



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact du profil d'insulinorésistance sur les résultats de l'ablation  
par radiofréquence de fibrillation atriale**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2022 à 16h00  
au Pôle Formation  
par **Nicolas DESTRAIT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier KLUG**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur François BRIGADEAU**

**Monsieur le Docteur Julien BOURRY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Sandro NINNI**

---

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAFEs : Electrogrammes atriaux complexes fractionnés

ECG : Electrocardiogramme

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

HOMA-IR : Homeostasis model assessment of insulin resistance

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NT-pro BNP : N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide

OG : Oreillette gauche

OR : Odds ratio

VG : Ventricule gauche

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
I. La fibrillation atriale.....	7
A. Définition et épidémiologie .....	7
B. Physiopathologie .....	8
1. La gâchette .....	8
2. Le système nerveux autonome .....	8
3. Le substrat arythmogène : la cardiomyopathie atriale .....	9
II. Ablation de fibrillation atriale.....	10
A. Cibler la gâchette.....	10
B. Caractérisation des récurrences de FA et substrat fibrotique.....	11
III. Impact potentiel de l'insulinorésistance sur la fibrillation atriale.....	12
IV. Hypothèse de travail :.....	13
V. Objectif du travail.....	14
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>15</b>
I. Population étudiée .....	17
II. Données cliniques .....	15
III. Données paracliniques .....	16
IV. Données recueillies pendant la procédure .....	16
V. Suivi.....	17
VI. Analyse statistique.....	17
<b>RESULTATS</b> .....	<b>19</b>
I. Caractéristiques de base .....	19
A. Caractéristiques de base de la population.....	19
B. Diagramme de flux et population étudiée .....	21
C. Distribution de l'HOMA-IR .....	21
D. Comparaison des patients selon l'HOMA-IR .....	23
E. Procédure d'ablation de FA.....	27
II. Evolution du profil pondéral selon l'HOMA-IR .....	26
III. Analyse de la récurrence d'arythmie selon la médiane de l'HOMA-IR .....	29
A. Récurrence après une première procédure.....	30
B. Récurrence après la dernière procédure.....	30
C. Récurrence après la dernière procédure pour les FA paroxystiques.....	30
D. Récurrence après la dernière procédure pour les FA persistantes .....	31
E. Analyse multivariée .....	33
1. Analyse multivariée dans la cohorte.....	33
2. Analyse multivariée dans le sous-groupe des FA paroxystiques .....	33
3. Analyse multivariée dans le sous-groupe de FA persistantes .....	34
IV. Mécanisme de récurrence.....	34
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>37</b>

I. Population d'étude .....	37
II. Impact du profil métabolique sur la récurrence de FA .....	38
III. Mécanisme de récurrence .....	40
IV. Perspective .....	43
V. Limites .....	44
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>46</b>

## RESUME

**Contexte** : Les facteurs de risque de récurrence de FA après une ablation sont nombreux. Le rôle du profil métabolique, notamment l'obésité et le diabète, est clairement démontré. Cependant, l'impact de l'insulinorésistance n'est pas clairement établi.

**Objectif** : Corréler un taux de récurrence de FA plus important avec le degré d'insulinorésistance, évalué par l'HOMA-IR, ainsi qu'une surface de segments bas voltés plus importante.

**Méthode** : Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée au CHRU de Lille incluant 225 patients non diabétiques admis pour une première ablation de FA par radiofréquence entre mai 2018 et décembre 2021. Durant un suivi médian de 2 ans, la récurrence de FA, la réalisation d'une procédure redux, la reconnexion veineuse, ainsi que l'évolution pondérale étaient recueillies.

**Résultats** : 42 % des patients ont présentés une récurrence d'arythmie. Une procédure redux a été réalisée chez 52 % d'entre eux. L'HOMA-IR était associé à une tendance à un surrisque après ajustement aux procédures redux (OR : 1,50 (IC 95% [0,92 ; 2,46],  $p=0,10$ )). Dans le sous-groupe des FA paroxystiques, il existait un surrisque significatif de récurrence selon la médiane de l'HOMA-IR (OR : 2,47 (IC 95% [1,19 ; 5,12],  $p=0,019$ )). Ce résultat était maintenu en analyse multivariée sur l'âge, l'IMC et la surface de l'OG ( $p=0,024$ ). Il n'y avait pas de surrisque de récurrence dans le sous-groupe des FA persistantes (OR : 1,05 (IC 95% [0,53 ; 2,06],  $p=0,89$ )). Le taux de reconnexion veineuse était significativement plus faible chez les patients avec un HOMA-IR élevé ( $p=0,01$ ).

**Conclusion** : Une insulinorésistance accrue est associée à un surrisque de récurrence

*Nicolas DESTRAIT*

après une ablation de FA, dans le contexte de la FA paroxystique.

## INTRODUCTION

### I. La fibrillation atriale

#### A. Définition et épidémiologie

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans le monde. Elle se caractérise par une activité électrique atriale anarchique et une absence de contraction atriale efficace. Le diagnostic est électrocardiographique, avec un enregistrement 12 dérivations ou un enregistrement monopiste d'au moins 30 secondes, retrouvant des intervalles RR irréguliers, une absence d'onde P, et une activité atriale irrégulière (1).

Les sociétés savantes ont proposé une classification selon la durée des épisodes (1) :

- FA paroxystique, avec une régularisation en moins de 7 jours, qu'elle soit spontanée ou liée à une intervention médicale
- FA persistante, avec une régularisation au-delà de 7 jours
- FA persistante de longue durée, avec une arythmie continue pendant plus d'un an
- FA permanente, situation où l'arythmie est acceptée par le patient et le médecin, sans chercher à restaurer un rythme sinusal

Sa prévalence est comprise entre 2 et 4 % dans la population adulte, et est de près de 8 % chez les plus de 65 ans. Elle devrait doubler d'ici 2060 devant le vieillissement des populations (2).

Cette arythmie est responsable d'une morbi-mortalité majeure, avec une surmortalité totale accrue entre 1,5 et 3,5 fois, en grande partie liée à l'augmentation du risque d'AVC et d'insuffisance cardiaque. Elle est responsable d'une altération importante de la qualité de vie, avec notamment 10 à 40 % d'hospitalisations par an (3).

## **B. Physiopathologie**

L'origine des troubles du rythme cardiaque a été schématisée par COUMEL avec une triade intégrant : un substrat arythmogène, une gâchette, et le système nerveux autonome.

### *1. La gâchette*

Depuis les travaux d'Haïssaguerre en 1998, on sait que la majorité des épisodes de FA est déclenchée par des extrasystoles provenant des veines pulmonaires (4). Cela s'explique par des propriétés différentes des canaux ioniques et une organisation particulière des fibres myocardiques à ce niveau (5). Ces veines pulmonaires sont la cible principale des procédures d'ablations de FA.

### *2. Le système nerveux autonome*

Le système nerveux autonome, de par sa polarité entre le système sympathique et parasympathique joue un rôle important dans le déclenchement de toute arythmie. En effet, elle joue sur la durée des potentiels d'actions, des périodes réfractaires, et des vitesses de conduction (6,7).



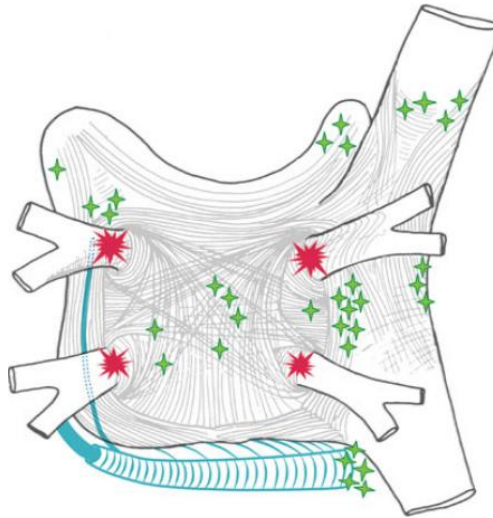
### 3. Le substrat arythmogène : la cardiomyopathie atriale

La cardiomyopathie atriale a été définie en 2016 par un consensus d'expert comme une dysfonction structurale ou architecturale, contractile ou électrophysiologique, avec le risque de provoquer des manifestations cliniques.

Les mécanismes de remodelage atrial sont nombreux et reposent notamment l'induction de modifications structurelles secondaires altérant la matrice extracellulaires (fibrose ou dépôts amyloïdes notamment) ou des modifications fonctionnelles électrophysiologiques favorisant les activités atriales anormales (activités automatiques ou déclenchées). Ces phénomènes concourent à modifier les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial et font le lit de la FA (8).

Les principaux facteurs de risque de ce remodelage sont l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, l'insulinorésistance, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies, la consommation de tabac ou d'alcool, le syndrome d'apnée du sommeil, l'insuffisance rénale, la maladie coronaire, les maladies inflammatoires, etc (9–14). Ainsi la FA représente une entité induite par différents modèles physiopathologiques plus ou moins dépendants d'activités automatiques anormales ou de modifications structurelles atriales (FA « gâchette-dépendante » ou FA « substrat-dépendante »). Dans la pratique clinique, l'évaluation de la cardiomyopathie atriale est multimodale et inclue des paramètres structurels, hémodynamiques et électrophysiologiques (15–19).

**Figure 1** : Schématisation des foyers déclencheurs de FA. Les foyers ectopiques impliquant les veines pulmonaires sont illustrés en rouge. Les foyers ectopiques extraveineux sont illustrés en vert (9).



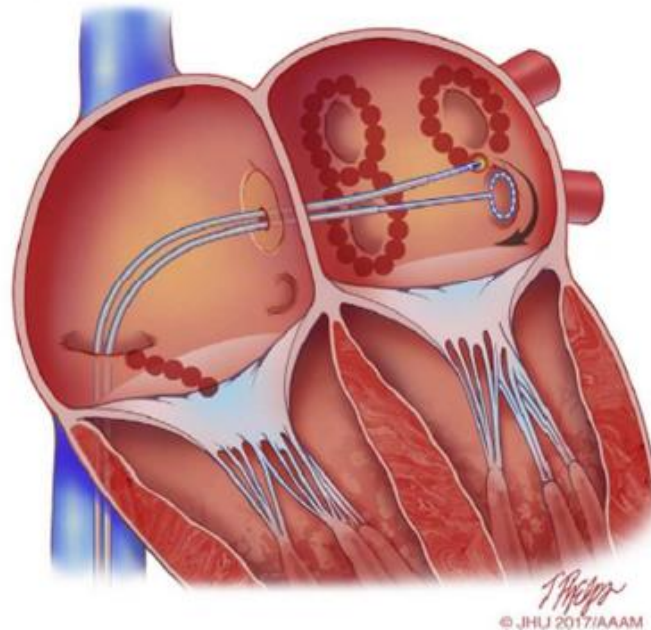
## II. Ablation de fibrillation atriale

### A. Cibler la gâchette

La faible efficacité des traitements antiarythmiques et la meilleure compréhension de l'initiation de la FA ont abouti à une approche invasive de sa prise en charge. C'est en 1998 qu'Haïssaguerre réalise la première ablation de ces triggers veineux, avec absence de récurrence de FA chez 62 % des patients, sur un suivi moyen de 6 mois (4). Aujourd'hui, la procédure consiste, en première intention, en une isolation électrique des veines pulmonaires, en réalisant des colliers de lésions myocardiques péri-veineux. Le taux de succès à 5 ans est de 80 à 90 % dans la FA paroxystique (20), et est de l'ordre de 65 % dans la FA persistante (21,22). Le taux de complication grave atteint 2 à 3 %, mais tend à diminuer avec l'expérimentation des opérateurs (23,24). On retient également un taux de complication comparable à l'utilisation d'antiarythmiques classiques (25).

De nombreuses études, telles que CABANA, ont également montré la supériorité d'une procédure d'ablation en comparaison aux traitements anti-arythmiques, avec un taux de récurrence deux à trois fois moins important (25).

**Figure 2 : Illustration d'une ablation de FA par radiofréquence (26).**



### **B. Caractérisation des récurrences de FA et substrat fibrotique**

Les récurrences suivant l'ablation de FA font appel à différents mécanismes incluant reconnexion veineuse, foyers ectopiques extraveineux ou anisotropie de conduction importante, générée par des zones de conduction lentes anatomiques (exemple : plages de fibroses) ou fonctionnelles.

De nombreuses situations cliniques ont été associées à un surrisque de récurrence de FA après une ablation. Les principaux facteurs de risque de récurrence de FA après une ablation sont le caractère persistant (20,21), la taille de l'oreillette gauche, l'hypertension artérielle (27), l'obésité (28), le syndrome métabolique (29) (30), le syndrome d'apnée du sommeil sévère (31), une FA associée à un rétrécissement mitral ( « FA valvulaire ») (32).

Il est à noter que ces facteurs cliniques ont, pour la plupart, été associé aux processus fibrosants atriaux (16,29). Ainsi les mécanismes de récurrence de FA dans ces contextes cliniques pourraient être sous-tendus par des mécanismes mettant moins fréquemment en jeu les gâchettes veineuses pulmonaires.

De nombreuses études se sont donc intéressées à la réalisation d'ablation complémentaire, comme la réalisation de lignes supplémentaires (33), l'ablation de complexes fragmentés atriaux (34), de zone de bas voltage (35), ou l'alcoolisation de la veine de Marshall (36). Malgré des résultats encourageants sur des études monocentriques de faible amplitude, les études multicentriques de plus grande ampleur ne retrouvent pas de bénéfices à la réalisation de ces lésions supplémentaires (37).

### **III. Impact potentiel de l'insulinorésistance sur la fibrillation atriale**

Chez les patients obèses, et/ou diabétiques, il existe une inflammation chronique à bas bruit et un stress oxydant responsable d'un remodelage atrial et du développement de cardiomyopathie atriale (38). La relation entre FA et obésité est clairement établie, tout comme pour le diabète et le syndrome métabolique (39). Cependant, les données de la littérature sont discordantes quant à l'association entre insulinorésistance et FA (40–43).

L'insulinorésistance est caractérisée par une diminution de la réponse à l'insuline des organes cibles (foie, muscle, tissus adipeux). Son développement touche avec prédilection des personnes en surpoids ou obèses, sédentaires. Elle est considérée comme un processus aboutissant au développement de plusieurs pathologies comme le syndrome métabolique, le diabète de type II, le développement accéléré de l'athérome, ou encore le développement d'hépatopathie

(44,45).

La technique de référence d'évaluation de l'insulinorésistance, développé en 1979, est le clamp euglycémique hyperinsulinémique. Cependant sa réalisation est assez complexe et de nombreux index de calcul d'insulinorésistance plus faciles à réaliser au quotidien ont vu le jour ont vu le jour.

L'homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), développé en 1985, est un index basé sur les concentrations à jeun d'insuline et de glucose. Il a pu être élaboré grâce à un modèle mathématique basé sur les réponses des différents organes liés à l'homéostasie du glucose (46). Il est le modèle le plus utilisé pour déterminer une insulinorésistance.

Cependant, il n'existe pas de consensus sur le seuil de l'HOMA-IR définissant l'insulinorésistance (47–49). De plus, il est difficilement interprétable chez le patient diabétique traité, les thérapeutiques permettant d'obtenir une réduction significative de l'HOMA-IR (50–52).

#### **IV. Hypothèse de travail :**

L'insulinorésistance serait associée à un surrisque de récurrence de FA au décours d'une ablation par radiofréquence. Ce surrisque de récurrence serait moins fréquemment lié à un mécanisme dépendant de reconnexion veineuse (i.e du fait d'un remodelage atriale plus important). L'HOMA-IR permettrait ainsi d'identifier les patients à risque de récurrence de FA après une ablation.

## **V. Objectif du travail**

L'objectif principal de ce travail était :

- De corréler un taux de récurrence de FA plus important avec le degré d'insulinorésistance évalué par l'HOMA-IR
- De corréler la surface de segments bas voltés avec l'insulinorésistance évaluée par l'HOMA-IR

## MATERIEL ET METHODES

### I. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients admis au CHRU de Lille pour une première ablation de FA, inclus de mai 2018 à décembre 2021. Les critères d'exclusions étaient une ablation redux (seconde procédure), une ablation par cryothérapie, ainsi qu'une ablation chirurgicale. Les patients avec des données manquantes non récupérables étaient exclus de l'étude.

### II. Données cliniques

L'histoire de la maladie, les antécédents, le traitement à domicile, ainsi que les caractéristiques cliniques du patient (poids, taille, périmètre abdominal et périmètre de hanche) étaient recueillis le jour ou la veille de l'intervention par un entretien avec le patient. La présence d'un syndrome métabolique était définie selon les recommandations de la Fédération Internationale du Diabète par un périmètre abdominal supérieur à 94 cm chez les hommes, 80 cm chez les femmes, associé à au moins deux des éléments suivants : des triglycérides supérieurs à 1,5 g/L ; un HDL inférieur à 0,4 g/L chez l'homme, 0,5 g/L chez la femme ; une glycémie à jeun supérieur à 1 g/L, ; une pression artérielle systolique supérieur à 130 mmHg ou une diastolique supérieur à 85 mmHg). Une consommation d'alcool était considérée comme significative en cas de consommation quotidienne supérieur à 20 g chez une femme, et 30 g chez un homme.

### **III. Données paracliniques**

Un bilan biologique standardisé était réalisé en laboratoire de ville par le patient, complété par un prélèvement sanguin le matin de l'intervention avec le dosage de l'insulinémie à jeun et de la glycémie à jeun. L'HOMA-IR était calculé selon la formule : glycémie à jeun (mmol/L) \* insulinémie à jeun (µUI/mL) / 22.5

Un électrocardiogramme (ECG) 12 dériviations était réalisé le jour de l'intervention afin d'évaluer le rythme pré-interventionnel. Une échographie cardiaque transthoracique était réalisée en chambre avec calcul du volume (en mL/m<sup>2</sup>) et de la surface (en cm<sup>2</sup>) de l'oreillette gauche et de la FEVG (en %).

### **IV. Données recueillies pendant la procédure**

La procédure consistait en la réalisation de trois ponctions veineuses fémorales, avec la montée de cathéters dans l'oreillette droite et gauche après réalisation d'une ponction transseptale. Une isolation des veines pulmonaires était ensuite réalisée grâce à la réalisation de 2 colliers de tirs de radiofréquences autour des veines pulmonaires droite et gauche. La réalisation de tirs complémentaires, le nombre de tir, le temps de procédure, l'irrigation per-procédure ainsi le temps de scopie étaient renseignés. La pérennité de la déconnexion était vérifiée vingt minutes après le dernier tir.

Une carte de voltage était réalisée pendant la procédure avec l'aide de logiciel de cartographie électroanatomique CARTO3® (Biosense Webster) ou EnSite Precision™ (Abbott). 20 valeurs de voltages étaient recueillies avec 4 valeurs au niveau du toit, du plancher, la partie postérieure, la partie septale et latérale de l'oreillette gauche. La surface de bas voltage était estimée par le nombre de valeurs inférieures à 0,5 mV en rythme sinusal, 0,2 mV en FA, divisé par 20.



## **V. Suivi**

Les données du suivi étaient recueillies soit par le compte rendu de consultations de cardiologie pour les patients suivis au CHRU de Lille, soit par appel au patient.

La récurrence était définie par un enregistrement de FA ou de flutter gauche sur un ECG 12 dérivations ou un épisode de plus de 30 secondes sur un enregistrement longue durée, après une période de blanking de trois mois. En cas de procédure réussie, la pérennité de la déconnexion veineuse et la réalisation de tirs supplémentaires étaient notées.

Le critère de jugement principal était un critère composite défini par la récurrence de FA ou la survenue d'un flutter gauche sur un ECG 12 dérivations ou sur un enregistrement longue durée de plus de 30 secondes. Le critère de jugement secondaire était une surface de bas voltage plus importante chez les patients insulinorésistants.

## **VI. Analyse statistique**

Les données descriptives des variables continues sont représentées en moyenne  $\pm$  déviations standards en cas de distribution normale ou en médiane [25<sup>ème</sup> ; 75<sup>ème</sup> quartile] dans le cas contraire. La distribution de chaque variable continue était testée grâce au test de Shapiro Wilk. Compte tenu de l'absence de seuil défini d'insulinorésistance dans la littérature, 2 groupes de patients ont été définis selon la médiane d'HOMA-IR au sein de la population non diabétique.

Pour les analyses bivariées, un test de Student était utilisé pour comparer des variables continues suivant une loi normale et un test de Mann Withney dans le cas contraire. Pour les variables catégorielles, un test de Khi-deux était utilisé.

Les analyses de survie visaient à comparer les groupes présentant un HOMA-

IR sous la médiane et au-dessus de la médiane. À ce titre, un test de log rank a été réalisé après constitution des courbes de Kaplan Meier. Par ailleurs, une seconde analyse ajustant le taux de récurrence de FA aux procédures redux était réalisée. À ce titre, le suivi de chaque patient était réinitialisé lors de la procédure redux et prenait ainsi en compte le délai entre la procédure redux et la survenue d'une récurrence de FA au-delà de 3 mois ou le délai entre la procédure redux et le dernier suivi.

De façon complémentaire, une analyse ajustée aux facteurs cliniques confondants prédéfinis, représentés par l'âge, l'IMC, le type de FA et la surface d'OG était réalisée grâce à un modèle de Cox backward.

Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme atteignant la significativité statistique.

## RESULTATS

### I. Caractéristiques de base

#### A. Caractéristiques de base de la population

Les caractéristiques de base de notre population sont représentées dans le tableau 1.

Parmi les 270 patients inclus, 91 (34%) étaient des femmes. L'âge médian était de 60 ans [53 ; 67]. Les principales comorbidités étaient une hypertension artérielle (42%) et un diabète (17%). La fonction systolique du VG était globalement préservée avec une FEVG médiane à 60 % [55 ; 65] et la majorité des patients n'avait pas d'activation neuro-hormonale (NT pro-BNP médian à 240 ng/L). L'oreillette gauche était dilatée avec une surface médiane à 25 cm<sup>2</sup> [21 ; 30]. 24 % des patients souffraient d'insuffisance cardiaque chronique.

129 patients (48%) présentaient une FA paroxystique, 118 (44%) une FA persistante et 23 (9%) une FA persistante de longue durée. 68 % des patients étaient sous antiarythmique.

L'HOMA-IR médian était de 1,7 [1,07 ; 2,74].

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population

	<b>Total (n=270)</b>
<b>Age (années)</b>	60 [53; 67]
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	91 (34%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.7±3.0
<b>Consommation chronique d'alcool, n (%)</b>	36 (13%)
<b>Périmètre abdominal (cm)</b>	101±15
<b>Hypertension artérielle, n (%)</b>	113 (42%)
<b>Diabète, n (%)</b>	45 (17%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	1 [1;3]
<b>Type de FA</b>	
<b>FA paroxystique, n (%)</b>	129 (48%)
<b>FA persistante, n (%)</b>	118 (44%)
<b>FA persistante de longue durée, n (%)</b>	23(9%)
<b>Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)</b>	66 (24%)
<b>FEVG (%)</b>	60 [55; 65]
<b>Surface d'oreillette gauche (cm<sup>2</sup>)</b>	25 [21; 30]
<b>Traitement</b>	
<b>Amiodarone</b>	93 (34)
<b>Flecaïne</b>	68 (25)
<b>Sotalol</b>	25 (9)
<b>Bétabloquant</b>	182 (67)
<b>Biologie</b>	
<b>Glycémie (mg/dl)</b>	1 [0.93; 1.09]
<b>HOMA-IR</b>	1.7 [1.07;2.74]
<b>Triglycérides (g/l)</b>	1.17 [0.88; 1.54]
<b>ASAT (UI/l)</b>	24 [18;27]
<b>ALAT (UI/l)</b>	23 [17;31]
<b>Gamma GT (UI/l)</b>	33 [22;55]
<b>Albumine (g/l)</b>	39 [36;42]
<b>NT-pro BNP (ng/l)</b>	240 [96;502]

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage) ; les variables quantitatives en moyenne ± déviation standard ou en médiane [1er quartile – 3ème quartile].

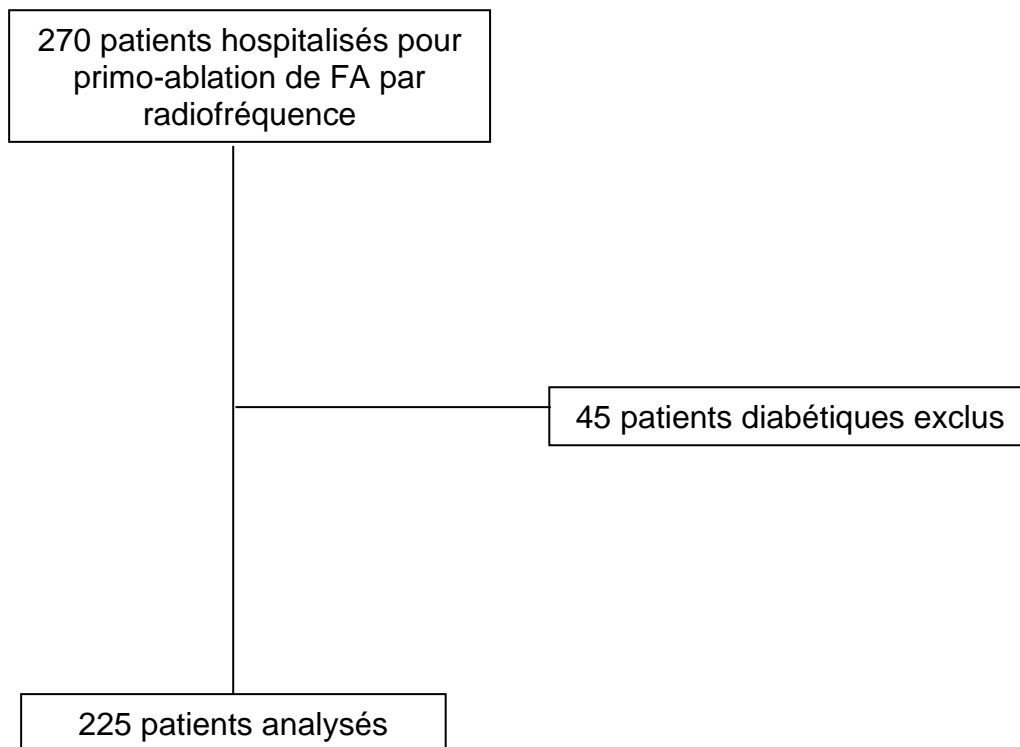
IMC=Indice de Masse Corporelle. FA=Fibrillation atriale. FEVG=Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. HOMA-IR= Homeostasis model assessment of insulin resistance. ASAT=Aspartate aminotransferase. ALAT=Alanine aminotransferase. Gamma GT=Gamma-glutamyltranspeptidase. NT-proBNP=N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide

## B. Diagramme de flux et population étudiée

De mai 2018 à décembre 2021, 270 patients ont été inclus de manière rétrospective. 45 ont été exclus devant la présence d'un diabète.

Le diagramme de flux est représenté sur la figure 3.

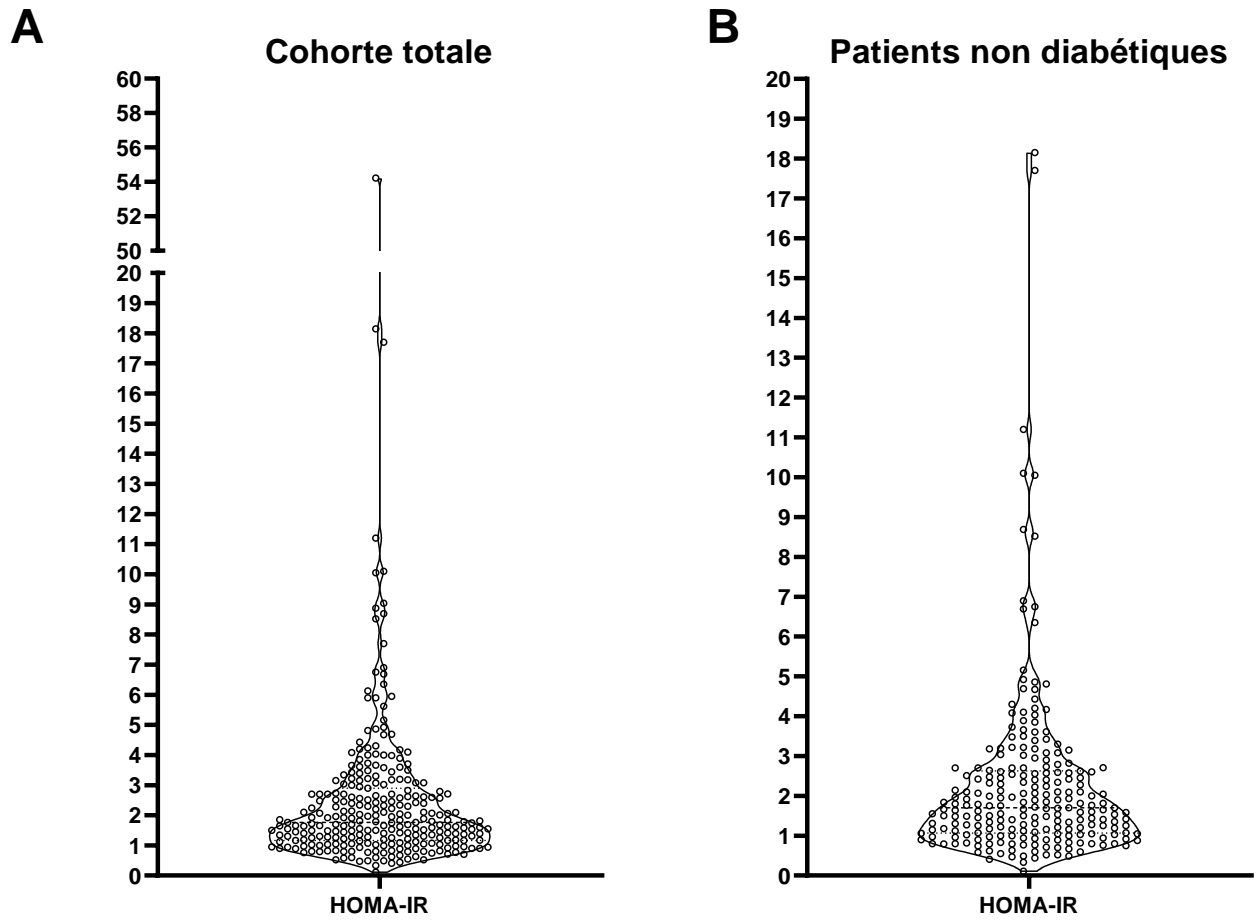
**Figure 3 : diagramme de flux**



## C. Distribution de l'HOMA-IR

La distribution de l'HOMA-IR dans la population étudiée est représentée sur la figure 4. Nous avons pu observer un profil d'insulinorésistance hétérogène dans notre cohorte, avec un HOMA-IR médian à 1,7 [1,07 – 2,74], et des valeurs étendues de 0,11 à 54,22. Cette observation était également retrouvée chez les patients non diabétiques, l'HOMA-IR reste très hétérogène avec un HOMA-IR médian à 1,68 [1,05 – 2,61], et des valeurs étendues de 0,11 à 18,15.

**Figure 4** : Distribution de l'HOMA-IR dans la cohorte (A) et chez les patients non diabétiques (B).



#### D. Comparaison des patients selon l'HOMA-IR

Afin d'évaluer l'impact du profil d'insulinorésistance sur les résultats de l'ablation de FA, la population de patients non diabétiques a été séparée en 2 groupes définis par la médiane d'HOMA-IR au sein de la cohorte. Les caractéristiques cliniques de ces deux groupes sont représentées dans le tableau 2.

De façon intéressante, nous avons pu observer que l'HOMA-IR était corrélé au profil staturopondéral et métabolique avec, dans la population avec un HOMA-IR plus important, un IMC moyen plus élevé (24.9 kg/m<sup>2</sup> [23.2 ; 27.1] pour les HOMA-IR <1.7 contre 30kg/m<sup>2</sup> [26.3 ; 33.4],  $p < 0.001$ ), un périmètre abdominal (cm) plus important (94 cm [87 ; 100] versus 107 cm [97 ; 116],  $p < 0.001$ ), des triglycérides (g/L) (1.05 g/L [0.79 ; 1.33] versus 1.19 g/L [0.87 ; 1.63],  $p = 0.009$ ) et une glycémie (mg/dL) significativement plus élevés (0.93 mg/dL [0.88 ; 0.98] versus 1.04 mg/dL [0.97 ; 1.12],  $p < 0.001$ ).

Nous avons également pu observer une prévalence plus importante d'hypertension artérielle (HTA) chez les patients présentant un HOMA-IR élevé.

Par ailleurs, les taux d'ALAT et les GGT étaient significativement plus élevés, avec toutefois un taux d'albumine comparable pouvant ainsi suggérer un profil d'hépatopathie dysmétabolique associé chez les patients présentant une insulinorésistance plus marquée.

Il est à noter également que malgré l'absence de différence significative concernant le type de FA entre les deux groupes, les patients présentant un HOMA-IR plus élevé présentaient une taille d'oreillette gauche plus importante (24 cm<sup>2</sup> [19 ; 28] contre 26 cm<sup>2</sup> [22 ; 30],  $p=0.048$ ). Enfin, la FEVG et la proportion d'insuffisance cardiaque chronique étaient comparables. L'activation neuro-hormonale était faible et similaire entre les deux groupes.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon la médiane de l'HOMA-IR**

	Total (n=225)	HOMA-IR<1.7 (n=114)	HOMA-IR>1.7 (n=111)	P
Age (année)	59 [53; 67]	59 [52; 68]	59 [53; 65]	0.42
Sexe féminin, n (%)	79 (35%)	42 (37%)	37 (33%)	0.58
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 [24.3; 30.7]	24.9 [23.2; 27.1]	30 [26.3; 33.4]	<b>&lt;0.001</b>
Consommation chronique d'alcool, n(%)	26 (11%)	9 (8%)	17 (15%)	0.08
Périmètre abdominal (cm)	99 [90; 110]	94 [87; 100]	107 [97; 116]	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension, n (%)	79 (35%)	30 (26%)	49 (0,44%)	<b>0.005</b>
Diabète, n (%)	0	0	0	1
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	1 [1; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0.45
Type de FA				
FA paroxystique, n (%)	113 (50%)	56 (49%)	57 (51%)	0.74
FA persistante, n (%)	112 (50%)	58 (51%)	54 (49%)	
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)	47 (21%)	23 (20%)	24 (22%)	0.79
FEVG (%)	60 [55; 65]	60 [55; 65]	60 [55; 63]	0.25
Surface d'oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	25 [21; 29]	24 [19; 28]	26 [22; 30]	<b>0.048</b>
Traitement				
Amiodarone	67 (34%)	30 (26%)	37 (33%)	0.25
Flecaïne	60 (25%)	34 (30%)	26 (23%)	0.28
Sotalol	22 (9%)	12 (11%)	10 (9%)	0.7
Betabloquant	152 (67%)	67 (59%)	85 (76%)	<b>0.004</b>
Biologie				
Glycémie (mg/dl)	0.97 [0.91; 1.06]	0.93 [0.88; 0.98]	1.04 [0.97; 1.12]	<b>&lt;0.001</b>
HOMA-IR	1.7 [1.07; 2.62]	1.07 [0.80; 1.4]	2.6 [2.1; 3.6]	<b>&lt;0.001</b>
Triglycerides (g/l)	1.12 [0.82; 1.49]	1.05 [0.79; 1.33]	1.19 [0.87; 1.63]	<b>0.009</b>
ASAT (UI/l)	24 [68; 28]	21 [18; 27]	25 [19; 29]	0.12
ALAT (UI/l)	22 [17; 30]	21 [16; 26]	27 [19; 34]	<b>&lt;0.001</b>
Gamma GT (UI/l)	33 [22; 53]	29 [20; 47]	36 [27; 60]	<b>0.009</b>
Albumine (g/l)	39 [36; 42]	38 [36; 42]	40 [37; 42]	0.08
NT-proBNP (ng/l)	240 [96; 523]	195 [93; 480]	265 [98; 607]	0.31

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage) ; les variables quantitatives en moyenne ± déviation standard ou en médiane [1er quartile – 3ème quartile].

IMC=Indice de Masse Corporelle. FA=Fibrillation atriale. FEVG=Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. HOMA-IR= Homeostasis model assessment of insulin resistance. ASAT=Aspartate aminotransferase. ALAT=Alanine aminotransferase. Gamma GT=Gamma-glutamyltranspeptidase. NT-proBNP=N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide



### E. Procédure d'ablation de FA

L'isolation des veines pulmonaires était obtenue chez 214 de ces patients (99 %). Des tirs complémentaires ont été réalisés chez 29 patients (13%).

Le rythme était sinusal en fin de procédure pour 196 patients (90%). Dans le cas contraire, un choc électrique externe était réalisé sur table d'intervention ou le lendemain de la procédure. Le nombre de tirs réalisés médian était de 64 [52 ; 80]. La durée médiane d'intervention était de 130 min [110 ; 159]. Le taux de complications intra-hospitalière était de 2,0 % (un AVC, une tamponnade, et un hématome aux points de ponctions).

Il est à noter que la durée de procédure ne différait pas selon le profil d'insulinorésistance. Le taux de lésions complémentaires était de 20 % chez les patients présentant un HOMA-IR bas et de 9 % chez les patients présentant un HOMA-IR élevé ( $p=0,02$ ). Nous avons également pu observer que chez les patients présentant un HOMA-IR faible, un nombre plus important de ligne du toit avait été réalisé.

**Tableau 3 : Données procédurales selon l'HOMA-IR**

	Total (n=225)	HOMA-IR<1.7 (n=114)	HOMA-IR>1.7 (n=111)	P
<b>Durée de procédure (min)</b>	130 [110; 160]	130 [110; 160]	120 [110; 160]	0.66
<b>Isolation des veines pulmonaires, n (%)</b>	225 (100%)	114 (100%)	111 (100%)	1
<b>Autres lésions, n (%)</b>	33 (15%)	23 (20%)	10 (9%)	<b>0,02</b>
<b>Isolation de box, n (%)</b>	3 (1%)	3 (3%)	0	0.09
<b>Ligne du toit, n (%)</b>	13 (6%)	12 (10%)	1 (1%)	<b>0.002</b>
<b>Ligne mitropulmonaire, n (%)</b>	1 (0,5%)	1 (1%)	0	0.32
<b>Autre(s) ligne(s), n (%)</b>	16 (7%)	7 (6%)	9 (8%)	
<b>CAFE, n (%)</b>	0	0	0	1
<b>Isthme cavo-tricuspide, n (%)</b>	20 (9%)	9 (8%)	11 (10%)	0.59

## II. Evolution du profil pondéral selon l'HOMA-IR

Compte tenu de l'effet potentiel de la variation pondérale sur le profil d'insulinorésistance au long cours et les risques de récurrence de FA, nous avons caractérisé l'évolution pondérale des patients au cours du suivi.

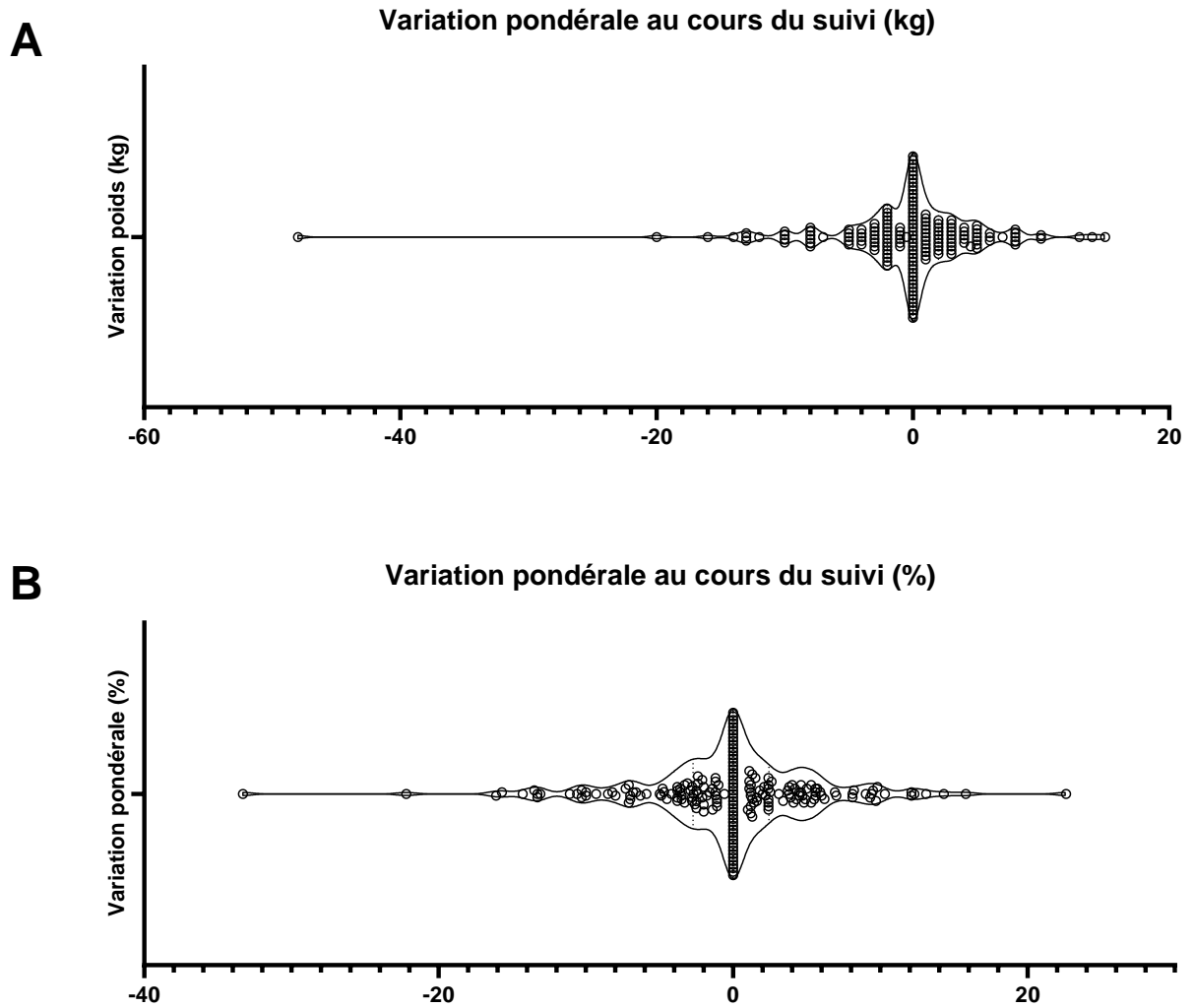
Nous avons pu observer que la variation pondérale était importante, allant d'une perte de 48 kg jusqu'à une prise de 15 kg. Cependant, cette variation est majoritairement de faible envergure avec une médiane à 0 kg [-2 ; +2].

Sur l'ensemble de la population étudiée, la variation pondérale n'était pas significativement différente selon la médiane de l'HOMA-IR (0 kg [-2 ; 2] pour les HOMA <1.7 versus 0 kg [-4 ; 2] pour les HOMA > 1.7 ; p= 0,45) (Figure 6)

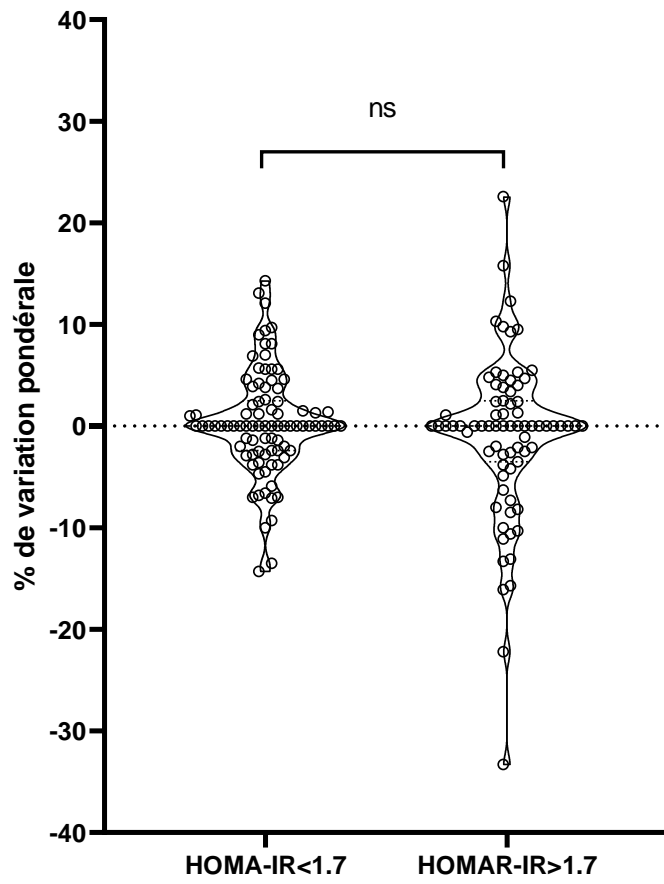
Aucune différence significative de variation de poids n'était également observée chez les patients obèses ou non obèses (Figure 7).

Ainsi, un biais potentiel lié aux variations pondérales dans les analyses comparant les deux groupes semble donc limité.

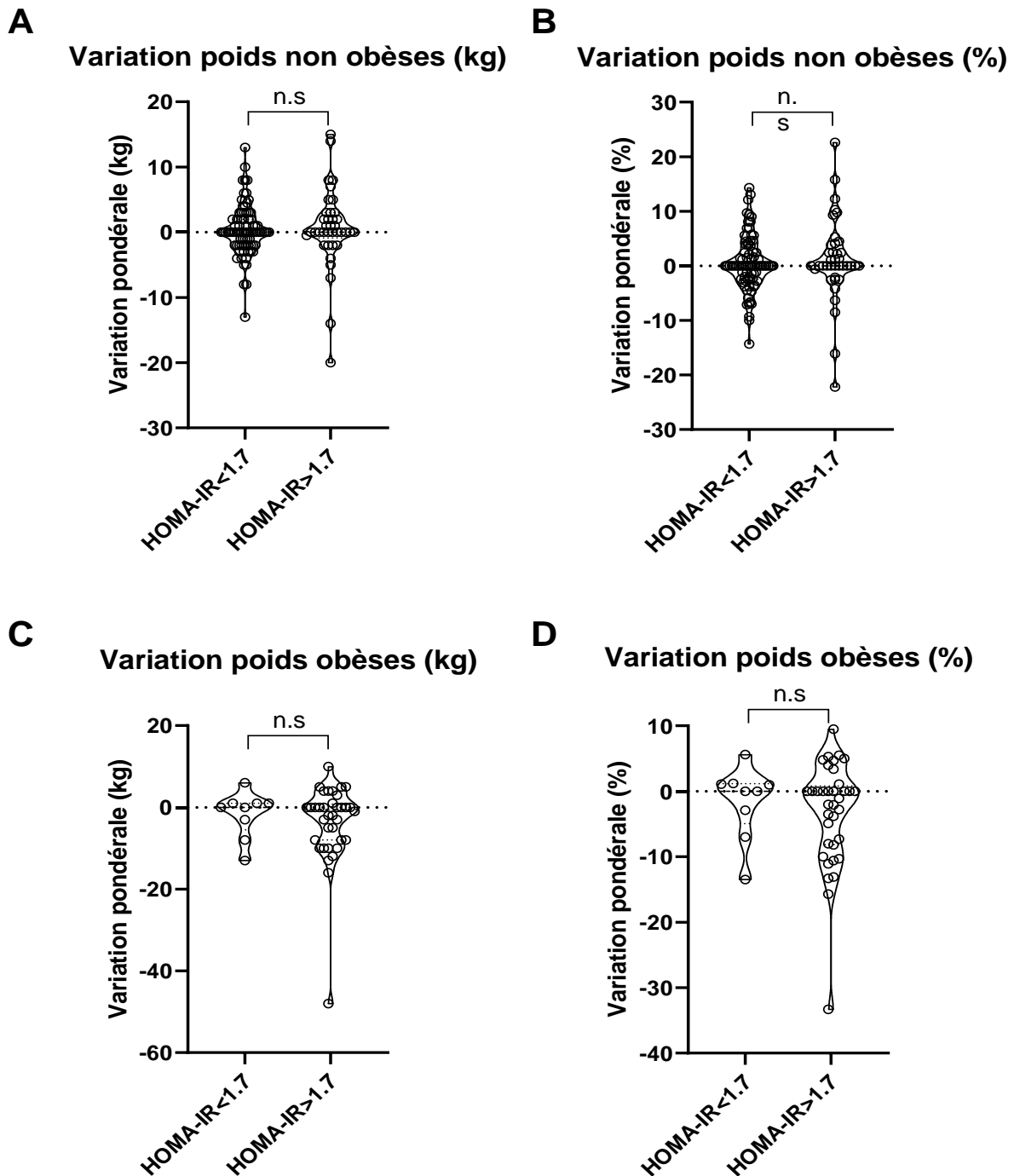
**Figure 5** : Variation pondérale sur l'ensemble de la population (Panel A : en kg ; Panel B : en %)



**Figure 6** : Comparaison de la variation pondérale selon la médiane de l'HOMA-IR sur l'ensemble de la population



**Figure 7** : Comparaison de la variation pondérale au cours du suivi selon l'HOMA-IR et la présence d'une obésité à l'inclusion



Panel A : Variation de poids en kg chez les patients non obèses ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ), selon la médiane de l'HOMA-IR

Panel B : Variation de poids en % chez les patients non obèses ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ) selon la médiane de l'HOMA-IR

Panel C : Variation de poids en kg chez les patients obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) selon la médiane de l'HOMA-IR

Panel D : Variation de poids en % chez les patients obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) selon la médiane de l'HOMA-IR

### **III. Analyse de la récurrence d'arythmie selon la médiane de l'HOMA-IR**

#### **A. Récurrence après une première procédure**

Au cours d'un suivi médian de 751 jours [407 ; 1065], le taux de récurrence était de 42 % (94 récurrences chez 221 patients). Parmi ces récurrences, 70 % survenaient après 3 mois, 21 % survenaient après 1 an, 9 % survenaient après 2 ans. Les courbes de survie selon l'HOMA-IR sont représentées sur la Figure 8.

Sur l'ensemble de la population, un HOMA-IR plus élevé n'était pas associé à un surrisque significatif de récurrence après une première procédure d'ablation, avec un OR à 1,24 (IC 95% [0,81 ; 1,9],  $p=0,31$ ) (Figure 8. Panel A).

#### **B. Récurrence après la dernière procédure**

Une procédure redux a été réalisée chez 49 patients au cours du suivi. Un suivi de plus de trois mois était obtenu pour 43 patients. Après la dernière ablation (primo, ou redux le cas échéant), le taux de récurrence était de 30 % (65 récurrences pour 216 patients avec un suivi de plus de trois). Parmi ces récurrences, 68 % survenaient après 3 mois, 21 % survenaient après 1 an, 11 % survenaient après 2 ans.

De façon intéressante, nous avons pu observer qu'un HOMA-IR plus élevé était associé à une tendance à un surrisque de récurrence après la dernière procédure d'ablation, avec un OR à 1,50 (IC 95% [0,92 ; 2,46],  $p=0,10$ ) (Figure 8. Panel B).

Compte tenu de l'effet potentiel du type de FA sur le risque de récurrence, une seconde analyse portant sur la récurrence selon le type de FA a été réalisée.

#### **C. Récurrence après la dernière procédure pour les FA paroxystiques**

Parmi les FA paroxystiques, le taux de récurrence était de 27 % (30 sur 110 patients). Parmi ces récurrences, 53 % survenaient après 3 mois, 27 % après 1 an, 20

% après 2 ans.

Nous avons pu observer qu'un HOMA-IR plus élevé était significativement associé à plus de risque de récurrence après la dernière procédure d'ablation dans le sous-groupe des FA paroxystiques avec un OR à 2,47 (IC 95% [1,19 ; 5,12],  $p=0,019$ ) (Figure 8. Panel C).

#### **D. Récidive après la dernière procédure pour les FA persistantes**

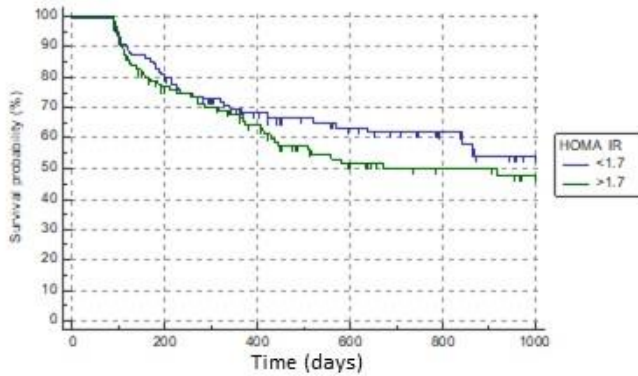
Parmi les FA persistantes, le taux de récurrence était de 33 % (35 sur 106 patients). Parmi ces récurrences, 80 % survenaient après 3 mois et 20 % survenaient après 1 an. Un HOMA-IR élevé n'était pas associé à une surrisque de récurrence après la dernière procédure d'ablation dans le sous-groupe des FA persistantes avec un OR à 1,05 (IC 95% [0,53 ; 2,06],  $p=0,89$ ) (Figure 8. Panel D).

**Figure 8** : Récidive de FA selon la médiane de l'HOMA-IR.

**Panel A** : récidive après une première procédure. **Panel B** : récidive après la dernière procédure. **Panel C** : récidive après la dernière procédure dans le sous-groupe des FA paroxystiques. **Panel D** : récidive après la dernière procédure dans le sous-groupe des FA persistantes.

**A**

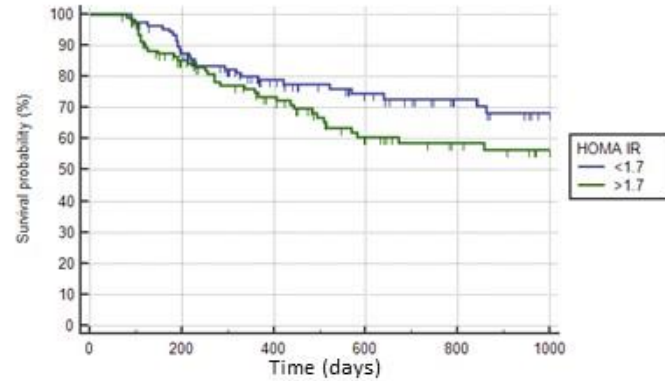
Tout type de FA: 1<sup>ère</sup> procédure



Log rank:  $p=0.31$ , HR: 1.24 (CI 95%: 0.81 to 1.87)

**B**

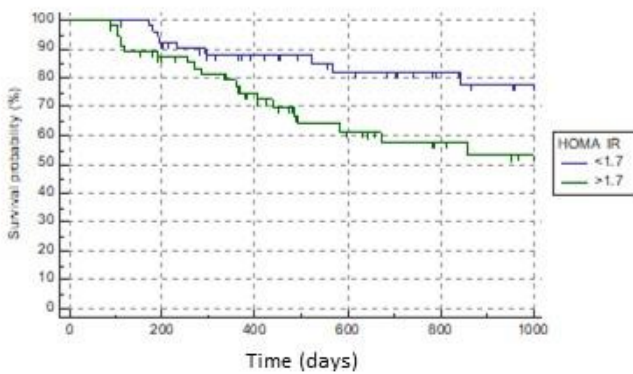
Tout type de FA: ajustement aux procédures redux



Log rank:  $p=0.10$ , HR:1.5 (CI 95%: 0.92 to 2.46)

**C**

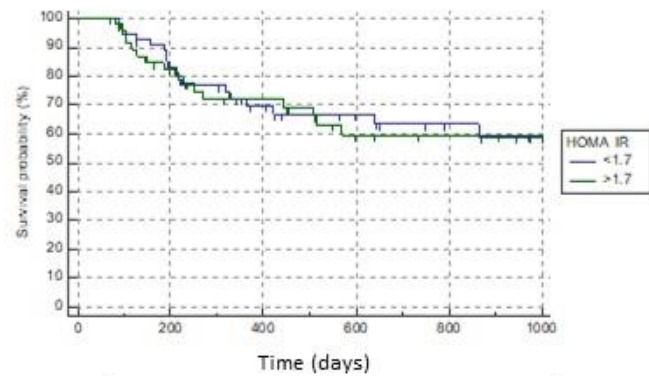
FA paroxystique: ajustement aux procédures redux



Log rank,  $p=0.019$ , HR: 2.47 (CI 95%: 1.19 to 5.12)

**D**

FA persistante: ajustement aux procédures redux



Log rank,  $p=0.89$ , HR:1.05 (CI 95%: 0.53 to 2.06)



## E. Analyse multivariée

### 1. Analyse multivariée dans la cohorte entière

En analyse multivariée sur l'âge, l'IMC, la médiane de l'HOMA-IR, le type de FA (paroxystique ou persistante) et la surface de l'OG, seule la surface de l'oreillette gauche était significativement associée à surrisque de récurrence (p=0,005).

**Tableau 4 : Modèle de Cox de prédiction de récurrence de FA (incluant les procédures réduites)**

Variable	B ± se	OR (CI95%)	p
Age	NA	NA	NA
IMC	NA	NA	NA
HOMA-IR>1.7	NA	NA	NA
Type FA (persistante vs paroxystique)	NA	NA	NA
Surface OG	<b>0.05±0.02</b>		<b>0.005</b>

Un modèle backward a été utilisé pour réaliser cette régression de COX. NA : non applicable car variable non retenue dans le modèle.

### 2. Analyse multivariée dans le sous-groupe des FA paroxystiques

Dans le sous-groupe des FA paroxystiques, en analyse multivariée sur l'âge, l'IMC, l'HOMA-IR, et la surface de l'oreillette gauche, seul l'HOMA-IR est associé à surrisque significatif de récurrence (p=0,024)

**Tableau 5 : Modèle de Cox de prédiction de récurrence de FA paroxystiques (incluant les procédures réduites)**

Variable	$\beta \pm se$	OR (CI95%)	p
Age	NA	NA	NA
IMC	NA	NA	NA
HOMA-IR > 1.7	<b>0.9±0.4</b>		<b>0.024</b>
Surface OG	NA	NA	NA

Un modèle backward a été utilisé pour réaliser cette régression de COX. NA : non applicable car variable non retenue dans le modèle.

### 3. Analyse multivariée dans le sous-groupe de FA persistantes

Dans le sous-groupe des FA persistantes, en analyse multivariée sur l'âge, l'IMC, l'HOMA-IR, et la surface de l'oreillette gauche, seule la surface de l'oreillette gauche est associée à un surrisque significatif de récurrence ( $p=0,034$ ).

**Tableau 6 : Modèle de Cox de prédiction de récurrence de FA persistantes (incluant les procédures réduites)**

Variable	$\beta \pm se$	OR (CI95%)	p
Age	NA	NA	NA
IMC	NA	NA	NA
HOMA-IR > 1.7	NA	NA	NA
Surface OG	<b>0.06 ± 0.03</b>	<b>NA</b>	<b>0.034</b>

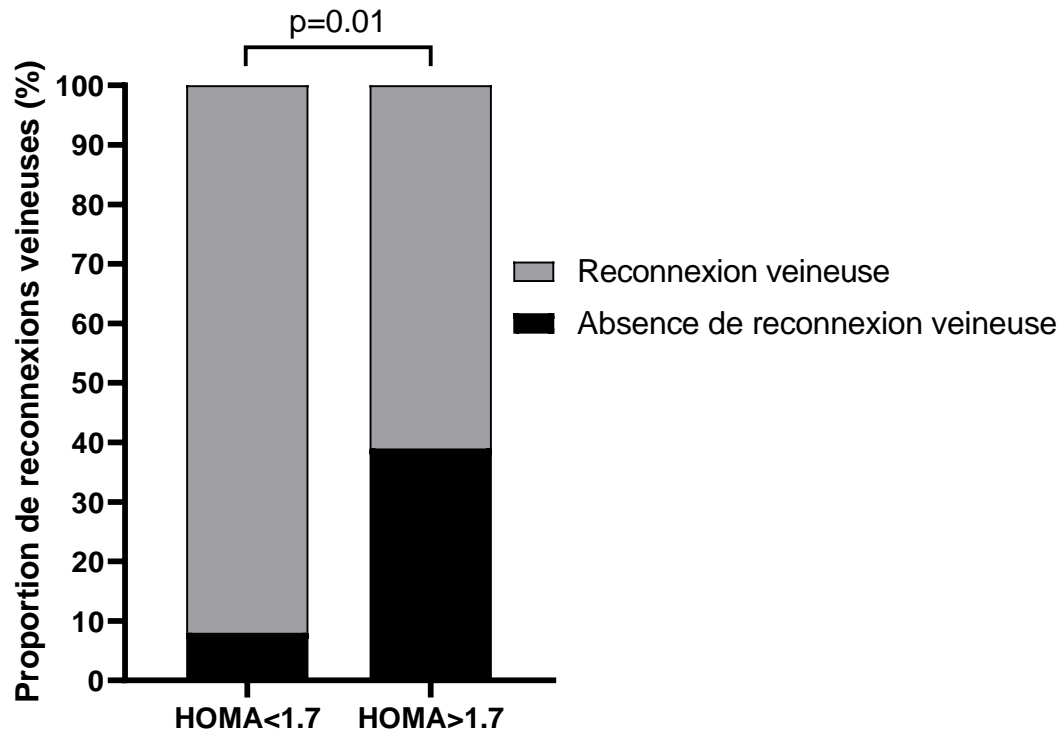
Un modèle backward a été utilisé pour réaliser cette régression de COX. NA : non applicable car variable non retenue dans le modèle.

## IV. Mécanisme de récurrence

Afin d'évaluer les mécanismes potentiels associés à un surrisque de récurrence en cas d'insulinorésistance, les éléments retrouvés lors des procédures réduites ont été évalués.

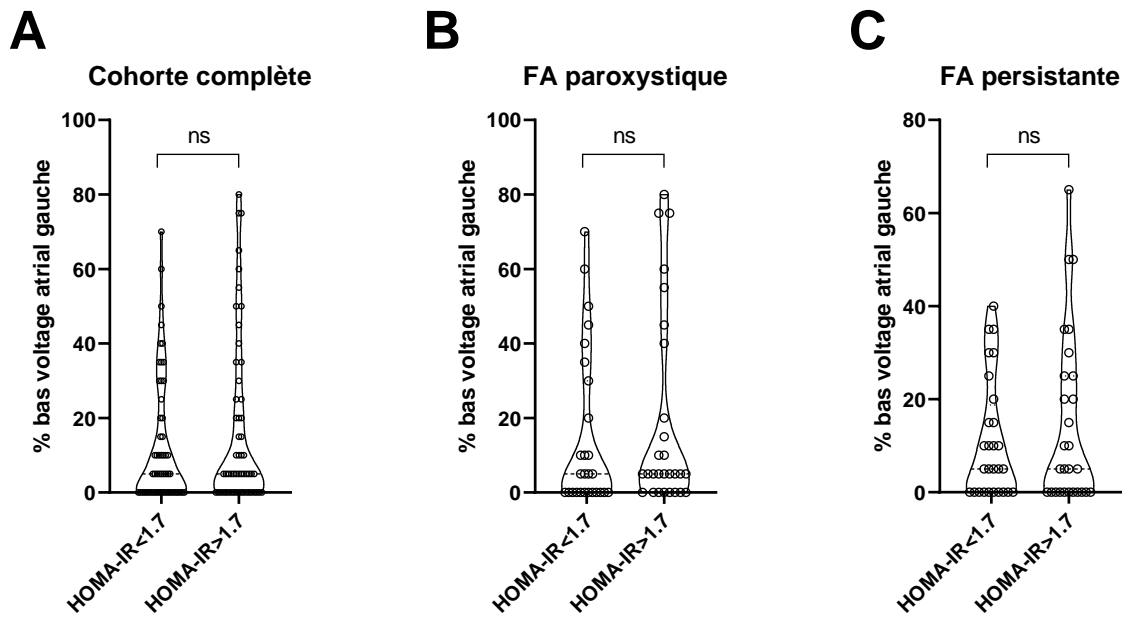
Une procédure réduite a été réalisée chez 48 patients. Une reconnexion des veines pulmonaires était objectivée chez 37 patients (77%). Le taux de reconnexion veineuse était significativement plus faible chez les patients avec un HOMA-IR plus élevé (92% pour les HOMA-IR < 1.7 contre 61 % pour les HOMA-IR > 1.7,  $p=0,01$ ).

**Figure 9** : Reconnexion veineuse des procédures redux selon la médiane de l'HOMA-IR



Toutefois, nous n'avons pas observé de différence de surface de bas voltage selon l'HOMA-IR pour les patients chez qui une carte de voltage était disponible lors de la procédure initiale (Figure 10).

**Figure 10** : Surface de bas voltage endocavitaire lors de la première procédure selon l'HOMA-IR



Surface de bas voltage : nombre de point(s) avec voltage < 0,5 mV en rythme sinusal, 0,2 mV en FA, divisé par le nombre total de points recueillis (20)

Panel A : Surface de bas voltage endocavitaire selon l'HOMA-IR dans la cohorte complète

Panel B : Surface de bas voltage endocavitaire selon l'HOMA-IR dans le sous-groupe des FA paroxystiques

Panel C : Surface de bas voltage endocavitaire selon l'HOMA-IR dans le sous-groupe des FA persistantes

## DISCUSSION

Le lien entre métabolisme et FA a été démontré par de nombreuses études. Toutefois, la prise en charge de la FA chez le patient porteur de troubles métaboliques reste un défi de taille pour le clinicien.

Dans cette étude, nous avons pu démontrer que (i) un HOMA-IR élevé est associé à une tendance à un surrisque de récurrence de FA plus important au long cours, (ii) cet effet est particulièrement important chez les patients porteurs de FA paroxystique mais pas dans le contexte de la FA persistante et ce, indépendamment du profil pondéral et (iii) les mécanismes de récurrence de FA chez les patients présentant un HOMA-IR élevés impliquent moins souvent une reconnexion veineuse.

### I. Population d'étude

Notre population d'étude est comparable aux grandes études d'ablation de FA dans la littérature. Dans l'étude CABANA, comprenant 2204 patients, l'âge moyen est de 68 ans, avec 37 % de femme, 25 % de diabétique, 80 d'hypertension artérielle, et 15 % d'insuffisances cardiaques chroniques. Le taux de FA paroxystique est de 43 % (25). Dans la méta-analyse d'Arberlo et al, comprenant près de 3 600 patients, le taux de maintien en rythme sinusal à 1 an de 73 %, contre 62 % dans notre étude. La proportion de FA paroxystique y était cependant plus importante (66% contre 48 % dans notre étude). Des tirs complémentaires à l'isolation des veines pulmonaires étaient réalisés dans plus de la moitié des cas (53). Dans l'étude de Verma et al, le taux de récurrence à 18 mois après une ablation de FA persistante était de 52 % (37).

L'HOMA-IR était globalement plus élevé que dans la population saine, avec par

exemple une médiane à 1,09 [0,85 ; 1,42] dans une cohorte allemande de plus de 10 000 patients (54). En revanche, il était moins élevé que dans des cohortes de patients métaboliques sévères, avec par exemple un HOMA-IR médian à 4,7 dans une cohorte de 609 patients obèses atteints d'un syndrome métabolique (55).

Notre HOMA-IR médian était comparable à des cohortes de patients atteints de troubles métaboliques modérées, avec par exemple un HOMA-IR médian à 1,6 dans une population de 418 patients en surpoids (IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) sans syndrome métabolique. Ce résultat était également comparable avec une population de 205 patients atteints de syndrome métabolique, qui présentait HOMA-IR médian à 1,8 (55).

## **II. Impact du profil métabolique sur la récurrence de FA**

L'impact du profil métabolique des patients sur la récurrence de FA a été démontré dans de nombreuses études. Dans un premier temps, l'impact du profil métabolique sur la récurrence de FA a été évalué à travers le prisme de l'obésité et du diabète.

A ce titre, Wong et al ont ainsi réalisé en 2015 une méta-analyse portant sur plus de 626 000 patients. De façon intéressante, l'obésité était associée à un surrisque de récurrence de 13 % par tranche de 5 points d'IMC (56).

Réciproquement, une perte de poids est significativement associée à une réduction du risque de récurrence. Dans l'étude LEGACY, une perte de poids de plus de 10 %, est associée à une diminution du risque de récurrence d'un facteur de 2,1 (IC 95% [1,6 ; 3],  $p < 0,001$ ), comparativement à une perte de poids de moins de 3% (57).

De façon comparable, le syndrome métabolique est associé à surrisque de

récidive. Dans l'étude de Chang et al, les patients atteints d'un syndrome métabolique présentaient une dilatation atriale plus importante et un risque de récurrence 2,5 fois supérieur (58). Tang et al retrouvent également un surrisque de récurrence à 1,64 fois dans ce contexte (59).

Le diabète est également associé à un surrisque de récurrence de FA. L'étude de Wang et al retrouve un surrisque de récurrence de 2,4 fois, mais qui n'est plus statistiquement significatif après ajustement sur la taille l'oreillette gauche (60). Ce résultat était confirmé par une étude menée par Guckel et al, retrouvant un surrisque significatif de récurrence chez les patients diabétiques (61).

L'insulinorésistance est le précurseur du syndrome métabolique et du diabète de type II. L'impact de l'insulinorésistance après une procédure d'ablation FA n'a été étudié que dans deux études rétrospectives monocentriques de faible amplitude. L'étude d'Hijoka et al, comprenant 114 patients atteints de FA paroxystique, non diabétique, retrouvait un surrisque de récurrence à 28 % chez les patients ayant un HOMA-IR supérieur à 2,5 (62). Plus récemment, Wang et al étudiaient la relation entre insulinorésistance et la récurrence de FA chez 232 patients non diabétiques. Les patients étaient comparables à notre population avec une moyenne d'âge à 60 ans, 38 % de femme, un taux d'hypertension artérielle et une FEVG similaire, mais un taux de FA paroxystique plus important (72 % contre 48 % dans notre étude). L'insulinorésistance était définie par un HOMA-IR supérieur à 2,69.

Contrairement à notre étude, il existe ici un surrisque significatif de récurrence pour les FA de tous types, en analyse uni et multivariée de 1,26 (63). Cela peut s'expliquer par une proportion majoritaire de FA persistante dans notre étude et

l'utilisation d'un seuil d'HOMA-IR différent.

Différentes hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer le lien entre profil métabolique et récurrence de FA et notamment l'interaction avec le processus de remodelage atrial. Dans une étude expérimentale réalisée chez des brebis, l'obésité est significativement associée à des vitesses de conduction plus basses, une hétérogénéité de conduction accrue, des zones de bas voltage plus importantes, ainsi qu'une quantité de graisse épigastrique plus importante (16). De même, dans une étude réalisée chez la souris, la consommation prolongée d'un régime riche en graisse est associée à une modification du métabolisme énergétique atrial et un remodelage électrique et structurel du myocarde atrial (64).

### **III. Mécanisme de récurrence**

Pour la première fois, notre étude apporte des données complémentaires sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la récurrence de FA après une ablation, en fonction du statut métabolique du patient

La reconnexion des veines pulmonaires est le mécanisme le plus fréquent des récurrences de FA. Il s'agit principalement de récurrence survenant dans l'année suivant la procédure. Pour la FA paroxystique, le taux de reconnexion des veines est dans la littérature compris entre 75 à 95 % (65–67), contre 71 % dans notre étude. Pour la FA persistante, la proportion de reconnexions veineuses est moindre dans la littérature, d'autant plus si la récurrence est très tardive (>1 an) (68). Dans notre étude, il est globalement similaire à 76 %.

Une récurrence de FA, sans reconnexion des veines pulmonaires, est supposée être en lien avec des mécanismes ne mettant pas en jeu une automaticité issue des veines pulmonaires. Par ailleurs, une récurrence sans reconnexion des veines



pulmonaires est associée à un surrisque de récurrence (69). La présence de foyers déclencheurs extraveineux lors d'une procédure reductrice est également associée à un surrisque de récurrence (70).

Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une évolutivité de la cardiomyopathie atriale qui est responsable de la récurrence d'arythmie, impliquant des mécanismes davantage dépendants d'un substrat atrial extra veineux (ex : fibrose atriale) en l'absence de reconnexion veineuse lors des procédures reductrices.

Ce remodelage peut, en partie, être appréhendé par la réalisation de carte de voltage per-procédure en quantifiant le nombre de segments de bas voltés, mais également de façon non invasive avec la recherche de plages de fibrose en IRM cardiaque, ou encore en échographie cardiaque avec l'utilisation du strain (71).

De nombreuses études ont prouvé l'impact du bas voltage atrial gauche sur la récurrence de FA. Dans une étude publiée par Verma et al, réalisée sur 700 patients, une oreillette gauche cicatricielle, définie par 30 points  $< 0,05$  mV, était associée à un surrisque de récurrence multiplié par 3,4 comparativement aux patients avec une oreillette gauche saine (72). Ces résultats étaient indépendants de la taille de l'oreillette gauche et de type de FA (paroxystique ou persistante). Ces résultats sont comparables à l'étude d'Akoum et al, où la fibrose visualisée en IRM est prédictive du risque de récurrence de FA (73).

Les FA persistantes ont un taux de récurrence plus important après une première procédure d'ablation, avec par exemple un taux de récurrence allant jusqu'à 50 % à 1 an (37), alors qu'il n'est que de 11 % dans les FA paroxystiques (74). Les FA persistantes présentent également plus de récurrences sans reconnexion veineuse,

laissant évoquer une cardiomyopathie atriale plus avancée.

Dans notre étude, le profil d'insulinorésistance n'influence pas la récurrence des FA persistantes. Cela pourrait s'expliquer par la présence d'une cardiomyopathie atriale déjà avancée chez l'ensemble des patients souffrant de FA persistantes, avec des facteurs de risque de remodelage atrial indépendants du profil métabolique chez les patients avec un HOMA-IR faible (ex : contraintes pariétales atriales gauches chroniques importants, telles que l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ou une cardiopathie structurelle avancée). Ainsi, dans la FA persistante, l'impact de l'insulinorésistance serait atténué par d'autres conditions cliniques entrant en compétition dans le développement du remodelage atrial.

De même, les études ont montré que la FA elle-même entraînait un remodelage structurelle de l'oreillette gauche (75,76). Les FA persistantes, et surtout persistantes de longue durée, ont donc un remodelage atrial plus important que les FA paroxystiques, indépendamment du profil métabolique.

En revanche, dans la population avec FA paroxystique, le profil d'insulinorésistance impacte fortement la récurrence. Notre pouvons ainsi émettre l'hypothèse que **l'insulinorésistance pourrait concourir à l'apparition précoce d'un remodelage atrial et entraînerait des récurrences indépendantes des veines pulmonaires**. Cette hypothèse est confortée par une proportion de récurrence de FA non liée à une reconnexion veineuse significativement plus élevée chez les patients insulinorésistants dans notre étude.

D'autres études ont permis d'observer des résultats confortant ceux de notre cohorte. A ce titre, Guckel et al, retrouvent un surrisque de récurrence chez les patients diabétiques sur une cohorte de 530 patients (61). Ce surrisque est maintenu en

analyse multivariée uniquement dans les FA paroxystiques, avec un OR à 4,3 (IC95% [1,45 ; 13,1]). Le taux de récurrence pour des patients diabétiques avec FA paroxystique est identique aux taux de récurrence pour des FA persistantes.

L'équipe de Chang s'est intéressée à la récurrence de FA selon la présence d'un syndrome métabolique avec une étude comprenant 282 patients dont 77 % atteints de FA paroxystique. Il observe un taux de récurrence significativement plus important avec un taux de reconnexion veineuse significativement plus faible (58). Contrairement à notre étude, il persiste un surrisque de récurrence dans le sous-groupe des FA persistantes. Cependant, à la différence de notre étude, la majorité des FA persistantes bénéficiaient de tirs supplémentaires avec ablation des CAFEs. La présence d'un syndrome métabolique pourrait donc contribuer à l'apparition *d'un nouveau substrat* atrial responsable de récurrence.

Enfin, l'étude de Wang et al, évaluant l'impact de l'insulinorésistance retrouvait, comme dans notre étude, un surrisque de récurrence uniquement dans les FA paroxystiques en analyse multivariée (63).

#### **IV. Perspective**

D'une part, le rôle majeur de l'insulinorésistance sur la récurrence de FA paroxystique doit encourager la prise en charge globale du patient, avec modification du style de vie avec la pratique d'activité physique régulière et une perte de poids notamment.

D'autre part, l'intérêt de la réalisation de tirs complémentaires systématiques chez le patient insulinorésistant, reste à démontrer.

## V. Limites

Notre étude comporte plusieurs limites à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, de faible amplitude. Le suivi des patients était également inhomogène quant à la réalisation d'Holter-ECG systématique et du suivi cardiologique. Cependant, la durée relativement importante du suivi concoure à atténuer le taux de sous-détection de récurrence. Il est à noter que, bien que peu fréquente, certains patients ont pu bénéficier de lésions extra-veineuses au cours d'une première procédure et influencer les taux de récurrence au long cours chez les patients présentant un HOMA-IR < 1.7. Ainsi, une étude complémentaire, incluant un plus grand nombre de patient et se focalisant sur l'isolation des veines pulmonaires pourrait être intéressante à l'avenir. La caractérisation de la variation pondérale a été réalisée au moment du suivi et non pas à un intervalle régulier. Ainsi, il est possible que la variation pondérale constatée n'ait pas précédé d'éventuelles récurrences ou que la variation pondérale constatée soit secondaire à une éventuelle récurrence. Enfin, la proportion de procédure redux est faible comparativement aux nombres de récurrence et les résultats associés aux données de ces procédures devraient être confirmée dans un plus grand échantillon.

## **CONCLUSION**

Une insulino-résistance accrue est associée à un surrisque de récurrence après une ablation de FA, dans le contexte de la FA paroxystique. Chez ces patients, l'intérêt d'une prise en charge globale et nutritionnelle intensive pourrait avoir un intérêt.

De plus, cette donnée pourrait inciter à évaluer l'intérêt de la réalisation de tirs complémentaires chez les patients insulino-résistants, mais les bénéfices et le profil de sécurité de cette attitude restent à définir.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 1 sept 2013;34(35):2746-51.
3. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, et al. Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. oct 2019;35(10):1332-43.
4. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 3 sept 1998;339(10):659-66.
5. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 15 sept 2003;551(3):801-13.
6. Shen MJ, Zipes DP. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 14 mars 2014;114(6):1004-21.
7. Coumel P. Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Disorder of Autonomic Tone? *Eur Heart J*. 2 avr 1994;15(suppl A):9-16.
8. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. oct 2016;18(10):1455-90.
9. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2003;41(2):218-23.
10. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. mars 2012;9(3):321-7.
11. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation*. avr 1972;45(4):878-90.
12. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 juill 2011;108(1):56-62.
13. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 24 nov 2004;292(20):2471-7.
14. Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Chandra P, Rosen TS, Boyden PA, Danilo P, et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1 mai 2005;66(2):353-63.
15. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2016;17(4):355-83.
16. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 7 juill 2015;66(1):1-11.

17. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 7 avr 2009;119(13):1758-67.
18. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juill 2005;18(7):729-36.
19. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. déc 1993;22(7):1972-82.
20. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart Br Card Soc*. mars 2017;103(5):368-76.
21. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. févr 2015;8(1):18-24.
22. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, Lin T, Wissner E, Tilz R, et al. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. févr 2018;29(2):257-63.
23. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, et al. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. août 2012;14(8):1094-103.
24. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Müller-Nurasyid M, Käb S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J*. 1 déc 2018;39(45):4020-9.
25. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 avr 2019;321(13):1261-74.
26. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJG, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and Approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 7 avr 2007;9(6):335-79.
27. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 23 mars 2007;28(7):836-41.
28. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. juin 2015;1(3):139-52.
29. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, et al. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1 janv 2009;103(1):67-72.

30. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 3 avr 2012;59(14):1295-301.
31. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, et al. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* août 2010;12(8):1084-9.
32. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 1 sept 2013;167(5):1984-9.
33. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation.* 9 nov 2004;110(19):3036-42.
34. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2 juin 2004;43(11):2044-53.
35. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, et al. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* sept 2016;27(9):1055-63.
36. Liu CM, Lo LW, Lin YJ, Lin CY, Chang SL, Chung FP, et al. Long-term efficacy and safety of adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall during catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* août 2019;30(8):1215-28.
37. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 7 mai 2015;372(19):1812-22.
38. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* déc 2017;16(1):120.
39. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation: The Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation.* 11 mars 2008;117(10):1255-60.
40. Lee Y, Cha SJ, Park JH, Shin JH, Lim YH, Park HC, et al. Association between insulin resistance and risk of atrial fibrillation in non-diabetics. *Eur J Prev Cardiol.* 1 déc 2020;27(18):1934-41.
41. Garg PK, Biggs ML, Kaplan R, Kizer JR, Heckbert SR, Mukamal KJ. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of incident atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* juill 2018;28(7):716-21.
42. Fontes JD, Lyass A, Massaro JM, Rienstra M, Dallmeier D, Schnabel RB, et al. Insulin Resistance and Atrial Fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* janv 2012;109(1):87-90.
43. Shigematsu Y, Hamada M, Nagai T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, et al. Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Association with insulin resistance. *J Cardiol.* juill 2011;58(1):18-25.
44. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2001;109 Suppl 2:S135-148.
45. Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* nov 2004;16(11):1079-85.
46. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model



- assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. juill 1985;28(7):412-9.
47. Timóteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC. Optimal Cut-Off Value for Homeostasis Model Assessment (HOMA) Index of Insulin-Resistance in a Population of Patients Admitted Electively in a Portuguese Cardiology Ward. *Acta Médica Port*. 25 août 2014;27(4):473.
  48. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. déc 2015;9(6):380-5.
  49. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vidas M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. mai 2006;114(5):249-56.
  50. Hu H, Wang J, Li X, Shen L, Shi D, Meng J. The Effect of Metformin on Aminotransferase Levels, Metabolic Parameters and Body Mass Index in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Metaanalysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(29):3235-43.
  51. Rao M, Gao C, Xu L, Jiang L, Zhu J, Chen G, et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:5101423.
  52. Wu S, Gao L, Cipriani A, Huang Y, Yang Z, Yang J, et al. The effects of incretin-based therapies on  $\beta$ -cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis combining 360 trials. *Diabetes Obes Metab*. avr 2019;21(4):975-83.
  53. Arbelo E, Brugada J, Lundqvist CB, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 18 janv 2017;ehw564.
  54. Matli B, Schulz A, Koeck T, Falter T, Lotz J, Rossmann H, et al. Distribution of HOMA-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 26 oct 2021;59(11):1844-51.
  55. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Niskanen L, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 1 oct 2011;11:754.
  56. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. juin 2015;1(3):139-52.
  57. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 26 mai 2015;65(20):2159-69.
  58. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, et al. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1 janv 2009;103(1):67-72.
  59. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, et al. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. mars 2009;73(3):438-43.
  60. Wang A, Truong T, Black-Maier E, Green C, Campbell KB, Barnett AS, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Heart Rhythm O2*. août 2020;1(3):180-8.
  61. Guckel D, Isgandarova K, Bergau L, Piran M, El Hamriti M, Imnadze G, et al. The Effect of Diabetes Mellitus on the Recurrence of Atrial Fibrillation after Ablation. *J Clin Med*. 22 oct 2021;10(21):4863.
  62. Hijioka N, Kamioka M, Matsumoto Y, Nodera M, Yamada S, Kaneshiro T, et al. Clinical impact of insulin

- resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* avr 2019;30(4):479-86.
63. Wang Z, Wang YJ, Liu ZY, Li Q, Kong YW, Chen YW, et al. Effect of Insulin Resistance on Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 26 févr 2022;
  64. Suffee N, Baptista E, Piquereau J, Ponnaiah M, Doisne N, Ichou F, et al. Impacts of a high fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice. *Cardiovasc Res.* 31 déc 2021;cvab367.
  65. Fichtner S, Hessling G, Deisenhofer I. Necessity of Repeat Ablations to Eliminate Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2 févr 2012;4(5):469.
  66. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juill 2008;19(7):661-7.
  67. Fichtner S, Czudnochowsky U, Hessling G, Reents T, Estner H, Wu J, et al. Very late relapse of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: incidence and results of repeat ablation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* oct 2010;33(10):1258-63.
  68. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, et al. Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* avr 2011;97(8):668-73.
  69. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2 juin 2016;euw128.
  70. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Takahashi Y, Nakashima E, et al. Impact of Non-Pulmonary Vein Foci on the Outcome of the Second Session of Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juill 2015;26(7):739-46.
  71. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 1 oct 2016;220:208-13.
  72. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: An independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol.* 18 janv 2005;45(2):285-92.
  73. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* mai 2015;26(5):473-80.
  74. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 1 juin 2005;293(21):2634-40.
  75. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1 oct 1995;92(7):1954-68.
  76. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 8 avr 2014;129(14):1472-82.

**AUTEUR : Nom : DESTRAIT**

**Prénom : Nicolas**

**Date de soutenance : 10 juin 2022**

**Titre de la thèse : Impact du profil d'insulinorésistance sur les résultats de l'ablation par radiofréquence de fibrillation atriale.**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Cardiologie**

**DES + FST/option : DES de Cardiologie et maladies cardiovasculaire**

**Mots-clés : fibrillation atriale, ablation, insulinorésistance, HOMA-IR**

**Résumé :**

**Contexte :** Les facteurs de risque de récurrence de FA après une ablation sont nombreux. Le rôle du profil métabolique, notamment l'obésité et le diabète, est clairement démontré. Cependant, l'impact de l'insulinorésistance n'est pas clairement établi.

**Objectif :** Corréler un taux de récurrence de FA plus important avec le degré d'insulinorésistance, évalué par l'HOMA-IR, ainsi qu'une surface de segments bas voltés plus importante.

**Méthode :** Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée au CHRU de Lille incluant 225 patients non diabétiques admis pour une première ablation de FA par radiofréquence entre mai 2018 et décembre 2021. Durant un suivi médian de 2 ans, la récurrence de FA, la réalisation d'une procédure redux, la reconnexion veineuse, ainsi que l'évolution pondérale étaient recueillies.

**Résultats :** 42 % des patients ont présentés une récurrence d'arythmie. Une procédure redux a été réalisée chez 52 % d'entre eux. L'HOMA-IR était associé à une tendance à un surrisque après ajustement aux procédures redux (OR : 1,50 (IC 95% [0,92 ; 2,46], p=0,10)). Dans le sous-groupe des FA paroxystiques, il existait un surrisque significatif de récurrence selon la médiane de l'HOMA-IR (OR : 2,47 (IC 95% [1,19 ; 5,12], p=0,019)). Ce résultat était maintenu en analyse multivariée sur l'âge, l'IMC et la surface de l'OG (p=0,024). Il n'y avait pas de surrisque de récurrence dans le sous-groupe des FA persistantes (OR : 1,05 (IC 95% [0,53 ; 2,06], p=0,89)). Le taux de reconnexion veineuse était significativement plus faible chez les patients avec un HOMA-IR élevé (p=0,01).

**Conclusion :** Une insulinorésistance accrue est associée à un surrisque de récurrence après une ablation de FA, dans le contexte de la FA paroxystique.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Didier KLUG**

**Assesseurs : Monsieur le Docteur François BRIGADEAU  
Monsieur le Docteur Julien BOURRY**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sandro NINNI**