté un succès à long terme défini par une absence de récidives entre 3 et 36 mois post-ablation sans AA de classe I ou de classe III¹.

⇒ Avec de tels critères, entre 80 et 90% des patients pris en charge pour une FA paroxystique auraient pu être classés dans la catégorie des succès partiels.

- **Traitement** : L'absence de consensus établi et diffusé au grand public des cardiologues libéraux constitue également un biais d'interprétation des résultats. En effet, dans les suites d'une procédure d'ablation de FA paroxystique, le traitement AA est poursuivi dans 54% des cas pour une durée variable de 1 à 3 mois. Il est proposé au cardiologue référent d'interrompre ce traitement en cas d'absence de récurrence. Or, même en cas de persistance du rythme sinusal le traitement AA n'est interrompu que dans 66% des cas. Il en va de même pour le traitement AVK qui n'est stoppé que dans 65% des cas de succès. Le problème est même accentué pour les ablations de FA persistante et paroxystique, où le traitement AVK n'est interrompu que dans 22% des cas de guérison. Nous constatons donc qu'à score de CHADS2-Vasc égal, le traitement AVK est maintenu de manière beaucoup plus importante pour les formes persistantes et permanentes que pour les paroxystiques, ce qui ne repose sur aucune donnée scientifique. Cette inégalité entre les patients face à l'arrêt des traitements constitue

donc un biais par rapport au nombre de patients en guérison partielle, mais surtout en terme de qualité de vie pour le patient qui souhaitait interrompre son traitement pharmacologique. Ces résultats imposent une plus grande médiatisation des résultats au long cours de l'ablation de FA et probablement une standardisation de la prise en charge post-procédurale.

9.7 Perspectives

Les résultats actuels sont intéressants, des progrès ont été réalisés en termes de succès après une procédure, même par rapport aux principales études ayant montré la supériorité de l'ablation sur les traitements pharmacologiques¹⁵¹. Néanmoins, ils doivent être encore améliorés. Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie ont placé l'ablation en première intention pour la prise en charge des FA paroxystiques sur cœur sain¹. Ceci impose une optimisation du taux de succès sans AA après une procédure, ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfice/risque. Ces dernières années, les stratégies d'ablation par étapes se sont généralisées. Elles sont basées sur des constatations électrophysiologiques per-procédure^{142, 143}. Celles-ci permettent de restreindre la réalisation de lésions supplémentaires (et la iatrogénie associée) aux seuls patients qui le nécessitent.

L'analyse des résultats du sous-groupe de patients présentant des épisodes longs de FA paroxystique montre une réelle proximité avec les formes persistantes, tant sur le plan des mécanismes que des résultats. La présence quasi-permanente de substrat arythmogène extra veineux lors des reprises peut suggérer une tentative systématique d'induction d'une FA après la déconnexion des VP lors de la première procédure. Cela pourrait permettre d'améliorer les résultats d'ablation, mais au prix de procédures plus longues.

Le développement technologique du matériel importe beaucoup dans l'optimisation des procédures d'ablation. Le développement des systèmes de cartographie 3D intégrée à une reconstruction scanographique de l'oreillette a permis de faciliter le repérage anatomique pour la délivrance des lésions de RF tout en diminuant le temps de procédure (cartographie plus rapide) et de fluoroscopie (repérage électromagnétique des cathéters). L'amélioration de ces systèmes constitue un grand enjeu pour l'ablation de FA. En effet, la limitation de l'irradiation des patients est une priorité des autorités de tutelle. C'est ce que confirme la récente mise au point de l'Autorité de sûreté nucléaire en date du 6 septembre 2012, concernant les examens scanographiques et les actes interventionnels.

L'autre objet de recherche est la source d'énergie pour réaliser les lésions endocardiques. La radiofréquence par cathéter irrigué est actuellement la source donnant le plus de satisfaction, mais d'autres sont à l'étude. C'est le cas de la cryoablation dont les résultats initiaux étaient décevants. Toutefois, de nouvelles études utilisant des « ballons » semblent encourageantes²³⁸⁻²⁴⁰. Les micro-ondes et le laser sont principalement à l'étude sur des modèles animaux. De nouveaux cathéters d'ablation multipolaires (ablation Frontiers) ont été proposés, mais compte tenu de leur absence d'irrigation qui engendre un sur-risque thromboembolique et de l'absence d'une nette supériorité en termes de succès par rapport au cathéter standard, leur développement a été limité²⁴¹. Actuellement un nouveau cathéter multipolaire mais irrigué est à l'étude dans le protocole « Révolution » auquel notre centre participe. Améliorer la sécurité et le confort d'ablation sans augmenter le risque de reconnexion reste toujours un défi de taille, et à ce jour aucune innovation ne suscite l'adhésion générale.

En définitive, le défi majeur de l'ablation endocavitaire de FA à venir reste probablement l'élimination des phénomènes de récupération de zones déjà traitées, ce qui permettra de prévenir les récurrences précoces. Pour ce faire une amélioration des techniques d'ablation est nécessaire (cathéters, systèmes de cartographie). Par ailleurs, une meilleure prise en charge des facteurs de risque de FA est également souhaitable afin de limiter le risque de récurrences tardives (HTA, SAOS). Tout cela devrait permettre de parfaire les résultats à long terme.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective sur 335 patients ayant bénéficié consécutivement de 475 procédures d'ablation au CHU de Nancy entre mai 2009 et mai 2011 nous a permis de réaliser une nécessaire introspection en termes de succès et de complications : avec un taux de succès global de 56% après une procédure et 74% après deux procédures pour la fibrillation atriale paroxystique, notre centre se place dans la norme des centres aguerris à cette pratique. Nos taux de succès pour les FA persistantes et permanentes sont également intéressants avec respectivement 44% et 22% de succès global après une procédure d'ablation.

Dans notre série de 335 patients, nous n'avons eu aucune complication ischémique à déplorer sur un suivi moyen de plus de 18 mois. Notre protocole d'anticoagulation per procédural est plus important que celui d'autres centres. Malgré tout, notre taux de complications graves est dans la norme basse des publications récentes (1.05%). Nos principales complications sont d'ordre vasculaire et n'ont entraîné une prolongation de l'hospitalisation que dans 3,2% des cas.

L'étude de bio-marqueurs pour prédire les chances de succès de l'ablation s'est avérée encourageante, principalement pour le BNP, puisque nous avons constaté que lors du bilan pré-ablation d'une FA paroxystique une valeur inférieure à 50 ng/ml augmentait d'un facteur 4 la probabilité de guérison à un an. Le volume de l'oreillette gauche et le taux de CRP semblent également corrélés au succès de la procédure. Un score pronostic comportant toutes ces informations pourrait se révéler être utile pour le praticien et le patient.

Au cours de ce travail, nous avons été confrontés à la difficulté de définir le succès de l'ablation (maintien à long terme, critère électrophysiologique ou symptomatique). Enfin, nous avons également constaté l'hétérogénéité des prises en charge et de suivi au cours de l'année suivant l'ablation (dépistage des récurrences et gestion des traitements anti arythmiques).

Nous espérons que ce travail permettra une amélioration de la prise en charge des patients de notre centre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 hrs/ehra/ecas expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14:528-606
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlof B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJ, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetoea H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *Europace*. 2010;12:1360-1420
3. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The safe study. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74
4. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the german atrial fibrillation competence network and the european heart rhythm association. *Europace*. 2007;9:1006-1023
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317:669-674
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375
7. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Dievart F, de Groote P, Hanon O, Leenhardt A, Pinel JF, Pisica-Donose G, Le Heuzey JY. Epidemiology of atrial fibrillation in france: Extrapolation of international epidemiological data to france and analysis of french hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:115-124
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046

9. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the united states. *Am J Cardiol.* 2009;104:1534-1539
10. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in olmsted county, minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114:119-125
11. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The framingham heart study. *Circulation.* 2003;107:2920-2925
12. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: A prospective survey in esc member countries: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422-2434
13. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the german competence network on atrial fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11:423-434
14. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation.* 2006;113:1807-1816
15. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-2477
16. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565-571
17. Bisbal F, Mont L. Arrhythmias in the athlete. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012;23:76-81
18. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, Roselli A, Caselli S, Culasso F. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:690-696
19. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: A follow-up study. *Europace.* 2008;10:618-623
20. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2009;11:1156-1159
21. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The cocaf study. *Am Heart J.* 2004;147:121-126
22. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The framingham heart study. *Circulation.* 1998;98:946-952

23. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The paris prospective study i. *Eur Heart J.* 1999;20:896-899
24. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-2870
25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891
28. Shevelev VI, Kanorskii SG. [comparison of three methods of antithrombotic therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation]. *Kardiologiia.* 2012;52:56-60
29. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:311-315
30. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Seward JB, Bailey KR, Iwasaka T, Tsang TS. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: Report of a community-based study. *Stroke.* 2005;36:2362-2366
31. Lip GY, Beevers DG. Abc of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ.* 1995;311:1361-1363
32. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-220
33. Allesie MA LW, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation - in: Zipes dp, jalife j, eds. *Caricac Arrhythmias.* 1985;New York: Grune & Stratton:265-276
34. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 1994;89:1665-1680
35. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: Its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol.* 1982;2:179-197
36. Le Heuzey JY, Copie X, Henry P, Halimi F, Lavergne T, Iliou MC, Guize L. [mechanisms of atrial fibrillation: Recent advances]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994;87 Spec No 3:41-45
37. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92:1954-1968
38. Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, Van Gelder IC, Crijns HJ. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:315-324

39. Kojodjojo P, Peters NS, Davies DW, Kanagaratnam P. Characterization of the electroanatomical substrate in human atrial fibrillation: The relationship between changes in atrial volume, refractoriness, wavefront propagation velocities, and af burden. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:269-275
40. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin ii. Part i: Signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace.* 2008;10:238-241
41. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell WB, Solomon AJ, Olgin JE, Wilson MJ, Dimarco JP, Beckman KJ, Dennish G, Naccarelli GV, Ray WA. Inhibition of angiotensin ii signaling and recurrence of atrial fibrillation in affirm. *Heart Rhythm.* 2004;1:669-675
42. Savelieva I, Camm AJ. Upstream therapies after pulmonary vein ablation: Five negative studies--what's next? *Europace.* 2010;12:1509-1513
43. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: Review of clinical evidence and implications for european society of cardiology guidelines. Part ii: Secondary prevention. *Europace.* 2011;13:610-625
44. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-1184
45. Armaganijan L, Patel D, Lopes RD, Morillo CA, Araujo RR, Munhoz FP, Puzzi MA, Carvalho MJ, Gallo LB, Healey JS. Gastroesophageal reflux and atrial fibrillation: Is there any correlation? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10:317-322
46. Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, Jackson J, Wu T, Hamm C. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin Cardiol.* 2009;32:584-587
47. Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, Locke GR, Talley NJ, Gersh BJ, Roy RR, Hodge DO, Asirvatham SJ. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol.* 2008;102:1207-1211
48. Shimazu H, Nakaji G, Fukata M, Odashiro K, Maruyama T, Akashi K. Relationship between atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: A multicenter questionnaire survey. *Cardiology.* 2011;119:217-223
49. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol.* 2012;35:180-186
50. Weigl M, Gschwantler M, Gatterer E, Finsterer J, Stollberger C. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: Results of a pilot study. *South Med J.* 2003;96:1128-1132
51. Nakamura H, Nakaji G, Shimazu H, Yasuda S, Odashiro K, Maruyama T, Kaji Y, Chishaki A. Case of paroxysmal atrial fibrillation improved after the administration of proton pump inhibitor for associated reflux esophagitis. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2007;98:270-276
52. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-666
53. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: Report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:743-751

54. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-576
55. Webb S, Kanani M, Anderson RH, Richardson MK, Brown NA. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium. *Cardiol Young*. 2001;11:632-642
56. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol*. 1972;29:372-376
57. Chen YC, Pan NH, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1039-1045
58. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*. 2003;107:1937-1943
59. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, Chang CM, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Effects of a Na^+/Ca^{2+} exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res*. 2006;70:497-508
60. Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, Hawkins BJ, Gupta TH, Lang D, Buckley PT, Jochems J, Liu F, Spurney CF, Yuan LJ, Jacobson JT, Brown CB, Huang L, Beermann F, Margulies KB, Madesh M, Eberwine JH, Epstein JA, Patel VV. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest*. 2009;119:3420-3436
61. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: Action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801-813
62. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:803-809
63. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105:2442-2448
64. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-671
65. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2281-2289
66. Nattel S. Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation: Precipitators, perpetuators, and perplexers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1372-1375
67. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavee C, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Garrigue S, Clementy J, Jais P. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004;109:3007-3013

68. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2044-2053
69. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, Pandit S, Vikstrom KL, Ploutz-Snyder R, Talkachou A, Atienza F, Guiraudon G, Jalife J, Berenfeld O. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-633
70. Atienza F, Jalife J. Reentry and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4:S13-16
71. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:204-216
72. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:999-1007
73. Otake H, Suzuki H, Honda T, Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J*. 2009;50:627-641
74. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:24-28
75. Coumel P. [paroxysmal atrial fibrillation: Role of autonomic nervous system]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87 Spec No 3:55-62
76. He B, Scherlag BJ, Nakagawa H, Lazzara R, Po SS. The intrinsic autonomic nervous system in atrial fibrillation: A review. *ISRN Cardiol*. 2012;2012:490674
77. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:483-490
78. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753-2759
79. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 1995;91:2235-2244
80. Chang CM, Wu TJ, Zhou S, Doshi RN, Lee MH, Ohara T, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS, Chen LS. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation*. 2001;103:22-25
81. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1039-1045
82. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24:1430-1436
83. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840

84. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (staf) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1690-1696
85. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the polish how to treat chronic atrial fibrillation (hot cafe) study. *Chest.* 2004;126:476-486
86. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833
87. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-rhythm study. *Circ J.* 2009;73:242-248
88. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1990;82:1106-1116
89. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-920
90. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J.* 1988;9:284-290
91. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide supraventricular tachycardia study group. *Circulation.* 1989;80:1557-1570
92. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-788
93. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: Flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:161-173
94. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1993;71:558-563
95. Hammill SC, Wood DL, Gersh BJ, Osborn MJ, Holmes DR, Jr. Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1988;61:473-474
96. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Hohnloser SH. Analysis of stroke in athena: A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or

- death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174-1180
97. Saksena S, Slee A, Waldo AL, Freemantle N, Reynolds M, Rosenberg Y, Rathod S, Grant S, Thomas E, Wyse DG. Cardiovascular outcomes in the affirm trial (atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1975-1985
 98. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276
 99. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: Meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006;114:11-17
 100. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, Friedman PA, McNamara RL, Strickberger SA, Tse HF, Waldo AL. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (subcommittee on electrocardiography and arrhythmias) and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group, in collaboration with the heart rhythm society. *Circulation*. 2005;111:240-243
 101. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373
 102. Harrison L, Gallagher JJ, Kasell J, Anderson RH, Mikat E, Hackel DB, Wallace AG. Cryosurgical ablation of the a-v node-his bundle: A new method for producing a-v block. *Circulation*. 1977;55:463-470
 103. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med*. 1982;306:194-200
 104. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1043-1051
 105. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. Assessment of atrioventricular junction ablation and ventricular pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: A randomized, controlled study. *Circulation*. 1998;98:953-960

106. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post av nodal ablation evaluation (the pave study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160-1165
107. Carbucicchio C, Lavarra F, Riva S, Fassini G, Della Bella P. [modulation of atrioventricular conduction in patients with atrial fibrillation or flutter. Immediate and long-term results]. *Cardiologia.* 1995;40:927-940
108. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. Ii. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:406-426
109. Cox JL. Atrial fibrillation i: A new classification system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1686-1692
110. Cox JL. Atrial fibrillation ii: Rationale for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1693-1699
111. Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: A review. *Europace.* 2004;5 Suppl 1:S20-29
112. Damiano RJ, Jr., Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, Schuessler RP. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:2016-2021
113. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, 3rd, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The cox maze iii procedure for atrial fibrillation: Long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1822-1828
114. Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, Vermeulen FE, Kingma JH, de Bakker JM. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the "corridor" operation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:564-570; discussion 571
115. van Hemel NM, Defauw JJ, Kingma JH, Jaarsma W, Vermeulen FE, de Bakker JM, Guiraudon GM. Long-term results of the corridor operation for atrial fibrillation. *Br Heart J.* 1994;71:170-176
116. Lee R, Kruse J, McCarthy PM. Surgery for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:505-513
117. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira M, Timoteo A, Santiago T, Ribeiras R, Canada M. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:182-186
118. Imai K, Sueda T, Orihashi K, Watari M, Matsuura Y. Clinical analysis of results of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:577-581
119. Melo JQ, Adragao P, Neves J, Ferreira MM, Calquinha MC, Santos A, Rebocho MJ. [surgery of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency]. *Rev Port Cardiol.* 2001;20 Suppl 5:V-189-191; discussion V-193-184
120. Sueda T, Imai K, Orihashi K, Watari M, Okada K. Pulmonary vein orifice isolation for elimination of chronic atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:708-710

121. Kottkamp H, Hindricks G, Autschbach R, Krauss B, Strasser B, Schirdewahn P, Fabricius A, Schuler G, Mohr FW. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: Intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:475-480
122. Schopka S, Schmid C, Keyser A, Kortner A, Tafelmeier J, Diez C, Rupprecht L, Hilker M. Ablation of atrial fibrillation with the epicor system: A prospective observational trial to evaluate safety and efficacy and predictors of success. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:34
123. Maessen JG, Nijs JF, Smeets JL, Vainer J, Mochtar B. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:S1307-1311
124. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, Jegaden O, Wellens F, Wolner E, Vedrinne C, Gottardi R, Orrit J, Billes MA, Hoffmann DA, Cox JL, Champsaur GL. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: Results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:803-809
125. Saoudi N, Mouton-Schleiffer D, Letac B. Direct catheter fulguration of atrial flutter. *Lancet.* 1987;2:568-569
126. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:S296-309
127. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:1132-1144
128. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le Metayer P, Clementy J. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84:139R-146R
129. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation.* 2000;101:2928-2934
130. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3d mapping system. *Circulation.* 1999;100:1203-1208
131. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation.* 2000;102:2463-2465
132. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000;101:1409-1417
133. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2539-2544
134. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Vicedomini G. [prospects of the treatment of atrial fibrillation. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia]. *Recenti Prog Med.* 2001;92:508-512

135. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-334
136. Marrouche NF, Schweikert R, Saliba W, Pavia SV, Martin DO, Dresing T, Cole C, Balaban K, Saad E, Perez-Lugones A, Bash D, Tchou P, Natale A. Use of different catheter ablation technologies for treatment of typical atrial flutter: Acute results and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:743-746
137. Adragao P, Cavaco D, Aguiar C, Palos J, Morgado F, Ribeiras R, Abecasis M, Neves J, Bonhorst D, Seabra-Gomes R. Ablation of pulmonary vein foci for the treatment of atrial fibrillation; percutaneous electroanatomical guided approach. *Europace*. 2002;4:391-399
138. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: How far have we come? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1087-1091
139. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: Outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:185-197
140. Hocini M, Jais P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Sacher F, Reuter S, Clementy J, Haissaguerre M. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Circulation*. 2005;112:3688-3696
141. Fassini G, Riva S, Chioldelli R, Trevisi N, Berti M, Carbucicchio C, Maccabelli G, Giraldi F, Bella PD. Left mitral isthmus ablation associated with pv isolation: Long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1150-1156
142. Oral H, Chugh A, Good E, Sankaran S, Reich SS, Iqbal P, Elmouchi D, Tschopp D, Crawford T, Dey S, Wimmer A, Lemola K, Jongnarangsin K, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:1824-1831
143. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1138-1147
144. Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation*. 2007;115:2606-2612
145. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-2360
146. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, Lamprecht K, Barthel P, Luciani E, Schomig A, Schmitt C. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: A randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*. 2005;111:2875-2880

147. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Kober L, Hilden J, Svendsen JH. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: A randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J.* 2006;152:537 e531-538
148. Arentz T, Weber R, Burkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation.* 2007;115:3057-3063
149. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA.* 2005;293:2634-2640
150. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: A prospective, multi-centre, randomized, controlled study (catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study). *Eur Heart J.* 2006;27:216-221
151. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The a4 study. *Circulation.* 2008;118:2498-2505
152. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:349-361
153. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V, Tavazzi L, Santinelli V. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: A prospective, randomized, 4-year follow-up trial: The apaf study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:808-814
154. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Muller K, Siedziako A, Koch J, Anastasiou-Nana M, Varounis C, Arya A, Sommer P, Gaspar T, Piorowski C, Dages N. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: A prospective study in 650 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1339-1343
155. Bubien RS, Fisher JD, Gentzel JA, Murphy EK, Irwin ME, Shea JB, Dick M, 2nd, Ching E, Wilkoff BL, Benditt DG. Naspe expert consensus document: Use of i.V. (conscious) sedation/analgesia by nonanesthesia personnel in patients undergoing arrhythmia specific diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:375-385
156. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: Identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1861-1867
157. Asbach S, Biermann J, Bode C, Faber TS. Early heparin administration reduces risk for left atrial thrombus formation during atrial fibrillation ablation procedures. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:615087

158. Bruce CJ, Friedman PA, Narayan O, Munger TM, Hammill SC, Packer DL, Asirvatham SJ. Early heparinization decreases the incidence of left atrial thrombi detected by intracardiac echocardiography during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2008;22:211-219
159. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, Reithmann C, Dugas M, Steinbeck G, Hoffmann E. Radiofrequency catheter ablation: Different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:1438-1445
160. Waldo AL, Wilber DJ, Marchlinski FE, Stevenson WG, Aker B, Boo LM, Jackman WM. Safety of the open-irrigated ablation catheter for radiofrequency ablation: Safety analysis from six clinical studies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012
161. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, Jais P, Hindricks G, Peichl P, Yulzari A, Lambert H, Neuzil P, Natale A, Kuck KH. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the toccata study. *Heart Rhythm.* 2012
162. Vazquez SR, Johnson SA, Rondina MT. Peri-procedural anticoagulation in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2010;126:e69-77
163. Mardigyan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfearn D, Becker G, Champagne J, Sapp J, Gula L, Parkash R, Macle L, Crystal E, O'Hara G, Khaykin Y, Sturmer M, Veenhuyzen GD, Greiss I, Sarrazin JF, Mangat I, Novak P, Skanes A, Roux JF, Chauhan V, Hadjis T, Morillo CA, Essebag V. Anticoagulation management pre- and post atrial fibrillation ablation: A survey of canadian centres. *Can J Cardiol.* 2012
164. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace.* 2010;12:1657-1658
165. Snipelisky D, Kauffman C, Prussak K, Johns G, Venkatachalam K, Kusumoto F. A comparison of bleeding complications post-ablation between warfarin and dabigatran. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012
166. Kaseno K, Naito S, Nakamura K, Sakamoto T, Sasaki T, Tsukada N, Hayano M, Nishiuchi S, Fuke E, Miki Y, Yamashita E, Kumagai K, Oshima S, Tada H. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J.* 2012
167. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: Are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:160-166
168. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S, Hall C. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 2001;171:395-403
169. McCullough PA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide and multimarker approaches in cardiovascular medicine. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 4:S1-2
170. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81

171. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1221-1227
172. Araujo JP, Azevedo A, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:1248-1250
173. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the esc working group on acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2001-2006
174. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1-11
175. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-839
176. Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170:507-514
177. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:645-653
178. Ababsa R, Jourdain P, Funck F, Deschamps P, Sadeg N. [bnp and dyspnea: Proposition of a diagnostic strategy based on two cut-off]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2005;63:213-216
179. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847
180. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:1124-1127
181. Kaji Y, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Sakane K, Kitawaki T, Kusachi S, Kusano KF, Ito H. Augmentation index is associated with b-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertens Res.* 2009;32:611-616

182. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL, O'Donoghue M, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL, Jr. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: Results from the probnp investigation of dyspnea in the emergency department (pride) study. *Am Heart J.* 2007;153:90-97
183. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail.* 2000;6:92-96
184. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue S, Murakami Y, Shimizu H, Nakamura K, Ohta T, Katoh H, Ishibashi Y. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2001;17:415-420
185. Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, Tighe DA, Hill JC, Meyer TE, Rosenthal LS, Aurigemma GP. Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Cardiology.* 2004;102:188-193
186. Nakamura M, Niinuma H, Chiba M, Ueshima K, Arakawa N, Yagi Y, Kawazoe K, Hiramori K. Effect of the maze procedure for atrial fibrillation on atrial and brain natriuretic peptide. *Am J Cardiol.* 1997;79:966-970
187. Gould PA, Gula LJ, Bhayana V, Subbiah RN, Bentley C, Yee R, Klein GJ, Krahn AD, Skanes AC. Characterization of cardiac brain natriuretic peptide release in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:18-23
188. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561-571
189. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327-334
190. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of c-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:35-42
191. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: A systematic review and meta-analyses for the u.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-495
192. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and c-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The cardiovascular health study. *Circulation.* 2007;116:32-38
193. Choi EY, Yan RT, Fernandes VR, Opdahl A, Gomes AS, Almeida AL, Wu CO, Liu K, Carr JJ, McClelland RL, Bluemke DA, Lima JA. High-sensitivity c-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: The multiethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2012;164:251-258
194. Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, Young MS, Lin SJ. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity c-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2004;147:931-938
195. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, de Groote P. High-sensitivity c-reactive protein: Potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:2245-2250

196. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: Evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 2001;56:375-380
197. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886-2891
198. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, Schweikert RA, Saliba WI, Natale A. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart.* 2005;91:1303-1305
199. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, Siogas K, Goudevenos JA. Oral vitamin c administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol.* 2005;102:321-326
200. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;94:508-510
201. Ozaydin M. Atrial fibrillation and inflammation. *World J Cardiol.* 2010;2:243-250
202. Tritto M, De Ponti R, Salerno-Uriarte JA, Spadacini G, Marazzi R, Moretti P, Lanzotti M. Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins. *Eur Heart J.* 2004;25:2155-2163
203. Macle L, Khairy P, Verma A, Weerasooriya R, Willems S, Arentz T, Novak P, Veenhuyzen G, Scavee C, Skanes A, Puererfellner H, Jais P, Khaykin Y, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S. Adenosine following pulmonary vein isolation to target dormant conduction elimination (advice): Methods and rationale. *Can J Cardiol.* 2012;28:184-190
204. Matsuo S, Yamane T, Date T, Lellouche N, Tokutake K, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Taniguchi I, Yoshimura M. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation. *Am Heart J.* 2011;161:188-196
205. Khaykin Y, Wang X, Natale A, Wazni OM, Skanes AC, Humphries KH, Kerr CR, Verma A, Morillo CA. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: An economic evaluation of the raaft pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:7-12
206. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: A 6-year multicentre experience. *Europace.* 2010;12:181-187
207. Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation dc cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012

208. Calo L, Lamberti F, Loricchio ML, De Ruvo E, Colivicchi F, Bianconi L, Pandozi C, Santini M. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2504-2512
209. Nagamoto Y, Park JS, Tanubudi D, Ko YK, Ban JE, Kwak JJ, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Clinical significance of induced atrial tachycardia after termination of longstanding persistent atrial fibrillation using a stepwise approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012
210. Heist EK, Chalhoub F, Barrett C, Danik S, Ruskin JN, Mansour M. Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110:545-551
211. Park YM, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Is pursuit of termination of atrial fibrillation during catheter ablation of great value in patients with longstanding persistent atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012
212. Wang P, Dong JZ, Long DY, Ning M, Tang RB, Yu RH, Xue ZM, Sang CH, Jiang CX, Ma CS. Impact of different termination modes on atrial fibrillation termination in catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:1877-1883
213. Rolfes CD, Howard SA, Goff RP, Iaizzo PA. Cardiac remodeling as a consequence of atrial fibrillation: An anatomical study of perfusion-fixed human heart specimens. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8:141-146
214. Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:216-225
215. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Suyama J, Li HL, Hamazaki Y, Tanno K, Gokan T, Kobayashi Y. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:524-531
216. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2012;14:638-645
217. Jaubert MP, Armero S, Bonello L, Nicoud A, Sbragia P, Paganelli F, Arques S. Predictors of b-type natriuretic peptide and left atrial volume index in patients with preserved left ventricular systolic function: An echocardiographic-catheterization study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:3-9
218. Lee SH, Jung JH, Choi SH, Lee N, Park WJ, Oh DJ, Rhim CY, Lee KH. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation. *Circ J.* 2006;70:100-104
219. Nilsson B, Goetze JP, Chen X, Pehrson S, Svendsen JH. Increased nt-pro-b-type natriuretic peptide independently predicts outcome following catheter ablation of atrial fibrillation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:843-850
220. Solheim E, Off MK, Hoff PI, De Bortoli A, Schuster P, Ohm OJ, Chen J. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: A marker of reverse atrial remodeling and successful ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;34:129-136
221. Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Kruger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Gorlitz A, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuss G, Groschel K, Stahrenberg R.

- Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the find-af study. *PLoS One*. 2012;7:e34351
222. Rotter M, Jais P, Vergnes MC, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P, Rostock T, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M. Decline in c-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1231-1233
 223. Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Han J, Tamirisa K, Chugh A, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F, Oral H. Mechanisms of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation by segmental ostial ablation. *Heart Rhythm*. 2004;1:197-202
 224. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: Implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:685-690
 225. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Zado E, Vanderhoff M, Ren JF, Marchlinski FE. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:1050-1055
 226. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES, Marchlinski FE. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:69-74
 227. Casella M, Pelargonio G, Dello Russo A, Riva S, Bartoletti S, Santangeli P, Scara A, Sanna T, Proietti R, Di Biase L, Gallinghouse GJ, Narducci ML, Sisto L, Bellocci F, Natale A, Tondo C. "Near-zero" fluoroscopic exposure in supraventricular arrhythmia ablation using the ensite navx mapping system: Personal experience and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31:109-118
 228. Pellegrino PL, Brunetti ND, Gravina D, Sacchetta D, Sanctis VD, Panigada S, Biase LD, Biase MD, Mantica M. Nonfluoroscopic mapping reduces radiation exposure in ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012
 229. Sanders P, Hocini M, Jais P, Sacher F, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Nalliah CJ, Clementy J, Haissaguerre M. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome. *Eur Heart J*. 2007;28:1862-1871
 230. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, Reich S, Iqbal P, Elmouchi D, Tschopp D, Wimmer A, Dey S, Crawford T, Pelosi F, Jr., Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:759-765
 231. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:36-43
 232. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ecg diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:146-150
 233. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in

- patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:134-139
234. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112:307-313
235. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:920-924
236. Dagues N, Kottkamp H, Piorkowski C, Weis S, Arya A, Sommer P, Bode K, Gerds-Li JH, Kremastinos DT, Hindricks G. Influence of the duration of holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: Implications for patient follow-up. *Int J Cardiol.* 2010;139:305-306
237. Eitel C, Husser D, Hindricks G, Fruhauf M, Hilbert S, Arya A, Gaspar T, Wetzel U, Bollmann A, Piorkowski C. Performance of an implantable automatic atrial fibrillation detection device: Impact of software adjustments and relevance of manual episode analysis. *Europace.* 2011;13:480-485
238. Kuhne M, Schaer B, Ammann P, Suter Y, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:214-221
239. Kuhne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm.* 2010;7:1770-1776
240. Defaye P, Kane A, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of pulmonary veins isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:789-795
241. Gerstenfeld EP. New technologies for catheter ablation of atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13:393-401

VU

NANCY, le **10 septembre 2012**

NANCY, le **12 septembre 2012**

Le Président de Thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur E. ALIOT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE : 4094

NANCY, le **20 septembre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

Résumé de la thèse / Thesis abstract:

CONTEXTE ET OBJECTIFS : L'ablation endocavitaire de fibrillation atriale (FA) a prouvé son efficacité dans le maintien du rythme sinusal sans anti arythmiques. Cette procédure est réalisée depuis une dizaine d'année. Notre travail avait pour but d'évaluer nos résultats par rapport aux publications des centres pionniers et d'évaluer l'intérêt de bio-marqueurs pouvant prédire l'issue de l'ablation.

METHODE : Nous avons suivi une cohorte de 335 patients consécutifs, primo ablaté entre mai 2009 et mai 2011. Un total de 475 ablations a été réalisé. 54% FA parox, 30% FA persistante, 16% FA permanente. 30% cardiopathie Nos bio-marqueurs évalués sont le BNP, la CRP et le volume de l'OG

RESULTATS : FA paroxystique : 56% de succès cumulé à un an. FA persistante 46% de succès et FA permanente 22% de succès à un an après une procédure. Taux total de complications 13% avec 1.05% de complications graves. Taux de réussite corrélé au taux de BNP, de CRP et au Volume OG. FA paroxystique, un taux de BNP<50ng/ml multiplie par 4 la probabilité de succès. Volume OG<50ml/m² multiplie par 8 la probabilité de succès. CRP<2mg/l multiplie par 2.4 le taux de succès.

CONCLUSION : Les résultats de notre hôpital sont dans la norme des centres expérimentés. Le BNP et le volume atrial semblent présenter un intérêt en terme marqueurs prédictifs du succès d'ablation.

TITLE: Catheter ablation for atrial fibrillation, Nancy University Hospital: experiment, results and biomarker study.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Catheter ablation for atrial fibrillation (AF) has proved to be quite effective in maintaining sinus rhythm without ant-arrhythmic drugs (AA). This procedure has been followed for more than 10 years in our hospital. The aim of our study was to compare our results after one year of follow up with those of other recent publications, and to find the adequate biomarkers of the relevance of this procedure.

METHODS: We followed a cohort of 335 consecutive patients with primary ablation between May 2009 and May 2011. A total of 475 ablations were performed: 54% paroxysmal AF, 30% persistent AF, 16% Long standing Persistent AF, Structural heart disease 30%. The bio-markers we evaluated were BNP, CRP and left atrium (LA) volume.

RESULTS: After AF procedure sinus rhythm is maintained in 56% after one year follow up for paroxysmal AF, 46% for persistent and 22% for Longstanding Persistent. A major complication (pericardial effusion requiring surgical drainage) occurred in 1,05%. No thrombo-embolic event was reported. There was a good correlation between the success of the procedure and the levels of BNP and CRP, and the LA volume, especially for paroxysmal AF (BNP<50ng/ml OR=4, LA volume < 50ml OR=8, CRP<2mg/l OR=2.4)

CONCLUSION: The results of our hospital are in agreement with those of experienced centers. BNP and atrial volume appear interesting as predictive markers for successful ablation.

DISCIPLINE: Cardiologie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
