



Année 2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Clémentine ANDRÉ

Née le 2 Septembre 1988 à Cosne sur Loire (58)

Modification du Substrat dans la Fibrillation Atriale Persistante

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur Dominique BABUTY, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours**

Membres du Jury :

Professeur Laurent FAUCHIER, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Anne BERNARD-BRUNET, Cardiologie, MCU-PH, Faculté de Médecine –Tours

Docteur Nicolas CLEMENTY, Cardiologie, PH, CHU - Tours

Modification du Substrat dans la Fibrillation Atriale Persistante

Introduction : L'ablation par radiofréquence (ARF) de la fibrillation atriale (FA) persistante a un taux de succès moindre par rapport à celui de la FA paroxystique, avec des temps de procédures allongés et de nombreuses ré-interventions. Plusieurs méthodes d'ablation basées sur différents principes physiopathologiques se sont développées ces dernières années, notamment l'analyse des zones de bas voltage par cartographie. Nous avons voulu montrer la relation entre l'importance du substrat, évalué par la galectine-3 et les zones de bas voltage, et son impact sur le pronostic après ARF de FA persistante.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective comparant deux cohortes de patients en FA persistante hospitalisés pour une première ablation. Tous bénéficiaient avant l'intervention d'un dosage sanguin de la galectine-3 (Gal-3), d'une imagerie cardiaque (scanner ou imagerie par résonance magnétique). Dans le groupe « Substrat », on évaluait la fibrose de l'oreillette gauche (OG) par cartographie électro-anatomique. Une ARF des veines pulmonaires (VPs) et de ces zones était pratiquée. Le groupe contrôle bénéficiait d'une procédure par étapes dite « stepwise », avec isolation des VPs, réalisation des lignes d'ablation du toit de l'OG, de l'isthme mitral, associées à l'ARF des complexes fractionnés. La récurrence à 6 mois était définie par ≥ 1 épisode soutenu d'arythmie atriale documenté sur holter après une période aveugle de 3 mois.

Résultats : Soixante-dix-huit patients ont été inclus (âge 64 ± 10 ans, CHA_2DS_2VASc $2,6 \pm 1,7$, FeVG $48 \pm 12\%$), 24 dans le groupe « Substrat » et 54 dans le groupe « Stepwise ». Il n'y avait pas de différence significative sur les caractéristiques initiales. À 6 mois, 3 patients (13%) avaient récidivé leur arythmie dans le groupe « Substrat » contre 19 (35%) dans le groupe contrôle ($p=0,03$). Une zone de fibrose dense $\geq 5\%$ était significativement associée aux récurrences ($p=0,03$). La Gal-3 était corrélée au pourcentage de fibrose de l'OG en cartographie ($R=0,76$, $p<0,0001$). Cependant, le retour en rythme sinusal per-procédure et un taux de Gal-3 ≥ 15 ng/mL n'étaient pas prédictifs de la récurrence ($p=0,53$).

Conclusion : L'ablation des zones de bas voltage semble être une méthode additionnelle efficace dans la FA persistante, avec un taux de succès à 87% à 6 mois, significativement supérieure à l'approche stepwise ($p=0,03$). L'étendue de la fibrose de l'OG mesurée par cartographie de voltage est corrélée au succès à 6 mois. Néanmoins, une étude de plus grande ampleur permettrait de confirmer ces résultats.

Mots-clés : fibrillation atriale, ablation endocavitaire, fibrose atriale, zones de bas voltage.

Substrate Modification in Persistent Atrial Fibrillation

Introduction: Catheter ablation of persistent atrial fibrillation (PAF) has lower success rate as compared with paroxysmal AF, with longer and repeat procedures. Different ablation strategies have been developed, including mapping of low voltage areas (LVA). We sought to study the relationship between substrate as assessed by galectin-3 serum levels and LVA, and the impact of its ablation on prognosis of PAF patients.

Methods: We performed a retrospective study comparing two cohorts of PAF in patients addressed for a first ablation procedure. Galectin-3 serum level dosage (Gal-3), cardiac imaging (CT-scan or magnetic resonance imaging) were performed before the intervention. In the "Substrate" group, LVA were measured with electroanatomic voltage mapping (EAVM). Pulmonary vein isolation (PVI) and LVA ablation were performed. A « stepwise » approach was applied in the control group: PVI, anterior roof and mitral isthmus lines, and complex fractionated atrial electrograms (CFAE) within the left atrium (LA). Recurrence was defined as ≥ 1 documented sustained episode of any atrial arrhythmia after a 3 months blanking period.

Results: Seventy-eight patients were included (age 64 ± 10 years, CHA₂DS₂VASc 2.6 ± 1.7 , LVEF $48 \pm 12\%$), 24 in the « Substrate » group, 54 in the « Stepwise » group. There was no significant difference in baseline characteristics. At 6 months, 3 patients (13%) had recurred AF in the « Substrate » group, versus 19 (35%) in the « Stepwise » group. A dense scar $\geq 5\%$ was significantly associated with recurrence ($p = 0.03$). Gal-3 level correlated with LVA ($R = 0.76$, $p < 0.0001$). However, procedural AF termination and Gal-3 levels ≥ 15 ng/mL did not predict recurrence ($p = 0.53$).

Conclusion: LVA ablation appears to be an effective additional method after PVI in persistent AF patients, with a success rate of 87% at 6 months, significantly higher than stepwise approach ($p = 0.03$). The extent of fibrosis as measured by EAVM correlated with procedural success at 6 months. However, further evaluation is needed to confirm these results.

Keywords : atrial fibrillation, catheter ablation, atrial fibrosis, low voltage areas.

Liste des abréviations

FA : Fibrillation Atriale

ESC : European Society of Cardiology

OG : Oreillette Gauche

CFAE : Complex Fractionated Atrial Electrograms

ARF : Ablation par Radiofréquence

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

FACM : Fibrotic Atrial Cardiomyopathy

Gal-3 : Galectine-3

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echographie Trans-Thoracique

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVK : Anti-Vitamine K

INR : International Normalized Ratio

HNF : Héparine Non Fractionnée

ACT : Temps de Coagulation Activé

IMC : Indice de Masse Corporelle

EHRA : European Heart Rhythm Association

ICT : Isthme Cavo-Tricuspidien

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY Pr.
Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition DE
TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques GOGA
Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne Cardiologie
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur D.BABUTY, président du jury, votre technicité, votre esprit percutant, votre dynamisme et énergie inépuisables sont pour moi source d'admiration. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je mesure la chance de rejoindre votre équipe et d'apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Professeur L.FAUCHIER, votre expertise clinique, votre rigueur, votre disponibilité et votre franchise sont pour moi un exemple. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je suis heureuse de pouvoir continuer à évoluer auprès de vous.

A Monsieur le Professeur D.ANGOULVANT, votre goût pour la recherche médicale, votre gentillesse et votre disponibilité sont pour moi un modèle. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Maître de Conférences des Universités A.BERNARD, ta gentillesse, ta disponibilité, ta rigueur, et ton goût pour l'enseignement sont pour moi une source d'inspiration. Apprendre à tes côtés est un réel plaisir. Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur N.CLEMENTY, directeur de ce travail, star des staffs ECG, c'est un honneur de t'avoir dans mon jury. Ta patience à toute épreuve, ta disponibilité, ton incroyable maîtrise technique et analytique, ton humour mordant sont pour moi un modèle. Ton excellence force l'admiration. Merci de m'avoir guidée tout au long de mon cursus et dans nos travaux. C'est un honneur et un plaisir de pouvoir apprendre à tes côtés.

A tous les médecins qui m'ont accompagnée durant ces années d'internat.

A Bertrand, merci pour ton apprentissage et ta patience les mardis matins, et les autres jours. J'ai hâte de pouvoir travailler à tes côtés et améliorer la dextérité de mes 2 mains gauches.

Aux maîtres de la coronarographie, le Docteur B.DESVEAUX et nos réflexions philosophiques, le Docteur L.QUILLIET et sa maîtrise des KT et de la cuisine, le Docteur G.PACOURET, son expertise embolique et son humour matinal, merci pour votre enseignement et votre bienveillance tout au long de mon cursus.

Aux Docteurs I.HEURTEBISE, T.DECHERY et P.MARCOLLET, merci pour ce premier semestre de cardiologie qui aura marqué mon parcours.

Aux Docteurs T.BOULAIN et ses swan-ganz, V.LESIRE et ses anticorps, S.KUBAS et ses vélos, G.LECOMTE et ses aventures, merci de m'avoir accueillie dans vos services.

A mes chefs, merci pour votre encadrement et enseignement, votre bonne humeur et pour tous nos bons moments.

Romain pour ta patience, ton humour acerbe et ton expertise de l'IRM. Nazih pour tes facéties, ta gentillesse et ta maîtrise du dessin sur tissu, bises aux castors et caribous ! Raphaël pour ta gentillesse et ton expertise des KT droits. Agnès et Lauriane pour votre gentillesse et nos goûters nocturnes. Fanny pour ta disponibilité et ta confiance. Guillaume pour ta bienveillance. Hélène pour ta bonne humeur inconstante et ta générosité. Blandine pour ta gentillesse. Clémence pour tes conseils avisés. Bruno pour ton « culturisme » sens de la sieste, ta gaieté, et nos futures collaborations. Sophie pour ta bonne humeur, ta maîtrise de l'ETO, notre cardio A restera un souvenir impérissable.

A mes co-internes, merci pour ces bons moments et ces années inoubliables.

Arnaud pour ta présence tout au long de ces années, j'espère que notre collaboration professionnelle et « fiestationnelle » continuera. Thibaud pour ta gentillesse, ta disponibilité vespérale, ton calme et ta bienveillance, vivement la suite ! Farid, Cécile, Arthur, co-internes d'aventure, Carl, Walid, Gérôme, Ambroise, Alexandre C, Alexandre B, Flavie, Julien, Pascale, ...merci pour votre amitié et votre bonne humeur.

A mes compères fins réanimateurs, Hélène, Clément, Pierre et Bertrand.

A toutes les infirmières et toutes les équipes paramédicales, les secrétaires, qui nous aident au quotidien, Roselyne et Carine, Céline, Christine, Pascale, Marie-Pierre, Vanessa, Isabelle, Marion, Mathilde, Sylvie, Lilia, les filles d'USIC et de cardio B, Elodie, Aurélie, Céline BG et tous les autres...

Et à tous ceux que j'ai rencontrés et avec qui j'ai travaillé dans la bonne humeur.

A mes amis tourangeaux, Manu, Walid, Audrey, Fanny, Manu pharma, Antoine, Céline et Gauthier.

A Elodie, et nos soirées mouvementées, mon éternel acolyte sans qui les colles n'auraient pas été aussi joyeuses, notre amitié va au-delà de notre amour commun de l'orthopédie.

A Léa, amie de toujours, à tous nos moments partagés, le lien qui nous unit est indéfectible.

A Claire, Aurélien et Gabin, amis pour la vie, bientôt voisins.

Aux leuleus, Titeu, Bili, Titou, Léa et Augustin, et nos discussions philosophiques et passionnées du dimanche midi.

A Marine, Maryline et Didier, merci pour votre soutien et votre présence. Les moments passés ensemble sont de réels bonheurs.

A Mamie Bretagne.

A Jaja et Pompon, qui font partie de la Famille.

A Elise, ma Mère et mon Père, qui me soutiennent et me supportent depuis toujours, et pour toujours. Merci. Mon admiration pour vous est sans limite. Il n'y a pas assez de mots pour exprimer tout ce que je vous dois et tout mon amour. Que la force soit avec Nous !

A Romain, ma vie, soutien infailible et joie de tous les instants, l'avenir se conjugue avec toi.

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	14
Méthode « Stepwise »	
Complexes fractionnés atriaux	
« Drivers »	
Modification du substrat	
- <i>Imagerie par résonance magnétique</i>	
- <i>Cartographie de voltage</i>	
- <i>Galectine-3</i>	
Objectifs de l'étude	
<u>MÉTHODES</u>	22
Population	
Bilan préliminaire	
Ablation	
- <i>Groupe « Substrat »</i>	
- <i>Groupe « Stepwise »</i>	
Dosage de la galectine-3	
Suivi	
Analyse des cartes de substrat	
Analyses statistiques	
<u>RÉSULTATS</u>	27
Population	
Ablation	
Groupe « Substrat »	
Récidives	
Facteurs prédictifs de récurrence	
<u>DISCUSSION</u>	31
Résultats principaux	
Cardiomyopathie atriale fibrotique	
Critères prédictifs	
- <i>IRM</i>	
- <i>Galectine-3</i>	
- <i>Cartographie de voltage</i>	
Limites	
<u>CONCLUSION</u>	36
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	37
<u>TABLEAUX</u>	42
<u>FIGURES</u>	44
<u>ANNEXES</u>	51

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique et touche 1,5 à 2 % de la population générale [1]. Elle est indépendamment associée à une morbi-mortalité importante, comme l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux, ainsi qu'à une augmentation des hospitalisations et une diminution de la qualité de vie [2].

Actuellement, il existe deux stratégies de prise en charge : le contrôle du rythme, où l'objectif est le retour en rythme sinusal, ou le contrôle de la fréquence cardiaque, lorsque la FA est acceptée et le patient laissé en arythmie.

Dans la stratégie de contrôle du rythme, les anti-arythmiques font partie de l'arsenal thérapeutique et permettent la diminution des symptômes et le maintien en rythme sinusal. Cependant, leur efficacité reste médiocre (Amiodarone : 65%, Flécaine : 40%, Sotalol : 37% à 16 mois, FA paroxystique et persistante confondues) [3], et les nombreux effets secondaires potentiels rendent leur utilisation difficile à long terme.

L'ablation endocavitaire de la FA est une option thérapeutique pour les patients symptomatiques en échec de traitements anti-arythmiques, avec un taux de succès supérieur comparé à un traitement médicamenteux par Amiodarone [4]. Selon les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2016, elle est préconisée dans la FA paroxystique chez les patients symptomatiques sous anti-arythmiques (classe IA) et peut être proposée en première intention comme une alternative au traitement médical (classe IIaB) [2]. L'isolation des veines pulmonaires doit être systématiquement réalisée lors de l'ablation (IIaB). Dans la FA persistante, elle est proposée chez les patients symptomatiques sous anti-arythmiques avec un moindre niveau de preuve (classe IIaC), et l'isolation des veines pulmonaires seule est recommandée en première intention.

L'ablation par cathétérisme a été décrite initialement comme une approche curative dans la FA paroxystique. En effet, en 1998, Haissaguerre et al. ont prouvé l'implication de foyers ectopiques atriaux au niveau de l'ostium des veines pulmonaires dans l'initiation de la FA et le potentiel curatif de l'ablation de ces zones [5]. Depuis, la faisabilité et l'efficacité de cette technique ont été largement démontrées, avec un taux de succès dans la FA paroxystique avoisinant les 80% à 5 ans selon les différentes études [6]. Cependant, d'autres sites arythmogènes peuvent être responsables de la pérennisation de l'arythmie, et l'isolation des veines pulmonaires seule a un taux de succès moindre n'excédant pas 60% à 1 an [7] dans la FA persistante, avec souvent la nécessité de multiples ré-interventions [8].

Tous les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la perpétuation de la FA ne sont pas connus. Plusieurs hypothèses sont discutées et mènent à de nouvelles stratégies d'ablation.

Méthode « stepwise »

La présence de foyers ectopiques le plus souvent localisés au niveau des veines pulmonaires, zones de trigger essentielles, est établie depuis sa description initiale en 1998 [5]. En effet, leur isolation électrique du massif atrial a montré une diminution des récurrences dans la FA paroxystique, sans traitement anti-arythmique après une procédure unique [8]. L'isolation des veines pulmonaires est maintenant systématique et indispensable dans toute procédure initiale d'ablation, quel que soit le type de FA.

Devant un taux de récurrence important dans la FA persistante, une approche dite « stepwise » a été décrite par l'équipe Bordelaise, visant à modifier le substrat « par étapes ».

Cette technique est à l'heure actuelle la plus utilisée dans la stratégie d'ablation de la FA persistante. Elle consiste tout d'abord en une isolation large des veines pulmonaires au niveau

antral, à la jonction entre le tissu atrial et la veine. Plusieurs lignes d'ablation sont ensuite réalisées afin de prévenir le risque de macro-réentrées [9] : au niveau de la partie antérieure du toit de l'oreillette gauche (OG), entre les veines pulmonaires supérieures droites et gauches [10], et au niveau de l'isthme mitral, entre l'anneau mitral et la veine pulmonaire inférieure gauche [11]. Le sinus coronaire et la veine cave supérieure peuvent être également cartographiés et ablatés, permettant une diminution des récurrences [12].

Une étude réalisée par Haissaguerre et al. en 2005 montre un taux de succès de 60% après une première procédure et jusqu'à 95% à 1 an après plusieurs procédures [13]. Les récurrences étaient principalement précoces à 3 mois, et étaient majoritairement constituées de tachycardies atriales prenant naissance dans les zones ablatées ou de macro-réentrées dues à une reconnexion au niveau des lignes d'ablation.

Malgré une amélioration du taux de succès dans certaines études, cette technique non consensuelle reste souvent insatisfaisante, exposant à un risque non négligeable d'arythmies atriales iatrogéniques post-ablation, et donc à de nombreuses reprises avec multiplication des procédures [7, 14]. Les données récentes de l'étude CHASE-AF [15] suggèrent que l'approche « stepwise » avec retour en rythme sinusal en per-procédure n'apporterait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'isolation des veines pulmonaires seule dans la FA persistante.

Complexes fractionnés atriaux

D'autres techniques se sont développées visant à modifier le substrat. Les électrogrammes fractionnés atriaux, ou CFAE (Complex Fractionated Atrial Electrograms), correspondraient à des zones de conduction lente ou de réentrée au sein de l'OG. Ils sont définis comme des électrogrammes atriaux très rapides (cycle ≤ 120 ms), fractionnés, composés d'au moins deux

déflexions ou plus, et/ou de déflexions continues sur une période d'enregistrement de plus de 10 secondes [16]. L'ablation des CFAE a prouvé une diminution du taux de récurrence à long terme dans la FA persistante [16]. Plusieurs études ont démontré leur intérêt en association avec l'ablation des veines pulmonaires [17].

Cependant, la publication de STAR-AF II de Verma et al. a remis en cause leur implication et l'impact de leur ablation dans la prise en charge de la FA [18]. En effet, cette étude randomisait 589 patients en 3 groupes : isolation des veines pulmonaires seule, isolation des veines pulmonaires et ablation des CFAE, ou isolation des veines pulmonaires et lignes d'ablation au niveau de l'isthme mitral et du toit de l'OG. À 18 mois, les taux de succès étaient respectivement de 59% pour les veines pulmonaires seules, 49% avec les CFAE et 46% avec les lignes d'ablation. Ils ont donc montré l'absence de bénéfice de l'ablation supplémentaire des CFAE ou de lignes, comparé aux veines pulmonaires seules dans la FA persistante. Ces données coïncident avec celles de Jadidi et al., montrant que les CFAE sont dans la plupart des cas situés dans une zone saine de l'OG [19]. Se pose alors la question de l'impact des lésions d'ablation par radiofréquence (ARF) réalisées dans un tissu sain créant ainsi des zones hétérogènes, potentiel lit de l'arythmie. Se pose aussi la question d'un consensus autour de la définition des CFAE.

Depuis la description initiale de Nademanee et al. en 2004 [16], plusieurs définitions des CFAE ont été proposées. De nombreuses études ont montré des variations de la distribution des CFAE au sein de l'OG en fonction du rythme (rythme sinusal, fibrillation atriale, ou rythme électro-entrainé) [19], suggérant que différents types de CFAE sont impliqués dans la FA. Il semble exister des CFAE actifs et passifs, corrélés au pourcentage d'activité continue et à la présence d'un gradient d'activation [20]. Cette différenciation est faite selon l'appréciation de l'opérateur et reste subjective.

De plus, l'utilisation des algorithmes automatiques des systèmes de cartographie pour la détection des CFAE reste controversée. En effet, ils ne permettent pas de faire la distinction entre les différents types, et dépendent largement de la taille de l'espacement inter-électrodes et du modèle d'algorithme utilisé [21]. Ils seraient également associés à une sous détection des CFAE dans les zones de bas voltage ($<0,5\text{mV}$) [19]. La différenciation entre les zones actives, ou zones de micro-réentrées (rotors) et les zones passives de conduction lente reste donc difficile et basée sur une analyse visuelle des signaux très opérateur dépendante [22]. Ceci pose donc le problème du manque de spécificité des CFAE et de l'imprécision de leur caractérisation [23].

« Drivers »

Afin de rendre plus spécifique l'analyse des CFAE, des systèmes donnant une vue d'ensemble des mécanismes de l'arythmie ont été élaborés. Ces méthodes d'évaluation reposent sur l'hypothèse physiopathologique de rotors électriques où l'influx se propage en spirale à partir d'un noyau, ou d'impulsions électriques focales se dispersant au sein de l'OG. Ces « drivers » de la FA semblent équivalents aux zones actives de CFAE. Le système de cartographie Topera permet d'enregistrer ces sources électriques localisées au sein des deux oreillettes et de procéder à leur ablation (FIRM, Focal Impulse and Rotor Modulation). L'ARF de ces drivers, en plus d'une procédure standard, diminuerait les récurrences d'arythmie à long terme après une seule intervention par rapport à une ablation conventionnelle, comme le montrent Narayan et al. dans l'étude CONFIRM [24, 25].

Haissaguerre et al. ont présenté en 2014 l'intérêt de l'enregistrement non invasif de ces potentiels électriques par le biais de 252 électrodes de surface durant la FA (CardioInsight), associé à un scanner thoracique sans injection permettant une reconstruction 3-D des deux

oreillettes [26]. En effet, ils ont observé une instabilité dans le temps des activités focales ou de réentrées, mais leur localisation répétitive dans les mêmes régions des oreillettes (veines pulmonaires, septum, auricule gauche) suggérant des zones anatomiques préférentielles ancrant ces rotors.

Modification du substrat

La fibrillation atriale est associée à une élévation des protéines de la matrice extracellulaire au sein de l'oreillette gauche, notamment le collagène III, reflet d'un processus fibrotique et du remodelage structurel [27], impliqués dans la perpétuation de l'arythmie. Son estimation est donc importante afin d'apprécier l'évolution de la maladie.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La fibrose au sein de l'OG peut être détectée par l'analyse du rehaussement tardif après injection d'acide gadotérique par IRM. Dans de nombreuses publications, notamment l'étude DECAAF [28], il a été démontré que la présence de fibrose avant une procédure d'ablation (rehaussement tardif selon la classification de l'Utah, Annexe 1), était un facteur prédictif indépendant de récurrence d'arythmie à long terme [29, 30]. De même, Khurram et al. ont prouvé que le rehaussement tardif de l'OG était corrélé à une diminution de l'amplitude des électrogrammes atriaux (mV) en cartographie [31], et qu'un rehaussement > 35% était un facteur prédictif de récurrence de l'arythmie et plus fréquemment associé à la FA persistante [32]. L'existence de fibrose en IRM et de ces zones de bas voltage en pré-procédure semblent être des facteurs prédictifs indépendants de récurrence après ablation [30, 33, 34].

Cartographie de voltage

De récentes études ont mis en évidence l'intérêt de l'ablation de ces zones de bas voltage (<0,5mV) associée à l'isolation des veines pulmonaires dans la FA persistante, avec un taux

de succès jusqu'à 69 % à 13 mois [35]. Kottkamp et al. ont montré l'utilité de cette technique chez les patients avec de la fibrose lors de la cartographie électro-anatomique de voltage, avec un taux de succès à 83% à 1 an après une procédure unique [36]. Plus de 40% des patients en FA persistante ne présentaient pas de zones de bas voltage au sein de l'OG. Chez ces patients, une ablation des veines pulmonaires seule semble être aussi efficace qu'une ablation selon l'approche « stepwise » [36]. La frontière entre FA paroxystique et persistante semble moins avérée, et le degré de fibrose au niveau des oreillettes apparaît non corrélé à la durée et au type de FA.

La cardiomyopathie atriale fibrotique (« Fibrotic Atrial Cardiomyopathy », FACM) est une nouvelle approche de la FA en tant que maladie à part entière, basée sur le pourcentage de fibrose au sein de l'OG. Cette entité développée par Kottkamp repose sur l'analyse et la quantification des zones de bas voltage lors de la cartographie, qui peuvent être absentes (FACM 0), minimales (FACM I), modérées (FACM II), sévères (FACM III).

Galectine-3

La galectine-3 (Gal-3) semble être un biomarqueur prometteur. Cette protéine de la famille des lectines est une β -galactosidase qui induit une prolifération des fibroblastes cardiaques et des dépôts de collagène [37]. Un taux élevé est corrélé à un risque important de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque [38]. Le taux de galectine-3 est significativement plus élevé dans la FA persistante, et est aussi corrélé au remodelage structurel de l'OG évalué par IRM [39]. Ceci serait un facteur prédictif de récurrence après une première procédure d'ablation chez les patients avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée, indépendamment du type de FA [40, 41].

Son implication dans le remodelage structurel et électrique atrial a été démontrée chez le mouton, où son inhibition a permis de diminuer le signal TGF- β et l'activation des

myofibroblastes [42], de réduire les épisodes de FA, et d'augmenter la probabilité de retour spontané en rythme sinusal. Cela constitue donc une voie thérapeutique potentielle pour l'avenir.

Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était donc de montrer la relation entre l'importance du substrat, évalué par la galectine-3 et les zones de bas voltage, et l'impact de son ablation sur le pronostic des patients bénéficiant d'ablation de FA persistante.

MÉTHODES

Population

Les patients en fibrillation atriale persistante ou persistante de longue durée, symptomatiques malgré un traitement anti-arythmique, hospitalisés pour une première ablation par radiofréquence au Centre Hospitalier Universitaire de Tours, ont été inclus de manière rétrospective entre 2013 et 2016.

La FA était définie selon les dernières recommandations de l'ESC 2016 [2]. La FA persistante était caractérisée comme un épisode d'une durée supérieure à 7 jours consécutifs, ou nécessitant une cardioversion médicamenteuse ou électrique après sept jours. La FA persistante de longue durée consistait en une FA durant depuis au moins un an, pour laquelle une stratégie de contrôle du rythme était adoptée.

Les critères d'exclusion étaient toutes les causes extra-cardiaques présumées d'élévation de la galectine-3, comme la cirrhose, la pancréatite, ou les maladies inflammatoires chroniques.

Deux cohortes ont été définies a posteriori selon différents critères. Les patients ayant bénéficié d'une modification du substrat avec cartographie électro-anatomique, et d'une ARF des veines pulmonaires et des zones de bas voltage, constituaient le groupe « Substrat », inclus entre 2015 et 2016. Les patients ayant bénéficié d'une ARF selon l'approche « stepwise » conventionnelle entre 2013 et 2014 constituaient le groupe contrôle « Stepwise ».

Bilan préliminaire

Tous les patients bénéficiaient avant l'intervention d'une évaluation des caractéristiques cliniques incluant les symptômes (classification EHRA, questionnaire de qualité de vie AF-

QoL) [43], l'historique de l'arythmie, la présence de facteurs de risques thrombo-emboliques (score CHA₂DS₂VASc), le recueil des traitements actuels et passés.

Un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations et un bilan sanguin pré-opératoire étaient également réalisés. Une échographie trans-thoracique (ETT) pratiquée avant la procédure permettait la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG en %, Simpson Biplan), et des dimensions de l'oreillette gauche (diamètre antéro-postérieur en mm, volume en mL par Simpson Biplan). On réalisait également une imagerie cardiaque (IRM ou scanner) afin de préciser l'anatomie de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires. Le traitement anticoagulant oral, anticoagulants oraux directs (AOD) ou anti-vitamine K (AVK), était suspendu en moyenne 48 heures avant l'intervention, avec contrôle de l'INR si nécessaire.

Chaque patient avait reçu avant l'intervention une information loyale et éclairée, et avait signé un consentement écrit.

Ablation

La procédure d'ARF était réalisée sous anesthésie générale, avec une échographie trans-œsophagienne initiale afin d'éliminer un thrombus de l'auricule gauche. Après ponction trans-septale, les patients recevaient un bolus d'héparine non fractionnée (HNF) avec comme objectif un temps de coagulation activé (ACT) entre 300 et 400 secondes tout au long de l'intervention.

Une reconstitution électro-anatomique 3-D de l'oreillette gauche était réalisée chez tous les patients à partir de l'imagerie pré-opératoire (IRM ou scanner) à l'aide du logiciel Verismo 2.0.1, St Jude Medical.

Un cathéter irrigué était utilisé pour délivrer la radiofréquence (Thermocool, Biosense Webster ; Flexability, St Jude Medical). Après ponction trans-septale, une isolation antrale

des veines pulmonaires était réalisée chez tous les patients. Un bloc bidirectionnel était systématiquement obtenu pour toutes les veines. Lorsque les patients étaient revenus en rythme sinusal, soit par l'ablation ou par une cardioversion électrique en fin d'intervention, les blocs bidirectionnels étaient confirmés pour toutes les lignes effectuées.

Groupe « Substrat »

Un cathéter circulaire multipolaire de type Lasso (St Jude Medical) était déplacé dans l'OG permettant d'obtenir une carte de substrat en voltage (Ensite Velocity 4.0.2, St Jude Medical).

L'analyse des zones de bas voltage se faisait sur tous les électrogrammes détectés 500 ms avant le début du QRS en FA, et entre l'onde P et le QRS en rythme sinusal. La fibrose, les zones bordantes et les zones saines étaient définies suivant différents seuils, variables selon le rythme initial du patient :

- En rythme sinusal : fibrose ou « dense scar » < 0,4 mV, zone bordante entre 0,4 et 1mV, zone saine > 1 mV
- En FA : fibrose ou « dense scar » < 0,2 mV, zone bordante entre 0,2 et 0,5 mV, zone saine > 0,5 mV.

Une ablation des zones de bas voltage était pratiquée jusqu'au retour en rythme sinusal. Lorsque ces zones représentaient plus de 75% de la ligne du toit de l'OG, cette dernière était complétée. Si le retour en rythme sinusal n'était pas obtenu, l'ARF était poursuivie en ciblant spécifiquement les zones fragmentées en périphérie des zones de bas voltage, puis l'isthme mitral, le sinus coronaire, l'oreillette droite (crista terminalis, veine cave supérieure et isthme cavo-tricuspidien). Toutes les procédures d'ARF du substrat étaient pratiquées par un opérateur unique pour plus de reproductibilité.

Groupe « Stepwise »

Comme décrit précédemment, l'ablation était faite par séquence : les lignes antérieure du toit et de l'isthme mitral étaient obtenues par ARF (endocardique, et si nécessaire épicaudique par le biais du sinus coronaire), les CFAE de l'OG (auricule, mur inféro-postérieur, septum inter-atrial), du sinus coronaire, et de l'oreillette droite (crista terminalis, veine cave supérieure, isthme cavo-tricuspidien) étaient enregistrés et ablatés au besoin.

Dosage de la galectine-3

Le prélèvement sanguin de la galectine-3 était effectué au début de la procédure d'ablation par voie veineuse fémorale. Le dosage était réalisé a posteriori par un test quantitatif automatisé, à partir du kit VIDAS Galectine-3 (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France), mesurant des valeurs comprises entre 3,3 ng/mL et 100 ng/mL. Le principe repose sur un dosage immunométrique de type sandwich avec une détection finale par immunofluorescence.

Suivi

Le critère de récurrence était défini par un ou plusieurs épisodes soutenus (≥ 30 secondes) d'arythmie atriale (FA, Flutter gauche, tachycardie atriale), documentés par ECG ou holter ECG, dans les 6 mois suivant l'ablation, après une unique procédure et une période aveugle (« blanking ») de 3 mois. Durant la période de blanking, les anti-arythmiques étaient maintenus chez la plupart des patients, et une cardioversion était réalisée dans le cas d'une récurrence persistante. Tous les patients bénéficiaient d'un suivi régulier avec une consultation et un enregistrement holter de 24 heures à 3 et 6 mois, ainsi qu'une consultation et un holter longue durée de 7 jours à 12 mois (Spiderview, Sorin Group, Le Plessis-Robinson, France).

Le traitement anticoagulant, initié au minimum 3 semaines avant la procédure, était maintenu pour une durée minimale de 3 mois, et poursuivi selon le risque thromboembolique (score CHA₂DS₂VASc). Le traitement anti-arythmique était arrêté après la période de blanking de 3 mois.

Analyse des cartes de substrat

La surface de l'oreillette gauche était mesurée par un contourage manuel à partir de la reconstruction 3-D de la carte de voltage (logiciel Ensite Velocity 4.0.2, St. Jude Medical). Les surfaces globales de fibrose ou « dense scar » et des « zones bordantes » étaient obtenues en additionnant les différentes zones par le même procédé. Ainsi, on estimait le pourcentage de zones bordantes et de fibrose au sein de l'OG par rapport au tissu sain (Annexe 2).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JMP version 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les données quantitatives étaient exprimées comme moyenne \pm écart type avec un intervalle de confiance de 95%. Les comparaisons des caractéristiques initiales entre les groupes ont été faites à l'aide de tests non paramétriques. Les corrélations ont été obtenues par ajustement bi varié avec analyse de la variance. Les courbes de survie étaient effectuées selon la méthode Kaplan-Meier. Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme significative.

RÉSULTATS

Population

Soixante-dix-huit patients (64 ± 10 ans, CHA_2DS_2VASc à $2,6 \pm 1,7$), dont 26% de femmes, ont été inclus entre 2013 et 2016, 24 dans le groupe « Substrat », et 54 dans le groupe « Stepwise ». Au total, 77% des patients avaient une classe EHRA \geq III et 37% avaient une cardiopathie sous-jacente, principalement des cardiomyopathies dilatées, ischémiques et rythmiques, avec une moyenne de $3,7 \pm 4,6$ années de FA (Tableau 1). La FEVG moyenne était de $48\% \pm 12\%$, avec 23 patients ayant une altération de la FEVG $< 45\%$. Le volume moyen de l'OG était en échocardiographie de 43 ± 14 mL/m², 156 ± 42 mL en IRM, et le diamètre à 47 ± 9 mm (Tableau 1). En tout, 77 % des patients étaient traités par Amiodarone.

Le taux de galectine-3 moyen était de $16,3 \pm 5,6$ ng/mL, avec 54% des patients ayant une galectine-3 ≥ 15 ng/mL. La durée moyenne de suivi était de 227 ± 117 jours.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux populations concernant l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la classe EHRA, le nombre et le type de cardiopathie sous-jacente, le score CHA_2DS_2VASc et les caractéristiques échographiques et biologiques.

Dans le groupe « Substrat », les patients avaient une FA significativement moins ancienne que le groupe « Stepwise » ($2,3 \pm 2,9$ années contre $4,4 \pm 5,0$ années, $p=0,01$), plus d'antécédents thromboemboliques, 21% dans le groupe substrat, contre 7% dans le groupe contrôle ($p=0,0005$). Les patients étaient significativement plus traités par Amiodarone ($p=0,001$) et par AOD ($p=0,01$).

Dans le groupe « Stepwise », les patients étaient majoritairement sous AVK (76% contre 46% dans le groupe « Substrat », $p=0,01$) et avaient significativement plus de traitement par anti-arythmiques de type IC ou Sotalol ($p<0,001$).

Ablation

Au total, 86% des patients étaient en FA en début de procédure (Tableau 2). La durée moyenne d'intervention était de 188 ± 56 min. Tous les patients ont bénéficié d'une isolation des veines pulmonaires, et la majorité, de lignes d'ARF au niveau du toit de l'OG (Tableau 2). On avait significativement moins d'ablation de l'isthme mitral dans le groupe substrat (71% contre 100%, $p<0,0001$), et plus au niveau de l'oreillette droite : 54% contre 11% pour l'isthme cavo-tricuspidien (ICT) ($p=0,0001$), et 38% contre 15% dans le groupe « Stepwise » pour la veine cave supérieure ($p=0,04$). En tout, 36% des procédures ont abouti au retour en rythme sinusal par ARF. Il n'existait pas de différence significative sur la durée de l'intervention, le retour en rythme sinusal en tir, le taux de cardioversion électrique, le temps de scopie et de radiofréquence.

Groupe « Substrat »

La surface de l'OG par cartographie était de 118 ± 25 cm², avec un pourcentage de substrat total à $34\% \pm 21\%$, dont la majorité était constituée par la zone bordante à $25\% \pm 18\%$ (Tableau 3). La fibrose ou « dense scar » représentait $9\% \pm 8\%$, soit en moyenne 10 ± 9 cm². Il existait une bonne corrélation entre la surface de l'OG en cartographie et le volume en IRM ($R^2=0,88$, $p<0,0001$), et une corrélation moins bonne entre la surface en cartographie et le volume en échocardiographie ($R^2=0,52$, $p<0,0001$) (Figure 1).

Malgré l'absence de diminution du temps de procédure et de scopie dans le groupe substrat, l'air Kerma était significativement moins important dans ce groupe ($982 \pm 464 \text{ Gy.cm}^2$ contre $1709 \pm 1556 \text{ Gy.cm}^2$, $p=0,02$).

Le taux de galectine-3 apparaissait corrélé au pourcentage de fibrose de l'OG évalué par cartographie (« dense scar ») après ajustement ($R=0,76$, $p<0,0001$) (Figure 2).

Le pourcentage de fibrose par cartographie était significativement plus important selon la classification FACM : FACM I $16\% \pm 3\%$ dont $3\% \pm 1\%$ de « dense scar », FACM II $25\% \pm 3\%$ dont $6\% \pm 3\%$ de « dense scar » et FACM III $52\% \pm 19\%$ dont $14\% \pm 9\%$ de « dense scar » ($p=0,0001$) (Figure 3).

Il n'existait pas de relation entre l'ancienneté de la FA et le pourcentage de substrat ($R^2=0,08$) (Figure 4). Trois patients FACM III avaient une galectine-3 dans le 4^{ème} quartile, contre seulement deux FACM I et II ($p=0,62$) (Figure 5).

Récidives

A 6 mois, trois patients (13%) avaient récidivé leur arythmie dans le groupe « Substrat », contre 19 (35%) dans le groupe « Stepwise » ($p=0,03$) (Figure 6). Les trois récidives du groupe « Substrat » se produisaient dans la période de « blanking » et persistaient jusqu'à 3 mois. Il s'agissait de flutter gauche dans les 3 cas. Parallèlement, les récidives des contrôles survenaient majoritairement dans les six premiers mois : 13 patients dans les 3 premiers mois, soit 24% de la population, 6 (11%) entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, et 9 (17%) entre le 6^{ème} et 12^{ème} mois. Quatorze patients avaient récidivé sous forme de FA, 4 de flutter gauche et 1 de flutter droit.

Facteurs prédictifs de récurrence

Malgré une corrélation de la galectine-3 et de la fibrose en cartographie, un taux de galectine-3 ≥ 15 ng/mL n'était pas prédictif de la récurrence à 6 mois ($p=0,53$) (Figure 7).

Une zone de fibrose ou « dense scar » $\geq 5\%$ était prédictif des récurrences à 6 mois ($p=0,03$).

Une zone bordante $< 15\%$ était en faveur d'un retour en rythme sinusal per-procédure ($p=0,04$). Par contre, il n'existait pas de relation entre le retour en rythme sinusal par ARF et la récurrence ($p=0,43$).

DISCUSSION

Résultats principaux

L'ablation des zones de bas voltage semble être une méthode additionnelle efficace dans la FA persistante, avec un taux de succès à 87% à 6 mois après une seule procédure, significativement supérieur à l'approche « stepwise » ($p=0,03$). L'ampleur de la fibrose de l'OG mesurée par cartographie de voltage est bien corrélée au succès à 6 mois.

Ces données concordent avec celles de la littérature, où les taux de succès avoisinent les 70-80% [35, 36], et la présence de zones de bas voltage est un facteur indépendant de récurrence [33].

Cardiomyopathie atriale fibrotique

Ce concept, se basant sur l'analyse de la fibrose et l'ablation des zones de substrat arythmogène, permet de limiter la création de nouvelles lésions au sein de l'OG, lit de l'arythmie, et ainsi de favoriser le remodelage électrique en conservant le tissu sain.

On peut remarquer l'absence de substrat lors de la réalisation de carte de voltage chez certains patients en FA persistante de longue durée (> 1 an), et inversement, de la fibrose, modérée, chez des patients en FA paroxystique récente (Annexe 2). Ce phénomène a été constaté dans plusieurs études, notamment celle de Kottkamp et al. publiée en 2016 [36], et démontre la complexité des mécanismes physiopathologiques de cette arythmie. Dans cet article, jusqu'à 42% des patients en FA non paroxystique ne présentaient pas de zones de bas voltage. Chez ces patients, l'isolation des veines pulmonaires seule a permis un taux de succès de 72%. La définition clinique des différents types de FA (paroxystique, persistante, persistante de longue

durée, permanente) apparaît donc inadaptée à la réalité électrophysiologique. Kottkamp a développé à partir de ce constat une classification de la cardiomyopathie atriale fibrotique (FACM 0 à III), à l'aide du degré de fibrose lors de la cartographie de voltage, se calquant sur celle de l'Utah en IRM (Annexe 1). L'arythmie atriale est alors considérée comme la manifestation rythmique d'une maladie structurelle des oreillettes, telle qu'elle peut se rencontrer dans la sténose mitrale. Cette entité est à différencier de la FA par mécanisme focal, avec peu de triggers, sans ou très peu de remodelage structurel.

Dans notre étude, la fibrose n'était pas corrélée à l'ancienneté de l'arythmie. On peut donc supposer que l'évolution de la maladie est différente selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent.

Critères prédictifs

L'analyse de la fibrose de l'OG et des mécanismes supposés de l'arythmie en pré-ablation semble donc essentielle afin de développer une stratégie médicale et interventionnelle adaptée à chaque patient, ou une ARF « à la carte ». Elle permettrait de sélectionner les patients nécessitant une isolation des veines pulmonaires seule, ou une modification du substrat en plus des veines.

IRM

L'IRM permet une bonne appréciation de la fibrose au sein de l'OG. Cependant, son accessibilité et son coût limitent son utilisation en pratique courante. Dans l'étude DECAAF publiée en 2014, 17% des patients ont été exclus à cause la mauvaise qualité de l'IRM [28]. En effet, l'acquisition d'images de qualité reste difficile, notamment quand les patients sont en arythmie, et que la fréquence cardiaque est irrégulière et rapide. L'analyse de l'OG est laborieuse et relève d'un haut degré d'expertise.

Plusieurs systèmes permettant le traitement automatisé des images se développent visant à simplifier l'analyse.

Galectine-3

La galectine-3 est maintenant un biomarqueur incontournable dans la fibrose myocardique. Elle est bien corrélée au pourcentage de « dense scar » en cartographie. Un simple dosage sanguin chez les patients en FA avec FEVG conservée avant l'intervention permettrait d'estimer le remodelage au sein de l'OG. La galectine-3 pourrait donc permettre d'apprécier la fibrose myocardique avant la procédure d'ablation et ainsi de pouvoir anticiper la stratégie thérapeutique. Son dosage permettrait donc de différencier une FA sans remodelage structural (galectine-3 basse), d'une FA plus avancée avec fibrose de l'OG (galectine-3 élevée), pour laquelle la modification du substrat semble essentielle.

La cryoablation peut également être recommandée en première intention dans l'ablation de la FA persistante [2]. Cette technique basée sur la sclérose par le froid ne permet pas d'évaluer la fibrose par cartographie. Une estimation par la galectine-3 avant la procédure pourrait permettre de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une isolation des veines pulmonaires seule.

Cartographie de voltage

Les patients ayant de la fibrose en cartographie auront a priori un bénéfice à une ablation du substrat associée aux veines pulmonaires. Au contraire, son utilité serait à nuancer chez les patients avec une fibrose très étendue de l'OG, reflétant une maladie structurelle et électrique sévère. En effet, une zone de bas voltage importante à la cartographie est un facteur prédictif indépendant de récurrence [33]. Dans notre étude, un pourcentage de « dense scar » $\geq 5\%$ était prédictif des récurrences à 6 mois, et une zone bordante $< 15\%$ était en faveur du retour en rythme sinusal per-procédure, connu pour être un facteur prédictif de succès à long terme [44,

45]. Sur les 3 patients ayant récidivé dans le groupe « Substrat », 2 étaient classés FACM III, avec donc une fibrose $\geq 30\%$. L'intérêt de l'ablation chez les patients avec une fibrose étendue en cartographie ou à l'IRM reste à démontrer.

A contrario, les patients ayant peu ou pas de fibrose pourraient bénéficier d'une isolation des veines pulmonaires seule. Dans un article publié en 2016 par Jadidi et al., l'isolation des veines pulmonaires seule avait un taux de succès de 69% à 13 mois chez les patients avec moins de 10% de fibrose. Des résultats similaires étaient observés chez les patients ayant plus de fibrose et une ablation du substrat associée aux veines [35].

Chez ces patients, l'ARF des CFAE ou des lignes engendre des cicatrices fibreuses au sein de l'OG, substrat d'une éventuelle arythmie ultérieure après remodelage électrique. La place de l'ARF dans la stratégie thérapeutique reste donc à discuter dans cette population.

La cartographie électro-anatomique de voltage associée à la galectine-3 pourrait alors estimer le degré de remaniement électrique et structurel, et donc permettre de proposer une prise en charge individualisée.

Limites

Une étude de plus grande ampleur permettrait de confirmer ses résultats, en améliorant la puissance.

La définition de la fibrose en cartographie de voltage reste à définir précisément. En effet, le seuil de l'amplitude des électrogrammes peut être différent selon les études, notamment en ce qui concerne les zones intermédiaires. Un seuil $< 0,5$ mV est utilisé de manière consensuelle pour définir la fibrose, tandis que le voltage de l'OG saine reste variable, allant de 1,5 à 2 mV. Nous avons pris le parti de définir des seuils différents en FA et en rythme sinusal, sachant

que le voltage en FA est significativement diminué par rapport à celui en rythme sinusal [46]. Ceci permet de mieux cibler les zones de bas voltage selon le rythme initial.

De plus, le type de cathéter multipolaire utilisé a une incidence sur la quantification de la fibrose en cartographie. Plus les espaces inter-électrodes sont petits, plus la résolution spatiale et l'analyse des zones de bas voltage s'améliorent, permettant d'affiner l'ablation. Dans un article paru en 2015, l'utilisation d'un cathéter de 1 mm d'espacement inter-électrodes était associée à une diminution des zones de substrats, une amélioration des amplitudes, et significativement plus d'électrogrammes fractionnés actifs dans ces dernières, par rapport à un cathéter de 3,5 mm [47]. Il serait intéressant de comparer les cartes de CFAE aux cartes de voltage, et d'estimer leur reproductibilité dans le temps.

L'efficacité de l'ARF est encore mal évaluée pendant la procédure. En effet, de nombreuses récurrences sont dues à des reconnections au niveau des veines pulmonaires, des lignes ou à la persistance de « drivers » dans les mêmes zones précédemment ablatées [14]. L'utilisation de cathéter avec mesure de la force de contact guidant l'efficacité de l'ARF durant l'intervention permettrait de créer des lésions plus durables. Ceci peut en partie expliquer les résultats de STAR-AF II. De plus, les cartographies de voltage ont été réalisées à l'aide du logiciel Ensite Velocity 4.0.2, St Jude Medical, qui est moins performant que les nouveaux systèmes réalisant des cartes à haute densité (Precision, St Jude Medical ; Rythmia, Boston Scientific). Ces derniers permettent une meilleure définition des zones de bas voltage, et donc une ablation plus précise et ciblée du substrat.

Enfin, la durée de suivi limitée à 6 mois dans le groupe « Substrat » est une des limites de notre étude. Cependant, on remarque que les récurrences surviennent principalement dans les 6 premiers mois dans le groupe contrôle « Stepwise », 19 patients soit 35% dans les 6 mois, contre 9 soit 17% entre 6 et 12 mois. Plusieurs données montrent que la récurrence précoce est un facteur prédictif de récurrence à long terme [48].

CONCLUSION

L'ablation des zones de bas voltage associée aux veines pulmonaires semble être une méthode efficace dans la FA persistante, avec un taux de succès de 87% à 6 mois, significativement supérieure à une approche conventionnelle ($p=0,03$). L'étendue de la fibrose de l'OG mesurée par cartographie de voltage est bien corrélée au succès à 6 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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 May 9;285(18):2370–5.
2. Authors/Task Force Members: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016 Sep 23.
3. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):913–20.
4. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008 Dec 9;118(24):2498–505.
5. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659–66.
6. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart Br Card Soc*. 2016 Aug 26;
7. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2010 Jun;7(6):835–46.
8. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1077–81.
9. Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O’Neill MD, Matsuo S, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2359–66.
10. Hocini M, Jaïs P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3688–96.

11. Jaïs P, Hocini M, Hsu L-F, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):2996–3002.
12. Haïssaguerre M, Hocini M, Takahashi Y, O’Neill MD, Pernat A, Sanders P, et al. Impact of catheter ablation of the coronary sinus on paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Apr;18(4):378–86.
13. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Nov;16(11):1138–47.
14. Rostock T, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Salukhe TV, Bock K, et al. Characterization, mapping, and catheter ablation of recurrent atrial tachycardias after stepwise ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Apr;3(2):160–9.
15. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 22;66(24):2743–52.
16. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2044–53.
17. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1344–56.
18. Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812–22.
19. Jadidi AS, Duncan E, Miyazaki S, Lellouche N, Shah AJ, Forclaz A, et al. Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high-density mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):32–42.
20. Takahashi Y, O’Neill MD, Hocini M, Dubois R, Matsuo S, Knecht S, et al. Characterization of electrograms associated with termination of chronic atrial fibrillation by catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 11;51(10):1003–10.
21. Sohal M, Choudhury R, Taghji P, Louw R, Wolf M, Fedida J, et al. Is Mapping of Complex Fractionated Electrograms Obsolete? *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2015 Aug;4(2):109–15.
22. Jadidi AS, Arentz T. A Decade of CFAE Mapping: Still Seeking More Specific Tools to Identify Sources and Substrate of Persistent Atrial Fibrillation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2015 Aug;4(2):108.

23. Verma A, Sanders P, Champagne J, Macle L, Nair GM, Calkins H, et al. Selective complex fractionated atrial electrograms targeting for atrial fibrillation study (SELECT AF): a multicenter, randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):55–62.
24. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 14;60(7):628–36.
25. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 6;63(17):1761–8.
26. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014 Aug 12;130(7):530–8.
27. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart Br Card Soc*. 2004 Apr;90(4):400–5.
28. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498–506.
29. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):16–22.
30. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):23–30.
31. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2014 Jan;11(1):85–92.
32. Khurram IM, Habibi M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, Yang E, Fukumoto K, et al. Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb;9(2):142–8.
33. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2): 285–92.

34. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2010 Oct;7(10):1475–81.
35. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Mar;9(3).
36. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Jan;27(1):22–30.
37. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3121–8.
38. Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jan;14(1):74–81.
39. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Jun;26(6):635–40.
40. Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L, et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2016 Sep 28;6:34357.
41. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Canpinar H, Evranos B, Yorgun H, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol.* 2015 Mar 1;115(5):647–51.
42. Takemoto Y, Ramirez RJ, Yokokawa M, Kaur K, Ponce-Balbuena D, Sinno MC, et al. Galectin-3 Regulates Atrial Fibrillation Remodeling and Predicts Catheter Ablation Outcomes. *JACC Basic Transl Sci.* 2016 Apr;1(3):143–54.
43. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2010 Mar;12(3):364–70.
44. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 2009 May;30(9):1105–12.
45. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Feb;8(1):18–24.

46. Yagishita A, DE Oliveira S, Cakulev I, Gimbel JR, Sparano D, Manyam H, et al. Correlation of Left Atrial Voltage Distribution Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation: Identifying Structural Remodeling by 3-D Electroanatomic Mapping Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Aug;27(8):905–12.
47. Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Jun;8(3):537–45.
48. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2010 Feb;12(2):173–80.

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population globale, des groupes « Substrat » et « Stepwise ».

	Population (n=78)	Substrat (n=24)	Stepwise (n=54)	P *
Age (années)	64 ±10	66 ±10	64 ±10	0.38
IMC (Kg.m²)	30.3 ±6.3	28.1 ± 4.0	31.3 ±7.0	0.08
Classe EHRA				0.54
II	18 (23%)	4	14	
III	47 (60%)	16	31	
IV	13 (17%)	4	9	
Durée de la FA (années)	3.75 ±4.6	2.3 ±2.9	4.4 ±5.0	0.01
Cardiopathie	29 (37%)	14 (58%)	15 (28%)	0.9
CMV	1	0	1	
CMR	6	6	0	
CMH	3	0	3	
CMI	8	5	3	
CMD	10	2	8	
CHA₂DS₂VASc	2.6 ±1.7	3 ±1.8	2.4 ±1.7	0.11
Insuffisance cardiaque	38 (49%)	12	26	0.88
HTA	46 (59%)	17	29	0.22
Age ≥75 ans	16 (21%)	4	12	0.56
Age 65-75 ans	35 (45%)	11	24	0.90
Diabète	18 (23%)	5	13	0.75
AVC/AIT/embolie	9 (12%)	5 (21%)	4 (7%)	0.0005
Maladie vasculaire	8 (10%)	5 (21%)	3 (6%)	0.049
Sexe féminin	20 (26%)	4	16	0.21
Questionnaire QoL	9 ±4	8 ±4	10 ±4	0.04
Anticoagulants				
AVK	52 (67%)	11 (46%)	41 (76%)	0.01
AOD	26 (33%)	13 (54%)	13 (24%)	0.01
Anti-arythmiques				
IA	1 (1.2%)	0	1 (1.8%)	
IC	21 (27%)	4 (17%)	17 (31%)	<0.001
Sotalol	15 (19%)	3 (13%)	12 (22%)	<0.001
Amiodarone	60 (77%)	19 (79%)	41 (76%)	0.001
QRS (ms)	103 ±20	103 ±18	104 ±23	0.87
Volume OG (mL) / Imagerie	156 ±42	147 ±46	160 ±39	0.15
Diamètre OG (mm)	47 ±9	49 ±12	46 ±7	0.43
Volume OG (mL/m²) / ETT	43 ±14	43 ±14	42 ±14	0.77
FEVG (%)	48 ±12	48 ±14	48 ±12	0.92
FEVG < 45%	23 (29%)	9 (38%)	14 (26%)	0.30
IM				0.85
1	22 (28%)	11	11	
2	24 (31%)	5	19	
≥ 3	2 (3%)	1	1	
Biologie				
CRP (mg/L)	5.6 ±6.5	3.6 ±5.0	5.5 ±6.9	0.34
BNP	243 ±306	198 ±252	264 ±327	0.68
MDRD (mL/min)	70 ±22	69 ±19	70 ±23	0.87
MDRD <40mL/min	5	3	2	
Galectine-3 (ng/mL)	16.3 ±5.6	16.5 ±6.2	16.2 ±5.4	0.88
Galectine-3 ≥ 15 ng/mL	42	12	30	0.65

* Comparaison entre le groupe « Substrat » et « Stepwise ». Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée significative.

CMV : cardiomyopathie (CM) valvulaire, CMR : CM rythmique, CMH : CM hypertrophique, CMI : CM ischémique, CMD : CM dilatée.

Tableau 2 : Caractéristiques de la procédure d'ablation.

	Population (n=78)	Substrat (n=24)	Stepwise (n=54)	P *
Durée procédure	188 ±56	183 ±57	190 ±57	0.43
Rythme initial				0.69
Rythme sinusal	10 (13%)	3 (12%)	7 (13%)	
FA	67 (86%)	21 (88%)	46 (85%)	
Flutter	1 (1%)	0	1 (2%)	
Ablation				
VPs	78 (100%)	24 (100%)	54 (100%)	
Toit OG	77 (99%)	23 (96%)	54 (100%)	0.12
Isthme mitral	71 (91%)	17 (71%)	54 (100%)	<0.0001
CFAE	63 (81%)	22 (92%)	41 (76%)	0.14
ICT	19 (24%)	13 (54%)	6 (11%)	0.0001
Sinus coronaire	52 (67%)	18 (75%)	34 (63%)	0.33
VCs	17 (22%)	9 (38%)	8 (15%)	0.04
Retour en RS per-procédure	28 (36%)	11 (46%)	17 (31%)	0.36
Temps de scopie (min)	34 ±12	35 ±11	33 ±13	0.29
Air Kerma (Gy.cm²)	1483 ±1355	982 ±464	1709 ±1556	0.02
Radiofréquence (sec)	4896 ±1846	5396 ±1600	4663 ±1057	0.10
Récidive à 6 mois	22 (28%)	3 (13%)	19 (35%)	0.03
Jours à la récidive	89 ±89 (0-378)	90	94	0.07
Jours de suivi	227 ±117 (22-474)	198 ±85	284 ±140	0.26

* Comparaison entre le groupe « Substrat » et « Stepwise ». Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée significative.

VPs : veines pulmonaires, ICT : isthme cavo-tricuspidien, VCs : veine cave supérieure.

Tableau 3 : Caractéristiques du substrat en cartographie électro-anatomique dans le groupe « Substrat » et selon la classification FACM, et pourcentage par rapport à la surface totale de l'oreillette gauche.

	Fibrose dense (cm ²)	Zone bordante (cm ²)	Substrat total (cm ²)	Surface OG (cm ²)	Gal-3 (ng/mL)
Substrat (n=24)	10 ±9 (9% ±8)	29 ±20 (25% ±18)	40 ±25 (34% ±21)	118 ±25	16.5 ±6.2
FACM 0 (n=1)	0,1	1,3	1,4	97	11,8
FACM I (n=6)	4,2 ±2,1 (3% ±1)	15,8 ±4,4 (13% ±4)	20,1 ±5,8 (16% ±3)	125 ±33	15,2 ±4,3
FACM II (n=7)	7,3 ±4,9 (6% ±3)	20,1 ± 5,0 (19% ±5)	27,3 ±7,7 (25% ±3)	109 ±23	14,9 ±3,5
FACM III (n=10)	17,4 ±10,6 (14% ±9)	45,9 ±21,4 (36% ±22)	63,4 ±20,5 (52% ±19)	122 ±22	18,8 ±8,4

Fibrose selon la classification FACM : FACM 0 <10%, FACM I entre 10 et 20%, FACM II entre 20 et 30%, FACM III ≥ 30%.

FIGURES

Figure 1 : Corrélation entre la surface de l'oreillette gauche en cartographie (cm²) et le volume en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en échographie trans-thoracique (ETT) dans le groupe « Substrat », (p<0,0001).

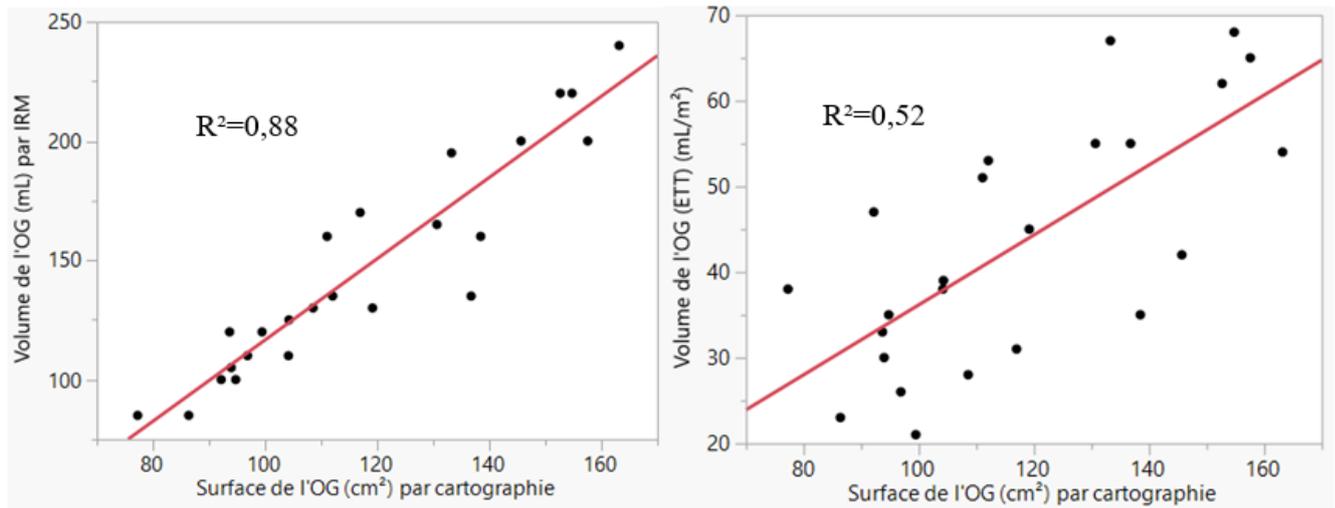
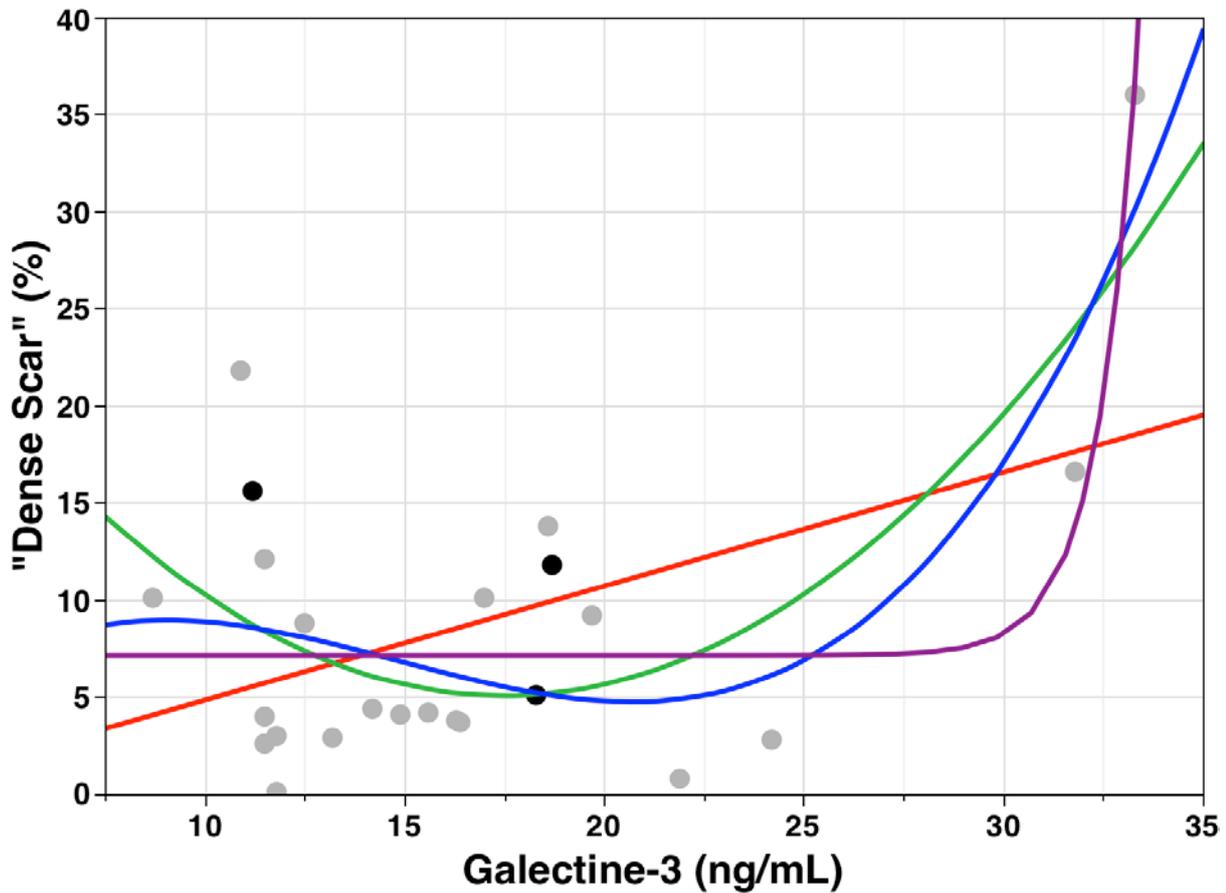


Figure 2 : Corrélation entre le taux de Galectine-3 et le pourcentage de fibrose ("dense scar") (patients avec récurrence à 6 mois en noir).



Rouge : ajustement linéaire ($R=0.46$, $p=0.02$)

Vert : ajustement de degré 2 ($R=0.71$, $p=0.0007$)

Bleu : ajustement de degré 3 ($R=0.72$, $p=0.002$)

Violet : ajustement exponentiel ($R=0.76$, $p<0.0001$)

Figure 3 : Association entre le stade FACM et le pourcentage de fibrose en cartographie voltage (p=0,0001).

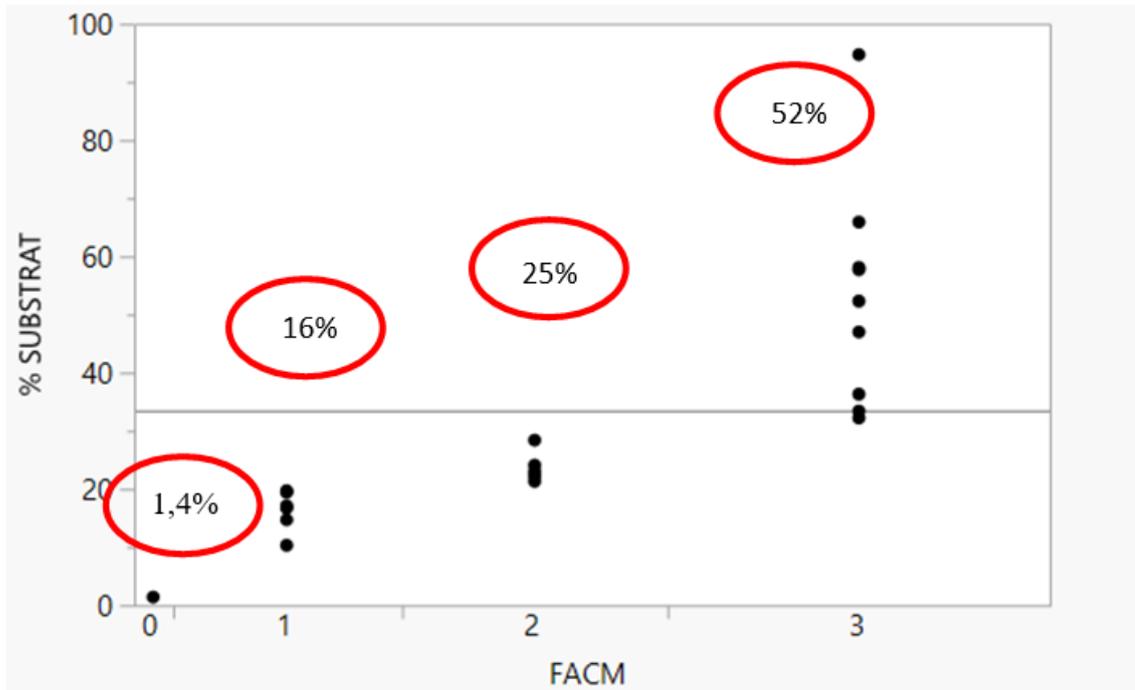


Figure 4 : Relation entre l'ancienneté de la FA (mois) et le pourcentage de substrat ($R^2=0,08$).

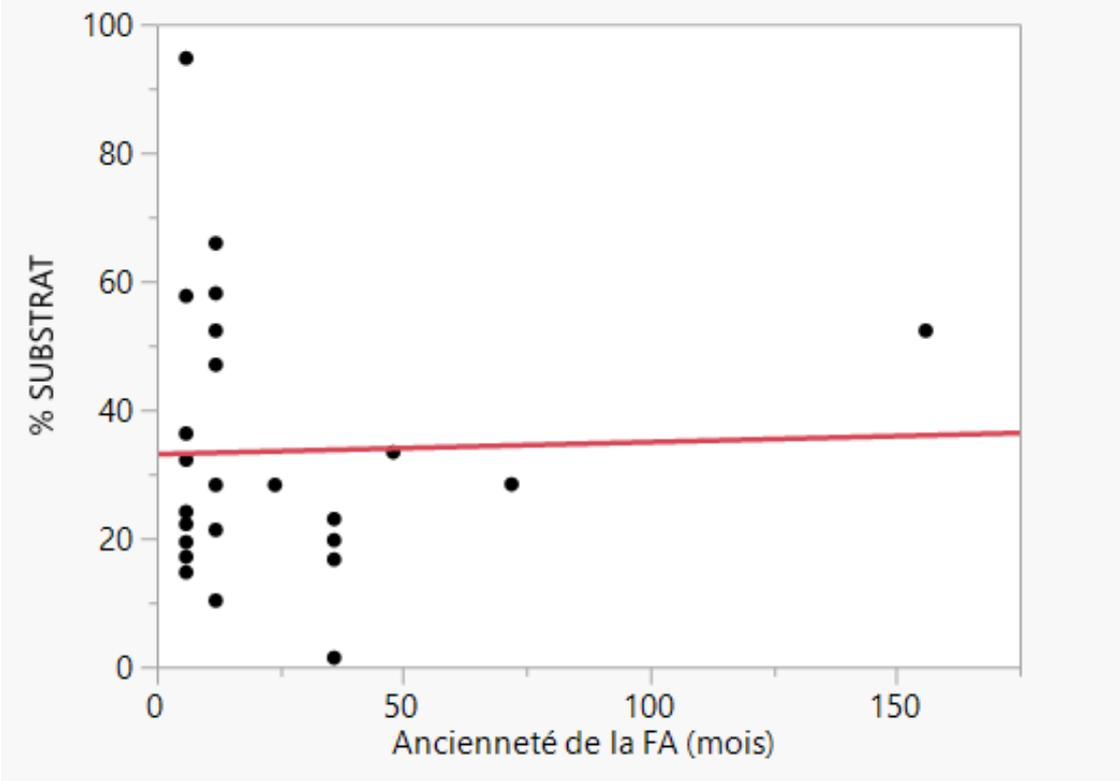


Figure 5 : Classification FACM des patients selon les quartiles de galectine-3 (p=0,62).

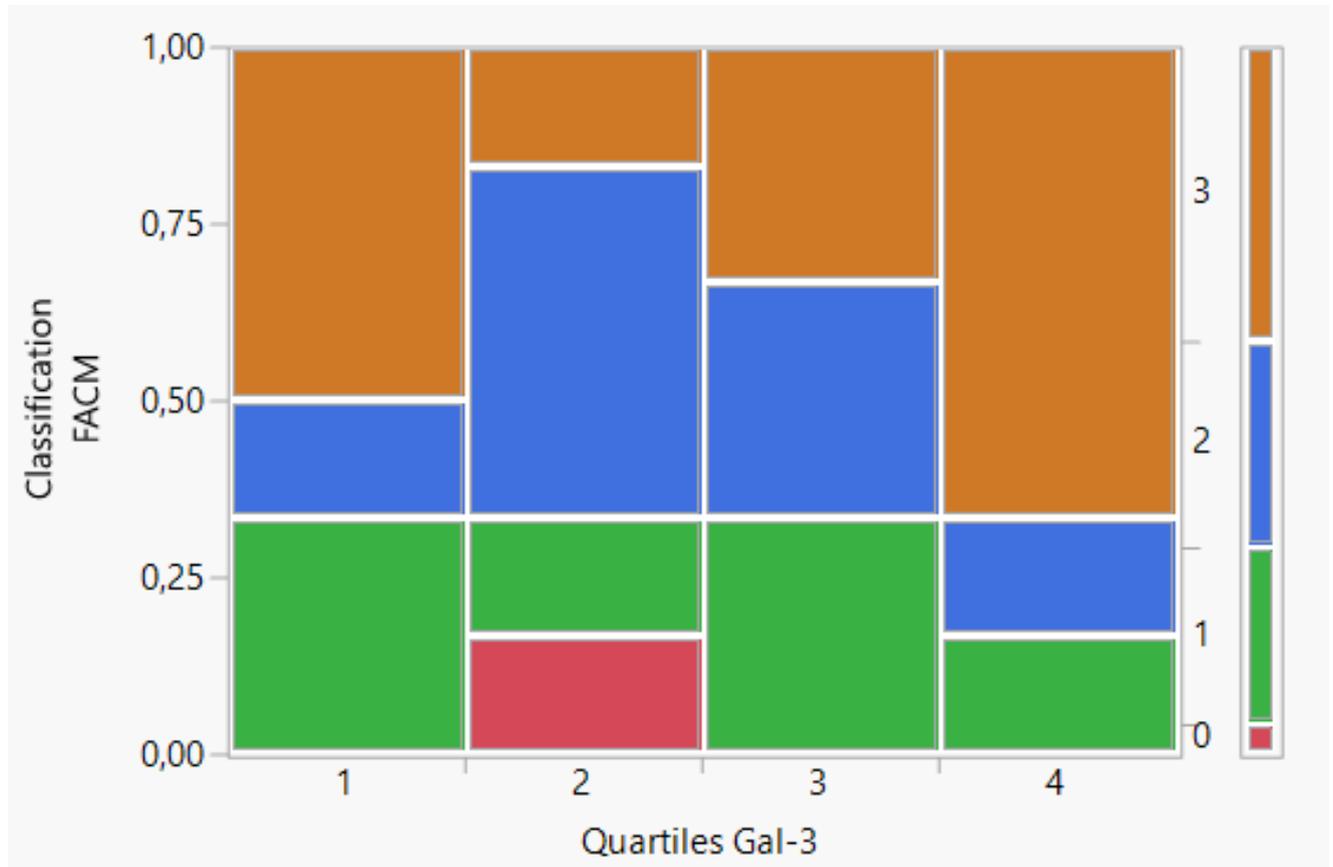


Figure 6 : Survie sans récurrence d'arythmie soutenue.

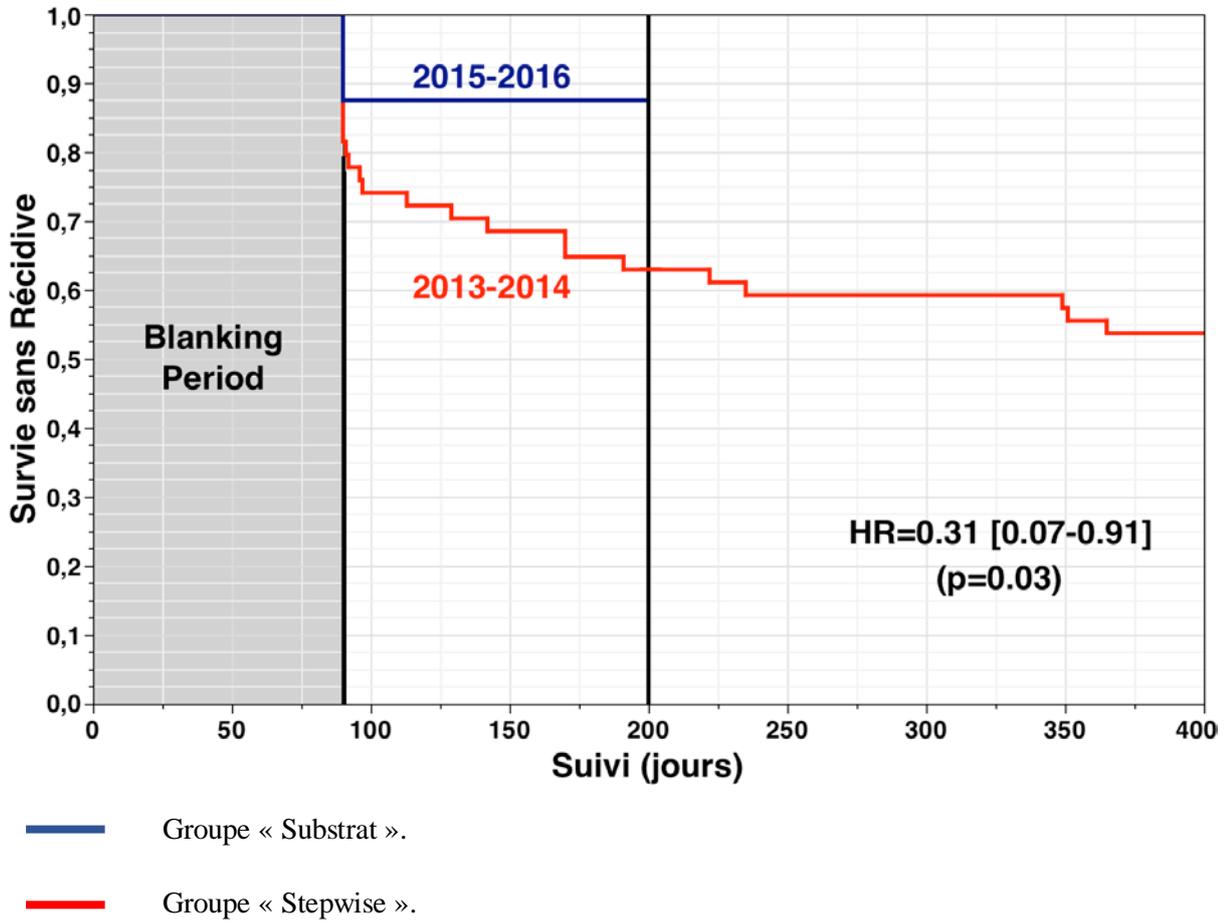
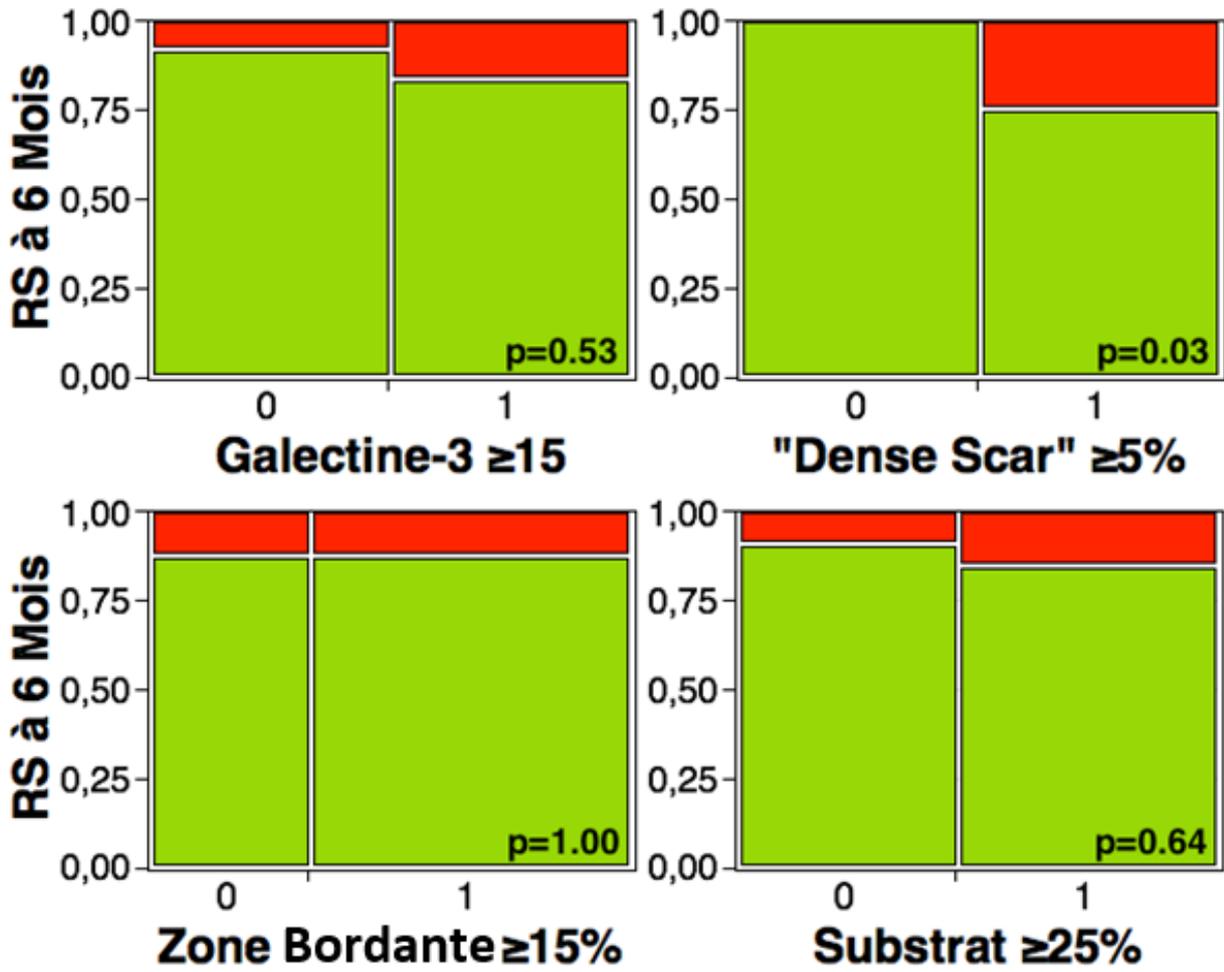


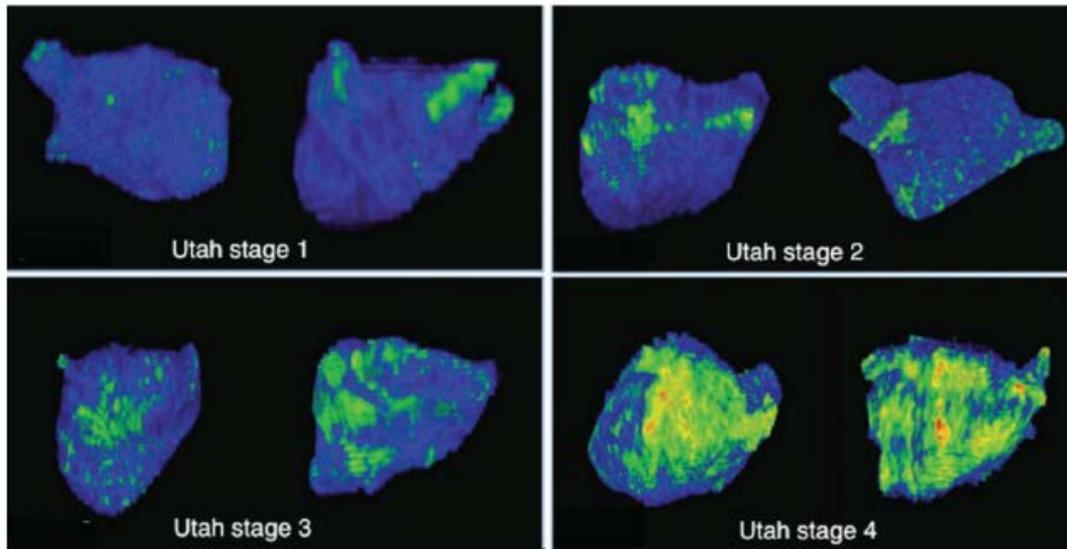
Figure 7 : Taux de patients en rythme sinusal à 6 mois selon différents paramètres de mesure du substrat arythmogène.



Annexes

Annexe 1

Quantification de la fibrose de l'oreillette gauche par IRM (Utah 1 à 4) : vue postéro-antérieure et antéro-postérieure du rehaussement tardif (en vert), et du tissu normal (en bleu).

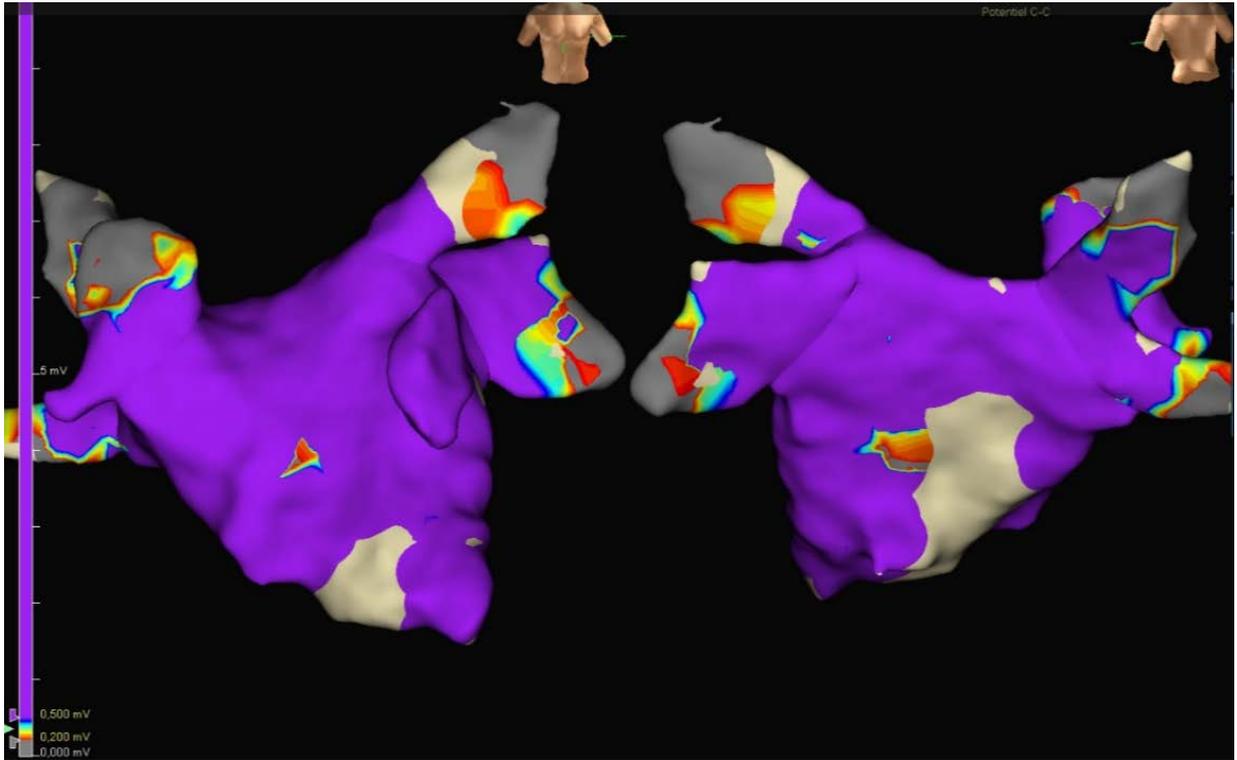


Fibrose selon les stades : Utah 1 < 5%, Utah 2 entre 5 et 20%, Utah 3 entre 20 et 35%, Utah 4 > 35%.

Annexe 2

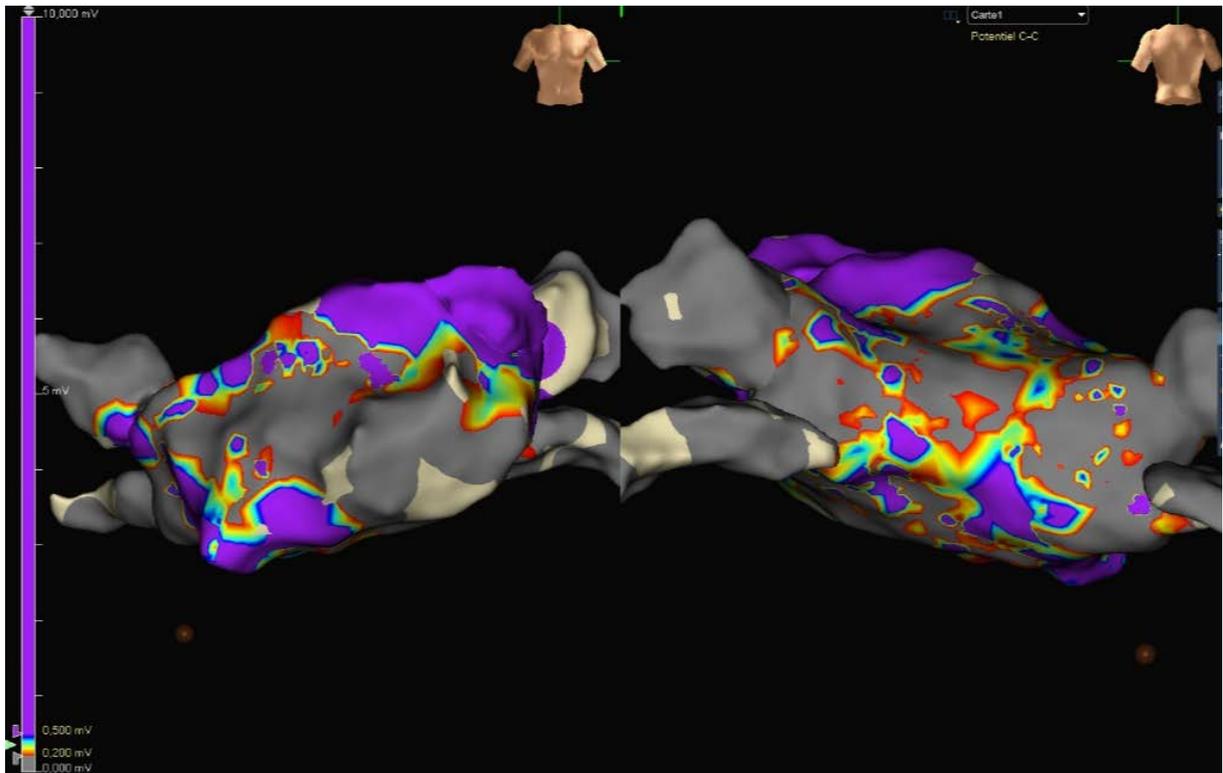
Cartographie de voltage de l'OG d'un patient en FA : 1,4% de zones de bas voltage,

Gal-3=11,8 ng/mL.



Cartographie de voltage de l'OG d'un patient en FA : 94,7% de zones de bas voltage,

Gal-3=24,2 ng/mL.



Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

ANDRÉ Clémentine

55 Pages - 3 Tableaux – 7 Figures – 2 Annexes

Résumé : Modification du Substrat dans la Fibrillation Atriale Persistante

Introduction : L'ablation par radiofréquence (ARF) de la fibrillation atriale (FA) persistante a un taux de succès moindre par rapport à celui de la FA paroxystique, avec des temps de procédures allongés et de nombreuses ré-interventions. Plusieurs méthodes d'ablation basées sur différents principes physiopathologiques se sont développées ces dernières années, notamment l'analyse des zones de bas voltage par cartographie. Nous avons voulu montrer la relation entre l'importance du substrat, évalué par la galectine-3 et les zones de bas voltage, et son impact sur le pronostic après ARF de FA persistante.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective comparant deux cohortes de patients en FA persistante hospitalisés pour une première ablation. Tous bénéficiaient avant l'intervention d'un dosage sanguin de la galectine-3 (Gal-3), d'une imagerie cardiaque (scanner ou imagerie par résonance magnétique). Dans le groupe « Substrat », on évaluait la fibrose de l'oreillette gauche (OG) par cartographie électro-anatomique. Une ARF des veines pulmonaires (VPs) et de ces zones était pratiquée. Le groupe contrôle bénéficiait d'une procédure par étapes dite « stepwise », avec isolation des VPs, réalisation des lignes d'ablation du toit de l'OG, de l'isthme mitral, associées à l'ARF des complexes fractionnés. La récurrence à 6 mois était définie par ≥ 1 épisode soutenu d'arythmie atriale documenté sur holter après une période aveugle de 3 mois.

Résultats : Soixante-dix-huit patients ont été inclus (âge 64 ± 10 ans, CHA_2DS_2VASc $2,6 \pm 1,7$, $FeVG$ $48 \pm 12\%$), 24 dans le groupe « Substrat » et 54 dans le groupe « Stepwise ». Il n'y avait pas de différence significative sur les caractéristiques initiales. À 6 mois, 3 patients (13%) avaient récidivé leur arythmie dans le groupe « Substrat » contre 19 (35%) dans le groupe contrôle ($p=0,03$). Une zone de fibrose dense $\geq 5\%$ était significativement associée aux récurrences ($p=0,03$). La Gal-3 était corrélée au pourcentage de fibrose de l'OG en cartographie ($R=0,76$, $p<0,0001$). Cependant, le retour en rythme sinusal per-procédure et un taux de Gal-3 ≥ 15 ng/mL n'étaient pas prédictifs de la récurrence ($p=0,53$).

Conclusion : L'ablation des zones de bas voltage semble être une méthode additionnelle efficace dans la FA persistante, avec un taux de succès à 87% à 6 mois, significativement supérieure à l'approche stepwise ($p=0,03$). L'étendue de la fibrose de l'OG mesurée par cartographie de voltage est corrélée au succès à 6 mois. Néanmoins, une étude de plus grande ampleur permettrait de confirmer ces résultats.

Mots-clés : fibrillation atriale, ablation endocavitaire, fibrose atriale, zones de bas voltage.

Jury :

Président du Jury : Professeur Dominique BABUTY, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent FAUCHIER, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Anne BERNARD-BRUNET, Cardiologie, MCU-PH, Faculté de Médecine –Tours

Docteur Nicolas CLEMENTY, Cardiologie, PH, CHU - Tours

Date de soutenance : le 28 Octobre 2016