

L'électroporation : l'ablation de demain des troubles du rythme cardiaque ?



S. Combes

Pulsed field ablation: The future of ablation for cardiac arrhythmias?

S. Combes

Département de rythmologie, clinique Pasteur, 45, avenue de Lombez, BP 27617, 31076 Toulouse cedex, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 10 octobre 2024

Depuis maintenant quelques années, l'ablation par électroporation est entrée dans nos laboratoires d'électrophysiologie. Elle suscite un intérêt croissant, dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. C'est dans les années 1980 qu'elle est initialement apparue pour la réalisation d'ablation de la jonction nodo-hissienne. Elle semble arrivée à maturité notamment grâce à son excellent profil sécurité/efficacité. Nous allons évoquer dans cette revue cette méthode novatrice d'ablation en examinant ses principes, ses applications actuelles et futures, ainsi que ses avantages et limites.

Des études rétrospectives basées sur de larges cohortes sont maintenant disponibles.

LES BASES BIOPHYSIQUES

L'électroporation est un processus bioélectrique induit par l'application de champs électriques intenses sur une membrane cellulaire. Il en résulte une perturbation temporaire de la structure lipidique de la membrane, permettant ainsi le passage de molécules hydrophiles dans la cellule. Le mécanisme lésionnel de l'électroporation peut être décrit en plusieurs étapes, résumé dans la *Fig. 1*. On décrira la formation d'une phase lipidique inversée, la formation de pores dans la membrane, l'équilibre des pores et enfin la réparation ou la destruction de la membrane cellulaire. Il est important de noter que cet effet cellulaire peut être plus ou moins réversible aboutissant à la

mort cellulaire en fonction d'un certain nombre de paramètres tel que l'intensité du champ électrique produit ou la sensibilité du tissu cible. Le tissu myocardique semble avoir une sensibilité particulièrement élevée à l'électroporation au contraire d'autres tissus comme l'endothélium vasculaire ou le système nerveux. Ainsi, l'intérêt de l'ablation par électroporation réside dans sa capacité à cibler sélectivement les tissus cardiaques responsables des arythmies tout en préservant les tissus sains environnants réduisant le risque de complications et de dommages collatéraux. À l'inverse de la radiofréquence, l'électroporation est une énergie qui ne produit que peu de chaleur locale (énergie non calorifique), incriminée dans la formation de nécrose de coagulation, hypothèse histologique de la sténose de veines pulmonaires ou du syndrome de « l'oreillette rigide ». La délivrance de ce champ électrique à haute tension reste un challenge technique. Son intensité et son effet dépendent de très nombreux paramètres tels que la durée d'application (nanoseconde, microseconde, milliseconde), le niveau de tension (de 1 à 10 kVolt ou plus), la forme et la pente de l'onde, son caractère mono ou biphasique, le nombre d'impulsions (de 1 à 100), le nombre de phases et leur délai, etc. Chacune de ces variables va pouvoir être modifiée pour obtenir l'effet tissulaire optimal souhaité. La combinaison entre ces multiples paramètres et les caractéristiques tissulaires auxquelles doivent s'ajouter le design des électrodes délivrant le champ électrique (circulaire, linéaire...), reste complexe à déterminer mais fondamentale à la sécurité d'utilisation de cette énergie.

Adresse e-mail :
scombes@clinique-pasteur.com

<https://doi.org/10.1016/j.amcp.2024.09.004>

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

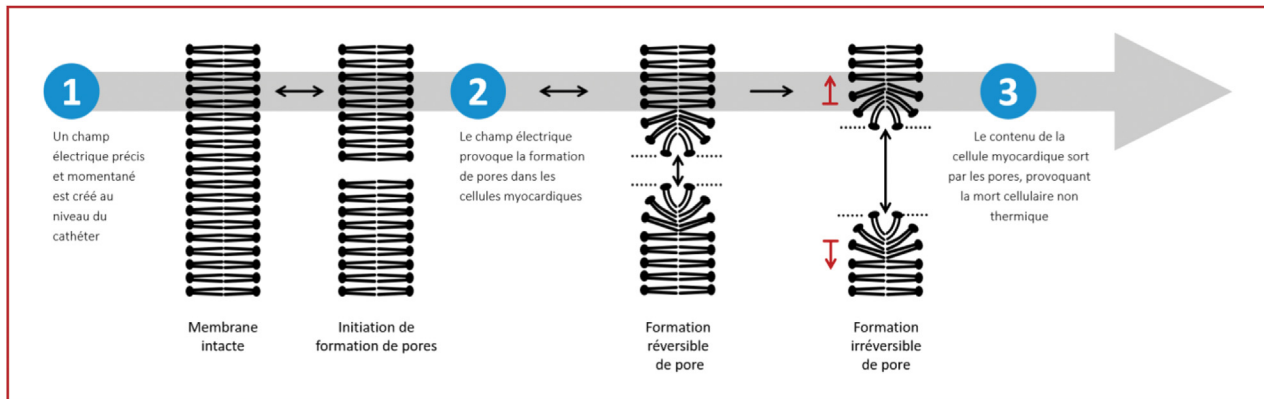


Figure 1. Mécanismes d'actions cellulaires de l'ablation par électroporation : effet irréversible ou réversible en fonction des caractéristiques du champ électrique produit.

L'ÉLECTROPORATION : UNE VIELLE HISTOIRE

C'est dans les années 1980, que l'électroporation a été utilisée pour la première fois dans l'ablation des troubles du rythme cardiaque. Gallagher et al. ont proposé son utilisation dans l'ablation de la jonction nodo-hissienne. Un courant électrique continu d'une énergie comprise entre 200 et 300 joules sur une durée de 5 à 15 ms était délivré à partir d'un appareil de défibrillation au moyen d'un cathéter équipé d'électrodes de 2 mm. De nombreuses ablations ont ainsi été réalisées au moyen de ce que l'on appelait à l'époque la fulguration. Bien qu'efficace, cette énergie était difficile à contrôler et exposait à des récurrences. De plus, des effets proarythmogènes et des perforations cardiaques lui feront rapidement préférer la radiofréquence. Ce n'est que trente ans plus tard, que les premières études animales sur l'électroporation du myocarde seront réalisées. Ces travaux précliniques ont permis de déterminer les caractéristiques optimales du champ électrique à appliquer pour éviter tout dommage collatéral bien connu lors de l'isolation électrique durable des veines pulmonaires.

Cependant, il est important de comprendre que le type d'onde utilisé dans les travaux les plus récents n'est en rien comparable avec la fulguration que Gallagher utilisait dans les années 1980. Les énergies émises par les défibrillateurs externes auxquels étaient connectés les cathéters délivraient une onde monophasique monopolaire de « longue » durée (environ 10 ms). La tendance actuelle est à des générateurs dédiés qui permettent d'envoyer des trains d'ondes de l'ordre de quelques microsecondes. Certaines compagnies travaillent sur les nanosecondes. L'utilisation d'ondes bipolaires et surtout biphasiques de courte durée permet de réduire les contractions musculaires périphériques. Les générateurs les plus récents utilisent des technologies qui n'étaient pas disponibles il y a quelques années. Ces ondes biphasiques ont donc des avantages certains, mais elles nécessitent presque deux fois plus de tension que les monophasiques. Nombreux sont les cathéters d'ablation en développement ou ayant obtenu le marquage CE. Les plus avancées en pratique clinique sont résumées dans le Fig. 2. Il s'agit de cathéters multi-électrodes dédiés pour l'ablation de fibrillation atriale, mais des cathéters d'ablation focale initialement dévolus à la radiofréquence sont en cours de développement.

LES PREUVES CLINIQUES

La littérature sur le sujet est très riche ; c'est la raison pour laquelle la revue exhaustive ne peut être réalisée dans cet article et se limitera aux dispositifs ayant eu le marquage CE (études résumées dans le Tableau 1).

La société Farapulse® (Boston Scientific®) a été pionnière en 2012 dans l'utilisation de l'électroporation à visée ablatrice avec le développement d'un cathéter Farawave® dédié à l'ablation de la fibrillation atriale qui a obtenu un marquage CE en 2021. Les premiers essais cliniques chez l'homme IMPULSE et PEFCAT ont été publiés en 2019. Ils ont inclus un total de 81 patients toujours en fibrillation atriale paroxystique. L'isolation antrale des veines pulmonaires a pu être atteinte initialement chez 100 % des patients pour un temps d'ablation total moyen inférieur ou égal à 3 min et 6,4 applications par veine pulmonaire (VP). Une nouvelle exploration électrophysiologique de l'oreillette gauche à 3 mois sera effectuée chez 52 patients confirmant un taux persistant de déconnexion VP entre 18 % et 100 % en fonction des caractéristiques utilisées du champ électrique.

Il faut noter qu'il est aussi mis en lumière dans ce travail l'absence de retentissement de l'ablation sur les structures adjacentes, notamment œsophagienne (lors de la réalisation sur 29 patients d'une endoscopie) ou embolique (13 patients bénéficieront d'une IRM cérébrale). Enfin, un suivi à un an retrouve une efficacité comparable en termes de récurrence de fibrillation atriale aux autres grandes études sur le sujet avec la radiofréquence ou la cryoablation (taux moyen de 88 ± 6 % des patients sans arythmie atriale) [1].

L'étude insPLRE parue en 2023 [2], quant à elle, confirme l'innocuité et l'efficacité d'un cathéter circulaire (Varipulse®, Biosense Webster®) sur une population de 226 patients traités pour une fibrillation atriale paroxystique symptomatique, avec un taux de succès à 1 an de 78,9 %. Ce cathéter a la particularité de pouvoir réaliser de manière concomitante une cartographie électro-anatomique.

Aussi de forme circulaire, le cathéter PulseSelect® (Medtronic), a pu être mis en avant dans l'étude Pulse AF en 2023 [3]. Une série multicentrique non randomisée de 150 patients a été évaluée en technique « one shot » sans système de cartographie électro-anatomique. Le taux de succès à 1 an était de







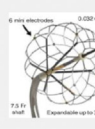
Cathéter	Compagnie	Marquage CE	Design	cartographie	Configuration des électrodes	Type ondes	Amplitude de l'onde (volt)
	Farapulse® (Boston Scientific)	2021	Basket/fleur (20 électrodes)	En attente	bipolaire	biphasique	1800-2000 V
	Affera® (Medtronic)	2023	Sphère de 9 mm (9 micro électrodes/thermocouples)	oui	monopolaire	biphasique	2000 V
	PulseSelect PFA® (Medtronic)	2022	Circulaire (9 électrodes)	non	bipolaire	biphasique	500-1500 V
	Varipulse® (Biosense Webster)	2024	Circulaire variable (10 électrodes)	oui	bipolaire	biphasique	1800 V
	Volt PFA® (Abbott)	ND	Basket (8 électrodes)	oui	bipolaire	Biphasique	1800 V
	Globe® (Kardium)	ND	Basket 30 mm 122 électrodes/thermocouples)	oui	bipolaire	Biphasique	1700 V
	Sphere 360® (Medtronic)	ND	34mm	non	monopolaire	biphasique	2000V

Figure 2. Principaux cathéters d'ablation par électroporation pour l'ablation de fibrillation atriale.

Tableau I. Résumés des principales études sur l'ablation de fibrillation atriale par électroporation.

Article (année)	Méthode	Cathéter	Système de cartographie	Résultats (Taux de succès à 1 an)	Complications
Reddy et al., 2019 (IMPULSE,PEFCAT)	Étude prospective non randomisée n = 81 patients	Farawave® (Boston Scientific)	Non	87,4 %	1 tamponnade
Reddy et al., 2021 [1]	Etude prospective non randomisée n = 121	Farawave® (Boston Scientific)	Non	85 % (100 % déconnexion PV, durabilité 100 %)	1 tamponnade 1 épanchement péricardique 1 AIT 1 complication vasculaire
Duytschaever et al., 2023 [2]	Étude prospective non randomisée n = 226	Varipulse® (Biosense Webster)	Oui	78,9 %	aucune complication

Tableau I. Résumés des principales études sur l'ablation de fibrillation atriale par électroporation (suite).

Article (année)	Méthode	Cathéter	Système de cartographie	Résultats (Taux de succès à 1 an)	Complications
Reddy et al., 2023 [4]	Étude prospective non randomisée <i>n</i> = 178	Sphere-9® (Medtronic)	Oui	FA paroxystique 78,3 % FA persistante 77,9 % Durabilité des lésions 3 mois Déconnexion des VP : 97 % Lignes : 91 %	1 tamponnade 1 complication vasculaire
Verma et al., 2023 [3]	Étude prospective non randomisée <i>n</i> = 150	Pulse Select® (Medtronic)	Non	66,2 %	1 tamponnade 1 AVC
Reddy et al., 2023 [8]	Étude prospective randomisée (non-infériorité) <i>n</i> = 687	Farawave® (Boston Scientific)	Oui (92,5 %)	PFA : 78,5 avec AA RF/cryo : 76,3 % avec AA	1AIT 2 tamponnades 1 complication vasculaire 1 décès (tamponnade)
Turagam et al., 2023 [5]	Étude rétrospective <i>n</i> = 1568	Farawave® (Boston Scientific)	ND	FA paroxystique : 81,6 % FA persistants : 71,5 %	– 1,9 % de complications graves, tamponnade 1,1 %, AVC à 0,4 %, vasculaire 0,97 %, spasme coronaire (0,1 %), décès (0,06 %), paralysie phrénique persistante (0,06 %) – 4 % de complications mineures
Schmidt et al., 2023 [6]	Étude rétrospective <i>n</i> = 1233	Farawave® (Boston Scientific)	Oui (41,5 %)	FA paroxystique : 80 % FA persistants : 66 %	1,7 % de complications graves Tamponnade 1,1 % AVC à 0,6 % Vasculaire 0,1 %
Della Rocca et al., 2023 [7]	Étude rétrospective Score de propension <i>n</i> : 1572	Farawave® (Boston Scientific)	ND	Electroporation : 79,3 % RF : 72,4 % Cryo : 74,7 % <i>p</i> = 0,24	– 1,1 % de complications graves (<i>p</i> = 0,92) (1 AVC, 1 complication vasculaire) – 2,3 % de complications mineures (<i>p</i> = 0,034 %)
Anter et al., 2024 [9]	Étude prospective randomisée (non-infériorité) <i>n</i> = 420	Sphere-9® (Medtronic)	Oui	Suivi à 1 an FA persistante	– 2 paralysies phréniques transitoires – 1,4 % de complications vasculaires – Pas d'AVC clinique

66,2 % chez les patients en fibrillation atriale paroxystique avec un taux d'évènement indésirable de 0,7 % comparable aux autres études.

Enfin, dans un autre travail multicentrique paru en 2023 [4], un cathéter de forme cette fois-ci globulaire en maille de nitinol de 9 mm (Sphere 9®, Medtronic) ayant la particularité de délivrer une énergie de radiofréquence ou de pouvoir faire une ablation par électroporation a été testé dans l'ablation de fibrillation atriale paroxystique ou persistante. Cent soixante-dix-huit patients ont été inclus de manière prospective chez qui il a été effectué point par point par RF et/ou électroporation une isolation des veines pulmonaires plus ou moins associée à la réalisation de l'isthme cavotricuspidé, de l'isthme mitral ou de

la ligne du toit. Il n'a pas été mis en évidence de sur risque. À noter que 122 patients ont bénéficié dans ce travail d'une nouvelle étude électrophysiologique à 3 mois avec carte électro-anatomique. Il a été mis en lumière une excellente durabilité des lésions avec 91 % des lignes et 97 % des veines pulmonaires dans le protocole optimisé d'ablation.

Des études rétrospectives de large cohorte sont maintenant à notre disposition. Elles confirment l'efficacité et la sûreté de cette ablation « dans le monde réel ». MANIFEST PF [5] publiée en 2023 a inclus 1568 patients sur 24 centres européens avec un suivi de 1 an. Il a été observé 99,2 % de déconnexion veineuse peropératoire, une durée de procédure moyenne de 65 min et une absence de récurrence d'arythmie

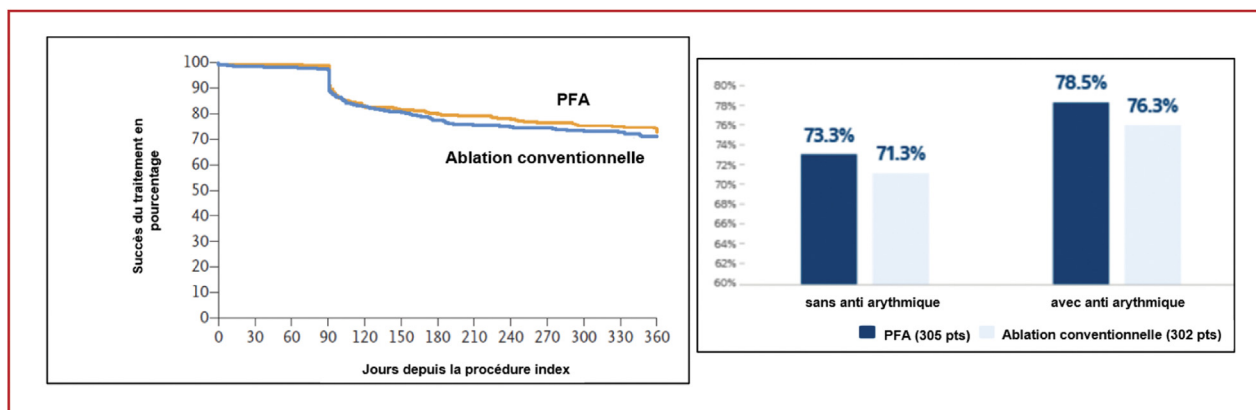


Figure 3. Résultats de l'étude ADVENT (NEJM 2023).

dans 78,1 % (IC 95 % 76–80 %) à 1 an. Aucune complication œsophagienne ou phrénique n'a été relevée. Les autres complications connues tels que les accidents vasculaires cérébraux (0,4 %), la tamponnade (0,97 %) ou les problèmes vasculaires de voie d'abord (3,3 %) étaient comparables aux autres études sur le sujet. Les résultats d'EU-PORIA [6], l'autre registre européen de 1233 patients publié aussi en 2023 confirme ces résultats.

Quelques travaux se sont attachés de manière non randomisée à comparer l'ablation avec les énergies dites calorifiques et l'ablation par électroporation. Citons le travail de Della Rocca et al. en 2023 [7], qui compare sur une population totale de 1572 patients, une ablation par radiofréquence, cryoablation et électroporation. On remarquera que le temps de procédure (respectivement 52 min, 65 min, 85 min) et le temps de fluoroscopie (respectivement 15 min, 18 min, 13 min) étaient statistiquement inférieurs dans le groupe électroporation ($p < 0,001$), sans différence de signification sur le taux de succès à 1 an (79,3 % vs 74,7 % vs 72,4 %, $p = 0,24$).

C'est en 2023 que la première étude randomisée multicentrique nord-américaine de non-infériorité ADVENT [8], est publiée dans la *New England Journal of Medicine*. Elle a comparé en 1:1 l'ablation par électroporation (Farapulse®) et l'ablation thermique (cryoablation et radiofréquence) dans l'isolation des veines pulmonaires pour la prise en charge ablatrice de la fibrillation atriale paroxystique. Six cent quatre-vingt-sept patients ont été inclus dont 80 en phase pré-test. Ce travail a conclu à une non-infériorité statistique de l'électroporation (Fig. 3). De plus, on notait une diminution du temps de procédure de 14 %, du temps d'ablation de 42 % par rapport aux énergies thermiques alors que le temps de fluoroscopie était augmenté de 29 %. La sécurité de cette technique d'ablation et son efficacité ont été confirmées. Enfin, très récemment, l'étude SPHERE PER-AF [9] réalisée avec le système AFFERA® valide ces mêmes éléments dans l'ablation de la fibrillation atriale persistante comparé à l'ablation par radiofréquence (respectivement 73,8 vs 65,8 % de succès à 1 an, $p < 0,0001$ pour la non-infériorité).

DES EFFETS SECONDAIRES NON CONNUS À CE JOUR AVEC LES ÉNERGIES DE RÉFÉRENCE

L'incidence des complications générales de l'ablation par électroporation est comparable avec les études sur la

radiofréquence ou la cryoablation (1,8 % [IC 95 % 0,2–4,8]). Il s'agit principalement de complications vasculaires (0,87 %), de décollement péricardique ou de tamponnade (0,44 %) et d'accident vasculaire cérébral (0,17 %). Il n'a pas été signalé de lésion œsophagienne ou de sténose des veines pulmonaires, complications rares mais gravissimes. Cependant, quelques cas de paralysie phrénique dont la grande majorité réversible ont été relevés dans l'étude ADVENT notamment. Parallèlement à ces complications classiques, deux autres sont à signaler : le spasme coronarien et l'hémolyse avec insuffisance rénale. La première a été mise en lumière par l'équipe de V. Reddy en 2023 lors de l'ablation de l'isthme cavotricuspidé mais aussi de l'isthme mitral. Une injection intraveineuse préventive de dérivé nitré [10] permettrait de prévenir cet événement potentiellement grave. Toujours en 2023, le groupe du CHU de Grenoble nous alertera pour la première fois sur la survenue d'une hémolyse compliquée d'une insuffisance rénale. Le seuil de 70 applications durant une procédure avec le système FARAPULSE® pourrait avoir une bonne sensibilité et spécificité. Une étude multicentrique prospective en cours de publication mettra en évidence une hémolyse chez plus de 94 % des patients ayant bénéficié d'une l'ablation par électroporation alors qu'elle est inexistante sous radiofréquence avec un risque significativement élevé au-dessus de 54 applications sans pour autant avoir eu de conséquence grave notée dans le suivi. Quel est le véritable retentissement sur les patients ? Ces effets néfastes sont-ils présents avec tous les cathéters d'électroporation ? Ces questions sans réponse devront être élucidées dans le futur.

PEUT-ON COMPARER LES RÉSULTATS ?

Comme nous l'avons abordé dans le premier chapitre, l'effet de l'ablation par électroporation dépend de nombreux éléments notamment des caractéristiques propres du champ électrique mais aussi du design du cathéter. De ce fait, les résultats d'une étude avec un cathéter ne peuvent pas être strictement transposés à un autre cathéter. Cela est probablement moins vrai avec les études sur la radiofréquence ou la cryoablation. Il sera nécessaire dans l'avenir de réaliser des travaux comparant les différents dispositifs d'ablation par électroporation pour pouvoir évaluer au mieux leur efficacité et leur sécurité.

OÙ VA S'ARRÊTER L'ABLATION PAR ÉLECTROPORATION DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE ?

Il semble inéluctable que cette technique se développe dans les prochaines années dans la prise en charge d'autres troubles du rythme. Dans la prise en charge de la fibrillation atriale persistante par exemple, il a pu être réalisé une isolation du mur postérieur, une ablation de l'isthme cavotricuspidien ou de l'isthme mitral. Les premières données à notre disposition montrent d'excellents résultats immédiats per procédures avec cependant un taux de reconnexion pour l'isthme gauche élevé à 6 mois. Dans les tachycardies supraventriculaires tels que les tachycardies par réentrée intranodale ou par voie accessoire, le développement par les industriels de cathéters focaux à champ électrique pulsé va permettre dans un futur proche des ablations localisées. En ce qui concerne les troubles du rythme ventriculaire, sur cœur sain ou sur cardiopathie ischémique, les bases physiologiques et histologiques chez l'animal sont prometteuses. Quelques cas rapportés dans la littérature nous laissent entrevoir un bel avenir pour cette ablation [11], avec la publication de travaux multicentriques prospectifs en cours d'inclusion.

CONCLUSION

L'électroporation a parcouru un long chemin depuis ses débuts en tant que technique de biologie cellulaire jusqu'à son adoption progressive comme outil thérapeutique dans l'ablation des troubles du rythme cardiaque. Son histoire illustre la façon dont les avancées scientifiques peuvent transformer la pratique médicale et offrir de nouvelles options de traitement pour les patients. Bien que ses applications dans ce domaine soient encore au stade précoce, les premières données suggèrent un potentiel significatif en termes d'efficacité et de sécurité. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ses mécanismes d'action, optimiser ses protocoles et évaluer son efficacité à grande échelle de manière randomisée. Si ces défis sont relevés avec succès, l'électroporation pourrait représenter l'avenir de l'ablation des troubles du rythme cardiaque, offrant aux patients une option thérapeutique innovante.

En pratique

Les premières données montrent un potentiel significatif en termes d'efficacité et de sécurité qui devront être complétés par des études randomisées à grande échelle.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEF-CAT, and PEF-CAT II. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:614–27.
- [2] Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, insPIRE Trial Investigators, et al. Paroxysmal atrial fibrillation ablation using a novel variable-loop biphasic pulsed field ablation catheter integrated with a 3-dimensional mapping system: 1-year outcomes of the multicenter insPIRE study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2023;16:e011780.
- [3] Verma A, Haines DE, Boersma LV, PULSED AF Investigators, et al. Pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. *Circulation* 2023;147:1422–32.
- [4] Reddy VY, Peichl P, Anter E, et al. A focal ablation catheter toggling between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9:1786–801.
- [5] Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, et al. Safety and effectiveness of pulsed field ablation to treat atrial fibrillation: one-year outcomes from the MANIFEST-PF registry. *Circulation* 2023;148:35–46.
- [6] Schmidt B, Bordignon S, Neven K, et al. European real-world outcomes with Pulsed field ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation: lessons from the multi-centre EU-PORIA registry. *Europace* 2023;25:euaad185.
- [7] Della Rocca DG, Marcon L, Magnocavallo M, et al. Pulsed electric field, cryoballoon, and radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation ablation: a propensity score-matched comparison. *Europace* 2023;26:euae016.
- [8] Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, ADVENT Investigators, et al. Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023;389:1660–71.
- [9] Anter E, Mansour M, Nair DG, SPHERE PER-AF Investigators, et al. Dual-energy lattice-tip ablation system for persistent atrial fibrillation: a randomized trial. *Nat Med* 2024;30:2303–10.
- [10] Malyshev Y, Neuzil P, Petru J, et al. Nitroglycerin to ameliorate coronary artery spasm during focal pulsed-field ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:885–96.
- [11] Aguilera J, Obeng-Gyimah E, Kuramochi Y, et al. Elimination of epicardial scar-related ventricular tachycardia with endocardial pulsed field ablation: first clinical report. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2024;e012992. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.124.012992>.