



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie

RABAT



Année 2022

N : MS 151/22

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : **Cardiologie***

Intitulé

**CRYOABLATION DE LA FA : EXPERIENCE DE
L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
MOHAMED V DE RABAT**

Présenté par :

Docteur MALIKI ALADUI A.

Sous la direction du :

Professeur BOUZELMAT Hicham

*Service de Rythmologie de l'hôpital militaire d'instruction
Mohamed V- Rabat*

A tous nos Maîtres,

Vous avez guidé nos pas, illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigué, avec une patience et une indulgence infinies, vos précieux conseils aux novices que nous sommes.

Pour ce don inestimable, nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

A mon Maître Monsieur le Professeur A. CHAIB

*Vous m'avez fait le grand honneur de m'accepter parmi vos disciples.
Votre extrême bienveillance, votre rigueur scientifique et vos qualités
pédagogiques m'ont aidé tout au long de mon cursus.*

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi.

*Je vous prie, notre très cher maître, de voir ce travail, l'expression de
mon estime et de ma reconnaissance indéfectibles.*

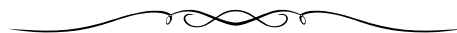
A mon maître et Directeur de mémoire :

Professeur BOUZELMAT Hicham

*C'est un privilège de faire mes premiers pas en rythmologie à vos côtés et
d'avoir vécu au sein de votre équipe une expérience exaltante.*

*Mon travail à vos côtés m'a forgé que ce soit sur le plan formation,
personnalité ou relations humaines.*

*Veillez, cher maître, croire en ma sincère reconnaissance et mon
profond respect.*



Liste des abréviations

Abréviations

VP	: Veine pulmonaire
FA	: Fibrillation Atriale
OG	: Oreillette gauche
SAOS	: Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
HTA	: Hypertension artérielle.
IRC	: Insuffisance rénale chronique.
IC	: Insuffisance cardiaque.
TSV	: Tachycardie supraventriculaire.
EHRA	: European Heart Rhythm Association.
CCF-SAF	: Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation.
AVC	: Accident vasculaire cerebral.
VG	: Ventricule gauche
AVK	: antivitamines K
AOD	: Anticoagulant oral direct
IRC	: insuffisance rénale chronique
ETO	: Echocardiographie trans-oesophagienne.
DAI	: Défibrillateur automatique implantable
RF	: radiofréquence
HTA	: Hypertension artérielle.
IC	: Intervalle de confiance

*Liste des figures
et tableaux*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: classification de la FA.....	6
Figure 2: prévalence actuelle et prévisionnelle de la fibrillation atriale dans le monde	7
Figure 3: Les facteurs de risque de survenue de la FA AF : Atrial fibrillation COPD : chronic obstructive pulmonary disease.....	8
Figure 4: Le triangle physiopathologique de la FA	10
Figure 5: FA déclenchée par une ESSV provenant de la veine pulmonaire supérieure droite	12
Figure 6: Le score CCS-SAF (Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation) sévérité de la FA.	20
Figure 7: le score de sévérité de la FA de l'EHRA.....	20
Figure 8: le schéma 4S-AF proposé par l'ESC 2020 pour la caractérisation de la FA	21
Figure 9: les dispositifs validés pour le screening de la FA	23
Figure 10: recommandations de l'ESC 2020 pour la gestion de l'anticoagulation en cas de FA.....	31
Figure 11: recommandations de l'ESC 2020 pour le choix de l'anti arythmique pour le contrôle de la fréquence cardiaque. COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF =heart failure with reduced ejection fraction; NDCC = Non-dihydropyridine calcium channel blocker.....	32
Figure 12: algorithme de la cardioversion de la FA. AF = atrial fibrillation; CHA2DS2-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age >_75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category (female); cardioversion = cardioversion; ECV = electrical cardioversion; h = hour; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; LMWH = low-molecular-weight heparin; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; TE = thromboembolism; TOE= transoesophageal echocardiography; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonist.....	36
Figure 13: recommandations ESC 2020 de la cardioversion pharmacologique de la FA	39
Figure 14: Les indications de l'ablation par cathéter dans la FA symptomatique.	40
Figure 15: Aspect macroscopique d'une lésion provoquée par cryothérapie (A) comparé à celle provoquée par radiofréquence (B). A noter la limite bien circonscrite entre le tissu sain et le tissu nécrosé lors de la cryothérapie	47
Figure 16: Composition d'un cathéter de cryothérapie Artic FrontTM	48
Figure 17: Schéma montrant la zone de refroidissement optimale en comparant le cryoballon de première génération (CB1) et celui de seconde génération (CB2).	49

Figure 18: Comparaison de l'Arctic Front Advance (AFA) dans le panneau 1 avec l'Arctic Front Advance- Short Tip (AFA-ST) dans le panneau 2. L'extrémité courte de l'AFA-ST permet un positionnement plus proximal de la lumière intérieure du cathéter de cartographie.....	50
Figure 19: A. Stratégies d'ablation de la fibrillation atriale (FA) fondées sur l'anatomie.	54
Figure 20: L'ensemble des lésions de l'opération traditionnelle de Cox-Maze III dite "cut-and-sew" ..	59
Figure 21: Diagramme illustrant les incisions, les lésions et les sources d'énergie qui sont généralement utilisées pour la procédure Cox-Maze IV. IVC, Inferior vena cava; SVC, superior vena cava.	60
Figure 22: Répartition des patients par tranches d'âge.	67
Figure 23: Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la FA.	67
Figure 24: Répartition des principaux facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients.....	68
Figure 25: Répartition des cardiopathies chez les patients.	69
Figure 26: Répartition des signes fonctionnels en fonction des patients.....	69
Figure 27: Répartition du CHA2DS2 VASC score.....	70
Figure 28: Répartition du HAS BLED score.....	70
Figure 29: Pourcentage des patients ayant eu une angio-TDM et variantes anatomiques.	71
Figure 30: Pourcentages des thérapeutiques antérieures à la cryoablation.....	73
Figure 31: Répartition des traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients avant la cryoablation.....	74
Figure 32: Complications post-opératoire immédiates	75
Figure 33: Traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients après cryoablation.....	76
Figure 34: Pourcentage des patients en FA à 3 mois post-cryoablation.....	76
Figure 35: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients à 3 mois post-cryoablation	77
Figure 36: Pourcentage des patients en FA entre 6 et 9 mois post-cryoablation	77
Figure 37: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients entre 6 et 9 mois post-cryoablation.....	78
Figure 38: Pourcentage des patients en FA entre 13 et 24 mois post-cryoablation	79
Figure 39: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients entre 12 et 24 mois post-cryoablation	79
Figure 40: Répartition des pourcentages des traitements antiarythmiques chez les patients.....	80
Figure 41: Pourcentage des patients en FA à 48 mois post-cryoablation.....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: calcul du score CHA2DS2VASC.....	27
Tableau 2: calcul du score HAS-BLED.....	28
Tableau 3: Traitement de contrôle de la FC dans la FA.....	34
Tableau 4: événements indésirables relatifs à la cryoablation de la FA et à l'ablation par RF	56
Tableau 5: Caractéristiques de la population de l'étude :.....	66
Tableau 6: Variations des tailles des ostias des veines pulmonaires.	72
Tableau 7: Statistiques descriptives des temps et températures appliquées pour l'isolation aiguë des VP	74
Tableau 8: caractéristiques de base des études incluses dans la méta-analyse de Nirav Patel et al.....	85
Tableau 9: Statistiques descriptives des temps appliqués pour l'isolation aiguë des VP	88

Sommaire

SOMMAIRE

I. DEFINITION :	5
II. EPIDEMIOLOGIE :	7
III. PHYSIOPATHOLOGIE :	9
1. Pathogénie de la FA :.....	9
2. Mécanismes initiateurs de la FA :.....	10
3. Les « triggers » des veines pulmonaires :.....	12
4. Les mécanismes d’entretien de la FA :.....	13
5. Hypothèse des ondelettes multiples :.....	13
6. Hypothèse des sources localisées :.....	14
7. Le remodelage atrial:.....	15
a. Le remodelage électrique:.....	15
b. Le remodelage structurel:.....	16
c. Le remodelage autonome et neural:.....	16
8. La prédisposition génétique:.....	17
IV. PRESENTATION CLINIQUE	18
1. FA symptomatique:.....	18
2. Scores de sévérité clinique :.....	19
3. La FA silencieuse:.....	22
V. COMPLICATIONS :	24
1. Thromboembolique:.....	24
2. Hémodynamique :.....	24
3. Hospitalisations :.....	25
4. Le risque de mortalité et de mort subite :.....	25
VI. TRAITEMENT	26
1. Prévention du risque thrombo-embolique:.....	26
a. Stratification du risque ischémique:.....	26
b. Stratification du risque hémorragique:.....	27
c. Les moyens :.....	28
2. Contrôle de la fréquence cardiaque:.....	32
3. Contrôle du rythme cardiaque:.....	35

a. La cardioversion:	35
4. Maintien du rythme sinusal à long terme:	40
LES TECHNIQUES D’ABLATION	42
I. HISTOIRE DE L’ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE :	43
II. LA CRYOABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE :	46
1. Effets tissulaires de la cryoénergie :	46
2. Le cryoballon:	47
3. Les Techniques d'ablation par cryoballon :	51
a. Durée optimale de la cryothérapie :	51
b. Nombre optimal de congélations :	51
4. Prédicteurs de l'isolation à long terme des VP :	51
a. Temps de réchauffement du ballon :	51
b. Le temps jusqu'à -40°C et le temps à effet :	52
c. Indice d'occlusion lors de l'ablation :	52
5. Efficacité de la cryoablation de la FA:	52
a. La FA paroxystique :	52
b. La FA persistante :	53
6. Comparaison avec l'ablation par radiofréquence :	55
7. Complications de l'ablation par cryoballon :	55
III. LES AUTRES TECHNIQUES ABLATIVES :	57
1. L’ablation par radiofréquence :	57
2. Chirurgie de la fibrillation atriale:	58
a. La procédure de Cox-Maze :	58
b. L’approche hybride :	60
L’ETUDE CLINIQUE	62
I. MATERIELS ET METHODES :	63
1. Objectifs de l’étude :	63
2. Population :	63
3. Matériel et méthode :	63
4. Analyse des données:	64
II. RESULTATS :	66
1. Caractéristiques de la population :	66
2. Données concernant la procédure :	71

3. Résultat immédiat :	75
4. Suivi post cryoablation :	76
III. DISCUSSION :	81
1. Données épidémiologique et cliniques:	81
2. Efficacité de l'ablation par cryoénergie:	83
3. Durée de la procédure	87
4. Complications :	88
CONCLUSION	89
RESUMES	89
BIBLIOGRAPHIE	89

Introduction

La fibrillation atriale (FA) est le trouble de rythme cardiaque soutenu le plus fréquent, puisqu'elle touche plus de 43 millions de personnes dans le monde [1]. Sa prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 5 % de la population des sujets de plus de 65 ans et 9 % de ceux de plus de 80 ans [2]. Elle représente un problème de santé publique de par le coût de sa prise en charge (anticoagulants, anti-arythmiques ..), mais aussi à cause de ses complications (accidents vasculaires cérébraux, poussées d'insuffisance cardiaque ..).

C'est une tachycardie supraventriculaire qui se caractérise par une activité auriculaire rapide et anarchique entraînant la perte de la systole auriculaire mécanique et un risque thromboembolique, et qui est accompagnée d'une transmission irrégulière au ventricule dont la fréquence dépend des capacités de conduction du nœud auriculoventriculaire.

Les médicaments antiarythmiques sont souvent insuffisants puisque les études montrent des récives d'arythmie chez environ 30 à 40 % des patients après un an de traitement. Depuis quelques années, les techniques d'ablation de la fibrillation atriale ont connu un essor considérable. Le traitement par ablation de la FA consiste à créer une barrière électrique entre les zones malades des veines pulmonaires et le tissu de l'oreillette gauche (OG). L'ablation de la FA est devenue une réalité thérapeutique et occupe une place significative dans l'arsenal thérapeutique d'aujourd'hui avec des taux de succès rapportés dépassant couramment les 80%. Comme toute procédure invasive, elle comporte un risque de complications, certes rares, mais potentiellement graves. Il est donc judicieux de proposer cette procédure aux patients symptomatiques avec intolérance ou mauvaise réponse aux antiarythmiques. Elle peut cependant être proposée en première intention chez le sujet jeune ou en cas de refus du traitement médical [3].

A ce jour, l'ablation par radiofréquence a été la méthode la plus courante. Cependant, la cryoablation suscite un intérêt croissant. En plus de la radiofréquence et de la cryothérapie utilisées en pratique quotidienne, on retrouve l'énergie laser et le champ électrique pulsé. Ces nouvelles technologies d'ablation de la FA donnent de nouveaux espoirs afin d'améliorer le résultat à long terme et réduire la durée de procédure [3,4].

Nous allons nous intéresser tout particulièrement à la cryoablation de la fibrillation atriale, ses atouts et ses limites, dans le cadre de la stratégie de contrôle du rythme, à travers une étude clinique d'une série de cas menée au service de rythmologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

La fibrillation atriale

I. DEFINITION :

Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2020, la fibrillation atriale (FA) est définie comme étant une arythmie supra ventriculaire sans onde P individualisée, laissant place à une activité auriculaire anarchique rapide transmise aux ventricules sans aucune régularité [1].

Elle est classée actuellement en cinq groupes :

-Première FA diagnostiquée : FA découverte pour la première fois quelle qu'en soit la durée, qu'elle soit symptomatique ou non.

FA paroxystique : Elle dure généralement moins de 7 jours (Passé les 48 premières heures, la probabilité de revenir seule en rythme sinusal diminue nettement) et se réduit spontanément.

-FA persistante : Elle est définie par une FA dont le passage en arythmie a duré plus de 7 jours ou une FA nécessitant une réduction artificielle (pharmacologique ou électrique).

-FA persistante de longue durée : une FA durant plus de 12 mois mais dont une stratégie de maintien du rythme cardiaque est toujours envisagée.

-FA permanente : Elle est utilisée pour définir un patient dont la FA est constante et chez qui plus aucune possibilité de retour en rythme sinusal n'est envisagée

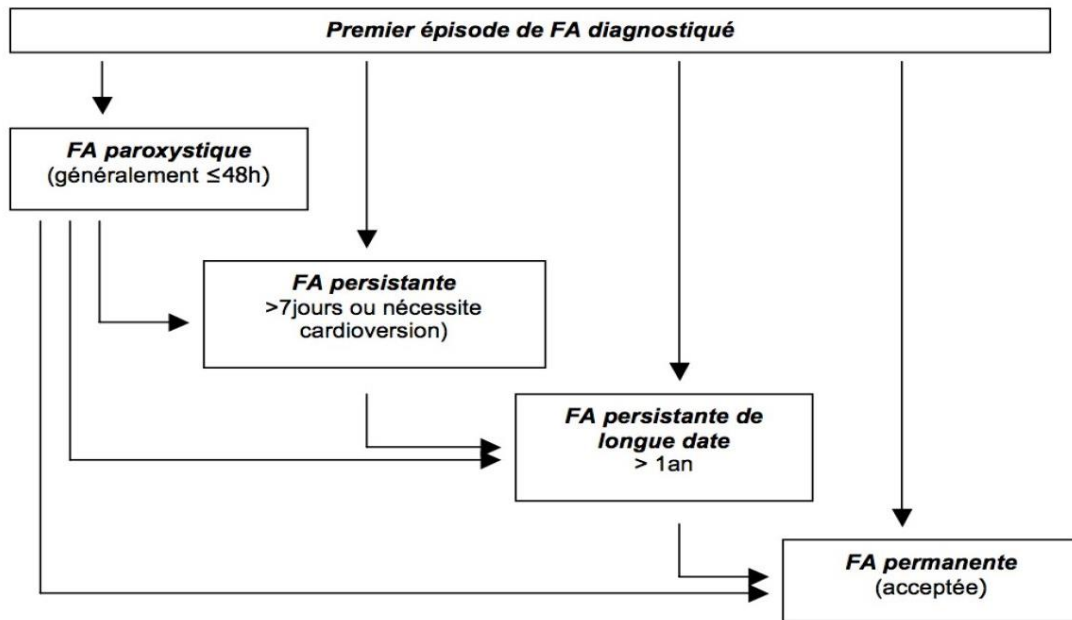


Figure 1: classification de la FA

II. EPIDEMIOLOGIE :

La FA est l'arythmie cardiaque soutenue la plus courante chez les adultes dans le monde (figure 1). Elle est associée à une morbidité et une mortalité importante, ce qui représente un fardeau considérable pour les patients, la santé publique et l'économie de la santé.

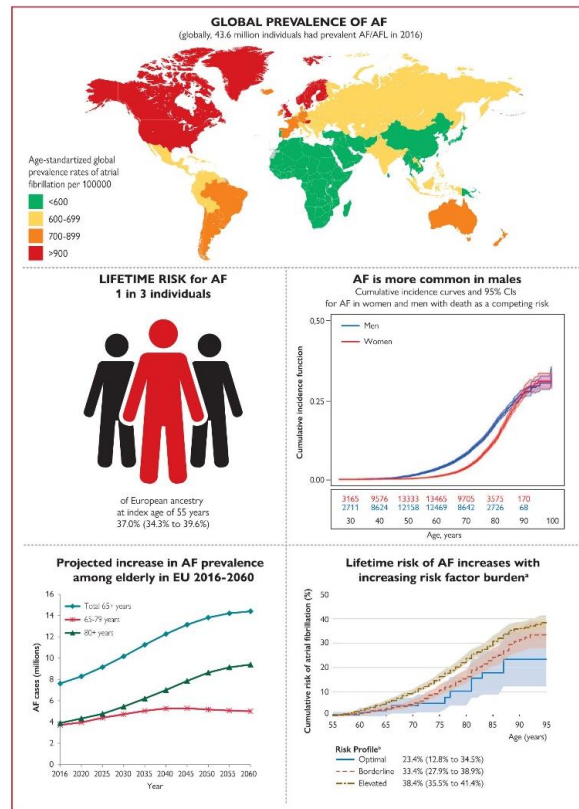


Figure 2: prévalence actuelle et prévisionnelle de la fibrillation atriale dans le monde [1].

La prévalence de la FA chez les adultes est actuellement estimée entre 2 % et 4 % [5]. Cette augmentation de la prévalence s'explique d'une part par la hausse de l'espérance de vie et d'autre part par l'augmentation parallèle des cardiopathies se compliquant d'une fibrillation auriculaire au cours de leur évolution. Le screening systématique de la FA a participé, également, à l'augmentation de sa prévalence.

Le vieillissement est un facteur de risque important pour la FA, mais le poids croissant des autres comorbidités, notamment l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'insuffisance cardiaque (IC), la coronaropathie, l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'obésité et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est également important [5-11]. Ces facteurs de risque modifiables contribuent fortement au développement et à la progression de la FA (figure 2).

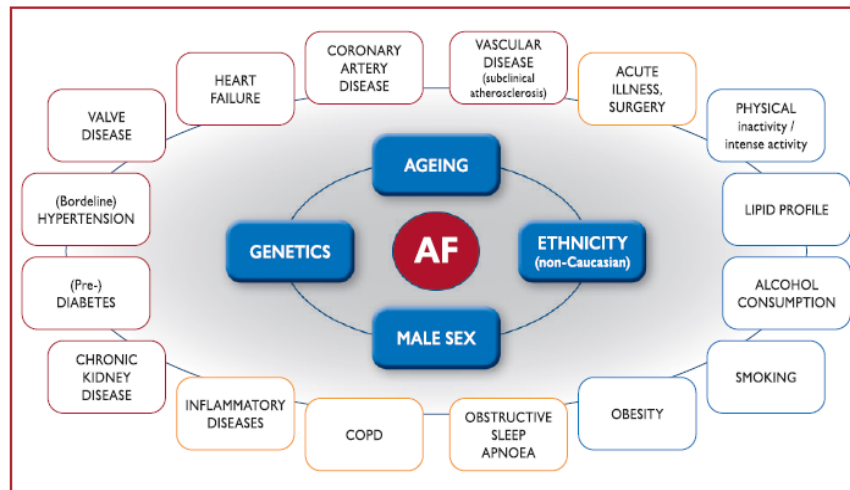


Figure 3: Les facteurs de risque de survenue de la FA [1,7,12-30]. AF : Atrial fibrillation COPD : chronic obstructive pulmonary disease.

L'incidence, la prévalence et le risque cumulé de la FA, ajustés en fonction de l'âge, sont inférieurs chez la femme que chez l'homme et chez la race non caucasienne par rapport aux caucasiens [31-38]. En Europe, l'estimation du risque de FA au cours de la vie, qui était de 1 personne sur 4, a récemment été révisée pour passer à 1 personne sur 3 [39,40].

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Pathogénie de la FA :

La physiopathologie de la fibrillation auriculaire est complexe, multifactorielle et variable selon les individus. Deux concepts du mécanisme sous-jacent de la FA ont reçu une attention considérable : les facteurs qui déclenchent la FA et les facteurs qui entretiennent l'arythmie. En général, les patients présentant des épisodes fréquents de FA qui se terminent spontanément sont susceptibles de présenter une prédominance de facteurs déclenchant la FA, tandis que les patients présentant une FA persistante sont plus susceptibles de présenter une prédominance de facteurs qui la perpétuent. Bien qu'une généralisation aussi grossière ait une utilité clinique, il existe souvent un chevauchement considérable de ces mécanismes. Le patient typique souffrant de FA paroxystique présente des foyers ectopiques identifiables qui déclenchent l'arythmie, mais ces déclencheurs ne peuvent pas être enregistrés chez tous les patients. À l'inverse, certains patients souffrant de FA persistante ou permanente peuvent être guéris de leur arythmie par l'ablation d'un seul foyer déclencheur, ce qui suggère que l'activation perpétuelle du foyer peut potentiellement être le mécanisme soutenant cette arythmie dans certains cas [41,42].

Des technologies de cartographie avancées, ainsi que des études sur des modèles animaux, ont suggéré la possibilité de substrats physiopathologiques complexes et de modificateurs responsables de la FA (figure3), notamment [43,44]:

- ✓ Le vieillissement ou la dégénérescence continue du tissu auriculaire et du système de conduction cardiaque
- ✓ La progression des cardiopathies structurelles (par exemple, cardiopathie valvulaire et cardiomyopathie)
- ✓ L'ischémie myocardique, l'hypoxie locale, le dérèglement électrolytique et les troubles métaboliques (par exemple, cardiopathie athérosclérotique, maladie pulmonaire chronique, hypokaliémie et hyperthyroïdie)
- ✓ L'inflammation liée à la péricardite ou à la myocardite, avec ou sans chirurgie cardiaque
- ✓ La prédisposition génétique
- ✓ Les médicaments
- ✓ Les influences végétatives.

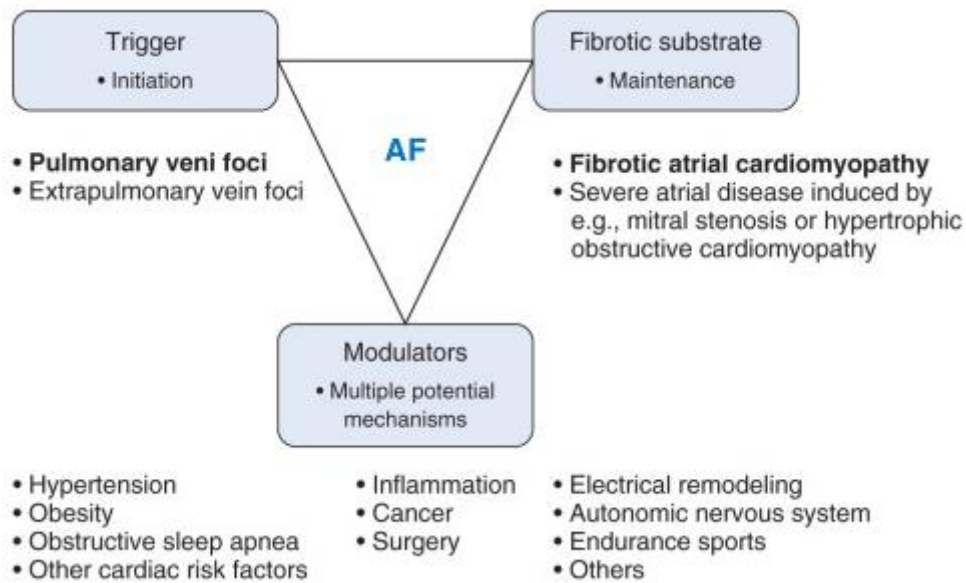


Figure 4: Le triangle physiopathologique de la FA [45].

2. Mécanismes initiateurs de la FA :

Les facteurs responsables du déclenchement de la FA comprennent des « triggers » qui induisent l'arythmie et un substrat réceptif qui la maintient. Les déclencheurs sont divers et peuvent ne pas provoquer de FA en l'absence d'autres facteurs potentialisateurs. Deux types d'arythmies peuvent potentiellement jouer un rôle dans l'apparition de la FA : les extrasystoles supra-ventriculaires (ESSV) qui déclenchent la FA (déclencheurs focaux) et la tachycardie focale qui soit induit une fibrillation dans les oreillettes, soit imite la FA en créant un schéma de fronts d'ondes de dépolarisation rapides et irréguliers dans les oreillettes tant que le foyer continue à décharger [46].

Le mécanisme d'initiation de la FA n'est pas évident dans la plupart des cas ; il est probablement multifactoriel. Les "triggers" se propageant dans le myocarde auriculaire peuvent potentiellement initier de multiples ondelettes réentrantes et ainsi provoquer une FA. Chez certains patients atteints de FA paroxystique, les impulsions initiées par une activité focale ectopique se propagent dans l'oreillette gauche et rencontrent des tissus à des phases de récupération hétérogènes. Si l'on suppose que la réentrée est le mécanisme de la FA,

l'initiation nécessiterait une zone de bloc de conduction et une longueur d'onde d'activation suffisamment courte pour permettre aux circuits de réentrée de persister dans le myocarde.

Une fois déclenchée, la FA peut être auto-entretenu, auquel cas la poursuite de l'activité du foyer peut ne pas être nécessaire au maintien de l'arythmie, et l'ablation du foyer peut ne pas mettre fin à la FA, mais peut potentiellement empêcher sa réinitialisation. À l'inverse, le déclenchement et le maintien de la FA peuvent dépendre de l'activité périodique ininterrompue de quelques sources réentrantes ou déclenchées discrètes localisées dans l'OG, émanant de ces sources pour se propager dans les deux oreillettes et interagir avec des obstacles anatomiques ou fonctionnels, conduisant ainsi à la fragmentation et à la formation d'ondes multiples. Des facteurs tels que la courbure du front d'onde et l'organisation spatiale et temporelle sont tous pertinents pour comprendre le déclenchement de la FA par l'interaction des fronts d'onde en propagation avec de tels obstacles anatomiques ou fonctionnels. En effet, tous ces facteurs, qui diffèrent des déclencheurs, affectent de manière importante les initiateurs de la FA.

Les facteurs de déclenchement de la FA comprennent la stimulation sympathique ou parasympathique, la bradycardie, les ESSV (qui peuvent être la cause la plus fréquente ; Fig.4), le flutter auriculaire, les tachycardies supraventriculaires (TSV), et la dilatation auriculaire aiguë. L'identification de ces déclencheurs a une importance clinique car les approches thérapeutiques visant à les éliminer (par exemple, l'ablation par cathéter des ESSV ou des TSV initiales) peuvent être curatives chez certains patients [47].



Figure 5: FA déclenchée par une ESSV provenant de la veine pulmonaire supérieure droite [47].

3. Les « triggers » des veines pulmonaires :

En 1966, la présence d'extensions vestigiales de muscles striés myocardiques dans les VP a été démontrée [48]. Elles mesurent entre 1 à 3 cm de long et de 1 à 1,5 d'épaisseur ; celle-ci diminue dégressivement au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur. Ces bandes de myocarde comportent une variété de cellules capables de propager l'influx électrique (cellules P, cellules de transition, cellules de Purkinje...). Cette hétérogénéité cellulaire est responsable d'une anisotropie de conduction potentiellement pro arythmique

Ces fibres myocardiques présentent des discontinuités séparées par des tissus fibrotiques et sont donc fortement anisotrope. Les fibres musculaires isolées peuvent favoriser l'excitation réentrante, l'automatisme et l'activité déclenchée. Ces régions ressemblent probablement aux îlots juxtaposés de myocarde auriculaire et de muscle lisse vasculaire dans le sinus coronaire et les valves auriculo-ventriculaires qui, dans des circonstances normales, manifestent une activité électrique synchrone mais développent des post-dépolarisations retardées et une activité déclenchée en réponse à une stimulation par les catécholamines, une stimulation auriculaire rapide ou un étirement aigu.

En plus, les VP des patients atteints de FA paroxystique présentent un retard de conduction progressif en réponse à une stimulation rapide ou programmée, et souvent un bloc de conduction à la jonction avec l'OG. Ces observations sont beaucoup plus fréquentes chez les patients souffrant de FA paroxystique que chez les sujets normaux. Des foyers à décharge rapide peuvent souvent être enregistrés dans les VP avec un bloc de conduction vers l'OG. L'administration de catécholamines telles que l'isoprotérénol peut entraîner un raccourcissement de la période réfractaire de l'OG, permettant ainsi à ces foyers de se propager vers l'OG et de provoquer une FA. Ces propriétés de discontinuité de la conduction dans la VP peuvent également constituer un substrat pour la réentrée dans la VP elle-même, bien que cela reste à prouver.

4. Les mécanismes d'entretien de la FA :

Après avoir été initiée, la FA peut être brève ; cependant, divers facteurs peuvent la maintenir. L'un de ces facteurs est la persistance des déclencheurs et des gâchettes de la FA, qui agissent alors comme un moteur pour la poursuite de la FA. Par ailleurs, la FA peut persister même en l'absence des conducteurs focaux, suite à la combinaison de processus de remodelage électrique et structurel caractérisés par une dilatation auriculaire et un raccourcissement des périodes réfractaires auriculaires. Ces facteurs peuvent être présents au départ mais peuvent également être induits par la FA elle-même [47].

5. Hypothèse des ondelettes multiples :

Il a été suggéré que des ondelettes multiples perpétuent la FA dans un modèle mathématique réalisé par Moe et al. (1964) [49]. Selon cette hypothèse, la FA résulterait du fractionnement de fronts d'ondes se propageant dans les oreillettes, entraînant des «ondelettes filles» qui s'auto-entretiennent. Théoriquement, le nombre et la stabilité de ces ondelettes empêchent la fin de la FA. La FA serait maintenue tant que le nombre d'ondelettes dépasse un niveau critique. La présence d'ondelettes indépendantes a été démontrée dans des études plus récentes [50-53]. Cependant, une question importante reste sans réponse : ces ondelettes sont-elles le moteur de la FA ou sont-elles simplement passives et résultent-elles de l'éclatement d'ondes plus organisées ? Chen et al. (2000) ont analysé les ondelettes individuelles pendant la FA soutenue en identifiant les singularités de phase à l'aide de la cartographie optique.

Dans leurs modèles, les ondelettes existaient pendant moins d'une rotation dans 98 % des cas. De plus, le nombre d'ondelettes diminuait entre l'entrée et la sortie du champ de cartographie. Ces résultats suggèrent que les ondelettes résultent essentiellement de la rupture d'ondes organisées à haute fréquence et qu'elles ne constituent donc pas un mécanisme indépendant qui maintient la FA. L'enregistrement de multiples ondelettes pendant le tir des VP est un exemple qui soutient le rôle passif de ces ondelettes.

6. Hypothèse des sources localisées :

Contrairement à l'activité électrique désorganisée non hiérarchisée et auto-entretenu impliquée dans la théorie des ondelettes multiples, des preuves récentes suggèrent la présence d'une organisation électrique hiérarchisée dans laquelle des sources localisées entraînent une activité désorganisée de façon intermittente par un petit nombre de sources de haute fréquence localisées (stables dans l'espace) avec des périodes de désorganisation auto-entretenu. Les rotors et les sources focales présentent une activation 1 : 1 dans leur domaine spatial, avec une désorganisation périphérique. Ce concept a été soutenu par des études expérimentales utilisant la cartographie optique à haute résolution, qui ont démontré une organisation spatiale et temporelle pendant la FA. Les sources localisées peuvent être soit des foyers discrets avec une propagation centrifuge de l'activation, soit de petits circuits de réentrée anatomiques ou des rotors fonctionnels.

Le concept de conduction fibrillaire est pertinent pour l'hypothèse de la "fibrillation par rotor mère", dans laquelle une onde rapide stationnaire ou sinuée en spirale/rouleau dans une région du tissu développe des ruptures d'ondes périphériques à mesure que le bras en spirale/rouleau se propage dans le tissu environnant avec des périodes réfractaires plus longues. Bien que certains chercheurs suggèrent que ces rotations mères sont probablement fixes, d'autres ont suggéré qu'elles peuvent précéder (c'est-à-dire osciller), bien que dans de petites zones assez bien définies. Dans les oreillettes présentant une fibrose étendue, plusieurs rotors stables peuvent coexister dans différentes régions, isolées par des tissus intermédiaires qui ne peuvent maintenir une conduction 1 : 1. Cette variante est équivalente à la fibrillation à rotors mères multiples et stables. Contrairement à la fibrillation à ondes multiples dans laquelle la réentrée fonctionnelle est intrinsèquement instable et non localisée et où les

ruptures d'ondes périphériques spontanées jouent un rôle causal dans le déclenchement et le maintien de la fibrillation, la "fibrillation à rotor mère" est pilotée par une source localisée et les ruptures d'ondes périphériques sont des épiphénomènes non causaux. Cependant, comme la fibrillation par réentrée à ondes multiples, la fibrillation par rotor mère est purement réentrante et nécessite un déclencheur pour initier le rotor d'origine ; une fois initié, aucun autre déclencheur n'est nécessaire pour perpétuer la fibrillation [55,56].

Récemment, plusieurs études de cartographie ont fourni des preuves cliniques de l'hypothèse de la source localisée en démontrant que les moteurs rotatifs ou focaux dans des régions localisées maintiennent la FA, et que la FA pourrait être éliminée en procédant à l'ablation directe des sites des moteurs rotatifs et des sources focales qui présentent une activité périodique à haute fréquence, sur la base d'une analyse visuelle de l'électrogramme, d'une analyse de la fréquence dominante ou d'une cartographie endocardique panoramique utilisant une analyse de phase [57-62].

7. Le remodelage atrial:

Le remodelage atrial comprend des altérations structurelles et fonctionnelles, notamment un remodelage électrique, structurel et autonome qui favorise les arythmies atriales.

a. Le remodelage électrique:

La FA et les arythmies rapides modifient l'expression et/ou la fonction des canaux ioniques de manière à favoriser les arythmies [63-65]. En effet, la fréquence atriale rapide pendant la FA initie des mécanismes auto-protecteurs pour réduire l'entrée de Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule [66]. Ces mécanismes visent à inactiver les courants Ca^{2+} et à augmenter le courant K^{+} de redressement vers l'intérieur. Par la suite, la durée du potentiel d'action devient plus courte, ce qui augmente la vulnérabilité de l'oreillette aux arythmies auriculaires et stabilise les mécanismes soutenant la FA. En outre, l'altération de la gestion du calcium entraîne un dysfonctionnement contractile et une cardiomyopathie auriculaire ultérieure induite par la tachycardie [67].

b. Le remodelage structurel:

La fibrose représente le remodelage structurel le plus important qui favorise la FA. Elle peut être réactionnelle (située dans l'espace interstitiel) ou réparatrice (remplace les myocytes morts).

Des études animales ont identifié une fibrose auriculaire en présence d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, de diabète, d'obésité, ... [68-71]. Chez l'homme, la FA est plus fréquente en présence de facteurs de stress externes prédisposant à la fibrose [72-75]. En outre, lorsqu'elle n'est pas traitée, la FA favorise l'expression de gènes qui augmentent la prolifération des fibroblastes et la fonction de sécrétion de la matrice extracellulaire [76 ,77]. Cela sous-tend la progression de la FA vers des formes permanentes en créant une boucle de rétroaction positive à long terme; l'hypothèse dite de la FA qui engendre la FA [78 ,79].

La fibrose augmente la séparation des myocytes au sein des faisceaux auriculaires sous-endocardiques et entre les couches endocardiques et épicaudiques, conduisant à une dissociation endo-épicaudique. Elle forme des obstacles à la propagation des fronts d'onde d'activation et isole les myocytes auriculaires. Ces obstacles affectent la forme du front d'onde et peuvent induire des ondes spirales en provoquant un bloc de conduction localisé dans des isthmes étroits. L'interaction entre le front d'onde et les limites de la zone fibrotique est déterminante pour la courbure du front d'onde en influençant les vitesses de propagation et les périodes réfractaires. Cela stabilise l'activité des rotors et les ancre aux limites de la cicatrice [80 ,81].

En plus de la fibrose, le remodelage atrial structurel comprend l'infiltration atriale graisseuse, l'infiltration inflammatoire, la nécrose et le dépôt amyloïde [82 ,83]. Le rôle du tissu adipeux dans la pathogenèse de la FA est bien démontré. Le tissu adipeux a un effet paracrine par la libération d'adipokines aux propriétés pro-fibrotiques. Il forme également des barrières à la conduction du front d'onde et favorise les circuits réentrants [83].

c. Le remodelage autonome et neural:

Le cœur possède une innervation autonome extrinsèque et intrinsèque riche et complexe. Le rôle de ce système dans l'initiation et le maintien de la FA est bien démontré et est soutenu par la variation circadienne de l'incidence de la FA [84 ,85].

Un remodelage neuronal incluant une augmentation de l'innervation auriculaire se produit dans différentes situations cliniques. Des études animales ont démontré une augmentation de la densité de l'innervation sympathique et parasympathique en cas de FA [86]. Gould et al. (2006) ont prélevé des auricules chez des patients atteints de FA subissant une chirurgie cardiaque et ont démontré une augmentation de l'innervation sympathique auriculaire chez les patients atteints de FA persistante.

Le remodelage neural se produit également après un infarctus du myocarde et en présence d'une cardiomyopathie et contribue à la survenue de la FA dans ces populations [88]. Des stratégies thérapeutiques récentes visant à moduler le tonus autonome ont réussi à réduire le fardeau de la FA dans des modèles animaux et chez l'homme [89].

Il est important de noter que, contrairement au remodelage électrique, le remodelage structurel et la fibrose ne sont pas réversibles et conduisent à la perpétuation de la FA sous des formes plus complexes. Les interventions précoces sont d'une importance majeure pour éviter une telle progression de la maladie.

8. La prédisposition génétique:

La prédisposition génétique joue un rôle important dans l'apparition de la FA. Elle est responsable de cas familiaux avec apparition précoce de la FA, indépendamment des pathologies cardiovasculaires concomitantes [90]. L'incidence de la FA montre également des différences raciales, étant moins prévalente chez les Noirs, les Hispaniques et les Asiatiques par rapport à la race blanche [91].

Plus d'un tiers des patients atteints de FA présentent des variantes génétiques qui augmentent le risque de FA. Jusqu'à présent, on a identifié au moins 30 loci associés à la FA sur le chromosome 4q25. La majorité des mutations sous-jacentes à la FA affectent des gènes qui codent des facteurs de transcription liés au développement cardio-pulmonaire, des canaux ioniques exprimés par le cœur et des molécules de signalisation cellulaire. La prédisposition génétique peut influencer la réponse aux thérapies de la FA et peut permettre des thérapies spécifiques et ciblées agissant sur ces mécanismes [92-94].

IV. PRESENTATION CLINIQUE

1. FA symptomatique:

La FA peut être symptomatique ou asymptomatique, même chez un même patient. Les symptômes associés à la FA varient en fonction de la fréquence ventriculaire, de l'état fonctionnel sous-jacent, de la durée de la FA, de la présence et de la gravité de la cardiopathie structurale et de la perception individuelle du patient.

Les conséquences hémodynamiques de la FA sont liées à l'absence d'une contraction atriale coordonnée, à la rapidité du rythme ventriculaire et à son irrégularité (indépendamment de la fréquence), ainsi qu'à des conséquences à long terme telles que la cardiomyopathie atriale et ventriculaire. La perte de contraction auriculaire efficace peut potentiellement réduire le débit cardiaque de 15 à 25 %. Ces conséquences sont amplifiées en présence d'une altération du remplissage ventriculaire diastolique, d'hypertension, de sténose mitrale, d'hypertrophie ventriculaire gauche et de cardiomyopathie restrictive. L'irrégularité du cycle cardiaque, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'intervalles de couplage courts, et les fréquences cardiaques rapides dans la FA peuvent entraîner une réduction du remplissage diastolique, du volume systolique et du débit cardiaque [95].

La plupart des patients souffrant de FA se plaignent de palpitations, d'une gêne thoracique, d'une dyspnée, d'une fatigue généralisée ou de vertiges, bien qu'il existe une importante variabilité interindividuelle et intra-individuelle. Bien que les palpitations, ou la conscience de l'irrégularité des battements cardiaques, soient importantes chez plus de la moitié des patients souffrant de FA (plus fréquentes chez ceux souffrant de FA paroxystique), leur corrélation avec une arythmie documentée n'est pas impressionnante. La dyspnée et la fatigue peuvent entraîner une intolérance significative à l'activité.

La douleur thoracique peut être liée à une ischémie secondaire à la réduction du débit cardiaque pendant la FA chez les patients atteints de coronaropathie ; cependant, elle peut survenir chez les patients atteints de FA malgré l'absence de coronaropathie, ce qui peut être lié à une altération de la microcirculation. En outre, une FA accompagnée d'une fréquence cardiaque chroniquement rapide (plus de 120 à 130 battements/min) peut entraîner une cardiomyopathie rythmique et une insuffisance cardiaque.

Les syncopes sont très rares et doivent faire penser essentiellement à 4 diagnostics ; Tout d'abord la FA à réponse ventriculaire rapide dépassant les 200 bpm en rapport avec une voie accessoire responsable d'une pré-excitation type Wolff-Parkinson-White ; ensuite, une FA rapide alternant avec un trouble conducteur intra-atrial type dysfonction sinusale ou bloc sino-atrial dans le cadre d'une maladie rythmique de l'oreillette, un BAV complet sous forme d'une FA lente et régulière ; enfin, une dysfonction ventriculaire gauche systolique très sévère.

La FA est associée à un risque deux à trois fois plus élevé de déclin cognitif et de toutes les formes de démence, y compris la maladie d'Alzheimer, la démence sénile et la démence vasculaire. Les mécanismes potentiels de la démence chez les patients atteints de FA comprennent les accidents vasculaires cérébraux emboliques ou hémorragiques, l'altération du flux sanguin cérébral dans la FA et les micro-saignements cérébraux dus à l'anticoagulation, au stress oxydatif et à un état pro-inflammatoire ou prothrombotique.

2. Scores de sévérité clinique :

L'échelle CCS-SAF (Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation) (figure 6) et l'échelle de symptômes modifiée de l'EHRA (European Heart Rhythm Association) (figure 7) ont été développées pour décrire la gravité des symptômes et évaluer leurs conséquences fonctionnelles chez les patients souffrant de FA. Ces échelles peuvent fournir une évaluation objective de l'état subjectif du patient, guider les décisions thérapeutiques axées sur les symptômes et faciliter l'établissement du profil longitudinal du patient.

CCS SAF Score	Impact on QOL
0	Asymptomatic
1	Minimal effect on QOL
2	Minor effect of QOL
3	Moderate effect on QOL
4	Severe effect on QOL

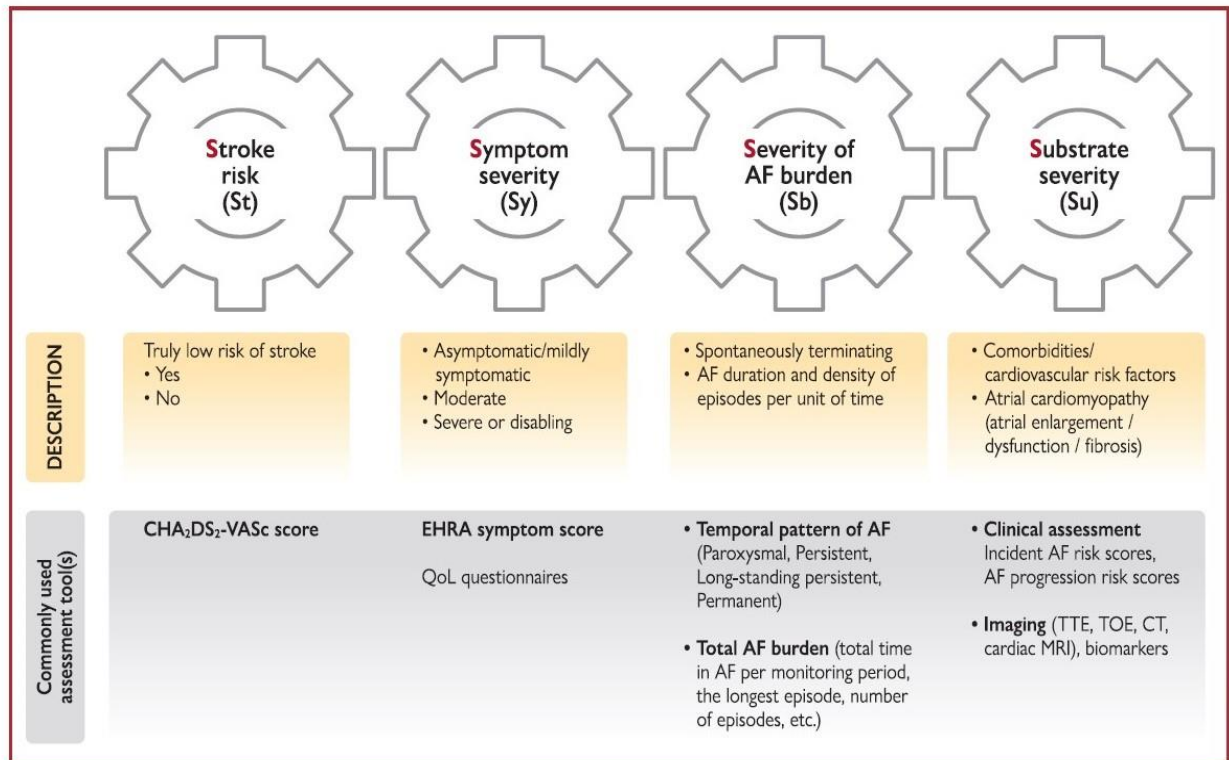
Figure 6: Le score CCS-SAF (Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation) sévérité de la FA.

SCORE EHRA		
European Heart Rhythm Association - Evaluation de la symptomatologie des patients porteurs d'une Fibrillation Atriale		
Score EHRA modifié	Symptômes	
EHRA I	Aucun	Pas de symptôme
EHRA II	IIa	Symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne
	IIb	Symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne mais patient perturbé par les symptômes
EHRA III	Sévères	Symptômes sévères affectant la vie quotidienne
EHRA IV	Handicapants	Symptômes invalidants nécessitant une interruption des activités de la vie quotidienne

Les classes IIa et IIb peuvent être différenciées en évaluant si les patients sont affectés par les symptômes de la Fibrillation Atriale. Les symptômes liés à la FA sont le plus souvent la fatigue/l'épuisement et l'essoufflement à l'effort ou, moins fréquemment, les palpitations et les douleurs thoraciques.

Figure 7: le score de sévérité de la FA de l'EHRA.

Le schéma 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity) proposé par l'ESC 2020 comprend quatre domaines liés à la FA (figure 8). Les outils d'évaluation/classifications actuellement utilisés et pertinents pour des domaines spécifiques (par exemple, scores de risque d'AVC, scores de symptômes, facteurs cliniques, modalités d'imagerie) peuvent être facilement intégrés, mais le 4S-AF a un grand potentiel pour de futures améliorations guidées par les progrès technologiques.



©ESC 2020

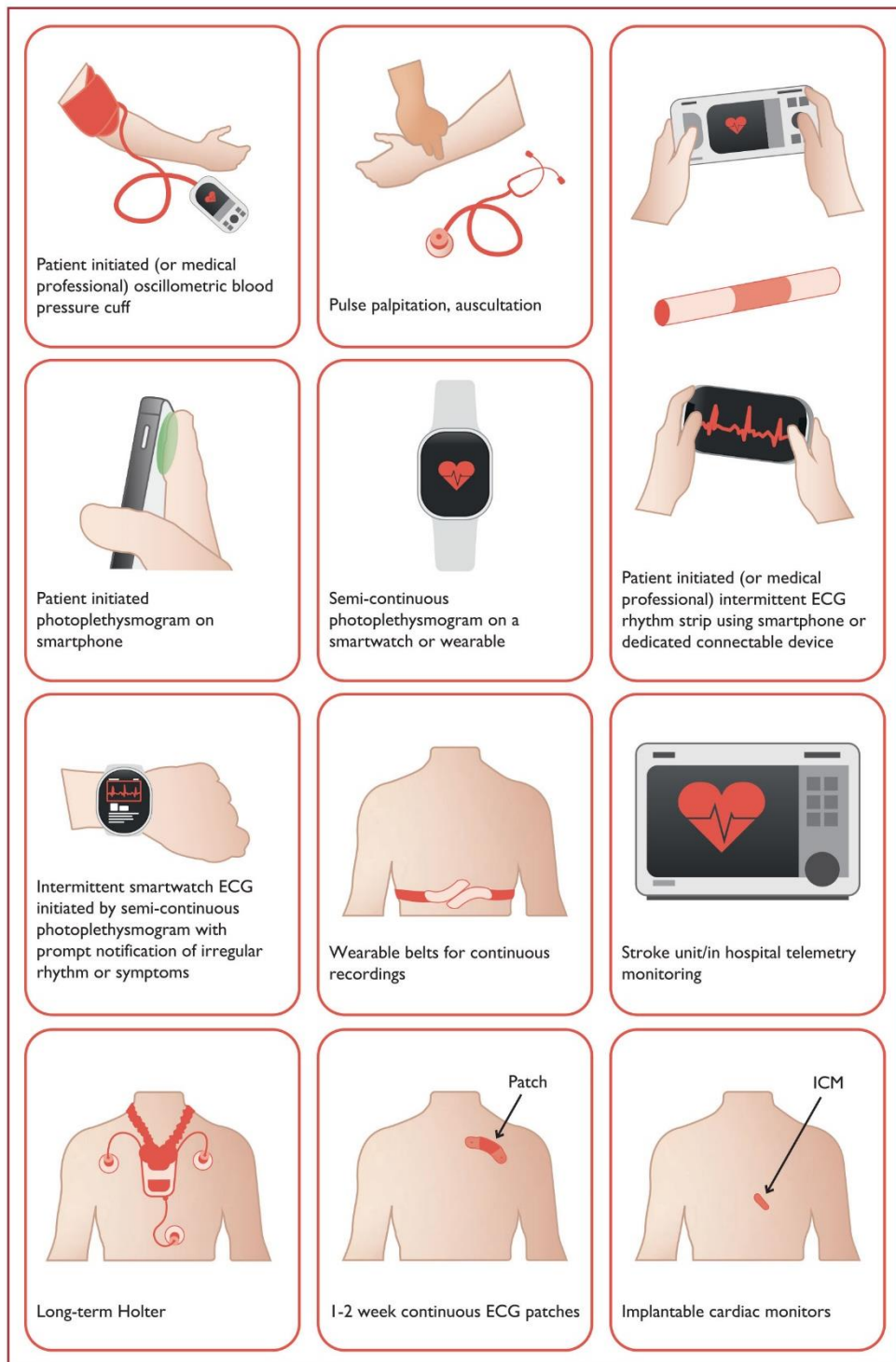
Figure 8: le schéma 4S-AF proposé par l'ESC 2020 pour la caractérisation de la FA[1].

CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age >_75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category (female);CT = computed tomography; EHRA =European Heart Rhythm Association; LA = left atrium; MRI = magnetic resonance imaging; QoL = quality of life; TOE = transoesophageal echocardiography;TTE = transthoracic echocardiography

3. La FA silencieuse:

La FA asymptomatique, ou silencieuse, est fréquente ; il a été démontré qu'environ un tiers des patients souffrant de FA et jusqu'à 65 % des épisodes de FA sont asymptomatiques. En outre, une faible corrélation entre les symptômes et la FA a été démontrée, et la perception par les patients souffrant de FA de leur rythme dominant est souvent inexacte. La surveillance continue à l'aide d'un stimulateur cardiaque doté de fonctions dédiées à la détection de la FA a montré que jusqu'à 40 % des patients présentaient des symptômes de type FA en l'absence de FA, alors que 38 % des patients ayant des antécédents de FA présentaient des épisodes de FA de plus de 48 heures notés au moment de l'interrogatoire, même si ces patients étaient asymptomatiques. Par conséquent, l'absence de symptômes ne doit pas être assimilée à l'absence de FA, même chez les patients ayant déjà présenté des épisodes symptomatiques de FA [95].

Chez les personnes sans antécédents de FA, la FA silencieuse peut être détectée de manière fortuite lors d'un examen physique de routine ou d'une évaluation préopératoire, lors d'un dépistage électrocardiographique actif dans les populations à risque (par exemple, les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique), ou chez les patients porteurs de dispositifs électroniques cardiaques implantables (stimulateurs cardiaques, défibrillateurs, enregistreurs à boucle). En outre, la FA peut être détectée par les nouvelles technologies, telles que les smartphones équipés d'électrodes ECG, les montres intelligentes et les appareils de mesure de la tension artérielle dotés d'algorithmes de détection de la FA (figure 6) [1]. Parfois, la FA n'est découverte qu'après une complication (par exemple, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque congestive). Jusqu'à 30 % des patients présentant un AVC cryptogénique sont atteints d'une FA qui n'avait pas été reconnue auparavant [96].



©ESC 2020

Figure 9: les dispositifs validés pour le screening de la FA [1].

V. COMPLICATIONS :

1. Thromboembolique:

La FA chronique comporte un risque annuel de 3 à 6 % de complications thromboemboliques, qui est 5 à 7 fois supérieur à celui des témoins en rythme sinusal. La FA paroxystique est associée à un risque plus faible de complications thromboemboliques que la FA chronique. L'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle systémique semblent être des facteurs de risque clinique significatifs d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de FA, mais des désaccords persistent et, à quelques exceptions près, les sous-groupes à risque particulier n'ont pas été identifiés de manière convaincante. Le risque d'AVC chez les personnes souffrant de fibrillation auriculaire thyrotoxisque semble être plus faible que ce que l'on croyait auparavant. Des études cliniques ont montré que la dilatation de l'oreillette gauche est une conséquence de la durée de la fibrillation auriculaire plutôt qu'une cause, mais la relation entre l'élargissement de l'oreillette gauche et l'accident vasculaire cérébral est incertaine. Le débit sanguin cérébral peut être réduit pendant la fibrillation auriculaire mais semble augmenter après une cardioversion en rythme sinusal. Une prévalence élevée d'infarctus cérébraux silencieux a été détectée chez les patients souffrant de FA chronique, par rapport à ceux atteints de FA paroxystique [97].

Cette tendance thromboembolique s'explique par plusieurs mécanismes dont : la stase sanguine intra atriale, la dilatation atriale, la dénudation de l'endothélium et l'infiltration oedémateuse de la matrice extra-cellulaire secondaire à un état pro-inflammatoire permanent.

Le thrombus siège dans près de 90% des cas au niveau de l'auricule gauche dans les FA non valvulaires. Quarante-huit heures d'arythmie suffisaient pour permettre son développement.

2. Hémodynamique :

La FA est à l'origine d'une chute du débit cardiaque par le biais de la perte de la systole auriculaire d'une part et par une tachycardie irrégulière gênant le remplissage du ventricule gauche, d'autre part. La conjonction de ces deux phénomènes pouvait être à l'origine d'une perte de 5 à 30% du débit cardiaque. Le retentissement de la FA est d'autant plus important

qu'il survient sur un terrain de cardiopathies présentant des troubles de la relaxation ventriculaire avec un rôle prépondérant de la systole dans le remplissage du ventricule gauche [98]. Chez le sujet âgé plus dépendant de cette systole atriale à cause de l'apparition de troubles de la contraction et de la compliance du VG, la chute du débit cardiaque est aussi plus marquée.

La FA quand elle persiste peut provoquer une cardiopathie rythmique. Ce diagnostic est évoqué chez des patients présentant une tachycardie rapide (plus de 120-130 bpm) soutenue avec un ventricule gauche généralement peu dilaté à fraction d'éjection altérée sans autre signe d'anomalie structurelle.

En cas de persistance de tachycardie, la FA pouvait être pourvoyeuse. La diagnostique est confirmé après quelques mois de maintien d'un rythme sinusal ou de contrôle de la fréquence cardiaque par la réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche [99].

3. Hospitalisations :

La FA représente plus de 1/3 des hospitalisations pour arythmie. Les motifs d'hospitalisation provoquée par une FA sont multiples en passant par les palpitations, la dyspnée, les douleurs thoraciques jusqu'aux décompensations cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et leurs conséquences.

4. Le risque de mortalité et de mort subite :

La FA augmente par deux le risque relatif de décès, indépendamment de toute autre pathologie. La prise de traitement anti thrombotique est le seul élément ayant permis de réduire cette mortalité. Le risque de mort subite devient non négligeable en cas de FA associée à un syndrome de Wolf Parkinson White ou en cas de cardiopathie obstructive. Toutefois, quel que soit la cardiopathie sous-jacente il existe une possibilité de transformation en fibrillation ventriculaire favorisée par l'ischémie et l'hypovolémie provoquées par la FA.

Stein et al avait démontré que près de 30% des arythmies nécessitant la pause d'un défibrillateur étaient initialement déclenchées par une tachycardie supra ventriculaire [100].

VI. TRAITEMENT

Les recommandations de l'ESC 2020 proposent une approche intégrée ABC ('A' Anticoagulation/Avoid stroke ; 'B' Better symptom management; 'C' Cardiovascular and Comorbidity optimization) qui rationalise la prise en charge de la FA. Par rapport à la prise en charge habituelle, la mise en œuvre de l'approche ABC a été significativement associée à un risque plus faible de décès toutes causes confondues, d'issue composite d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie majeure, de décès cardiovasculaire et de première hospitalisation ; des taux inférieurs d'événements cardiovasculaires et à une réduction des coûts liés à la santé.

1. Prévention du risque thrombo-embolique:

a. Stratification du risque ischémique:

Globalement, la FA multiplie par cinq le risque d'AVC, mais ce risque n'est pas homogène, en fonction de la présence de facteurs de risque spécifiques d'AVC ou de modificateurs spécifiques. Les principaux facteurs cliniques de risque d'AVC ont été identifiés dans les bras non anticoagulés des essais il y a plus de 20 ans, bien que ces essais n'aient randomisé qu'environ 10 % des patients sélectionnés, alors que de nombreux facteurs de risque courants n'étaient pas enregistrés ou définis de manière cohérente. Ces données ont été complétées par des preuves provenant de grandes cohortes d'observation qui étudient également des patients qui n'auraient pas été inclus dans les précédents essais cliniques.

Par la suite, divers marqueurs d'imagerie, biologiques, sanguins et urinaires (biomarqueurs) ont été associés au risque d'AVC .En outre, la FA non paroxystique est associée à une augmentation du risque thrombo-embolique (HR ajusté multivariable de 1,38 ; 95 % CI 1,19 - 1,61 ; P <0,001) par rapport à la FA paroxystique.

Les facteurs de risque courants d'AVC sont résumés dans le score CHA2DS2-VASc (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge >75 ans, diabète, AVC, maladie vasculaire, âge 65-74, sexe). En attribuant un point par présence d'un critère mineur et deux points par présence d'un critère majeur, il était possible de calculer le score CHA2DS2VASC (tableau 1) qui est proportionnel au risque d'évènements emboliques.

Arbitrairement il a été déterminé des seuils de gravité en fonction de ce score. Bas risque si celui-ci est à 0, risque intermédiaire en cas de score compris entre 1-2 et haut risque s'il est supérieur à 2.

Le score CHA2DS2VASC ne s'applique pas aux patients valvulaires qui sont d'emblée à très haut risque embolique (rétrécissement mitrale serré, prothèses valvulaires...).

Depuis la validation de ce score, de nombreux autres facteurs de risque conséquents ont été déterminés comme la protéinurie, l'insuffisance rénale chronique, la présence d'un contraste spontané intra OG échographique

Tableau 1: calcul du score CHA2DS2VASC.

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age > 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
Vascular disease*	1
Age 65–74	1
Sex category (ie, female sex)	1
Maximum score	9

Note: *Prior myocardial infarction; peripheral artery disease; aortic plaque.

Abbreviations: LV, left ventricular; TIA, transient ischemic attack.

b. Stratification du risque hémorragique:

Lors de l'instauration d'un traitement antithrombotique, il convient également d'évaluer le risque potentiel de saignement. Le score HAS-BLED (Tableau 2) est un système de notation développé pour évaluer le risque de saignement majeur sur 1 an chez les patients prenant des anticoagulants avec fibrillation auriculaire.

Les nouvelles lignes directrices de l'ESC sur la FA recommandent une évaluation du risque de saignement dans la FA en utilisant le schéma de risque de saignement HAS-BLED comme un calcul simple et facile, où un score ≥ 3 indique un « risque élevé » et une certaine

prudence et un examen régulier du patient. Le score HAS-BLED est noté sur 9 en donnant un point en présence de l'un des items suivants : l'hypertension artérielle, l'âge supérieur à 65 ans, des antécédents d'AVC, un saignement actif, une insuffisance rénale ou hépatique, des INR labiles, et la consommation de drogue ou d'alcool. Plus ce score est élevé, plus le risque de saignement est important. A partir de trois, le patient est considéré à haut risque de saignements sans que cela ne contre-indique la prescription de traitement anticoagulant ou d'antiagrégant, mais une surveillance plus rapprochée est préconisée.

Tableau 2: calcul du score HAS-BLED.

score HAS-BLED (chez les patients atteints de fibrillation atriale)		
H	HTA*	1
A	fonction rénale anormale	1
	fonction hépatique anormale	1
S	AVC**	1
B	Hémorragie	1
L	INR** instable	1
E	âge > 65 ans	1
D	IAM****/Alcool	1 ou 2

*HTA = hypertension artérielle

**AVC = accident vasculaire cérébral

*** INR = international normalized ratio

**** IAM = interaction médicamenteuse

(ex anti-agrégants plaquettaire, AINS, ...)

c. Les moyens :

➤ Les antivitamines K

Comparé au placebo, le traitement par antagonistes de la vitamine K (AVK) (principalement la warfarine) réduit le risque d'AVC de 64 % et la mortalité de 26 % [101]. Les AVK sont actuellement le seul traitement dont l'innocuité a été établie chez les patients atteints de FA porteurs de valvulopathie mitrale rhumatismale et/ou d'une valve cardiaque prothétique.

L'utilisation des AVK est limitée par la nécessité d'une surveillance fréquente du rapport international normalisé (INR) et des ajustements de la dose.

De nombreux facteurs (y compris la génétique, les médicaments etc.) influencent l'intensité de l'effet anticoagulant des AVK. Les facteurs les plus courants sont le sexe (féminin), l'âge (≤ 60 ans), Antécédents médicaux de ≥ 2 comorbidités (hypertension, diabète, coronaropathie/infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral antérieur, maladie pulmonaire et maladie hépatique ou rénale), interaction médicamenteuse (par exemple amiodarone), Tabagisme, Race (non caucasienne). La présence de ces facteurs doit inciter à faire des efforts accrus pour améliorer l'INR, tels que des examens réguliers plus intenses, l'éducation/le conseil, ou, de manière plus pratique, l'utilisation d'un AOD devrait être reconsidérée [102].

➤ **Les Anticoagulants oraux direct (AOD)**

Dans quatre essais randomisés contrôlés pivots, l'apixaban, le dabigatran, l'edoxaban et le rivaroxaban ont montré une non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique [103-105]. Dans une méta-analyse de ces Essais randomisés contrôlé, les AOD ont été associés à une réduction significative de 19 % du risque d'accident vasculaire cérébral/embolie systémique, une réduction de 51 % de l'AVC hémorragique et une réduction similaire du risque d'accident ischémique cérébral par rapport aux AVK, mais les AOD ont été associés à une réduction significative de 10 % de la mortalité toutes causes confondues.

L'observance du traitement par les AOD est généralement plus élevée que celle du traitement par les AVK, en raison d'un meilleur profil pharmacocinétique des AOD et une sécurité et une efficacité supérieure, en particulier chez les patients vulnérables, notamment les personnes âgées, celles souffrant d'insuffisance rénale ou ayant déjà subi un AVC, etc. Alors que les patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal ont été exclus des essais randomisés contrôlés pivots, les régimes à dose réduite de rivaroxaban, d'edoxaban et d'apixaban constituent des options réalisables pour les IRC sévères (clairance de la créatinine (CrCl) 15 - 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault) [106].

➤ **Les autres anti-thrombotiques :**

Dans l'Essai ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) la double thérapie antiagrégante plaquettaire à base d'aspirine et de clopidogrel s'est avérée moins efficace que la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux, des embolies systémiques, des infarctus du myocarde et la mort vasculaire (le risque annuel d'événements était de 5,6 % contre 3,9 %, $P = 0,0003$), avec un taux similaire d'hémorragie majeure [107]. Dans l'essai ACTIVE-A, les patients ne convenant pas à l'anticoagulation présentaient un taux plus faible de complications thrombo-emboliques lorsque le traitement par le clopidogrel était ajouté à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule, mais avec une augmentation significative des hémorragies majeures [108]. La monothérapie à l'aspirine s'est avérée inefficace pour la prévention de l'AVC par rapport à l'absence de traitement antithrombotique et était associée à un risque plus élevé d'accident ischémique cérébral chez les personnes âgées [109].

Globalement, la monothérapie antiplaquettaire est inefficace pour la prévention des AVC et est potentiellement dangereuse (surtout chez les patients âgés atteints de FA) alors que la double antiagrégation plaquettaire est associée à un risque de saignement similaire à celui d'un traitement par AOD. Par conséquent, le traitement antiplaquettaire ne devrait pas être utilisé pour la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de FA.

➤ **La fermeture de l'auricule gauche :**

□ **La fermeture percutanée de l'auricule gauche :**

Seul le dispositif Watchman a été comparé à un traitement AVK dans des essais randomisés contrôlés [PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) and PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)] [110], où l'occlusion de l'auricule gauche n'était pas inférieure au traitement préventif des AVC par AVK chez les patients souffrant de FA et présentant un risque modéré d'AVC, avec un taux de saignement plus faible lors d'un suivi plus long. L'occlusion de l'auricule gauche peut également constituer une alternative chez les patients présentant des contre-indications aux AOD.

□ **La fermeture chirurgicale de l'auricule gauche :**

De multiples études observationnelles indiquent la faisabilité et la sécurité de l'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche mais on ne dispose que de peu de données issues d'essais randomisés. Dans la plupart des études, la fermeture chirurgicale de l'auricule gauche a été réalisée au cours d'une autre opération à cœur ouvert et, de plus en plus ces dernières années, en association avec une ablation chirurgicale de FA. En pratique clinique, la fermeture de l'auricule doit être considérée en présence d'un risque hémorragique élevé ou moins souvent une contre-indication à l'anticoagulation orale [111].

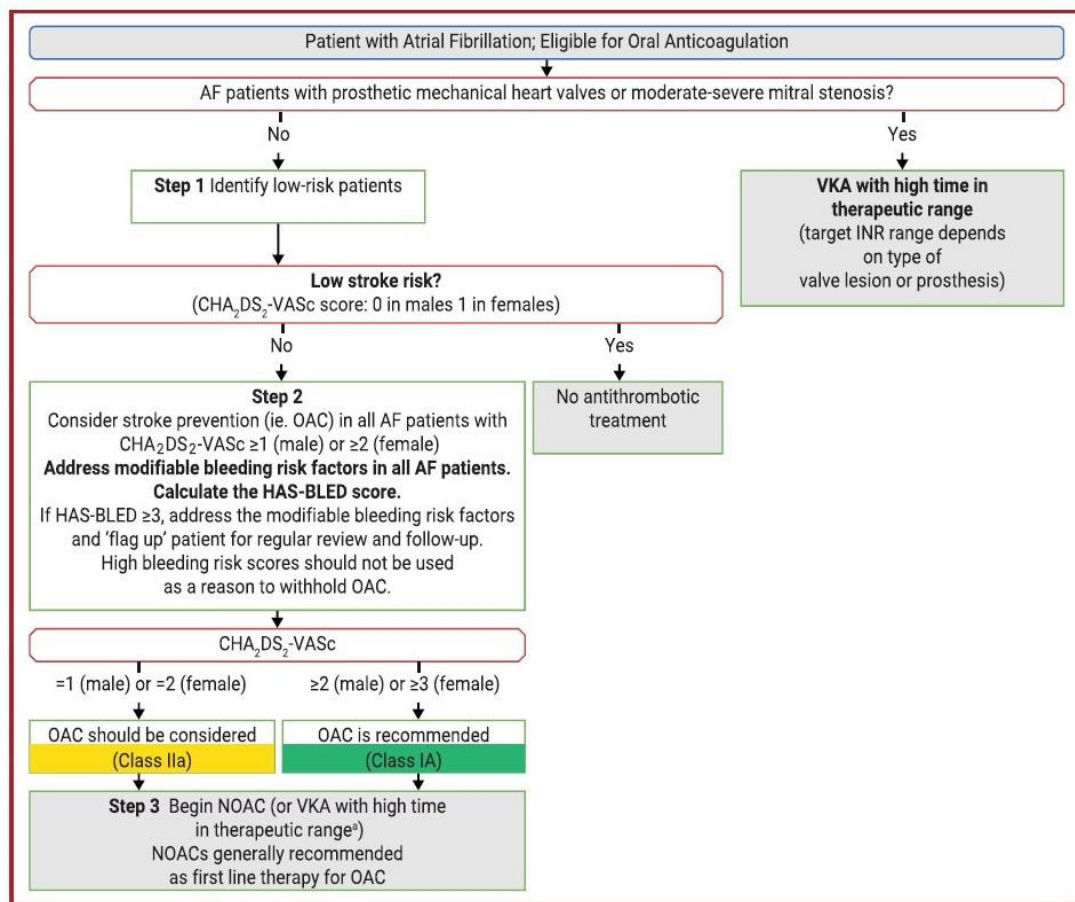


Figure 10: recommandations de l'ESC 2020 pour la gestion de l'anticoagulation en cas de FA.

2. Contrôle de la fréquence cardiaque:

Le contrôle de la fréquence cardiaque fait partie intégrante de la prise en charge de la FA et suffit souvent pour améliorer les symptômes liés à la FA. Il existe très peu de preuves solides pour déterminer le meilleur traitement et le meilleur niveau de contrôle de la fréquence cardiaque.

La cible optimale de FC chez les patients souffrant de FA n'est pas claire, mais un contrôle « souple » de la FC (< 110 bpm au repos) est une approche initiale acceptable sauf si les symptômes nécessitent un contrôle plus strict de la FC, tout en évitant la bradycardie.

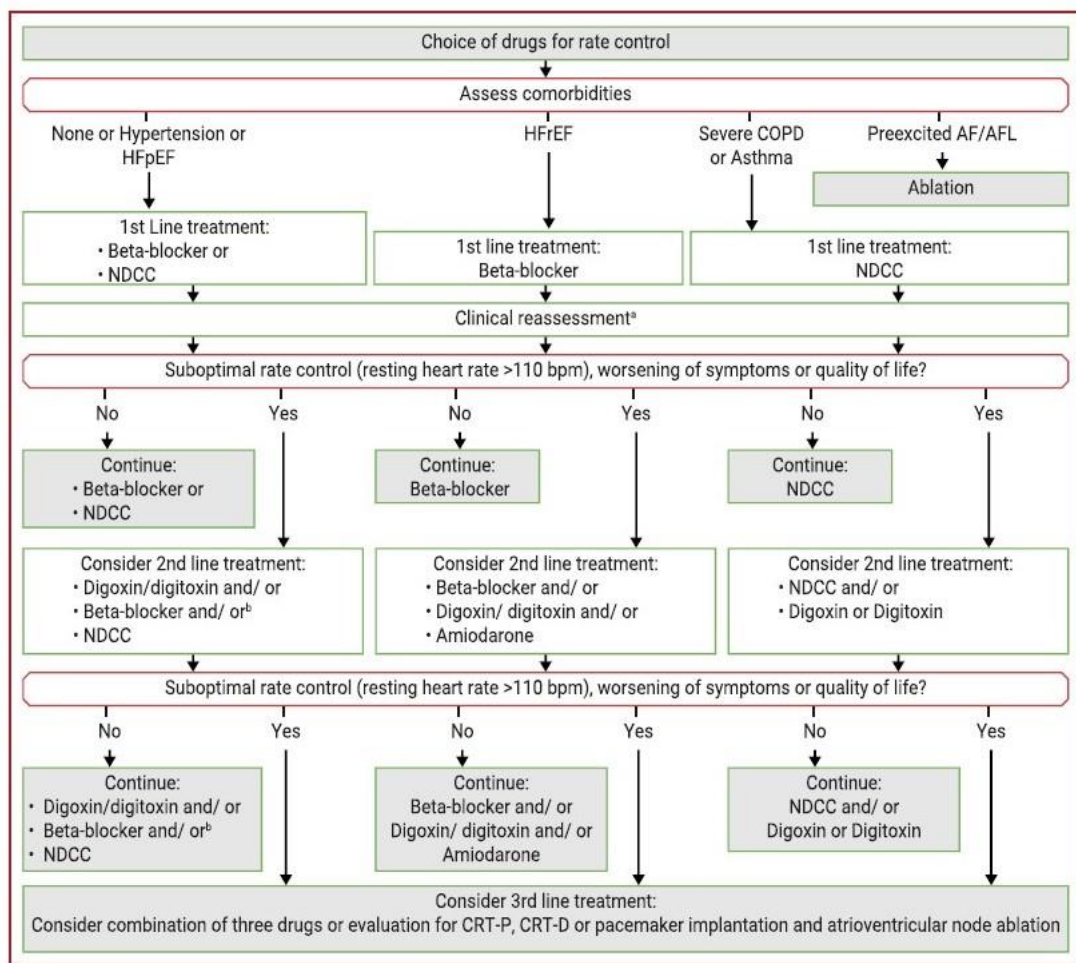


Figure 11: recommandations de l'ESC 2020 pour le choix de l'anti arythmique pour le contrôle de la fréquence cardiaque. COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; NDCC = Non-dihydropyridine calcium channel blocker.

Un contrôle pharmacologique de la FC peut être obtenu avec des bêta-bloquants, la digoxine, le diltiazem et le vérapamil, ou une thérapie combinée (Tableau 3). Certains antiarythmiques ont également des effets sur la fréquence cardiaque (par exemple, l'amiodarone, la dronedarone, le sotalol), mais ils ne doivent être utilisés que pour le contrôle du rythme. Le choix des médicaments de contrôle du rythme dépend des symptômes, des comorbidités et des effets secondaires potentiels. En première intention, on utilisera les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques. Si l'objectif n'est pas atteint, il est possible de rajouter la digoxine et éventuellement l'amiodarone. En cas d'échec des traitements médicamenteux, on proposera, en 3^{ème} ligne l'implantation d'une prothèse cardiaque (pacemaker ou défibrillateur plus ou moins avec resynchronisation), suivie de l'ablation du nœud auriculoventriculaire (figure 11).

Tableau 3: Traitement de contrôle de la FC dans la FA

	Intravenous administration	Usual oral maintenance dose	Contraindicated
Beta-blockers^b			
Metoprolol tartrate	2.5 - 5 mg i.v. bolus; up to 4 doses	25 - 100 mg <i>b.i.d.</i>	In case of asthma use beta-1-blockers Contraindicated in acute HF and history of severe bronchospasm
Metoprolol XL (succinate)	N/A	50 - 400 mg <i>o.d.</i>	
Bisoprolol	N/A	1.25 - 20 mg <i>o.d.</i>	
Atenolol ^c	N/A	25 - 100 mg <i>o.d.</i>	
Esmolol	500 µg/kg i.v. bolus over 1 min; followed by 50 - 300 µg/kg/min	N/A	
Landiolol	100 µg/kg i.v. bolus over 1 min; followed by 10 - 40 µg/kg/min ⁵⁰⁵	N/A	
Nebivolol	N/A	2.5 - 10 mg <i>o.d.</i>	
Carvedilol	N/A	3.125 - 50 mg <i>b.i.d.</i>	
Non-dihydropyridine calcium channel antagonists			
Verapamil	2.5 - 10 mg i.v. bolus over 5 min	40 mg <i>b.i.d.</i> to 480 mg (extended release) <i>o.d.</i>	Contraindicated in HFrEF Adapt doses in hepatic and renal impairment
Diltiazem	0.25 mg/kg i.v. bolus over 5 min, then 5 - 15 mg/h	60 mg <i>t.i.d.</i> to 360 mg (extended release) <i>o.d.</i>	
Digitalis glycosides			
Digoxin	0.5 mg i.v. bolus (0.75 - 1.5 mg over 24 hours in divided doses)	0.0625 - 0.25 mg <i>o.d.</i>	High plasma levels associated with increased mortality Check renal function before starting and adapt dose in CKD patients
Digitoxin	0.4 - 0.6 mg	0.05 - 0.1 mg <i>o.d.</i>	
Other			
Amiodarone	300 mg i.v. diluted in 250 mL 5% dextrose over 30 - 60 min (preferably via central venous cannula), followed by 900 - 1200 mg i.v. over 24 hours diluted in 500 - 1000 mL via a central venous cannula	200 mg <i>o.d.</i> after loading 3 × 200 mg daily over 4 weeks, then 200 mg daily ^{536 d} (reduce other rate controlling drugs according to heart rate)	In case of thyroid disease, only if no other options

© ESC 2020

3. Contrôle du rythme cardiaque:

La "stratégie de contrôle du rythme" fait référence aux tentatives de rétablissement et de maintien du rythme sinusal. Elle peut faire appel à une combinaison d'approches thérapeutiques, y compris la cardioversion, les antiarythmiques et l'ablation par cathéter, en même temps qu'un traitement anticoagulant et un traitement prophylactique cardiovasculaire complet (figure 13).

Le choix du moment de la cardioversion est influencé par la durée de la FA, la gravité des symptômes du patient, la pertinence du contrôle de la fréquence et le risque thromboembolique. Une cardioversion rapide est recommandée pour les patients présentant une cadence ventriculaire rapide compromettant l'hémodynamique (hypotension, insuffisance cardiaque aiguë, ischémie myocardique) ou une préexcitation ventriculaire, lorsque le traitement médicamenteux de contrôle de la fréquence ne réussit pas ou n'est pas toléré. La cardioversion est également envisagée pour rétablir le rythme sinusal chez les patients stables mais symptomatiques présentant une FA persistante, en particulier lorsque le contrôle de la fréquence ventriculaire reste sous-optimal.

a. La cardioversion:

➤ « timing » de la cardioversion:

Chez les patients stables présentant une FA de plus de 48 heures ou de durée inconnue, tout mode de cardioversion (électrique, pharmacologique ou ablation) doit être retardé jusqu'à ce que le patient ait été anticoagulé à d'une façon appropriée pendant 3 à 4 semaines ou que l'ETO ait exclu un thrombus auriculaire, quel que soit le score CHA₂DS₂-VASc. L'ETO peut également être envisagée chez les patients présentant un risque thrombotique élevé (par exemple, une cardiopathie valvulaire ou congénitale grave, des événements thromboemboliques antérieurs, une cardiomyopathie grave), même si la durée de la FA est inférieure à 48 heures [112].

Si l'urgence de la cardioversion (en raison de symptômes graves ou d'une instabilité hémodynamique) ne permet pas d'effectuer une ETO, des doses thérapeutiques d'héparine de bas poids moléculaire, d'héparine non fractionnée ou d'un anticoagulant oral autre que les AVK doivent être administrées dès que possible, en même temps que la cardioversion ou, de préférence, avant celle-ci, et suivies d'un traitement anticoagulant à long terme.

➤ **La cardioversion électrique :**

Le taux de réussite de la cardioversion électrique pour la FA est d'environ 90 %. Il est inversement proportionnel à la durée de la FA et à la taille de l'OG. L'utilisation initiale d'ondes de choc biphasiques, à énergie maximale, et l'emplacement antéro-postérieur (par opposition à antéro-latéral gauche) des électrodes peut contribuer à améliorer l'efficacité de la cardioversion et à minimiser le nombre de chocs nécessaires et, par conséquent, la durée de la sédation. Chez les patients souffrant de FA et équipés d'un DAI, les électrodes doivent idéalement être placées à au moins 8 cm du dispositif, selon une disposition antéro-postérieure. Le DAI peut être utilisé pour une cardioversion interne ; toutefois, le taux de réussite est beaucoup plus faible qu'avec une cardioversion externe, et chaque choc consomme environ 2 semaines de batterie.

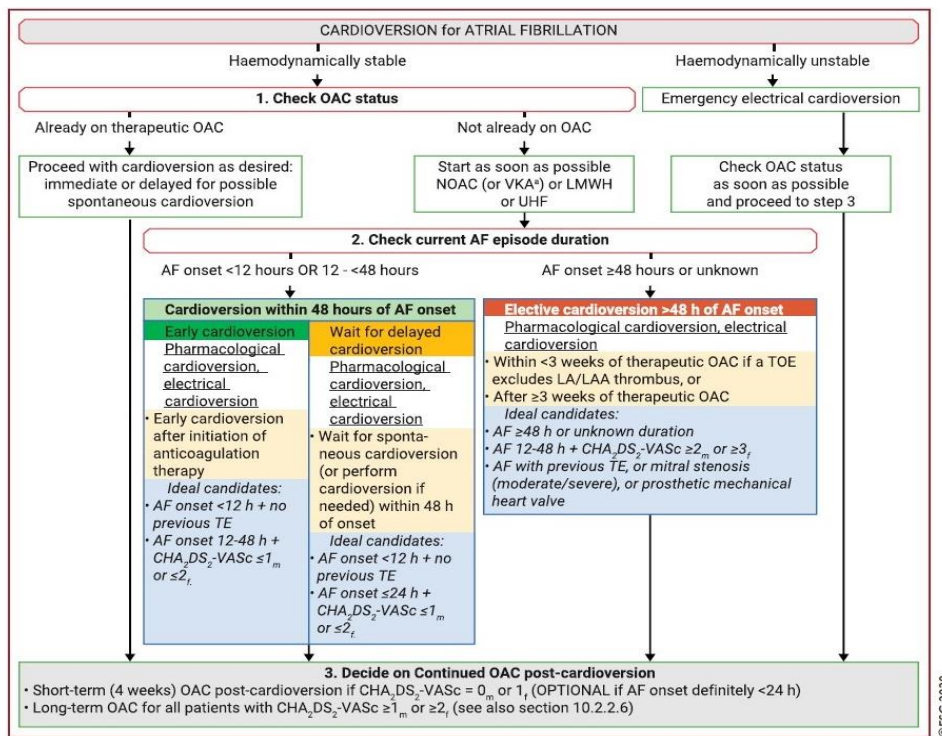


Figure 12: algorithme de la cardioversion de la FA. AF = atrial fibrillation; CHA2DS2-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age >_75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category (female); cardioversion = cardioversion; ECV = electrical cardioversion; h = hour; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; LMWH = low-molecular-weight heparin; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; TE = thromboembolism; TOE= transoesophageal echocardiography; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonist..

Parfois, la cardioversion électrique ne parvient pas à mettre fin à la FA, ou bien la FA réapparaît peu de temps après le rétablissement transitoire d'un rythme sinusal. Il est important de distinguer l'échec de cardioversion électrique avec une certaine énergie de choc de la récurrence immédiate après succès de cardioversion. Lorsque la FA ne s'arrête pas, l'utilisation de niveaux d'énergie plus élevés, l'administration d'une onde biphasique plutôt que monophasique, l'application d'une pression externe sur les patches de cardioversion, la modification du vecteur de choc en changeant la position des électrodes et la réalisation de la cardioversion pendant l'expiration peuvent améliorer l'efficacité chez certains patients.

Lorsque la FA réapparaît tôt après une cardioversion réussie, il est peu probable que des chocs répétés, quelle que soit leur énergie, aient un effet bénéfique plus important. En revanche, un prétraitement à l'amiodarone, au dofétilide, au flécaïnide, à l'ibutilide, à la propafénone ou au sotalol peut améliorer le succès de la cardioversion électrique et prévenir la récurrence précoce de la FA. En outre, le prétraitement avec un médicament comme l'ibutilide peut contribuer à abaisser le seuil de défibrillation.

La cardioversion électrique est généralement préférée à la cardioversion pharmacologique en raison d'une plus grande efficacité et d'un faible risque arythmogène ; cependant, elle nécessite une sédation consciente ou une anesthésie. Il est important de noter que la cardioversion électrique est contre-indiquée chez les patients présentant une réaction toxique aux digitaliques ou chez les patients présentant une hypokaliémie.

➤ **La cardioversion pharmacologique:**

La cardioversion pharmacologique est une procédure élective indiquée chez les patients hémodynamiquement stables. Sa véritable efficacité est biaisée par le rétablissement spontané du rythme sinusal dans les 48 heures suivant l'hospitalisation chez 76 à 83 % des patients présentant une FA d'apparition récente (10 à 18 % dans les 3 premières heures, 55 à 66 % dans les 24 heures et 69 % dans les 48 heures) [113].

Par conséquent, une stratégie d'attente (généralement pendant moins de 24 heures) peut être envisagée chez les patients présentant une FA d'apparition récente comme une alternative non inférieure à la cardioversion précoce.

Le choix d'un anti-arythmique particulier est basé sur le type et la sévérité de la cardiopathie associée. La flécaïne (et d'autres agents de classe Ic), indiquée chez les patients sans hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) significative, sans dysfonction systolique ventriculaire gauche ou sans cardiopathie ischémique, entraîne un rétablissement rapide (3 à 5 heures) et sûr du rythme sinusal chez >50% des patients, tandis que l'amiodarone i.v., principalement indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a un effet limité et retardé, mais peut ralentir la fréquence cardiaque dans un délai de 12 h [114]. Le vernakalant intraveineux est le médicament le plus rapide pour la cardioversion, y compris chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée et de cardiopathie ischémique ; il est plus efficace que l'amiodarone ou la flécaïnide [115]. Le dofétilide n'est pas utilisé en Europe et est rarement utilisé en dehors de l'Europe. L'ibutilide est efficace pour convertir le flutter atrial en rythme sinusal.

Recommendations	Class ^a	Level ^b			
For pharmacological cardioversion of recent-onset AF, i.v. vernakalant (excluding patients with recent ACS or severe HF) or flecainide or propafenone (excluding patients with severe structural heart disease) is recommended. ^{569,573,579,582,588–590}	I	A	Pre-treatment with amiodarone, flecainide, ibutilide, or propafenone should be considered to facilitate the success of electrical cardioversion. ^{556,596–599}	Ila	B
Intravenous amiodarone is recommended for cardioversion of AF in patients with HF or structural heart disease, if delayed cardioversion is consistent with clinical situation. ^{515,591,592}	I	A	In selected patients with infrequent and recent-onset AF and no significant structural or ischaemic heart disease, a single self-administered oral dose of flecainide or propafenone ('pill in the pocket' approach) should be considered for patient-led cardioversion, but only following efficacy and safety assessment. ^{574,586,600,601}	Ila	B
Cardioversion of AF (either electrical or pharmacological) is recommended in symptomatic patients with persistent AF as part of rhythm control therapy. ^{232,233,593,594}	I	B			
Pharmacological cardioversion of AF is indicated only in a haemodynamically stable patient, after consideration of the thromboembolic risk. ⁵⁹⁵	I	B	For patients with sick-sinus syndrome, atrioventricular conduction disturbances or prolonged QTc (>500 ms), pharmacological cardioversion should not be attempted unless risks for proarrhythmia and bradycardia have been considered.	III	C

Figure 13: recommandations ESC 2020 de la cardioversion pharmacologique de la FA
 Une fois le patient de retour en rythme sinusal, celui-ci risque de récidiver son arythmie. Le

4. Maintien du rythme sinusal à long terme :

Après restauration du rythme sinusal, la FA peut récidiver dans 90% des cas en l'absence de traitement préventif [116]. Ce risque de récurrence dépend de plusieurs facteurs notamment l'âge du patient, l'ancienneté de la FA, les antécédents de récurrence de FA, les mensurations de l'OG, la fonction systolique atriale, la présence d'une atteinte coronaire, d'une valvulopathie, d'extra systoles atriales, de variations de conductions intra atriales et de la fréquence cardiaque. En prenant en considération ces paramètres et le rapport bénéfice-risque, un traitement anti-arythmique peut être indiqué pour permettre le maintien du rythme sinusal. La flécaïnide, le dronédarone, la propafénone et le sotalol sont recommandés pour la prévention des récurrences symptomatiques de FA chez les patients qui ont une fonction VG normale et qui n'ont pas d'HVG pathologique. L'amiodarone est recommandée pour les patients en insuffisance cardiaque ; elle est plus efficace pour la prévention des récurrences que les autres antiarythmiques, mais sa prescription est limitée par ses nombreux effets toxiques extracardiaques.

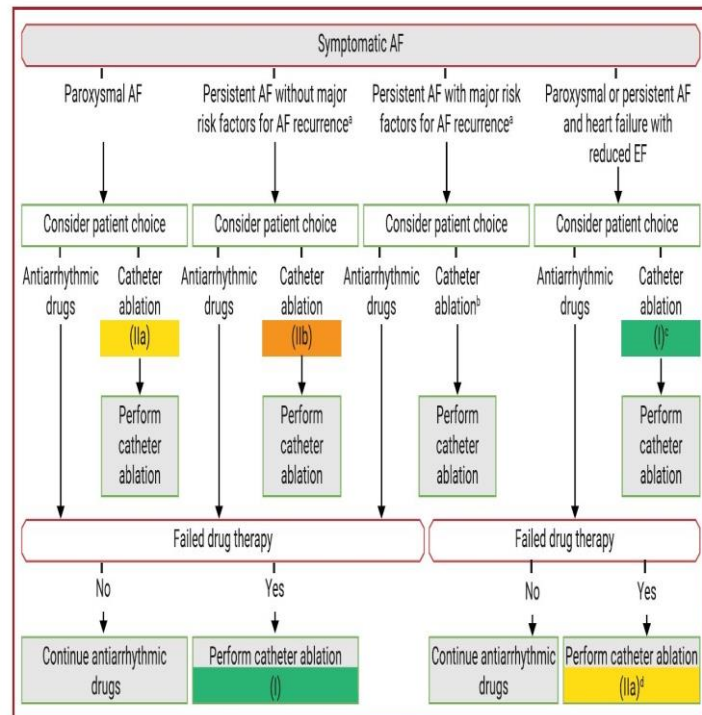


Figure 14: Les indications de l'ablation par cathéter dans la FA symptomatique.

La stratégie du contrôle de rythme comporte, en plus des traitements antiarythmiques, l'ablation par isolation des veines pulmonaires (PVI). Ces procédures ablatives sont désormais indiquées en classe I,A dans le traitement des FA paroxystiques, persistantes sans risque majeur de récurrence et persistantes avec risque majeur de récurrence ou après échec du traitement médical (figure 14).

Les techniques d'ablation

I. HISTOIRE DE L'ABLATION DE LA FIBRILLATION

ATRIALE :

La première ablation par cathéter chez l'homme a été réalisée par le Dr Melvin Scheinman en 1981, à l'aide de chocs à haute énergie en courant continu. Les travaux du Dr Scheinman ont conduit directement au développement des cathéters d'ablation par radiofréquence, qui utilisent l'énergie radiofréquence pour chauffer l'extrémité du cathéter et réaliser une ablation beaucoup plus précise que celle qui était possible avec l'ablation par courant continu. L'ablation par cathéter est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter les arythmies dues à une source ou une voie focale, comme la tachycardie réentrante du nœud AV ou le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Cependant, ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que l'ablation par cathéter a été utilisée pour traiter des rythmes plus complexes comme la fibrillation auriculaire [117].

En 1998, Michelle Haissaguerre, électrophysiologiste cardiaque à Bordeaux, en France, a été le premier à décrire l'utilisation de l'ablation par cathéter pour les patients souffrant de fibrillation auriculaire. Il a placé un cathéter dans le cœur des patients et a cartographié l'origine des « triggers » de la fibrillation auriculaire. Il a découvert que dans 95 à 96 % des cas, ces déclencheurs se situent dans des manches musculaires qui s'étendent dans les veines pulmonaires (VP). En cartographiant et en ablatant dans ces zones « triggers », il a pu débarrasser 62 % des patients de la FA sans avoir besoin de médicaments antiarythmiques. Cette découverte historique a conduit au développement de l'ablation par cathéter comme stratégie de gestion de routine de la FA.

Bien que cette stratégie ait fonctionné chez certains patients, elle a été limitée par l'incapacité de déclencher la FA chez un tiers des patients et par un taux élevé de récurrence après l'ablation. Dans la série publiée par les investigateurs de l'Université de Californie San Francisco en 2001, le succès à long terme (absence de FA sans médicaments 14 mois après l'ablation) était de 33 %, avec 13 % de patients supplémentaires qui ne présentaient pas de FA mais restaient sous traitement médicamenteux. L'autre problème de cette approche était que l'ablation en distalité dans la veine pulmonaire pouvait parfois entraîner une constriction ou une sténose de la veine pulmonaire, ce qui pouvait entraîner un essoufflement chronique. Bien

que la pose d'une endoprothèse vasculaire soit possible, il était clair qu'une meilleure approche était nécessaire.

En 1991, Haissaguerre a de nouveau décrit une nouvelle approche pour l'isolation des veines pulmonaires (VP). Au lieu de cartographier les "triggers" individuels à l'intérieur de la VP, l'ablation était effectuée plus près de l'insertion des VP dans l'oreillette gauche. En utilisant un cathéter circulaire muni de plusieurs électrodes, on pouvait localiser les connexions du manchon musculaire et déconnecter électriquement l'ensemble de la VP de l'oreillette gauche. Cela empêchait efficacement tout « trigger » à l'intérieur de la VP de déclencher une FA, même s'il était impossible de le provoquer dans le laboratoire d'électrophysiologie. C'est ainsi qu'est née la procédure de déconnexion empirique des 4 VP pour le traitement de la FA.

Depuis 2001, plusieurs améliorations progressives de l'approche d'isolation des VP ont été développées. L'emplacement de l'isolation des VP s'est déplacé plus en proximal, de l'ostium des VP à l'insertion antrale des VP. Cette ablation dite "circonférentielle à grande surface", également connue sous le nom d'isolation antrale des VP, présente plusieurs avantages. Tout d'abord, la probabilité d'une sténose de la VP a considérablement diminué. Deuxièmement, les déclencheurs proximaux de la FA qui peuvent provenir de l'antrale de la VP sont également éliminés, et troisièmement, les faisceaux nerveux qui innervent les oreillettes et contribuent au maintien de la FA peuvent également être ablatés. Ainsi, la procédure actuelle implique la mise en place de plusieurs cathéters dans le cœur, une ponction transseptale pour pénétrer dans l'oreillette gauche, et une ablation par radiofréquence de manière à isoler la partie proximale de l'antrale des VP. Un capteur de température est généralement placé dans l'œsophage pour indiquer tout réchauffement de l'œsophage pendant l'ablation. L'utilisation de l'imagerie non invasive du cœur avec la tomographie par ordinateur ou l'imagerie par résonance magnétique peut être utilisée pour guider l'ablation. La reconstruction 3D de l'oreillette gauche peut être enregistrée avec le système de cartographie du cathéter, de sorte que le cathéter est manipulé à l'intérieur d'une reconstruction 3D de l'oreillette gauche de chaque patient. Cela permet d'adapter les lésions d'ablation aux variations de la taille de l'oreillette gauche et de l'anatomie des VP.

Le développement des techniques d'ablation de la FA, ces 20 dernières années, a été considérable. De nouvelles techniques ont vu le jour ; tout d'abord de nouveaux cathéters ballons mais aussi de nouvelles formes d'énergies. En plus de la radiofréquence qui était longtemps la méthode de référence, on retrouve la cryothérapie l'énergie laser et le champ électrique pulsé.

La cryothérapie comme traitement de la fibrillation auriculaire s'est imposée comme une modalité efficace et efficiente d'isolation de la veine pulmonaire. Au cours des 13 dernières années, plus de 100 000 procédures d'ablation par cryoballon ont été réalisées avec les cryoballons de la première à la quatrième génération. Au cours de cette période, des progrès significatifs ont été réalisés aboutissant à des techniques de plus en plus optimales [117].

II. LA CRYOABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE :

1. Effets tissulaires de la cryoénergie :

L'application d'une cryosonde sur un tissu entraîne la formation d'un bloc hémisphérique de tissu congelé ou d'une "boule de glace" qui mûrit pour former une zone de fibrose bien circonscrite avec des bords discrets (Figure 15) [118]. Avant la formation de la boule de glace, les tissus hypothermiques deviennent moins fluides et acides, mais c'est un processus réversible. La progression vers une lésion stable implique trois phases, à savoir : (a) une phase de gel-dégel ; (b) une phase hémorragique et inflammatoire; et (c) une phase de remplacement et de fibrose [119].

(a) la phase de gel-dégel: Pendant la phase de congélation, des cristaux de glace se forment dans le tissu. Initialement, les cristaux de glace se forment dans l'espace extracellulaire mais des cristaux intracellulaires se forment peu après. Les cristaux intracellulaires compriment et perturbent les organites, provoquant la mort cellulaire. La taille et la distribution des cristaux de glace dépendent de plusieurs facteurs, dont la température et les variations de température. Après l'arrêt de la congélation, le tissu dégèle passivement. Le réchauffement provoque l'agrandissement et la fusion des cristaux de glace, ce qui entraîne une destruction cellulaire.

(b) Phase hémorragique et inflammatoire : l'hémorragie, l'œdème et l'inflammation se produisent dans les 48 heures de la phase de dégel.

(c) Phase fibrotique : Une fibrose dense apparaît après deux à quatre semaines. Les lésions sont généralement bien circonscrites avec des bords distincts, des zones denses de tissu fibrotique et de nécrose en bande avec une matrice tissulaire conservée. En général, les couches de cellules endothéliales sont intactes.

Des températures plus basses et une durée plus longue produisent des lésions plus grandes. Pour une température donnée, la taille de la lésion atteint un plateau au bout de cinq minutes [120,121]. Cependant, une exposition répétée augmente la vitesse de conduction du front froid et entraîne donc des lésions plus grandes [118]. La visualisation des lésions à l'aide d'une sonde à ultrasons dans le myocarde de chien a montré que la boule de glace se dilate continuellement au cours des trois premières minutes de l'exposition.

Le seuil de transition du tissu lésé à un tissu mort dans le myocarde humain se produit lors de la congélation à -26 degrés C à une vitesse de refroidissement de 100 degrés C/minute

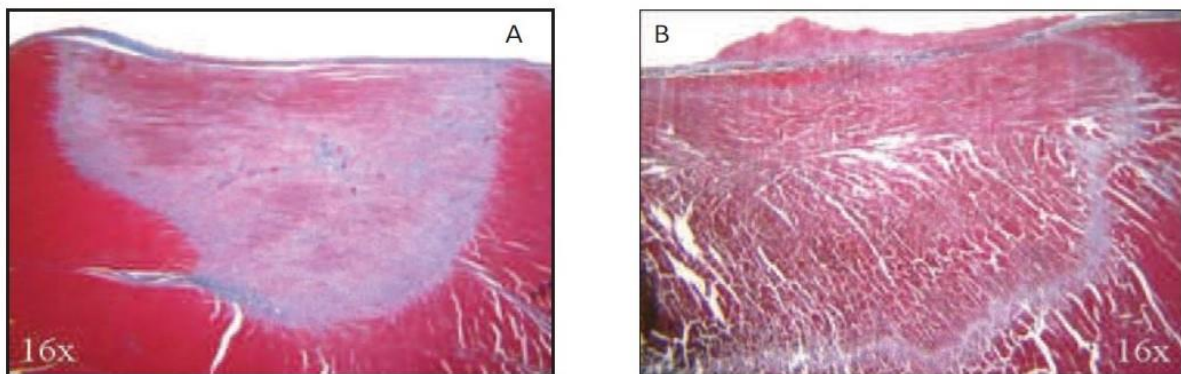


Figure 15: Aspect macroscopique d'une lésion provoquée par cryothérapie (A) comparé à celle provoquée par radiofréquence (B). A noter la limite bien circonscrite entre le tissu sain et le tissu nécrosé lors de la cryothérapie [122].

2. Le cryoballon:

La cryoablation de la veine pulmonaire (VP) a été réalisée initialement par la création d'un anneau de lésions autour de l'antre des veines pulmonaires d'une manière similaire à celle utilisée pour l'ablation par radiofréquence [123]. Le développement du cryoballon a permis la possibilité d'isoler les veines pulmonaires avec une seule application d'énergie, ce qui pourrait réduire la durée de la procédure et de la fluoroscopie [124-126]. Le cryoballon Arctic Front™ (Medtronic, Minneapolis, États-Unis) se compose d'un ballon extérieur et d'un ballon intérieur monté d'un cathéter de 10,5 Fr (Figure 16). Le cathéter est déviable et a une lumière centrale pour permettre l'injection d'un produit de contraste radiographique et le passage d'un cathéter de cartographie circulaire à huit pôles. Le réfrigérant est acheminé vers le ballon intérieur et aspiré jusqu'à la console. Le ballon extérieur est un dispositif de sécurité qui est sous vide dans le cas peu probable où le ballon intérieur soit endommagé. Un thermocouple contrôle la température du gaz réfrigérant à l'intérieur du ballon. Le cathéter à ballonnet est introduit dans l'oreillette gauche par un cathéter de 15 Fr (Flexcath™,

Medtronic, Minneapolis, États-Unis).

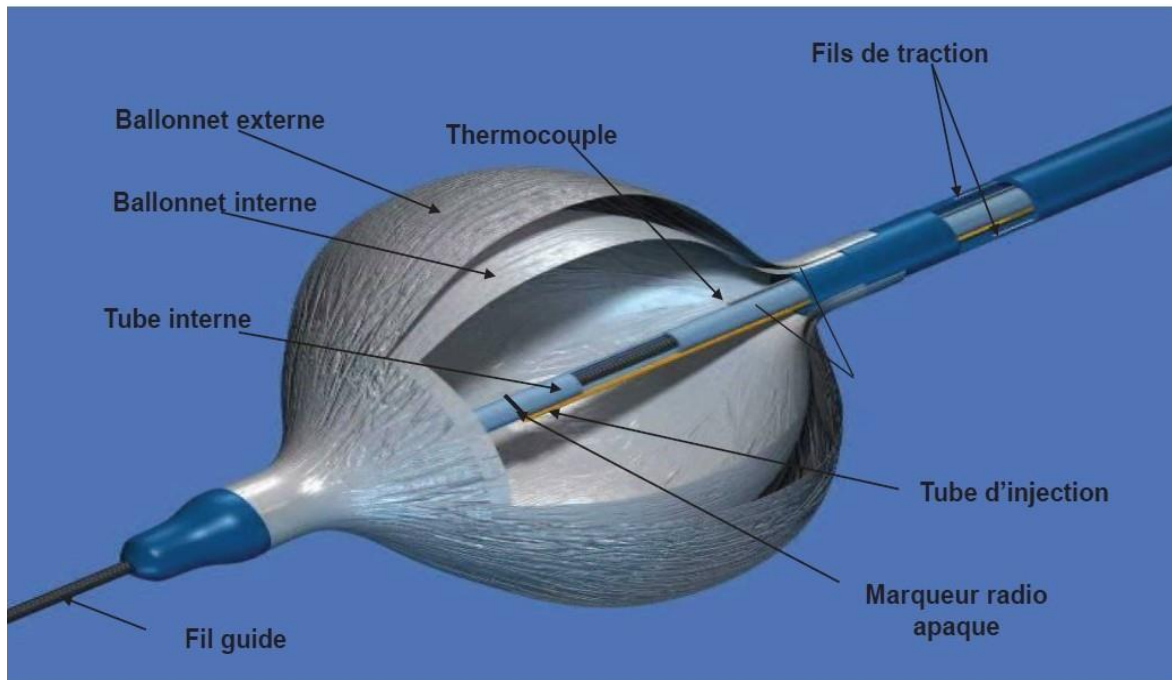


Figure 16: Composition d'un cathéter de cryothérapie Arctic Front™

Un cryoréfrigérant, le protoxyde d'azote sous pression, est délivré à l'extrémité distale du ballon et éjecté par de multiples orifices où la réduction de la pression entraîne un changement de phase entre le liquide et le gaz. Il en résulte un refroidissement du ballon et des tissus par l'effet Joule-Thompson [127]. Le gaz absorbe la chaleur des tissus chauds environnant et retourne ensuite à la console. Des températures aussi basses que - 80C peuvent théoriquement être atteintes.

Dans les ballons de première génération (Arctic Front™, Medtronic, Minneapolis, USA), désormais appelés CB1, le réfrigérant est pulvérisé par quatre orifices d'injection dans la région juste distale de l'équateur. Cela a produit un anneau de refroidissement juste distal par rapport à l'équateur du ballon. Un inconvénient du CB1 était que le positionnement excentrique du ballon pouvait faire que l'anneau de refroidissement n'était pas aligné avec l'ancre de la VP, ce qui empêchait d'isoler la veine.

Afin de surmonter ce problème, un cryoballon de deuxième génération (Arctic Front Advance™, Medtronic, Minneapolis, États-Unis, ci-après dénommé CB2) a été mis au point avec un système d'injection repensé, dans lequel la bobine d'injection a été déplacée de 4 à 5 mm vers le nez et le nombre de ports d'injection est passé de quatre à huit. Il en résulte un refroidissement homogène dans l'hémisphère distal du ballon de sorte que l'alignement du ballon était moins critique (figure 17). Les ballons CB1 et CB2 ont une extrémité distale assez longue qui empêche le cathéter spiralé d'être positionné dans la partie proximale de la VP chez certains patients. Les potentiels de la VP ont pu être enregistrés pendant la congélation dans seulement 50 à 76 % des veines en utilisant les ballons CB1 et CB2 [128,129]. Afin de surmonter cette limitation, un nouveau ballon a été produit avec un nez plus court, le ballon Arctic Front Advance-Short Tip™, Medtronic, Minneapolis, États-Unis (désormais appelé CB3) (figure 18).

Le CB-4 Arctic Front Advance PRO, apparu récemment, offre une meilleure maniabilité et une ergonomie du cathéter tout en maintenant le bout distal plus court

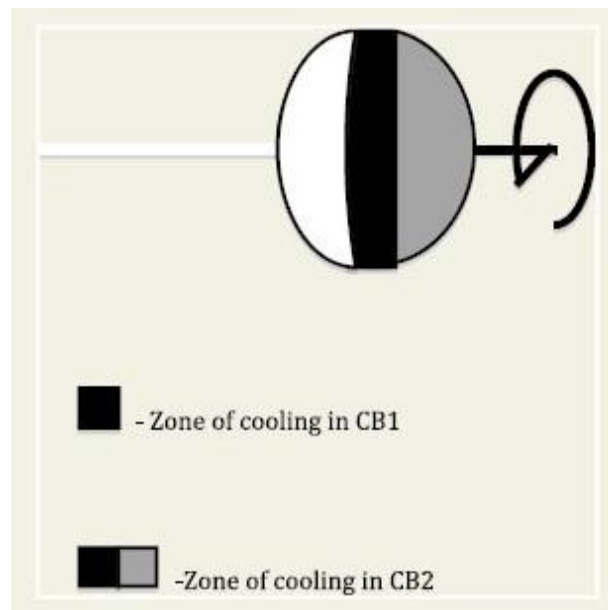


Figure 17: Schéma montrant la zone de refroidissement optimale en comparant le cryoballon de première génération (CB1) et celui de seconde génération (CB2).

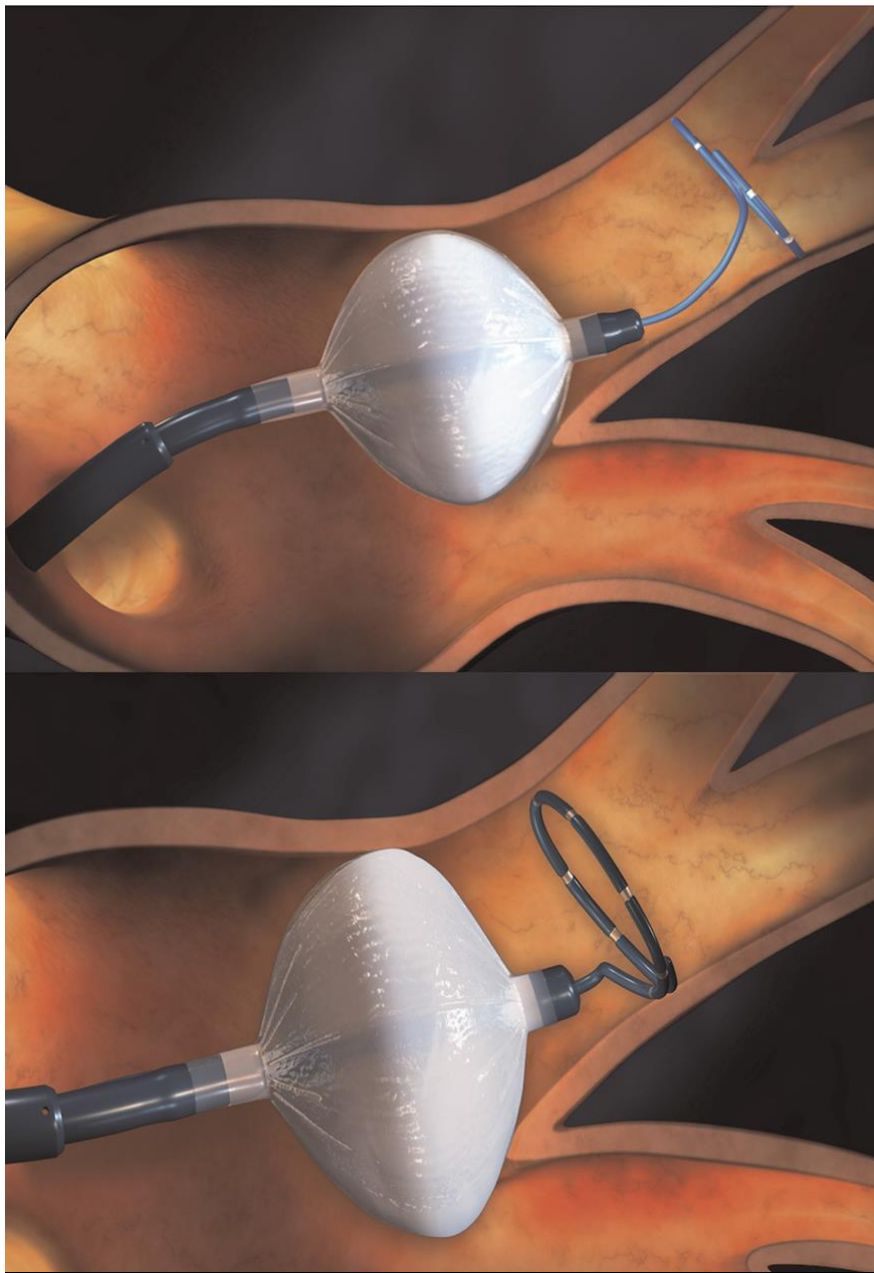


Figure 18: Comparaison de l'Arctic Front Advance (AFA) dans le panneau 1 avec l'Arctic Front Advance- Short Tip (AFA-ST) dans le panneau 2. L'extrémité courte de l'AFA-ST permet un positionnement plus proximal de la lumière intérieure du cathéter de cartographie.

3. Les Techniques d'ablation par cryoballon :

a. Durée optimale de la cryothérapie :

La durée optimale d'application du froid reste à déterminer mais elle est probablement entre deux et quatre minutes. Des congélations plus longues pourraient augmenter l'efficacité de l'ablation mais allonger la durée de la procédure et augmenter le risque d'effets indésirables. Les premières études sur l'ablation par cryoballon à l'aide du CB1 ont utilisé des durées de congélation de cinq minutes [130]. Cependant, des données provenant de modèles expérimentaux ont suggéré que des durées plus courtes pouvaient être utilisées avec le CB2. En résumé, il semble que les congélations de trois minutes permettent d'obtenir un taux élevé d'isolation des veines avec un faible taux de complications. Il est possible que des congélations plus courtes soient aussi efficaces mais cela n'a pas été prouvé dans aucun essai clinique.

b. Nombre optimal de congélations :

Le nombre optimal de cycles de gel peut dépendre de l'efficacité du premier gel. Il est clair que des congélations supplémentaires sont nécessaires si la première congélation n'a pas permis d'isoler la VP. Cependant, lorsque la veine a été isolée par la première congélation, l'isolation peut ne pas être durable et une reconnexion tardive peut se produire. Ainsi, un moyen d'évaluer la durabilité de l'isolement serait utile pour prédire quelles veines nécessitent une congélation supplémentaire. Les méthodes permettant de prédire l'efficacité de la première congélation sont discutées ci-dessous.

4. Prédicteurs de l'isolation à long terme des VP :

a. Temps de réchauffement du ballon :

Ghosh et al. (2013) ont constaté qu'un temps de réchauffement du ballon plus long (défini comme le temps nécessaire au ballon pour se réchauffer de 30 C à +15 C) était le prédicteur le plus précis de l'isolement de la VP à long terme [131]. Un temps de réchauffement de >67 secondes a été universellement associé à une isolation durable de la VP, tandis qu'un temps de réchauffement de 25 secondes indique un risque élevé de reconnexion tardive.

Aryana et al. (2016) ont constaté qu'un temps de réchauffement du cryoballon jusqu'à 0 °C de 10 secondes était associé à un isolement chronique des VP [132].

b. Le temps jusqu'à -40°C et le temps à effet :

Atteindre -40°C dans les 60 secondes prédisait de manière indépendante une isolation des VP durable dans une analyse multivariée. L'isolation des VP dans les 60 secondes était associée à une isolation persistante (valeur prédictive négative de 96,4 %) [133].

Aryana et al. (2016) ont constaté qu'un temps à effet <60 secondes était associé à une isolation durable des VP [132]. Un temps à effet > 43 secondes était un prédicteur indépendant d'arythmies atriales récurrentes (analyse multivariée) [134].

c. Indice d'occlusion lors de l'ablation :

L'étude Sustained Pulmonary Vein Isolation with Arctic Front Advance Trial (SUPIR) a évalué la durabilité de l'isolation des VP avec le CB2 chez 21 patients. Tous les patients ont été évalués pour reconnexion des VP à trois mois, indépendamment de la récurrence de la FA. Quatre-vingt-onze pour cent des veines sont restées électriquement isolées. Heeger et al. (2015) ont constaté que les segments postéro-inférieurs des VP inférieures droites étaient le site le plus fréquent pour la reconnexion après une isolation des VP avec le ballon CB2. Cela pourrait être dû à une stabilité mécanique sous-optimale secondaire à un mauvais alignement avec les ostia des VP inférieures droites, mais aussi au plus petit calibre des VP inférieures droites. Ainsi, des techniques pour obtenir une meilleure occlusion sont généralement nécessaires avec les VP inférieures droites [135].

5. Efficacité de la cryoablation de la FA:

a. La FA paroxystique :

La définition d'un taux de succès global de l'isolation des VP en ce qui concerne la FA paroxystique est difficile puisque les études publiées sont différentes (population incluse, stratégie, technique d'ablation, durée de suivi, méthode de surveillance, etc.). Deux problématiques se posent à travers le suivi de ces patients, d'abord la durabilité de l'isolation des VP (l'exploration endocavitaire seule saura répondre à cette question), puis, l'isolation des VP est-elle suffisante pour prévenir la récurrence de FA? Il n'y a pas d'étude parfaite qui permet de répondre à ces questions, mais en cas de récurrence on retrouve une ou plusieurs reconnexions des VP dans plus de 80% des cas. On peut donc établir, logiquement, un lien

entre récurrence clinique de FA et reconnexion d'une ou plusieurs VP. Selon les dernières études randomisées comparant l'ablation aux antiarythmiques dans la FA paroxystiques, un patient sans comorbidité bénéficiant d'une isolation des VP en utilisant les technologies modernes (cryoablation de seconde génération ou cathéter de radiofréquence avec système de cartographie et mesure du contact) peut espérer un taux de succès, sans traitement antiarythmique, à cinq ans, de l'ordre de 80 % avec une à deux procédures [136].

b. La FA persistante :

L'ablation par cathéter pour la FA persistante a des résultats moins favorables quelle que soit la technologie d'ablation utilisée. L'application d'une stratégie similaire à la FA paroxystique par isolation seule VP donne des taux de succès à un an de l'ordre de 50 % avec un maintien le plus souvent des traitements antiarythmiques. Pour certains patients, il est nécessaire de faire davantage que l'isolation seule des VP (figure 17). Mais, actuellement, aucune étude prospective, randomisée multicentrique n'a démontré la supériorité d'une autre stratégie par rapport à l'isolation seule des VP.

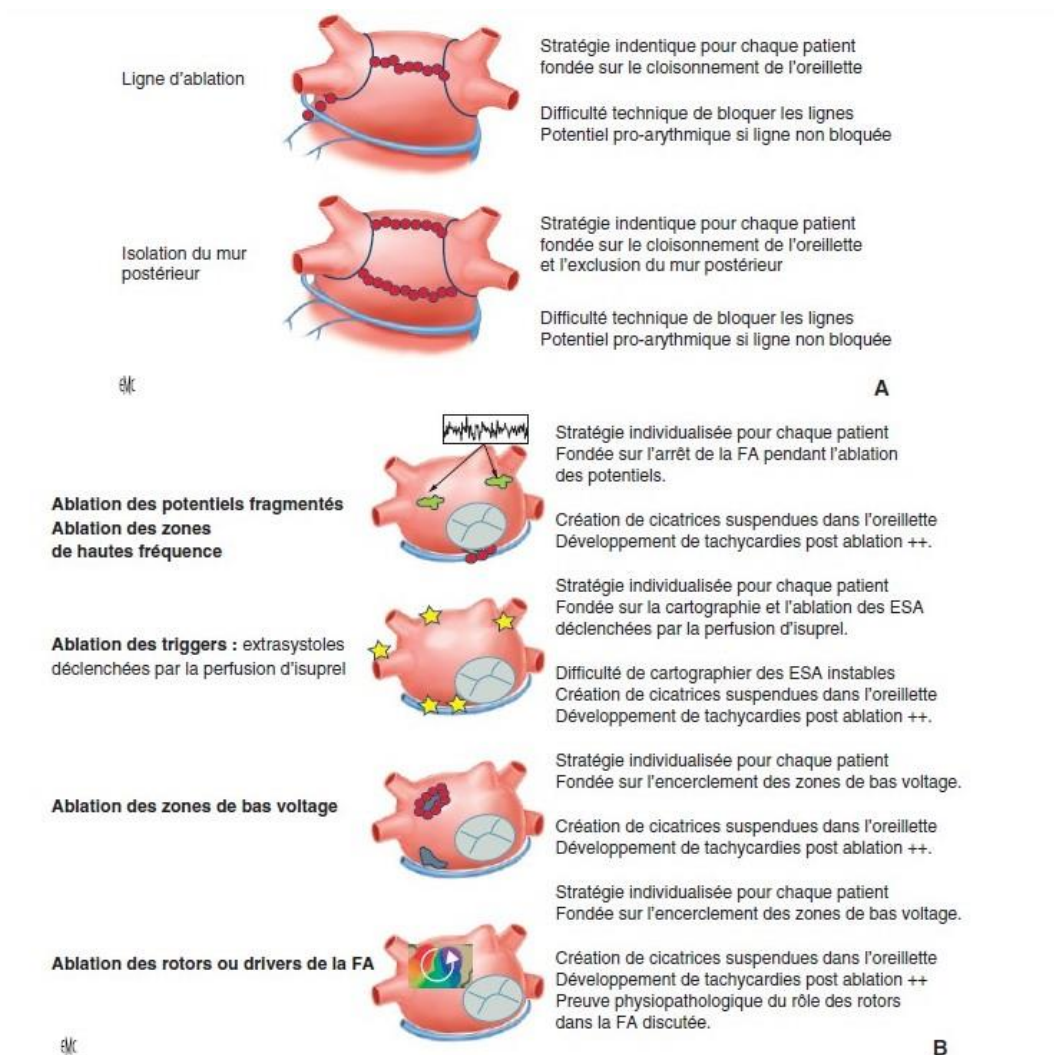


Figure 19: A. Stratégies d'ablation de la fibrillation atriale (FA) fondées sur l'anatomie.

B. Stratégies d'ablation de la fibrillation atriale (FA) fondées sur la cartographie.

ESA : extrasystole atriale [136].

6. Comparaison avec l'ablation par radiofréquence :

Deux études récentes de contrôle randomisées, Freeze AF et FIRE and ICE, ont démontré une efficacité comparable entre les deux sources d'énergie. L'étude Freeze AF était un essai prospectif et randomisé comparant l'ablation par cryoballon et l'ablation par radiofréquence. Elle incluait 315 patients et a démontré une non-infériorité entre les deux modalités. L'étude FIRE and ICE était un essai multicentrique et randomisé visant à déterminer si l'ablation par cryoballon était non inférieure à l'ablation par radiofréquence chez les patients atteints de FA paroxystique réfractaire aux médicaments[137]. Un total de 762 patients ont été randomisés dans 16 centres. Le critère primaire d'efficacité qui consiste en la récurrence d'arythmies atriales, le recours au traitement antiarythmiques et une seconde ablation à un an, a montré une fréquence similaire dans les deux groupes et le résultat était significatif pour la non-infériorité. Le critère d'efficacité secondaire, à savoir la durée moyenne de la procédure était significativement plus faibles dans le groupe cryoballon, tandis que le temps total moyen de fluoroscopique était significativement plus faible dans le groupe radiofréquence (RF).

7. Complications de l'ablation par cryoballon :

Les complications potentielles de l'isolation des VP par cryoballon sont en grande partie liées aux dommages collatéraux des structures voisines. La complication la plus fréquemment signalée de l'ablation par cryoballon est la lésion du nerf phrénique, qui est moins fréquente dans l'ablation par radiofréquence. D'autres complications potentielles sont communes aux deux sources d'énergie, notamment l'accident vasculaire cérébral, les lésions œsophagiennes, l'épanchement péricardique et la fistule atrio-oesophagienne.

Tableau 4: événements indésirables relatifs à la cryoablation de la FA et à l’ablation par RF [138].

Adverse events	Cryoablation			RF		
	Events	Incidence (%)	Ratio (%)	Events	Incidence (%)	Ratio (%)
Death	2	0.1	1	0	0.0	0
Pericardial	21	0.8	9	89	2.1	27
PNP	92	3.3	41	3	0.1	1
Stroke/TIA	8	0.3	4	13	0.3	4
Vascular	57	2.1	26	91	2.2	27
Bleeding	21	0.8	9	100	2.4	30
Other	22	0.8	10	38	0.9	11
Total	223	8.1	100	334	8.06	100

RF: radiofrequency ablation; PNP: phrenic nerve palsy; TIA: transit ischemic attack.

III. LES AUTRES TECHNIQUES ABLATIVES :

1. L'ablation par radiofréquence :

L'utilisation de la radiofréquence comme énergie dans l'ablation par cathéter de la FA s'est avérée améliorer l'efficacité de l'ablation et le profil de sécurité, et a rapidement supplanté l'ablation par cathéter à courant continu [139]. L'ablation par cathéter à radiofréquence délivre un courant alternatif, généralement à des fréquences d'environ 500 kHz, qui génère des lésions myocardiques par lésion thermique. Le courant se disperse radialement de l'électrode de distribution vers une électrode dispersive placée sur la peau, l'impédance, la chute de tension et la dissipation de puissance étant maximales à l'interface entre l'électrode et le tissu.

Les techniques d'ablation par cathéter visant à guérir la FA plutôt qu'à simplement contrôler la réponse ventriculaire ciblent les déclencheurs et le substrat de la fibrillation auriculaire. Les techniques d'ablation curative par cathéter ont d'abord tenté d'imiter les lésions créées par la procédure chirurgicale de Maze[140]. En 1998, Haissaguerre et ses collègues [38] ont décrit le tir focal comme une source importante de battements ectopiques, qui pourraient conduire à la FA, et ont signalé que ces foyers répondent à l'ablation. Les experts pensent que jusqu'à 94 % de ces déclenchements proviennent des VP. Cette découverte a conduit à l'ablation focale dans les veines pulmonaires pour éliminer ces déclencheurs.

D'autres études ont fait évoluer la technique vers l'isolation circonférentielle des VP, qui est depuis devenue la pierre angulaire de l'ablation curative de la FA. Les patients souffrant de FA paroxystique et ayant un cœur structurellement normal peuvent s'attendre à un taux élevé de guérison grâce à la seule isolation des VP. Ce résultat ne représente toutefois qu'un petit nombre de patients souffrant de FA et se présentant pour une ablation. La plupart des patients, en particulier ceux qui ont des oreillettes dilatées ou cicatrisées et une fibrillation auriculaire chronique, n'ont pas le même taux de guérison avec une simple isolation des VP [141].

Des zones de tir focal à l'extérieur des veines pulmonaires dans les oreillettes gauche et droite déclenchent également la FA [141]. L'ablation de déclencheurs supplémentaires à l'extérieur des veines pulmonaires et l'ajout de lésions pour interrompre le maintien de la fibrillation auriculaire peuvent être nécessaires pour améliorer le succès à long terme dans ces populations de modification du substrat. Ces ensembles de lésions complémentaires sont devenus une partie intégrante de l'ablation curative de la FA pour la plupart des patients.

Plus récemment, il a été démontré que l'ablation ciblant les potentiels fragmentés atriaux permettait de maintenir le rythme sinusal chez environ 80 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique et persistante. Cependant, ces résultats proviennent d'un seul centre et n'ont pas été reproduits par d'autres investigateurs.

2. Chirurgie de la fibrillation atriale:

a. La procédure de Cox-Maze :

La première procédure interventionnelle efficace pour la FA a été introduite cliniquement par le Dr. James Cox en 1987 après une étude approfondie sur les animaux à l'Université de Washington. Cette opération, désormais connue sous le nom de procédure de Cox-Maze, a été développée pour fournir une approche anatomique standardisée qui serait applicable à tous les patients. L'opération consistait en une multitude d'incisions disposées à travers les oreillettes gauche et droite de manière à ce que le nœud sinusal puisse toujours diriger la propagation de l'impulsion sinusale (figure 18). La procédure de Cox-Maze est passée par plusieurs étapes au fur et à mesure que l'expérience clinique augmentait et que la technologie se développait. Les premières versions de la procédure de Cox-Maze étaient compliquées par une incompetence chronotrope tardive et un recours fréquent aux stimulateurs cardiaques en postopératoire. La procédure Cox-Maze III, la troisième génération, est devenue le gold standard du traitement chirurgical de la FA. Cependant, malgré son succès clinique, la procédure Cox-Maze III n'a pas été largement adoptée vue le plateau technique lourd et le temps de Circulation extracorporelle assez prolongé [142].

La procédure Cox-Maze III est rarement pratiquée à l'heure actuelle, car la plupart des centres ont remplacé les incisions chirurgicales décrites dans la procédure originale "cut-and-sew" (couper-coudre) par des lignes d'ablation créées par une variété de sources d'énergie différentes. Ainsi, la radiofréquence et la cryoénergie ont remplacé la plupart des incisions chirurgicales de l'intervention Cox-Maze III dans une opération appelée Cox-Maze IV (figure 19) [143].

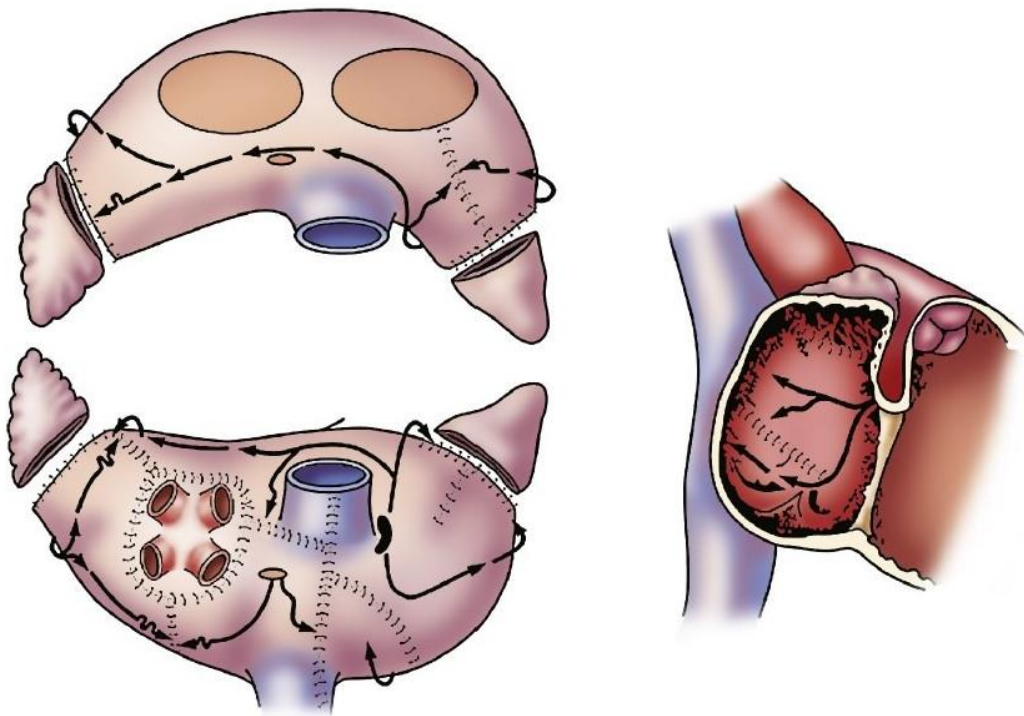


Figure 20: L'ensemble des lésions de l'opération traditionnelle de Cox-Maze III dite "cut-and-sew".

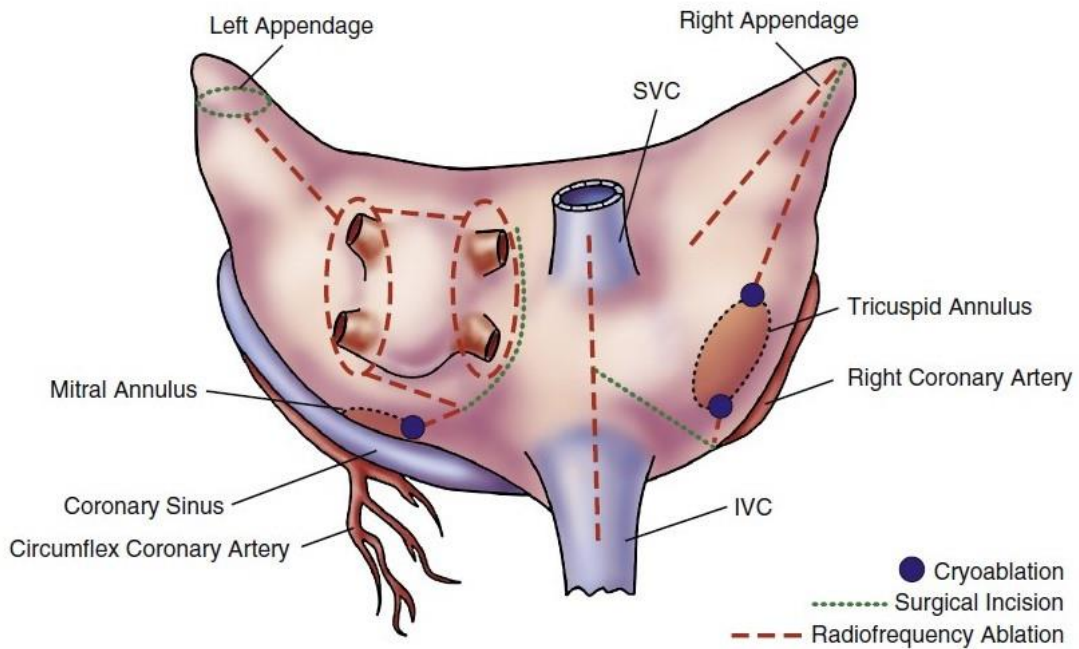


Figure 21: Diagramme illustrant les incisions, les lésions et les sources d'énergie qui sont généralement utilisées pour la procédure Cox-Maze IV. *IVC*, Inferior vena cava; *SVC*, superior vena cava.

b. L'approche hybride :

Récemment, des approches hybrides utilisant à la fois l'ablation par cathéter et l'ablation chirurgicale ont été utilisées pour tenter d'obtenir des taux de réussite élevés sans les inconvénients de l'une ou l'autre technique. Les avantages de l'approche hybride sont les suivants : Premièrement, la possibilité de confirmer le bloc de conduction. Deuxièmement, la possibilité de combler les lacunes identifiées qui pourraient entraîner une récurrence à long terme. Troisièmement, la minimisation des lésions chirurgicales sur des structures difficilement accessibles. Quatrièmement, élimination du risque pour le nerf phrénique et l'œsophage en raison de la capacité des chirurgiens à protéger ces structures. Cinquièmement, réduction du risque de tamponnade en raison de l'ouverture du péricarde. Enfin, réduction du risque d'embolie due aux ablations par cathéter, car moins d'ablations sont utilisées.

Les inconvénients des approches hybrides comprennent leur longue durée d'intervention par rapport à l'ablation par cathéter ou chirurgicale seule et leurs taux de complications plus élevé dans certains centres. Le plus gros problème des procédures hybrides est l'absence d'une bonne technologie d'ablation pour créer les lésions de connexion. Sur un cœur battant, les seuls dispositifs qui ont permis d'obtenir des lésions transmurales fiables sont les clamps bipolaires. Aucun dispositif unidirectionnel n'a pu créer de manière uniforme des lésions transmurales qui ont probablement affecté le succès de la procédure [144].

L'étude Clinique

I. MATERIELS ET METHODES :

1. Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est de mettre le point sur la place de la cryothérapie dans le traitement de la FA, sa sécurité et son efficacité à moyen terme comparativement aux autres options thérapeutiques, notamment la cardioversion électrique.

2. Population :

C'est une étude descriptive rétrospective menée au sein du service de Rythmologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V de Rabat entre Janvier 2017 et Janvier 2022. Elle incluait tous les patients présentant une FA documentée et ayant subi une isolation des VP par cryothérapie. Aucun critère d'exclusion n'a été considéré.

Sur un lot de départ de 14 patients qui ont bénéficié d'une ablation de FA par cryothérapie, 12 seulement ont été retenus, le reste étant perdus de vue ou refusant de participer à l'étude.

Les données recueillies ont été capitalisées dans une fiche d'exploitation afin de faciliter l'analyse des résultats.

3. Matériel et méthode :

La procédure s'est déroulée au sein du laboratoire d'électrophysiologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sous anesthésie générale chez des patients à jeun, ayant bénéficié d'un bilan biologique complet.

Chez nos patients, les examens d'imagerie suivant ont été réalisés:

- Une échographie trans-thoracique, pour évaluer la taille de l'oreillette, la fonction systolique du ventricule gauche et à la recherche d'une éventuelle cardiopathie.
- Une échographie trans-oesophagienne, avant la procédure à fin d'éliminer un thrombus de l'OG.
- Un angioscanner des VP à la recherche d'éventuelles variantes anatomiques.

L'exploration s'est faite par ponction de la veine fémorale droite et mise en place de deux introducteurs, un introducteur 7F servant pour la gaine de ponction trans-septale et un introducteur 6F pour la montée d'une sonde au niveau du sinus coronaire.

Montée d'une aiguille de ponction septale. Une fois la ponction réalisée, un guide long est mis à l'intérieur du cathéter et est placé dans la veine pulmonaire supérieure puis montée du cryocathéter. Visualisation des 4 VP par injection directe du produit de contraste et grâce à l'introduction du cryoballon en regard des ostias des VP, l'ablation des potentiels pulmonaires est réalisée par application de la cryo-énergie. L'isolation des VP est réalisée à l'aide du CBC de 3ème génération de Medtronic qui est composé de :

- Arctic Front Advance™ Cardiac Cryoablation Catheter
- CryoConsole Cardiac Cryoablation System
- The FlexCath Advance™ Steerable Sheath
- Achieve Advance Mapping Catheter
- The Freezor™ Cardiac Cryoablation Catheter

La déconnexion des 4VP est confirmée par l'absence de déclenchement d'arythmie ni soutenue ni paroxystique à la stimulation des VP gauches.

Les patients sont ensuite mis sous traitement anticoagulant et antiarythmique pendant huit semaines et sont suivis en consultation de rythmologie.

4. Analyse des données:

- Les variables quantitatives à dispersion symétrique sont exprimées en moyenne +/- écart type.
- Les variables quantitatives à dispersion asymétrique sont exprimées en médiane +/- intervalle interquartile.
- Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).
- La comparaison entre deux variables quantitatives s'est faite à l'aide du test t de Student, et du test exact de Fisher pour les données qualitatives.

- La comparaison de groupes multiples indépendants avec une variable quantitative de distribution symétrique s'est effectuée par les tests paramétriques (ANOVA à un Facteur et Test POST HOC de BONFERRONI).
- Les analyses de régression linéaire simple et multiple décrivent la relation entre les variables continues.
- Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée pour chaque variable afin d'évaluer le risque de survenue de récurrence.
- Le seuil de significativité des tests correspond à une valeur de $p < 0,05$.
- Le traitement des données a été effectué à l'aide du logiciel de statistique JAMOVI 2.2.5.

II. RESULTATS :

1. Caractéristiques de la population :

Douze patients ont été inclus dans notre étude avec une médiane d'ancienneté de la FA de $78,17 \pm 66,62$ mois. 7 patients étaient de sexe féminin (58%) et 5 de sexe masculin (42%). L'âge moyen est de $56,33 \pm 12,42$ ans. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, on retrouve 2 patients tabagiques (17%), 5 patients suivis pour HTA (42%), 2 patients diabétiques (17%), un insuffisant cardiaque (8%) et un patient souffrant du syndrome d'apnée obstructive du sommeil SAOS (8%).

Tableau 5: Caractéristiques de la population de l'étude :

Caractéristiques	Valeurs (N= 12)
Age (ans) ^α	45,3+/- 13,7
Ancienneté FA ^α	78,17 +/- 66,68
Sexe [×]	
Femme	7(58%)
Homme	5 (42%)
Tabagisme [×]	2 (17%)
Diabète [×]	2 (17%)
HTA [×]	5 (42%)
Dyslipidémie [×]	4 (33%)
Insuffisance cardiaque [×]	1 (8%)
ATCD de dysthyroïdie [×]	2 (17%)
Alcoolisme [×]	1 (8%)
SAOS [×]	1 (8%)
AVC/AIT [×]	0 (0%)

^αExprimée en moyenne et écart type

[×] Exprimée en pourcentage et effectif

FA : fibrillation atriale, HTA : hypertension artérielle, SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil, AVC/AIT : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire.

Chez nos patients on ne retrouve pas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, ni d'anémie ni signes d'infection cliniques ou biologiques (CRP négative). Deux patients rapportaient un antécédent de dysthyroïdie (17%), dont une ayant subi une héli-thyroïdectomie, mais tous nos patients étaient en euthyroïdie au moment de la procédure.

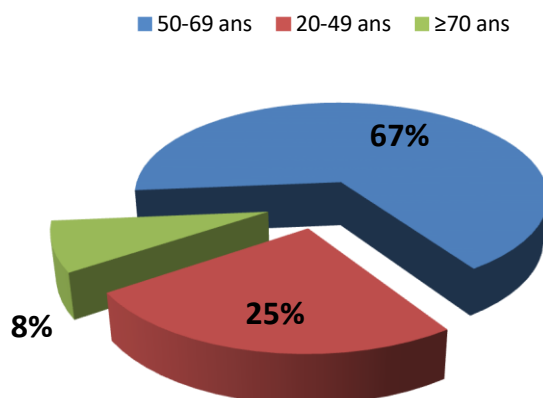


Figure 22: Répartition des patients par tranches d'âge.

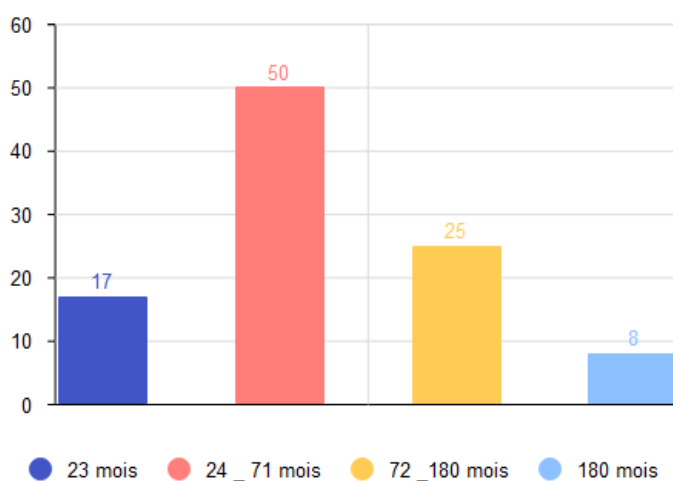


Figure 23: Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de la FA.

Dans notre série, la moitié des patients ne présentait pas de cardiopathie, 2 patients souffraient d'une cardiomyopathie hypertrophique (17%). 6 patients présentaient une valvulopathie à l'échocardiographie. L'atteinte valvulaire se répartit comme suit: une insuffisance mitrale chez 4 patients (33%), une insuffisance tricuspide chez 3 patients (25%), une insuffisance aortique chez un patient (8%) et un rétrécissement mitral chez un patient (8%). 58% des patients avaient une oreillette gauche dilatées. Cependant, aucun patient ne présentait une dysfonction ventriculaire gauche.

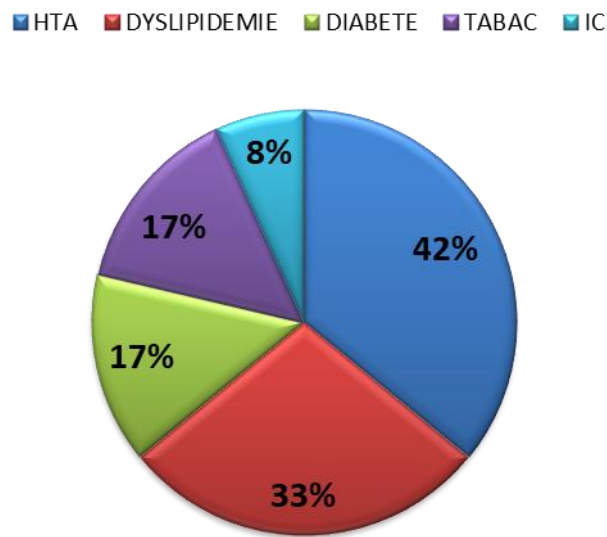


Figure 24: Répartition des principaux facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients.

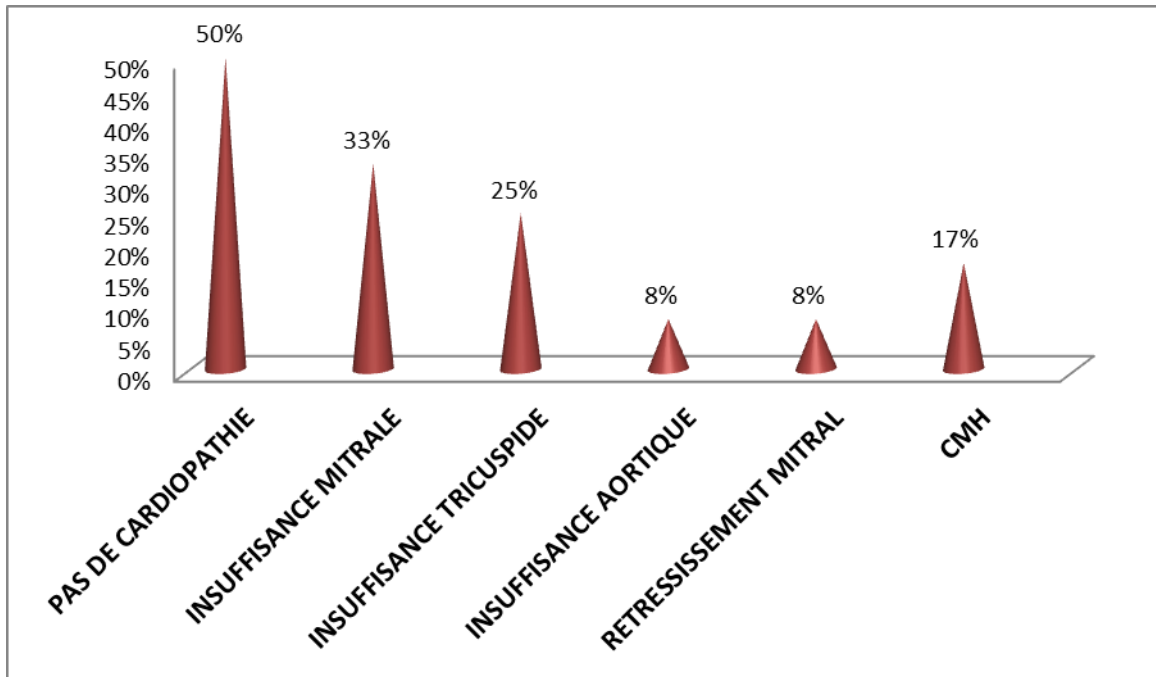


Figure 25: Répartition des cardiopathies chez les patients.

En ce qui concerne la présentation clinique, l'ensemble des patients de notre série présentait des symptômes. Les signes fonctionnels rapportés par les patients sont : des palpitations chez tous les patients (100%), une dyspnée associée chez 6 patients (50%), une asthénie chez 3 patients (25%), des épisodes de syncopes ou malaises lipothymiques chez 2 patients (17%). Un seul patient accusait des douleurs thoraciques (8%).

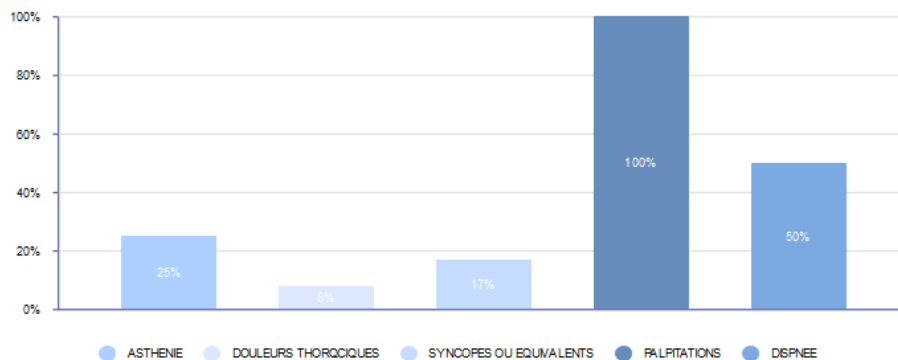


Figure 26: Répartition des signes fonctionnels en fonction des patients

Le score CHA2DS2 VASC était compris entre 0 et 4 avec 50% des patients présentant un score supérieur ou égale à 2 et 33% un score à 0. Le score HASBLED variait entre 0 et 3. 50% des patients avaient un score nul, 8% un score à 1, 25% un score à 2 et 17% un score à 3.

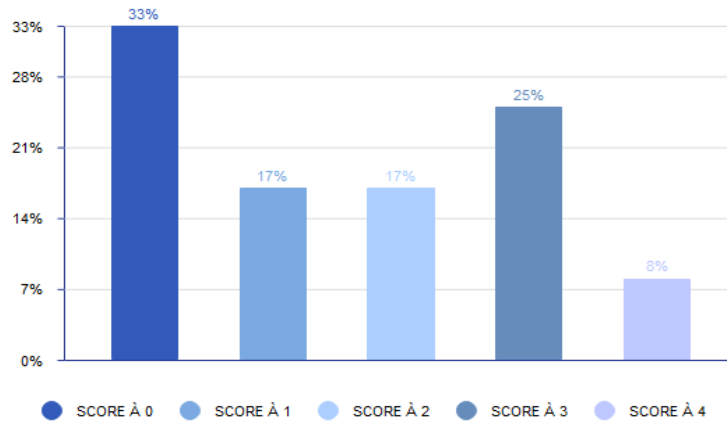


Figure 27: Répartition du CHA2DS2 VASC score

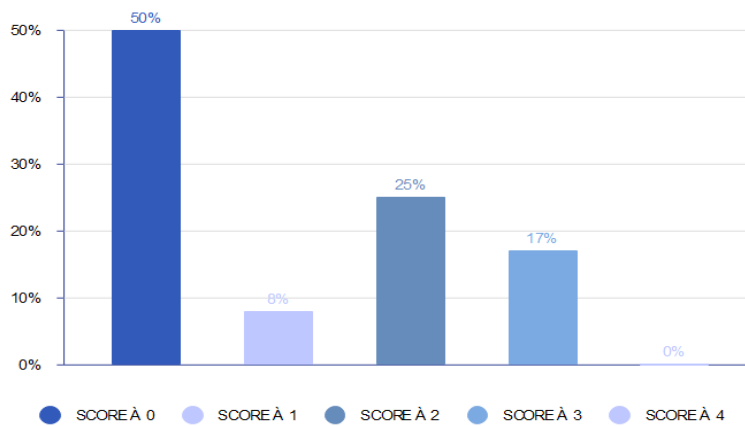


Figure 28: Répartition du HAS BLED score

La présentation électrocardiographique avant la procédure de cryothérapie a objectivé un rythme régulier sinusal chez 8 patients (67%) et un rythme en fibrillation atriale chez 4 patients (33%).

2. Données concernant la procédure :

Pour des raisons techniques, seuls 50% des patients ont pu bénéficier d'un angioscanner des VP avant l'intervention dans le but de guider l'intervention et d'aider au choix de la taille du ballon de cryothérapie. Dans notre série, 3 patients avaient une présentation anatomique typique (50%), 2 patients présentaient une variante anatomique à type de tronc commun gauche (33%) et un patient une veine pulmonaire surnuméraire moyenne droite (17%).

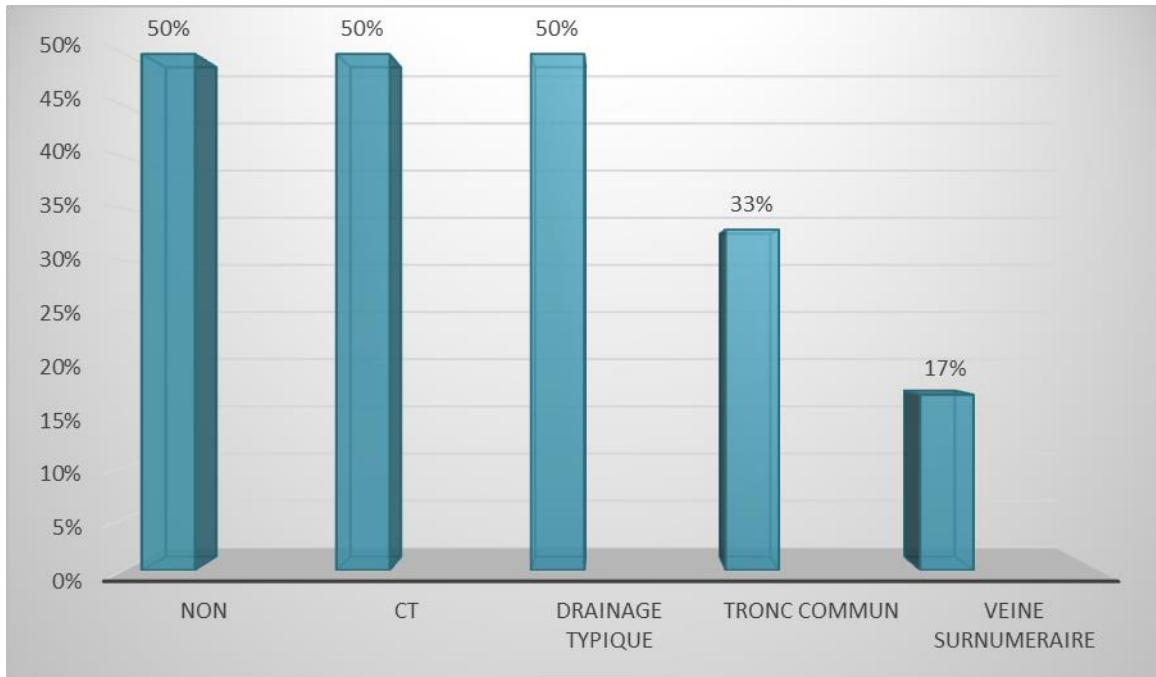


Figure 29: Pourcentage des patients ayant eu une angio-TDM et variantes anatomiques.

Les tailles moyennes des ostias des VP sont respectivement 16,58 mm pour les VP supérieures droites, 12,36 mm pour le VP inférieures droites, 13,26 mm pour les VP supérieures gauches et 13,03 mm pour les VP inférieures gauches.

Tableau 6: Variations des tailles des ostias des veines pulmonaires.

Statistiques descriptives						
	Minimum	Maximum	Moyenne	Erreur std.	Ecart type	Variance
Taille VPSD en mm	9,5	22	16,583	1,9167	4,6949	22,042
Taille VPID en mm	9	16,8	12,367	1,1283	2,7638	7,639
Taille VPSG en mm	9	19	13,267	1,572	3,8505	14,827
Taille VPIG en mm	8,2	18	13,033	1,5709	3,8479	14,807

Les stratégies de contrôle du rythme pratiquées avant l'isolation des VP par cryothérapie dans notre série se répartissent comme suit : 9 patients n'avaient jamais subi de procédure d'ablation préalable (75%), deux patients ont bénéficié d'une ablation par radiofréquence d'un flutter atrial (17%), un patient a déjà bénéficié d'une ablation par radiofréquence de son FA (8%), 3 patients ont été réduits par cardioversion électrique (25%) et un seul Un seul par cardioversion pharmacologique à la cordarone soit (8%).

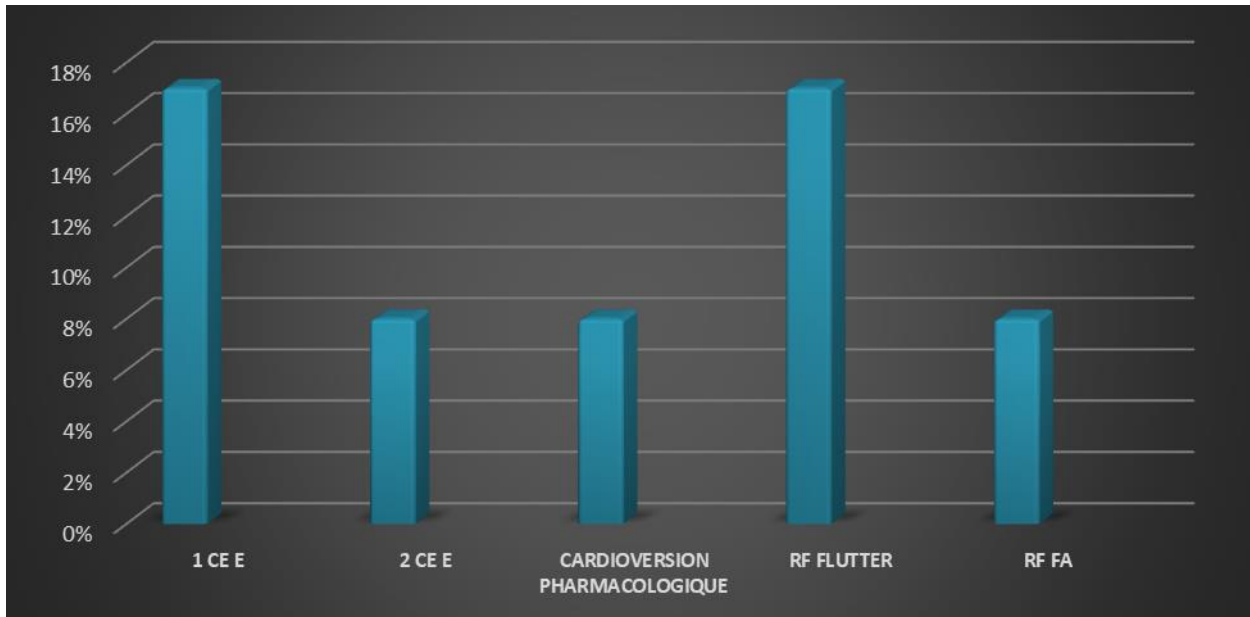


Figure 30: Pourcentages des thérapeutiques antérieures à la cryoablation

L'ensemble de la série était sous traitement anticoagulant. L'AVK chez 7 patients (58%) et l'AOD chez 5 patients (42%). L'INR était compris entre 2,94 et 1,06.

Les antiarythmiques que prenaient nos patients se répartissaient comme suit : la flécaine chez deux patients (17%), les bêtabloquants seuls chez 3 patients (25%), l'amiodarone chez un patient (8%). Six patients étaient sous bithérapie associant un bêtabloquant et l'amiodarone chez 4 patients (33%) et un bêtabloquants avec la flécaine chez deux patients (18%).

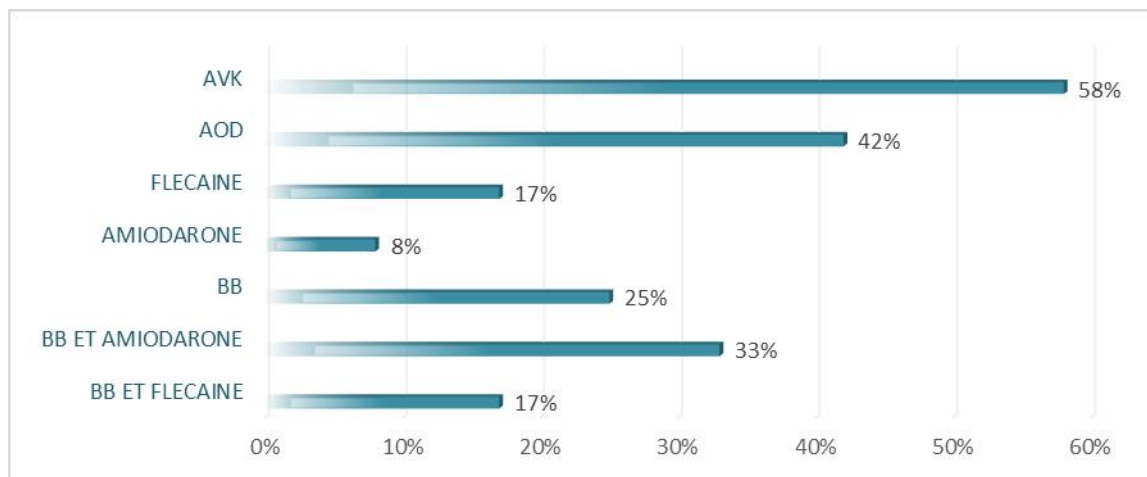


Figure 31: Répartition des traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients avant la cryoablation

Pendant la procédure, le temps moyen d'application de la cryoénergie était compris entre 265,08 et 300,92 secondes pour l'ensemble des VP. Les températures maximales atteintes étaient de -56°C pour les VP supérieures gauches, -57°C pour les VP inférieures gauches, -70°C pour les VP supérieures droites et -60°C pour les VP inférieures droites.

Tableau 7: Statistiques descriptives des temps et températures appliquées pour l'isolation aiguë des VP

Statistiques descriptives				
	N	Minimum	Maximum	Moyenne
Temps VPSG	12	255	360	285,42
Temps VPIG	12	264	365	300,92
Temps VPSD	12	219	412	278,42
Temps VPID	12	132	317	265,08
	N	Minimum	Maximum	Moyenne
T° VPSG	12	-44	-56	-49,25
T° VPIG	12	-34	-57	-43,75
T° VPSD	12	-36	-60	-53,12
T° VPID	12	-41	-70	-49,08

3. Résultat immédiat :

Un rythme régulier sinusal a été obtenu chez tous les patients après la procédure d'isolation des VP par cryothérapie. A noter que les suites opératoires étaient simples pour l'ensemble des patients, neuf patients n'ont présenté aucune complication en post-opératoire immédiate (75%), 2 patients sont passés en flutter atrial dans les 24 heures qui suivent l'ablation (17%).

Un seul patient avait présenté un retard de réveil en postopératoire dans un contexte de crises épileptiques tonico-cloniques généralisées associées à une hémiparésie gauche d'installation brutale. L'état du patient s'est aggravé avec passage en état de mal épileptique nécessitant un transfert en réanimation. Une IRM a révélé un aspect de nécrose corticale évoquant probablement une cause hypoxique ou thromboembolique. Le malade a présenté un choc septique sur pneumopathie nosocomiale pendant son séjour en réanimation. Il est décédé 10 jours plus tard.

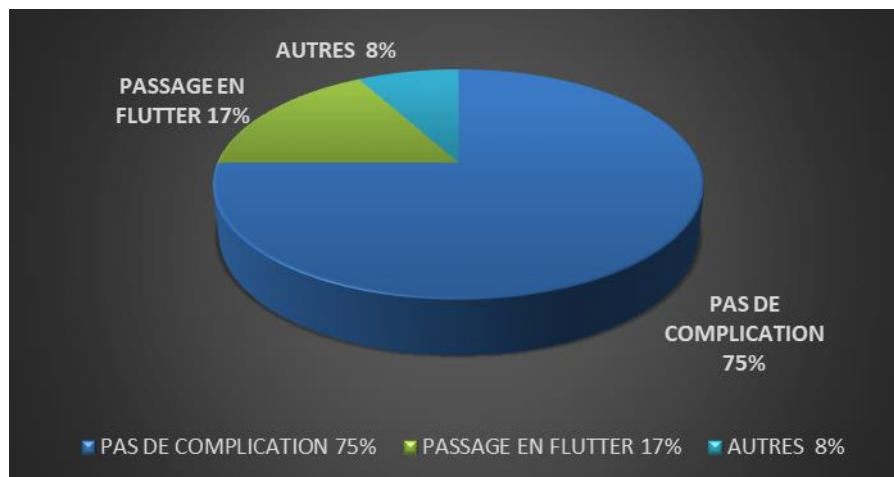


Figure 32: Complications post-opératoire immédiates

A l'issue de la procédure de cryoablation, un traitement antiarythmique et anticoagulant a été instauré chez tous les patients pour maintenir un rythme sinusal et prévenir les complications thromboemboliques possibles.

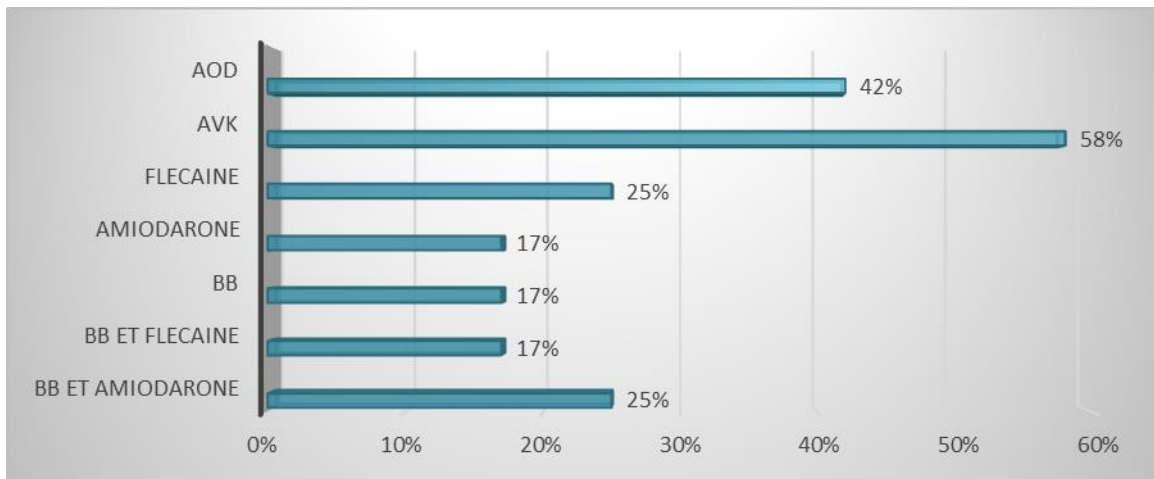


Figure 33: Traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients après cryoablation

4. Suivi post cryoablation :

Un suivi des patients à court, moyen et long terme a été programmé. Lors de la première consultation à 3 mois après la cryoablation de la FA une seule patiente rapportait une récurrence précoce de ses accès de palpitations, correspondant à un passage en FA. Cette récurrence de FA a été réduite avec succès par un choc électrique externe.

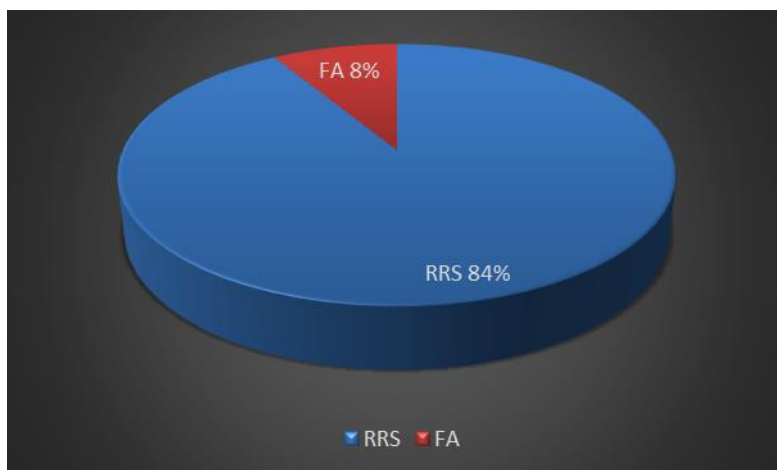


Figure 34: Pourcentage des patients en FA à 3 mois post-cryoablation

Le reste de la série était asymptomatique à 3 mois, avec un rythme régulier sinusal à l'ECG. Tous les patients étaient toujours sous traitement anticoagulant et antiarythmique.

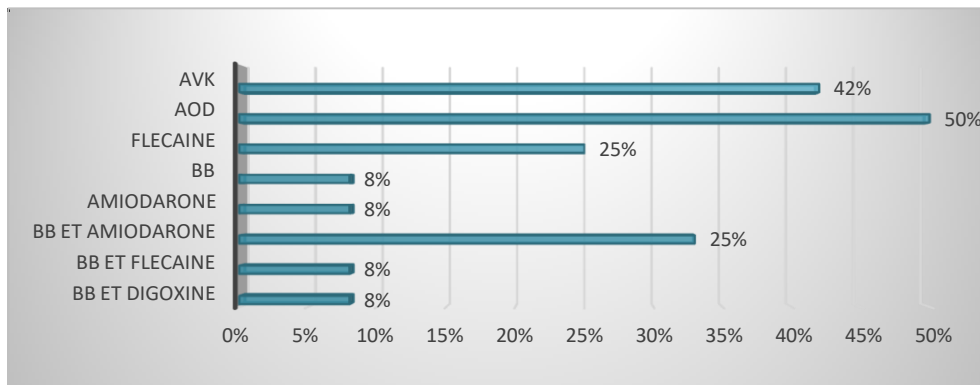


Figure 35: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients à 3 mois post-cryoablation

Un contrôle entre le sixième et le neuvième mois suivant la cryoablation de la FA, a retrouvé un rythme régulier sinusal chez tous les patients, à l'exception d'une seule patiente qui a récidivé. Il s'agissait d'une deuxième récurrence post cryoablation qui a été réduite par choc électrique externe permettant un retour en rythme régulier sinusal. Le traitement antiarythmique a été arrêté chez un seul patient alors que le traitement anticoagulant a été arrêté chez deux patients dont le CHA2DS2 VASC était égale à 0.

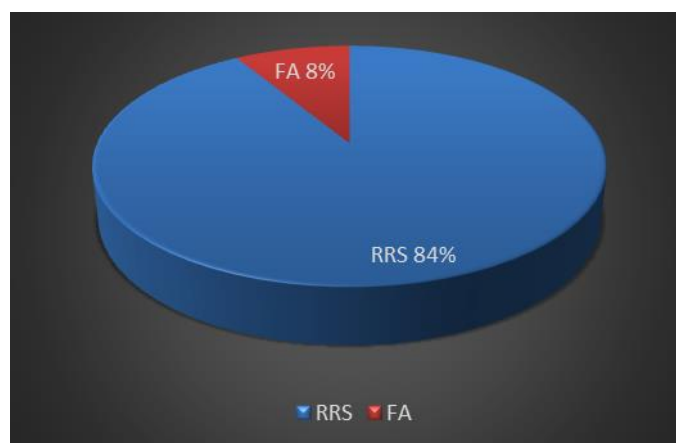


Figure 36: Pourcentage des patients en FA entre 6 et 9 mois post-cryoablation

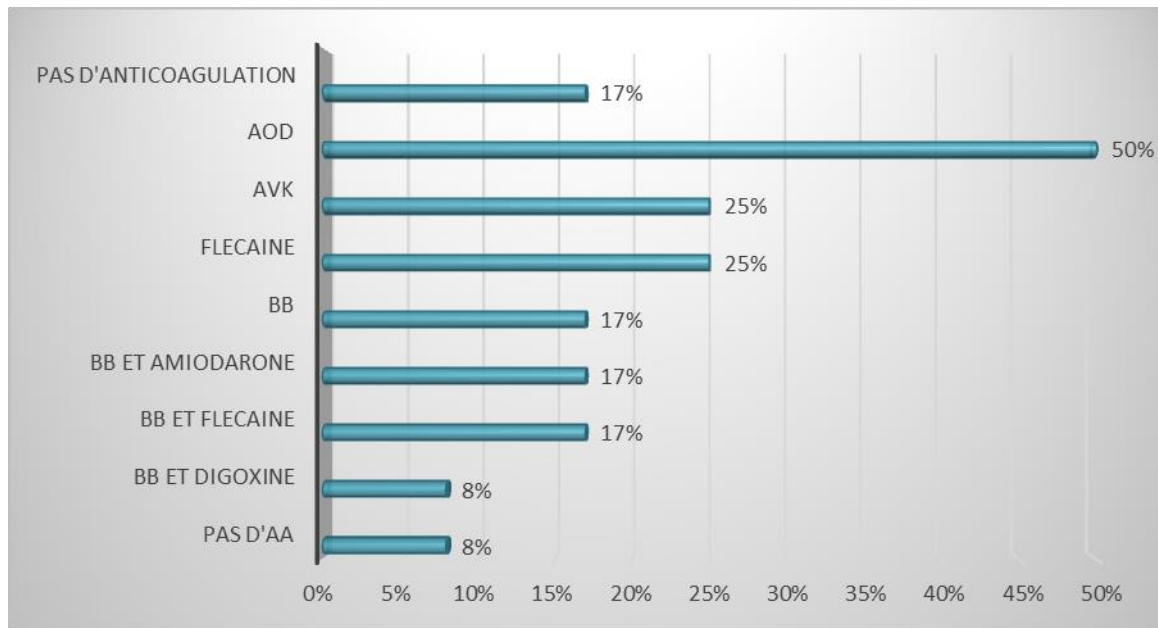


Figure 37: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients entre 6 et 9 mois post-cryoablation

Au décours de la première année, un holter ECG de 24 heures a été réalisé chez tous les patients objectivant un rythme régulier sinusal sans passage en FA. Les mêmes thérapeutiques antiarythmiques et anticoagulantes ont été maintenues chez les patients

Entre 12 et 24 mois, 75% des patients étaient toujours en rythme régulier sinusal. Un passage en FA et un autre en flutter atrial chez deux patients a été signalé. Une réduction par choc électrique externe a permis un retour en rythme régulier sinusal. Le même traitement antiarythmique et anticoagulant a été maintenu.

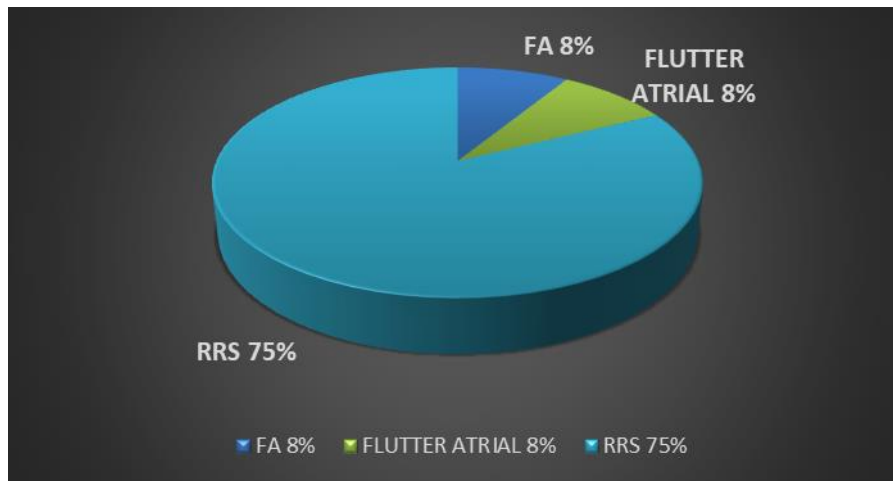


Figure 38: Pourcentage des patients en FA entre 13 et 24 mois post-cryoablation

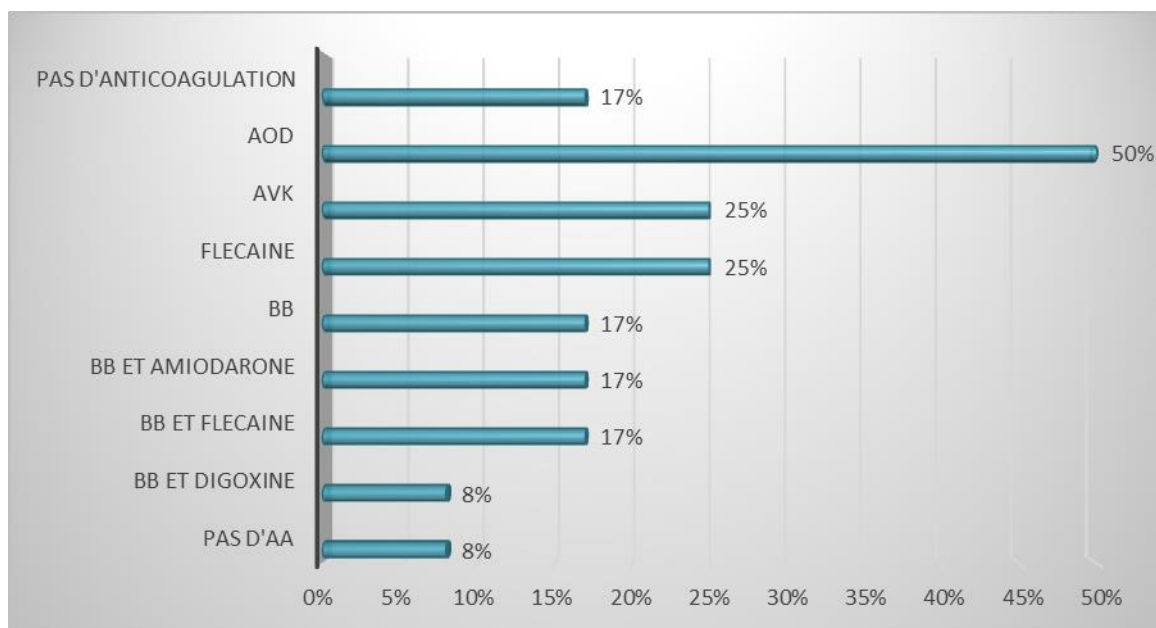


Figure 39: Pourcentage des différents traitements anticoagulants et antiarythmiques chez les patients entre 12 et 24 mois post-cryoablation

Au bout de 24 mois de suivi, 75% des patients étaient toujours sous anticoagulant. 42% étaient sous un seul traitement antiarythmiques et 42% étaient sous association de deux antiarythmiques.

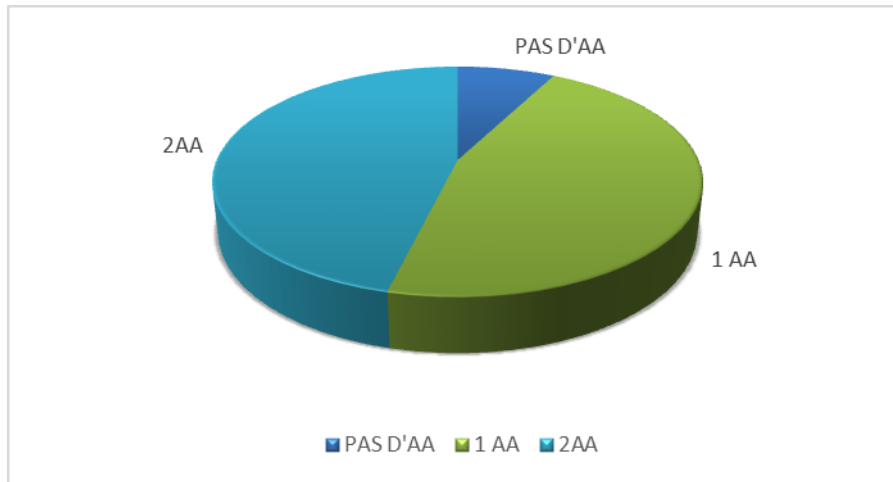


Figure 40: Répartition des pourcentages des traitements antiarythmiques chez les patients

Aucun événement hémorragique ou thromboembolique n'a été rapporté depuis la réalisation de la cryoablation hormis une hémarthrose du genou survenue chez une patiente sous AOD à plus de 24 mois de sa cryoablation. Cette patiente a été mise sous AVK, faute de moyens financiers, avec un suivi régulier de l'INR.

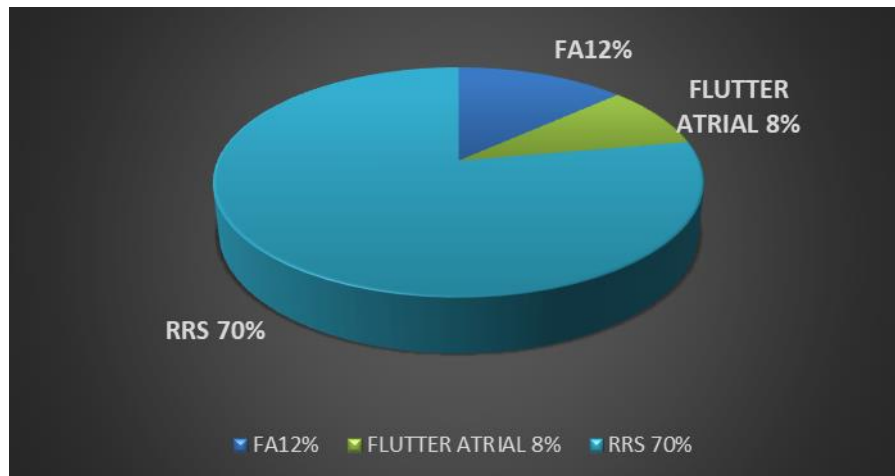


Figure 41: Pourcentage des patients en FA à 48 mois post-cryoablation

III. DISCUSSION :

1. Données épidémiologique et cliniques:

La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente de par le monde. Elle représente un problème majeur de santé publique engendrant une morbi-mortalité importante. Son incidence accrue explique le nombre d'études qui se sont intéressées à cette pathologie. Ceci nous a permis de faire une comparaison avec le profil épidémiologique et les résultats de la cryoablation d'autres séries nationales et internationales.

Notre échantillon constitue la continuité d'un groupe de 610 patients inclus dans une l'étude rétrospective du Pr H. Bouzelmat [146], menée au Service des soins intensifs Cardiologiques et de Rythmologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, de Juin 2008 à Mars 2015 portant le titre de : "Prise en charge de la fibrillation atriale au Maroc expérience monocentrique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V".

Le profil épidémiologique de ce groupe de patient rejoint celui de notre série à l'exception du sex-ratio Homme/Femme qui était de 1.3. L'âge moyen de la population était de 57 ans (+/- 14). Chez 60% des patients la FA était d'origine valvulaire alors que la FA non valvulaire représente 40% des cas. 15% des patients étaient hypertendus, 9% suivis pour cardiopathie ischémique et 8% pour cardiomyopathie dilatée.

La FA a été permanente chez 71% des patients, paroxystique chez 22% des patients et persistante dans 7% des cas.

Nous avons consulté une étude menée par Y. Ragbaoui du Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN ROCHD de Casablanca, publiée en 2017, qui a inclus 3048 patients porteurs de FA [147]. La moyenne d'âge était de 52ans±10. La FA était présente chez 67,4% des hommes versus 32,6% des femmes. La fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires associée à la FA était de : 55% pour l'hypertension artérielle, 39% pour le diabète, 8% pour la dyslipidémie, 26% pour le tabac, 30% pour la sédentarité et 17% pour la ménopause.

On a réalisé également un comparatif entre le profil de notre série avec celui d'une analyse rétrospective du registre prospectif des arythmies complètes par FA du service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès réalisée par L. Ouaha et al. [148], qui a inclus 494 patients atteints de FA entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2006, sur 1391 hospitalisations constituant une incidence hospitalière de 36%.

Contrairement à notre échantillon où le sex-ratio H/F est de 0,71, cette étude montre une prédominance masculine : 59,4% d'hommes et 40,6% de femmes. La moyenne d'âge des patients était de 55 ans avec 62,4% des patients de moins de 65 ans contre un âge moyen de 56,33 ans et 67% des patients de moins de 65 ans dans notre série.

Dans 32% des cas la FA était associées à une atteinte valvulaire. La prévalence des cardiopathies rhumatismales dans le contexte marocain expliquerait l'âge jeune de survenue de ce trouble du rythme. L'HTA et le diabète étaient présents chez respectivement 25% et 9% des patients.

Nous avons aussi comparé notre série à une étude observationnelle tunisienne menée par F. TRIKI et al. [149]. De Février 2010 à Février 2013, 642 patients atteints de FA ont été admis au service de cardiologie de l'Hôpital Hédi Chaker de Sfax.

L'âge moyen dans la série était de 63 ± 15 ans. Le sex-ratio Homme/Femme était de 1.04. Selon cette étude la cardiopathie valvulaire surtout mitrale se plaçait au premier rang des causes de FA (36% des cas) avec prédominance féminine et une atteinte des sujets jeunes. Le diabète et l'HTA étaient respectivement présents chez 52,6% et 27,1% des patients.

Ces études maghrébines rapportent des résultats très proches des nôtres. Leurs résultats viennent confirmer la survenue majoritaire de FA sur cœur pathologique avec une prévalence importante des causes valvulaires suivies par l'hypertension artérielle.

2. Efficacité de l'ablation par cryoénergie:

Pour nous comparer aux données de la littérature, nous avons effectué une recherche systématique en utilisant les termes « cryoablation », « cryochirurgie », « cryo », « cryoballon » et « fibrillation atriale » dans diverses combinaisons. Nous avons également effectué une recherche manuelle dans les listes de référence de toutes les publications et articles de synthèse qui répondaient aux critères d'inclusion.

L'ablation par cathéter est le traitement de choix en cas de FA résistante au traitement médicamenteux [2]. Elle est réalisée par l'isolation des veines pulmonaires à l'aide de l'une des deux sources d'énergie suivantes : la radiofréquence classique ou la cryoénergie, plus récente. Un certain nombre d'études ont démontré l'efficacité et la sécurité similaires de ces deux approches [31, 32]. Plusieurs méta-analyses, ont également montré que la cryoablation est non-inférieure dans le traitement de la FA par rapport à la RF avec un temps de procédure et de fluoroscopie plus court. Il a été démontré qu'il n'y a pas de différence significative dans le taux de récurrence de la FA entre ces deux méthodes.

Les cryo-cathéters sont plus larges que les cathéters conventionnels de RF, presque aussi larges que la veine pulmonaire. Ils permettent d'appliquer de l'énergie en une seule fois, par rapport à de multiples applications par les cathéters de RF, couvrant ainsi de plus grandes zones avec une formation de calotte glaciaire plus homogène, ce qui permet d'atteindre plus rapidement l'isolation des VP [33].

Dans une méta-analyse, réalisée par Nirav Patel et al. , publiée en 2019 et intitulée : « Cryoballoon Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis », il a passé en revue la littérature disponible afin d'explorer le profil de sécurité, l'efficacité ainsi que la procédure et le temps de fluoroscopie avec l'utilisation du cryoballon par rapport à la RF pour la FA. 24 études [3, 8-30] incluant 3 527 ont été consultées. Les caractéristiques de base de ces études sont incluses dans le (tableau 8). La plupart des études ont été menées dans des pays européens et de façon non randomisée.

L'âge moyen des patients inclus était respectivement de 59,1 et de 59,3 ans dans les groupes cryoablation et RF. La taille de l'OG était comparable dans les deux groupes avec une moyenne d'environ 42mm et la fraction d'éjection du ventricule gauche était de 61,6% dans le groupe cryoablation et 60,6% dans le groupe RF. La durée du suivi est de 6 à 24 heures et la plupart des études prévoient un suivi d'au moins 3 mois après l'intervention.

Seize études [3, 8, 11, 13, 19, 20, 22-30] ont rapporté l'efficacité de l'ablation par cathéter pour la FA chez 2 839 patients. Le risque relatif de connaître une FA après cryoablation par rapport à la RF était de 0,84 (IC à 95 % : 0,65, 1,07) avec une hétérogénéité moyenne détectée parmi les études ($p=0,16$).

Dans notre série, l'isolation des VP par cryoballon a été obtenue chez tous les patients. Le suivi a montré que le critère : absence de FA/Flutter était présent chez 84% des patients. A 24 mois, le ratio des patients toujours en rythme sinusal était de 75%. A 48 mois il était de 70 %.

Certes notre série a la limite d'avoir un effectif très réduit, mais les taux d'absence de FA lors des différentes étapes du suivi des patients se rapprochent de ceux de la littérature. L'obtention d'une bonne courbe d'apprentissage nous a imposé de sélectionner des patients dont l'anatomie des VP s'apprête à l'ablation et les co-morbidités moins importantes.

Tableau 8: caractéristiques de base des études incluses
dans la méta-analyse de Nirav Patel et al

Study	Design	CBA Size	n (% Male)		AF Type	Age (years)		LA-D (mm)		LV-EF (%)		Hypertension (%)	Diabetes (%)	AF Surveillance Follow up in Months
			CBA	RF		CBA	RF	CBA	RF	CBA	RF			
Linhart <i>et al.</i> 2009 [8]	PRS Non-RCT	23 or 28 mm	20 (75)	20 (75)	Paroxysmal	59.9	58.5	NR		59.5	62.5	60	NR	6
Sauren <i>et al.</i> 2009 [9]	PRS Non-RCT	28 mm	10 (70)	10 (100)	Mixed but Paroxysmal in CRYO group	58	53	NR		NR		NR	NR	NR
Chierchia <i>et al.</i> 2010 [10]	Non-RCT	28 mm	46 (78)	87 (79)	Paroxysmal	56	56	41	41	64	64	24	NR	NR
Kojodjojo <i>et al.</i> 2010 [11]	PRS Non-RCT	28 mm	90 (75)	53 (77)	Mixed*	57	59.3	39.6	41.6	65	60.3	47	NR	14.9 /15.6 [€]
Kuhne <i>et al.</i> 2010 [12]	Non-RCT	28 mm	18 (88)	25 (84)	Paroxysmal	58	59	41	42	60	58	NR	NR	12
Sorgente <i>et al.</i> 2010 [13]	RSP Non-RCT	28 mm	30 (74)	29 (90)	Mixed	56	56.1	40.8	42.4	63.9	64.2	29	NR	12
Gaita <i>et al.</i> 2011 [14]	PRS Non-RCT	23 or 28 mm	36 (69)	36 (67)	Paroxysmal	55	57	41	43	63	64	36	NR	NR
Herrera Siklody <i>et al.</i> 2011 [15]	PRS RCT	23 or 28 mm	23 (65)	27 (74)	Mixed	61	61	40	42	NR		61	NR	NR
Neumann <i>et al.</i> 2011 [16]	Non-RCT	NR	45 (53)	44 (73)	Mixed but Paroxysmal in CRYO group	56	58	51	53	62	58	51	NR	NR
Neumann <i>et al.</i> 2011 [16]	Non-RCT	NR	45 (53)	44 (73)	Mixed but Paroxysmal in CRYO group	56	58	51	53	62	58	51	NR	NR
Herrera Siklody <i>et al.</i> 2012 [17]	PRS RCT	23 or 28 mm	30 (83)	30 (77)	Mixed	57	56	41.4	40	NR		43	0	NR
Schmidt <i>et al.</i> 2012 [18]	Non-RCT	23 or 28 mm	37 (76)	178 (84)	Mixed but Paroxysmal in CRYO group	60	63	46	46	60	58	58	13	NR
Maagh <i>et al.</i> 2013 [19]	RSP Non-RCT	28 mm	30 (63)	42 (69)	Mixed	59.9	60.9	38.9	37.5	NR		20	NR	24
Malmborg <i>et al.</i> 2013 [20]	PRS RCT	23 or 28 mm	54 (79)	56 (71.4)	Mixed	59	62	40	42	NR		40.7	NR	12
Schmidt <i>et al.</i> 2013 [21]	PRS RCT	28 mm	33 (NR)	33 (NR)	Paroxysmal	66	63	40	41	59	58	58	12	NR

Study	Design	CBA Size	n (% Male)		AF Type	Age (years)		LA-D (mm)		LV-EF (%)		Hypertension (%)	Diabetes (%)	AF Surveillance Follow up in Months
			CBA	RF				CBA	RF	CBA	RF			
Mugnai <i>et al.</i> 2014 [22]	RSP Non-RCT	28 mm	136 (NR)	260 (NR)	Paroxysmal	57	58.3	42	42.6	NR				23
Pérez-Castellano <i>et al.</i> 2014 [23]	PRS RCT	23 or 28 mm	25 (68)	25 (88)	Paroxysmal	58	56	42	42	NR		24	16	12
Ciconte <i>et al.</i> 2015 [1]	PRS Non-RCT	28 mm	50 (72)	50 (76)	Mixed	62.4	62.4	46	47.2	57.5	56.3	52	8	12
Hunter <i>et al.</i> 2015 [24]	PRS RCT	23 or 28 mm	78 (56)	77 (61)	Paroxysmal	56	61	42	42	NR		35	5	12
Jourda <i>et al.</i> 2015 [25]	PRS Non-RCT	28 mm	75 (74.3)	75 (76)	Paroxysmal	59.9	62.5	NR		64.4	65.5	34.7	8	12
Luik <i>et al.</i> 2015 [26]	PRS RCT	23 or 28 mm	156 (64.1)	159 (52.7)	Paroxysmal	61		NR		NR		62.9	9	12
Wasserlauf <i>et al.</i> 2015 [27]	PRS Non-RCT	28 mm	101 (66)	100 (69)	Paroxysmal	62.9	60	37	37	58	58.9	44	7	12
Kuck <i>et al.</i> 2016 [28]	PRS RCT	NR	374 (59)	376 (63)	Paroxysmal	59.9	60.1	40.8	40.6	NR		57.5	9.9	15
Yokokava <i>et al.</i> 2017 [29]	PRS Non-RCT	28 mm	71 (75)	75 (56)	Paroxysmal	63	62	42	42	59	60	56	NR	12
Matta <i>et al.</i> 2018 [30]	PRS Non-RCT	NR	46 (78)	46 (82)	Paroxysmal	59	59	70*	69*	61	61	46	7	12

AF, Atrial Fibrillation; CBA, Cryoballoon ablation; LA-D, Left Atrial Diameter; LV-EF, Left Ventricular Ejection Fraction; mm, millimeters; NR, Not Reported; PRS, Prospective; RFA, Radiofrequency Ablation; RCT, Randomized Control Trial; RSP, Retrospective; The value for the column "n" represents the patients in each study
e: Mean follow up in CBA group was 14.9 months compared to 15.6 months in RF group.
*: Left Atrial volume in milliliters.

3. Durée de la procédure

En raison de sa simplicité technique, la procédure et le temps de fluoroscopie sont nettement inférieurs avec les cryoballons. Les nouveaux cathéters de troisième génération ont des extrémités nettement plus courtes ce qui simplifie encore plus la procédure. Selon la méta-analyse de Nirav Patel et al., la durée moyenne de la procédure est de 71 minutes avec un taux de réussite similaire, car ils permettent de réaliser l'isolation des VP en une seule fois [34]. La cryoablation de la FA est une procédure relativement récente, en plus des caractéristiques du cathéter, l'expérience de l'opérateur joue également un rôle essentiel dans le temps que prends la procédure.

La durée de la procédure a été rapportée dans vingt-quatre études [3, 8-30]. En regroupant tous les résultats, la durée de l'intervention était, en moyenne d'environ une demi-heure plus courte avec la cryoablation par rapport à la RF (IC 95 % : 14,55, 38,20).

Le temps de fluoroscopie a été rapporté dans vingt études [3,8, 11-20, 22-25, 27-30]. En regroupant tous les résultats, le temps de fluoroscopie était significativement plus faible dans le groupe cryoablation par rapport à la RF (IC 95 % : 0,25, 11,63).

Concernant notre étude le temps de la procédure d'isolation des VP est rapporté dans le tableau

Tableau 9: Statistiques descriptives des temps appliqués pour l'isolation aiguë des VP

Statistiques descriptives				
	N	Minimum	Maximum	Moyenne
Temps VPSG	12	255	360	285,42
Temps VPIG	12	264	365	300,92
Temps VPSD	12	219	412	278,42
Temps VPID	12	132	317	265,08

4. Complications :

Une complication fréquente de la cryoablation est la paralysie du nerf phrénique avec un taux de 13,5 %, en raison de la proximité du nerf phrénique avec la veine pulmonaire [175] ; cependant, elle est généralement transitoire et n'est pas corrélée à une augmentation de la mortalité, de la morbidité ou de la durée d'hospitalisation [176].

L'épanchement péricardique est aussi une complication fréquente des ablations par cathéter avec une incidence de 14%. Cette complication augmente avec la taille des cathéters de cryoablation [177]. L'incidence plus élevée de l'épanchement péricardique dans certaines études n'était pas associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation ou de la mortalité [154].

La complication la plus invalidante de la procédure d'ablation par cathéter est l'accident vasculaire cérébral. L'ischémie cérébrale asymptomatique ou silencieuse est fréquente dans le cas d'une ablation par cathéter avec une incidence de 11 à 14 % et des événements symptomatiques peuvent survenir chez 1,8 %-2,0 % [160].

Une autre complication grave est la fistule atrio-oesophagienne qui peut se produire avec une incidence de 0,1 % à 0,25 % après une ablation de la FA [38], plus fréquemment observée dans le cas de la RF, bien qu'elle ait été également rapportée avec la cryoablation [178].

Une sténose de la veine pulmonaire peut également se produire en raison de l'application d'énergie, avec une incidence relativement faible de 3,1 % dans la cryoablation [179].

En ce qui concerne notre série, un seul décès a été rapporté. Aucune complication, mineure ou majeure soit-elle, n'est survenue.

Conclusion

En conclusion, la cryoablation est une technique prometteuse pour le traitement non pharmacologique de la FA. La réalisation des avantages théoriques de la cryoablation dépendra du perfectionnement de la technique et de l'expérience de l'opérateur. Le développement continu de la technologie des cathéters offre la promesse d'une sécurité et d'une efficacité accrues.

Cependant, des essais randomisés de plus grande envergure, comparant la radiofréquence à la cryoablation avec un suivi à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la véritable utilité clinique, la réussite et les limites de cette technique.

Au Maroc, l'isolation des VP par cryoénergie est encore à ses débuts. Son coût relativement élevé limite l'accès à cette technique dans notre contexte. Sa généralisation est à même d'améliorer la qualité de vie des patients qui ont une FA pharmaco-résistante en permettant des récidives moindres ce qui améliore l'hémodynamique des malades et diminue la prescription des anti-arythmiques.

Résumés

RESUME

Titre: Cryoablation de la FA, expérience de l'hôpital militaire d'instruction Med V.

Auteur : Maliki Alaoui Amine.

Rapporteur: Pr. BOUZELMAT Hicham.

Mots clés : cryoablation, Fibrillation atriale, Isolation des veines pulmonaires, Cryoballon.

La fibrillation atriale (FA) est le trouble de rythme cardiaque soutenu le plus fréquent. Les médicaments antiarythmiques sont souvent insuffisants ouvrant la voie aux techniques d'ablation.

12 patients bénéficiant d'une isolation des veines pulmonaires (IVP) par cryoablation ont été colligés à travers une étude rétrospective menée entre Janvier 2017 et Janvier 2022 dans le service de Rythmologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

L'âge moyen était de $56,33 \pm 12,42$ ans, avec 58% de femmes et 42% d'hommes. La médiane d'ancienneté de la FA était de $78,17 \pm 66,62$ mois.

Les facteurs de risque cardiovasculaires retrouvés variaient entre tabagisme (17%), HTA (42%), diabète (17%), insuffisance cardiaque (8%) et syndrome d'apnée obstructive du sommeil SAOS (8%).

Les investigations d'imagerie déployées en préparation de la procédure ont été : l'échographie trans-thoracique, l'échographie trans-oesophagienne, l'angioscanner des VP à la recherche d'éventuelles variantes anatomiques.

L'IVP a été obtenue chez 100% des patients en fin de procédure avec suites opératoires simples hormis chez un seul patient.

Le suivi trimestrielle post-ablation des patients a mis en évidence un rythme sinusal chez 75% des malades à 24 mois de la procédure, et chez 70% des malades après 48 mois.

L'ablation de la FA par cryothérapie est une procédure sûre et efficace. C'est une technique prometteuse qui offre plusieurs avantages. Au Maroc, le cout relativement élevé limite encore l'accès à cette technique.

SUMMARY:

TITLE: Cryoablation of AF, experience of the military training hospital Med V.

RAPORTER : Pr. BOUZELMAT Hicham.

AUTHOR : Maliki Alaoui Amine.

Key words : cryoablation, atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, Cryoballoon.

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained heart rhythm disorder. Anti-arrhythmic drugs are often insufficient, leading to ablation techniques.

12 patients benefiting from pulmonary vein isolation by cryoablation were collated through a retrospective study conducted between January 2017 and January 2022 in the Rhythmology Department of the Mohamed V Military Training Hospital in Rabat.

The mean age was 56.33 ± 12.42 years, with 58% female and 42% male. The median age of AF was 78.17 ± 66.62 months.

The cardiovascular risk factors found varied between smoking (17%), hypertension (42%), diabetes (17%), heart failure (8%) and obstructive sleep apnea syndrome (8%).

Imaging investigations deployed in preparation for the procedure were: trans-thoracic ultrasound, trans-esophageal ultrasound, VP angioscan for possible anatomical variants.

PVI was obtained in 100% of the patients at the end of the procedure with simple postoperative follow-up except in one patient.

Quarterly post-ablation follow-up of patients showed sinus rhythm in 75% of patients at 24 months after the procedure, and in 70% of patients after 48 months.

Cryotherapy AF ablation is a safe and effective procedure. It is a promising technique that offers several advantages. In Morocco, the relatively high cost still limits access to this technique.

ملخص

العنوان: الاستئصال بالتبريد للرجفان الأذيني ، تجربة مستشفى التدريب العسكري محمد الخامس.

من طرف : أمين مالكي علوي

المشرف: ذ. هشام بوزلماط

الكلمات المفتاحية: الاستئصال بالتبريد ، الرجفان الأذيني ، عزل الوريد الرئوي ، البالون البارد.

الرجفان الأذيني هو أكثر اضطرابات نظم القلب المستمرة شيوعًا. غالبًا ما تكون الأدوية المضادة لاضطراب النظم غير كافية ، مما يؤدي إلى تقنيات الاستئصال

تم جمع 12 مريضًا مستفيدين من عزل الوريد الرئوي عن طريق الاستئصال بالتبريد من خلال دراسة بأثر رجعي أجريت بين يناير 2017 ويناير 2022 في قسم نظم القلب بمستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري بالرباط.

كان متوسط العمر 56.33 ± 12.42 سنة ، 58٪ إناث و 42٪ ذكور. كان متوسط عمر الرجفان الأذيني 78.17 ± 66.62 شهرًا.

تباينت عوامل الخطر القلبية الموجودة بين التدخين (17٪) وارتفاع ضغط الدم (42٪) والسكري (17٪) وفشل القلب (8٪) ومتلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي (8٪).

كانت فحوصات التصوير التي تم نشرها استعدادًا للإجراء هي: الموجات فوق الصوتية عبر الصدر ، الموجات فوق الصوتية عبر المريء ، تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية للأوردة الرئوية بحثًا عن المتغيرات التشريحية المحتملة.

تم عزل الأوردة الرئوية في 100٪ من المرضى في نهاية العملية بدورة غير معقدة بعد العملية باستثناء مريض واحد.

كشفت المتابعة الفصلية بعد الاستئصال عن إيقاع الجيوب الأنفية في 75٪ من المرضى بعد 24 شهرًا من العملية ، وفي 70٪ من المرضى بعد 48 شهرًا.

استئصال الرجفان الأذيني عن طريق العلاج بالتبريد إجراء آمن وفعال. هذه تقنية واعدة تقدم العديد من المزايا. في المغرب ، لا تزال التكلفة المرتفعة نسبيًا تحد من الوصول إلى هذه التقنية.

Bibliographie

- [1] G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2020) 00, 1125.
- [2] Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio J.A., Gardin J.M., Smith V.E., Rantaharjin P.M., et al: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. The cardiovascular hearth study. *Am J Cardiol* 1994; 74: pp. 236-241.
- [3] J. BOUET. Les nouveaux outils d'ablation « one shot » dans la FA. *CNCH - CARDIO H - N°48* : pp 19-21.
- [4] Verma A., Jiang C.-Y., Betts T.R., Chen J., Deisenhofer I., et al. "Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation." *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):812-822
- [5] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528
- [6] Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:11691196.
- [7] Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018;32:501511.
- [8] Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148:945952.

- [9] Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace* 2017;19:226232.
- [10] Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:137.
- [11] Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891911.
- [12] Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837850.
- [13] Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009884.
- [14] 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;11:11561159.
- [15] Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One* 2014;9:e109662.

- [16] Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:29462953.
- [17] Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:36243631.
- [18] Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:725732.
- [19] Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;32:181192.
- [20] Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:13861398.
- [21] Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:21002116.

- [22] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840844.
- [23] Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Mallender C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:14651471.
- [24] Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol* 2017;2:863870.
- [25] Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
- [26] Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014;30:448454.
- [27] Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:25712577.
- [28] Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr* 2010;92:509514.

- [29] Desai R, Patel U, Singh S, Bhuva R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2019;281:4955.
- [30] Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;109:12671271
- [31] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528
- [32] Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation* 2013;128:24702477.
- [33] Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:15011517.
- [34] Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:111117.

- [35] Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest* 2018;153:453466.
- [36] Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest* 2015;147:109119.
- [37] Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321332.
- [38] Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006350
- [39] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006;27:949953.
- [40] 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
- [41] Page SEE: The substrate in "early persistent" atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: pp. 140-142
- [42] Lau DH, et al: Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J* 2016; 37: pp. 1573-1581
- [43] Calkins H, et al: 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: pp. e275-e444

- [44] Nattel S, and Dobrev D: Controversies about atrial fibrillation mechanisms: aiming for order in chaos and whether it matters. *Circ Res* 2017 ; 120: pp. 1396-1398
- [45] Kottkamp H, Schreiber D. The substrate in “early persistent” atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* . 2016 ;2:140–142.
- [46] Staerk L, et al: Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017 ; 120: pp. 1501-1517
- [47] Ziad F. Issa MD, John M. Miller MD et Douglas P. Zipes MD. Atrial Fibrillation. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology* 2019 ; 15 :421-548
- [48] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the stockholm cohort of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-975
- [49] Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., and Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J*. 67, 200–220
- [50] Chen, J., Mandapati, R., Berenfeld, O., Skanes, A. C., Gray, R. A., and Jalife, J. (2000). Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart
- [51] Reumann, M., Bohnert, J., Osswald, B., Hagl, S., and Doessel, O. (2007). Multiple wavelets, rotors, and snakes in atrial fibrillation—a computer simulation study. *J. Electrocardiol*. 40, 328–334.
- [52] De Groot, N., Van Der Does, L., Yaksh, A., Lanter, E., Teuwen, C., Knops, P., et al. (2016). Direct proof of endo-epicardial asynchrony of the atrial wall during atrial fibrillation in humans. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*.
- [53] Chen, J., Mandapati, R., Berenfeld, O., Skanes, A. C., Gray, R. A., and Jalife, J. (2000). Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc. Res*. 48, 220–232.
- [54] Quintanilla JG, et al: Mechanistic approaches to detect, target, and ablate the drivers of atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016; 9: pp. 1-12

- [55] Weiss JN, Qu Z, and Shivkumar K: Ablating atrial fibrillation: a translational science perspective for clinicians. *Heart Rhythm* 2016; 13: pp. 1868-1877
- [56] Hansen BJ, et al: Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J* 2015; 36: pp. 2390-2401
- [57] Laughner J, et al: Practical considerations of mapping persistent atrial fibrillation with whole-chamber basket catheters. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: pp. 55-65
- [58] Walters TE, et. al.: Temporal stability of rotors and atrial activation patterns in persistent human atrial fibrillation: a high-density epicardial mapping study of prolonged recordings. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: pp. 14-24
- [59] Haissaguerre M, et. al.: Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: pp. 711-717
- [60] Lim HS, et. al.: Noninvasive mapping to guide atrial fibrillation ablation. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7: pp. 89-98.
- [61] Schricker AA, Lalani GG, Krummen DE, et. al.: Rotors as drivers of atrial fibrillation and targets for ablation. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: pp. 509.
- [62] Hansen BJ, et. al.: Advances in arrhythmia and electrophysiology maintenance of atrial fibrillation are reentrant drivers with spatial stability the key?. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016; 9: pp. e004398
- [63] Allesie, M., Ausma, J., and Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 54, 230–246
- [64] Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., and Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 91, 265–325.
- [65] Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., and Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J. Clin. Invest.* 121, 2955–2968.

- [66] Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., and Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 124, 2264–2274.
- [67] Sun, H., Gaspo, R., Leblanc, N., and Nattel, S. (1998). Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 98, 719–727.
- [68] Kistler, P. M., Sanders, P., Dodic, M., Spence, S. J., Samuel, C. S., Zhao, C., et al. (2006). Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 27, 3045–3056.
- [69] Lau, D. H., Mackenzie, L., Kelly, D. J., Psaltis, P. J., Brooks, A. G., Worthington, M., et al. (2010a). Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm.* 7, 1282–1290.
- [70] Lau, D. H., Psaltis, P. J., Mackenzie, L., Kelly, D. J., Carbone, A., Worthington, M., et al. (2011). Atrial remodeling in an ovine model of anthracycline-induced nonischemic cardiomyopathy: remodeling of the same sort. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 22, 175–182.
- [71] Li, D., Fareh, S., Leung, T. K., and Nattel, S. (1999). Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100, 87–95.
- [72] Sanders, P., Morton, J. B., Davidson, N. C., Spence, S. J., Vohra, J. K., Sparks, P. B., et al. (2003). Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 108, 1461–1468.
- [73] Roberts-Thomson, K. C., John, B., Worthley, S. G., Brooks, A. G., Stiles, M. K., Lau, D. H., et al. (2009). Left atrial remodeling in patients with atrial septal defects. *Heart Rhythm* 6, 1000–1006.

- [74] Medi, C., Kalman, J. M., Spence, S. J., Teh, A. W., Lee, G., Bader, I., et al. (2011). Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 22, 1317–1324.
- [75] Karam, B. S., Chavez-Moreno, A., Koh, W., Akar, J. G., and Akar, F. G. (2017). Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*
- [76] Burstein, B., Qi, X. Y., Yeh, Y. H., Calderone, A., and Nattel, S. (2007). Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc. Res.* 76, 442–452.
- [77] Guo, Y., Lip, G. Y., and Apostolakis, S. (2012). Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2263–2270.
- [78] Rostock, T., Steven, D., Lutomsky, B., Servatius, H., Drewitz, I., Klemm, H., et al. (2008). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins. on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol.* 51, 2153–2160.
- [79] Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., and Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954–1968.
- [80] Davidenko, J. M., Pertsov, A. V., Salomonsz, R., Baxter, W., and Jalife, J. (1992). Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 355, 349–351.
- [81] Pertsov, A. M., Davidenko, J. M., Salomonsz, R., Baxter, W. T., and Jalife, J. (1993b). Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.*
- [82] Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A., and Maseri, A. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180–1184.

- [83] Hatem, S. N., and Sanders, P. (2014). Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 102, 205–213.
- [84] Viskin, S., Golovner, M., Malov, N., Fish, R., Alroy, I., Vila, Y., et al. (1999). Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J.* 20, 1429–1434
- [85] Mitchell, A. R., Spurrell, P. A., and Sulke, N. (2003). Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 146, 902–907.
- [86] Ng, J., Villuendas, R., Cokic, I., Schliamsner, J. E., Gordon, D., Koduri, H., et al. (2011). Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure – creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 4, 388–396.
- [87] Gould, P. A., YII, M., Mclean, C., Finch, S., Marshall, T., Lambert, G. W., et al. (2006). Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 29, 821–829.
- [88] Ajijola, O. A., Wisco, J. J., Lambert, H. W., Mahajan, A., Stark, E., Fishbein, M. C., et al. (2012). Extracardiac neural remodeling in humans with cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 5, 1010–1116.
- [89] Pappone, C., Santinelli, V., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Augello, G., et al. (2004). Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 109, 327–334.
- [90] Oyen, N., Ranthe, M. F., Carstensen, L., Boyd, H. A., Olesen, M. S., Olesen, S. P., et al. (2012). Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 917–921.
- [91] Dewland, T. A., Olgin, J. E., Vittinghoff, E., and Marcus, G. M. (2013). Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, Blacks, and Whites. *Circulation* 128, 2470–2477.

- [92] Roberts, J. D., and Gollob, M. H. (2010). Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 705–712.
- [93] Faggioni, M., Savio-Galimberti, E., Venkataraman, R., Hwang, H. S., Kannankeril, P. J., Darbar, D., et al. (2014). Suppression of spontaneous ca elevations prevents atrial fibrillation in caldesmon 2-null hearts. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*
- [94] Darbar, D. (2016). The role of pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics: is personalized therapy in sight? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 67, 9–18.
- [95] Garimella RS, et al: Accuracy of patient perception of their prevailing rhythm: a comparative analysis of monitor data and questionnaire responses in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015; 12: pp. 658-665
- [96] Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM, Ellenbogen KA, et al: Device-detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: pp. 281-294
- [97] P Petersen. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21:4–13.
- [98] Ahmed A, Perry GJ. Incident atrial fibrillation and mortality in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1118-1121
- [99] Gallagher MM, Obel OA, Camm JA. Tachycardia-induced atrial myopathy: An important mechanism in the pathophysiology of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.*1997;8:1065-1074
- [100] Stein KM, Euler DE, Mehra R, Seidl K, Slotwiner DJ, Mittal S, Markowitz SM, Lerman BB. Do atrial tachyarrhythmias beget ventricular tachyarrhythmias in defibrillator recipients? *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:335-340
- [101] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857867

- [102] Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:150152.
- [103] 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; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:11391151.
- [104] 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; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883891.
- [105] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981992.
- [106] Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412419.
- [107] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:19031912

- [108] ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
- [109] Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631-638.
- [110] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
- [111] Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW, for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year followup outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;14:1302-1308.
- [112] Page RL, et al: 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2016; 133: pp. e506-e574
- [113] Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:2741-2762.
- [114] Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255-262

- [115] Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Lekkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:114120.
- [116] J. G. Andrade et al. Cryoablation for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *NEJM*. 2021.
- [117] History of AF Ablation. *Journal of the University of California San Francisco*. 2022.
- [118] Lustgarten DL, Keane D, Ruskin J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41(6):481–98.
- [119] Gillette PC, Swindle MM, Thompson RP, Case CL. Transvenous cryoablation of the bundle of His. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(4 Pt 1):504–10.
- [120] Gill W, Fraser J, Carter DC. Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. *Nature* 1968;219(5152):410-3.
- [121] Mazur P. Cryobiology the freezing of biological systems. *Science* 1970;168 (3934):939–49.
- [122] Khairy P, et al. *Circulation*. 2003;107:2045-2050.
- [123] Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):752–8.
- [124] Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1902–12.
- [125] Garan A, Al-Ahmad A, Mihalik T, Cartier C, Capuano L, Holtan D, et al. Cryoablation of the pulmonary veins using a novel balloon catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;15(2):79–81.

- [126] Chun KR, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Koster I, et al. The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J* 2009;30(6):699–709.
- [127] Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Mondesert B, Rivard L, et al. The biophysics and biomechanics of cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(9):1162–8.
- [128] Kuhne M, Knecht S, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, et al. Validation of a novel spiral mapping catheter for real-time recordings from the pulmonary veins during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10(2):241–6.
- [129] Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):288–92.
- [130] Van BY, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007;28(18):2231–7.
- [131] Ghosh J, Martin A, Keech AC, Chan KH, Gomes S, Singarayar S, et al. Balloon warming time is the strongest predictor of late pulmonary vein electrical reconnection following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10(9):1311–7.
- [132] Aryana A, Mugnai G, Singh SM, Pujara DK, de AC, Singh SK, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13(2):424–32.
- [133] Ciconte G, Mugnai G, Sieira J, Velagic V, Saltoh Y, Irfan G, et al. On the quest for the best freeze: Predictors of late pulmonary vein reconnections after second generation cryoballoon ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(6):1359–65.

- [134] Chun KR, Stich M, Furnkranz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, et al. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm* 2016;(Dec).
- [135] Heeger CH, Wissner E, Mathew S, Deiss S, Lemes C, Rillig A, et al. Once isolated: always isolated? Incidence and characteristics of pulmonary vein reconnection after second generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8(5):1088–94.
- [136] Derval N, Pambrun T, Duchateau J, Chauvel R, Denis A, Sacher F, et al. Méthodes ablatives de la fibrillation atriale. *EMC - Cardiologie* 2020;34(4):1-10 [Article 11-034-C-15].
- [137] Kuck K, Brugada J, Albenque J. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016;375(11):1100–1.
- [138] Yi-He Chen¹, Zhao-Yang Lu¹ et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* (2017) 19,784–794 doi:10.1093/europace/euw330)
- [139] Chen S.A., Tsang W.P., Hsia C.P., et al: Catheter ablation of free wall accessory atrioventricular pathways in 89 patients with Wolff-Parkinson-White syndrome—comparison of direct current and radiofrequency ablation. *Eur Heart J* 1992; 13: pp. 1329-1338
- [140] adanilam B.J., and Prystowsky E.N.: Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Should ablation be first-line therapy and for whom? The antagonist position. *Circulation* 2005; 112: pp. 1223-1229
- [141] Verma A., Wazni O.M., Marrouche N.F., 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; 45: pp. 285-292
- [142] Feinberg MS, Waggoner AD, Kater KM, et al. Restoration of atrial function after the maze procedure for patients with atrial fibrillation. Assessment by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1994;90:II285–II292.

- [143] Weimar T, Bailey MS, Watanabe Y, et al. The Cox-Maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a singlecenter experience in 100 consecutive patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31:47-54
- [144] Robertson JO, Lawrance CP, Maniar HS, Damiano RJ., Jr Surgical techniques used for the treatment of atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77:1941–1951.
- [145] L.Ouaha et coll. Épidémiologie et traitement de la brillation auriculaire Maroc Médical, tome 31 n°2, juin 2009
- [146] H. Bouzelmat, A. Benelmakki, J. Kheyi, A. Chaib Service des soins intensifs Cardiologiques et de Rythmologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V Rabat, prise en charge de la fibrillation atriale au maroc expérience monocentrique de l’hôpital militaire d’instruction mohammed v journal Marocain des Sciences Médicales 2015, Tome XX ; N°2
- [147] Yassine Ragbaoui et al. Epidémiologie de l’association fibrillation atriale et insuffisance cardiaque. *Pan African Medical Journal*. 2017;26:116.
- [148] L.Ouaha et coll. Épidémiologie et traitement de la brillation auriculaire Maroc Médical, tome 31 n°2, juin 2009
- [149] F.TRIKI et al., caractéristiques épidémiologiques et pronostiques de la fibrillation auriculaire : a propos de 642 cas, *J.I. M. Sfax*, N°26; Juin 17 ; 29 – 34
- [150] Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1902-12.
- [151] Knecht S, Sticherling C, von Felten S, et al. Long-term comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* 2014; 176: 645-50.
- [152] Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: A case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1343-8.

- [153] Sauren LD, Vanb Y, Der L, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: Comparison of three different ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1102-7.
- [154] Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: A comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace* 2010; 12: 337-41.
- [155] Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart* 2010; 96: 1379-84.
- [156] Kuhne M, Suter Y, Altmann D, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1770-6.
- [157] Sorgente A, Chierchia GB, de Asmundis C, Capulzini L, Sarkozy A, Brugada P. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: State of the art 10 years after its invention. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 177-83.
- [158] Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: Comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 961-8.
- [159] Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: Comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 681-8.
- [160] Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. MEDAFI-Trial (Microembolization during ablation of atrial fibrillation): Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011; 13: 37-44.

- [161] Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, et al. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: A randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 189-96.
- [162] Schmidt M, Dorwarth U, Straube F, et al. A novel double cryoballoon strategy in persistent atrial fibrillation: A pilot study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 777-85.
- [163] Maagh P, Butz T, Plehn G, Christoph A, Meissner A. Pulmonary vein isolation in 2012: Is it necessary to perform a time consuming electrophysiological mapping or should we focus on rapid and safe therapies? A retrospective analysis of different ablation tools. *Int J Med Sci* 2013; 10: 24-33.
- [164] Malmberg H, Christersson C, Lonnerholm S, Blomstrom- Lundqvist C. Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace* 2013; 15: 798-804.
- [165] Schmidt M, Dorwarth U, Straube F, et al. Cryoballoon in AF ablation: Impact of PV ovality on AF recurrence. *Int J Cardiol* 2013; 167: 114-20.
- [166] Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, et al. Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1509-13.
- [167] Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, et al. The COR trial: A randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 8-14.
- [168] Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: A randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 1307-14.

- [169] Jourda F, Providencia R, Marijon E, et al. Contact-force guided radiofrequency vs. second-generation balloon cryotherapy for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation-a prospective evaluation. *Europace* 2015; 17: 225-31.
- [170] Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority freezeAF study. *Circulation* 2015; 132: 1311-9.
- [171] Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 483-9.
- [172] Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Investigators ICE. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-45.
- [173] Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, et al. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. *Europace* 2015; 17: 559-65.
- [174] Aryana A, Kowalski M, O'Neill PG, et al. Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2306-13.
- [175] Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al, Investigators SAC. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: First results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713-23.
- [176] Van Belle Y, Jordaens L. Reflections on reconnection after pulmonary vein isolation. *Europace* 2009; 11: 400-1.

- [177] Schaer B, Kuhne M, Koller MT, Sticherling C, Osswald S. Therapy with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) in patients with coronary artery disease and dilated cardiomyopathy: Benefits and disadvantages. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 647-53.
- [178] Kawasaki R, Gauri A, Elmouchi D, Duggal M, Bhan A. Atrioesophageal fistula complicating cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 787-92.
- [179] Kuck KH, Furnkranz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1427-31.