

UNIVERSITE AMIENS  
FACULTE DE MEDECINE JULES VERNE  
ANNEE 2017

THESE 2017-123  
Diplôme d'état

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'AMIENS

Spécialité « Cardiologie »

Présentée et soutenue publiquement

Par

M. Fabian TOURNEVACHE

Le 6 octobre 2017

**Rôle des paramètres échocardiographiques de fonction atriale gauche  
comme facteurs prédictifs de récurrence post cryo-ablation: étude  
prospective chez des patients avec fibrillation atriale paroxystique ou  
persistante**

Pr Jean Sylvain HERMIDA Président  
Pr Thierry CAUS Examineur  
Pr Laurent LEBORGNE Examineur  
Dr catherine SZYMANSKI Examinatrice  
Dr Otilia BUICIUC Directeur

A ma femme Claire et à ma fille Emma qui ont changé mon quotidien en quelque chose de magique et sans qui tout ceci n'aurait pas été possible

A mes parents et mon frère Geoffrey, source de soutien indéfectible et d'inspiration permanente

A mes amis de toujours (Côme, Pec, Antoine, Charles, Arnaud, Mathilde C, Hugo, Emmanuel, Caro, Juliette, Fifi, Mathilde L, David, Olivia, Marie, Robin, Antonin, Florent, Romain, Mickael) :

Grandissant ensemble au fil de toutes ces années de dur labeur et de ces innombrables soirées

On a créé de précieux liens, nourris par tous ces souvenirs mémorables, tous ces

Kilomètres parcourus dans les couloirs du CHU et aux cours des soirées En espérant que les prochaines années nous maintiendront tous

Unis.

A mes Co-interne en particulier Quentin, Cedric, Khadija et Manel car :

Cardio un jour, cardio toujours. Nous étions opérationnel jusqu'à l'

Aube parce que pas de repos pour les Héros. Heureusement, nous avons les

Repos de garde, salvateur car permettant de réaliser topo, mémoire, thèse et autres réjouissances. Sans oublier les

Demi-gardes, fourbes et traîtresses, avec des avis aussi nombreux qu'

Improbables qui nous aurons bien fait marrer. En tout cas, aux cours de ces 4 ans

On aura bien rigolé.....MERCI ;-)

A tout le personnel du service de réanimation de Creil avec mes co-interne Matthieu et Alexandre grâce à qui j'ai passé un semestre inoubliable.

A monsieur le Professeur Jean-Sylvain HERMIDA  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Cardiologie)  
Chef du Service de cardiologie, rythmologie et stimulation cardiaque  
Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Qui m'a permis de devenir le médecin que je suis, grâce à ses conseils et à sa bienveillance,  
Qui m'a transmis son goût de la rythmologie clinique et de l'innovation.  
Et qui me fait le très grand honneur de présider le jury de cette thèse.

A monsieur le Professeur Thierry CAUS  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)  
Chef du service de chirurgie cardiaque  
Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse  
Pour sa gentillesse et sa simplicité.

A Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Cardiologie)  
Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur  
Thoracique  
Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse  
Pour sa gentillesse, sa sympathie et sa grande compétence professionnelle

A Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
(Cardiologie)

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse  
Avec laquelle j'ai grand plaisir à travailler

A Madame le Docteur Otilia BUICIUC  
Docteur en médecine  
(cardiologie)

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.  
Avec qui j'ai le plaisir de travailler au quotidien et dont j'admire la rigueur clinique et  
L'honnêteté intellectuelle.

## TABLE DES MATIERES

### INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : EPIDEMIOLOGIE.....P.6

DEUXIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANISME DE LA FIBRILLATION ATRIALE.....P.6

TROISIEME PARTIE : SIGNES CLINIQUES ET ELECTRIQUES.....P.7

QUATRIEME PARTIE : ETIOLOGIES.....P.9

CINQUIEME PARTIE : EVOLUTION ET PRONOSTIC .....P.11

SIXIEME PARTIE : DETECTION ET PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUES DE FIBRILLATION ATRIALE.....P.12

SEPTIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN FIBRILLATION ATRIALE.....P.14

CHAPITRE I : prévention des accidents thrombo-embolique

CHAPITRE II : Stratégie de contrôle de la fréquence

CHAPITRE III : Stratégie de contrôle du rythme

HUITIEME PARTIE : Rôle des paramètres échocardiographiques de fonction atriale gauche comme facteurs prédictifs de récurrence post cryo-ablation: étude prospective chez des patients avec fibrillation atriale paroxystique ou persistante.....P.20

Introduction

Méthode

Résultats

Discussion

Conclusion

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## **Introduction**

Malgré de bons progrès dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA), cette arythmie demeure l'une des principales causes d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, mort subite et morbidité cardiovasculaire dans le monde.

La FA est une tachycardie supraventriculaire caractérisée par une activité auriculaire rapide et désorganisée qui entraîne une perte de la systole auriculaire mécanique et un risque thromboembolique. Elle est accompagnée d'une propagation irrégulière au ventricule dont la fréquence dépend des capacités de conduction du nœud atrio-ventriculaire. Il peut s'agir d'un trouble du rythme relativement bénin s'il est correctement traité, mais il peut être potentiellement grave malgré une thérapeutique adéquate.

## **Epidémiologie**

La FA est la plus fréquente des tachycardies(1,2). Sa prévalence augmente avec l'âge, elle est rare chez les sujets jeunes (0.1%), atteint 5% de la population des sujets de plus de 65 ans et 9% des ceux de plus de 80%(3). Cette différence est en partie due à l'augmentation des cardiopathies avec l'âge. On sait que 20 à 50% des patients qui ont une cardiomyopathie dilatée ou une cardiomyopathie valvulaire ancienne risquent de développer de la FA(4). La FA est associée de façon indépendante à un risque deux fois plus élevé de mortalité toutes causes confondues chez les femmes et une augmentation de 1,5 fois chez les hommes (5-7).

## **Physiopathologie et mécanismes**

En rythme sinusal l'influx électrique naît du nœud sinusal situé au niveau de l'oreillette droite, à proximité de l'abouchement de la veine cave supérieure. En revanche en FA l'influx électrique naît de multiples circuits de réentrées auriculaires dont le nombre est variable. Cette variabilité conditionne l'aspect électrocardiographique. On peut observer des aspects relativement organisés bien visible en V1 susceptibles de s'organiser en flutter sous l'effet d'un anti-arythmique de classe I. Un autre aspect est celui dit « à petite maille » quand l'activité auriculaire est peu visible, ceci caractérise une arythmie ancienne avec des réentrées nombreuses.

Pour que ces réentrées puisse s'établir, il faut 3 conditions : (a) un circuit de réentrée comportant au moins 2 voies à vitesse de conduction et période réfractaire différentes, (b) une extrasystole auriculaire qui va initier la réentrée en ne s'engageant que dans la voie à période réfractaire courte et à vitesse de conduction longue(8), (c) la gâchette qui pérennise la réentrée en créant des conditions électrophysiologiques favorables.

Il existe des facteurs génétiques prédisposant à la FA. La FA, en particulier la FA de début précoce, a une forte composante héréditaire qui est indépendante des conditions cardiovasculaires concomitantes(9,10). Jusqu'à un tiers des patients atteints de FA portent des variants génétiques communs qui prédisposent à la FA, bien qu'avec un risque relativement faible. Au moins 14 de ces variants courants, souvent des polymorphismes de nucléotides uniques, sont connus pour augmenter le risque de FA (11-13). Les variantes les plus importantes sont situées à proximité du gène paired-like homeodomain transcription factor 2 (Pitx2)(14,15). Ces variants génétiques peuvent augmenter le risque de FA jusqu'à sept fois.

Sur le plan électrophysiologique, l'étude d' Haissaguerre et al(8) a montré qu'une source focale dans les veines pulmonaires pouvait déclencher la FA, et l'ablation de cette source pouvait diminuer voir supprimer les accès de FA.

Le temps est un facteur qui, par la suite participe, à l'entretien de la FA(16,17). Allesie(18) a montré que plus une FA durait, plus elle risquait de se pérenniser. La FA provoque un remodelage initialement ionique avec surcharge calcique ; puis électrophysiologique avec un raccourcissement des périodes réfractaires et un allongement des temps de conduction de façon inhomogène ; et enfin anatomique avec modifications de l'oreillette. La connexine 40, protéine qui compose les plaques de jonction intermyocytaire et qui joue un rôle majeur dans l'anisotropie de la conduction diminuerait avec le temps passé en FA(19). Enfin la fibrose irréversible apparait.

### **Signes cliniques**

Les signes fonctionnels sont extrêmement variables d'un patient à l'autre(20).

La tolérance dépend de la fréquence cardiaque en arythmie, de la présence d'une cardiopathie sous-jacente et du sexe. Au moins 27% des sujets en arythmie ne ressentent pas le trouble du

rythme. Ceci se voit chez les sujets ayant déjà une conduction nodale spontanée altérée et l'arythmie est donc lente.

Chez les autres patients, l'arythmie se traduit par une dyspnée d'effort.

Une complication due à l'arythmie peut être un mode de révélation de cette dernière. Il peut s'agir d'un accident thrombo-embolique, en particulier un accident vasculaire cérébral (16).

Il est important de souligner que la tolérance est indépendante du risque thromboembolique.

La deuxième complication la plus observée est la survenue d'un épisode de décompensation cardiaque gauche ou globale. Cette arythmie quand elle est responsable d'une dégradation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est alors qualifiée de cardiopathie rythmique. Le passage en FA est également la première cause de décompensation cardiaque globale chez les patients âgés à fonction systolique préservée.

La FA peut aussi entraîner une syncope soit par une réaction vagale au moment ou plutôt à l'arrêt de la tachycardie, soit parce qu'il y a une cardiopathie sous-jacente, la perte de la systole auriculaire provoquant une chute du débit cardiaque et donc du débit cérébrale. La syncope peut également être observée chez les patients présentant une FA rapide secondaire à un faisceau accessoire capable de conduire rapidement au ventricule (300-350/min). Dans ce contexte la FA peut être la cause d'une mort subite.

### **Signes électrocardiographiques**

Un ECG enregistré lors d'un épisode de FA retrouve la disparition des ondes P sinusales. Elles sont remplacées par une trémulation de la ligne de base, formée d'ondes irrégulières allant de 350 à 600/min, plus ou moins ample. Les ventriculogrammes sont irréguliers, leur cadence varie chez un sujet normal non traité entre 120 et 180/min.

En cas de syndrome de Wolf Parkinson White, la conduction se fait par les voies normales et par le faisceau accessoire à une vitesse dépendante des propriétés de conduction de ce dernier qui peut aller jusqu'à 300-350/min. Chez les sujets âgés on peut observer une variation de la taille des QRS secondaire à des blocs en phase 3 ou en phase 4.

### **Signes échocardiographiques**



Afin d'évaluer le retentissement de la FA sur le fonctionnement atrial, certaines techniques échocardiographiques ont été développées. Elles se sont basées sur le fait que l'oreillette gauche présente 3 phases au cours du cycle cardiaque. Une phase réservoir où elle reçoit l'influx sanguin des veines pulmonaires. Une phase de conduit, passive où le sang est transmis de l'oreillette gauche au ventricule gauche en diastole précoce. Et une fonction de pompe en diastole tardive où la contraction atriale permet le passage du sang de l'OG au ventricule gauche. Le strain et le strain rate permettent d'évaluer cette fonction réservoir et cette fonction pompe.

### **Etiologie.**

L'étiologie est très importante à rechercher car elle conditionne le traitement et surtout le risque thromboembolique de l'affection.

#### 1- FA primitive.

La FA est d'allure primitive chez 30 à 50% des patients se présentant pour un premier épisode de FA(21) même si souvent le suivi ultérieur permet de dépister une cardiopathie sous-jacente. Une FA d'allure primitive, principalement chez le sujet jeune, pourrait correspondre à une anomalie génétique.

#### 2- FA secondaire.

Pour les FA d'allure secondaire, les causes aiguës réversibles doivent être recherchées. La consommation de boissons alcoolisées(22), l'hyperthyroïdie frustre (présente dans au moins 13% des cas de FA)(23), les troubles hydroélectrolytiques, les suites immédiates de chirurgie cardiaque (24) ou la phase aiguë d'infarctus du myocarde sont des causes fréquentes d'arythmie paroxystique dont le traitement aboutit à une guérison de cette affection.

#### 3- FA lié au terrain.

La cardiopathie sous-jacente et notamment la cardiopathie hypertensive et valvulaire font partie des causes les plus fréquentes de FA. Les patients souffrant de canalopathie sont également à risque de présenter des accès de FA

L'activité sportive de haut niveau, et notamment les sports d'endurance, augmentent l'incidence de la FA(25).

La FA peut aussi être secondaire à un autre trouble du rythme tel qu'un foyer d'extrasystole ou de tachycardie atriale naissant au niveau des veines pulmonaires (8,26). Un flutter auriculaire(27) peut également dégénérer en FA, dégénérescence favorisée par la prise d'anti-arythmiques de classe I. A noter que dans ce contexte, l'ablation du flutter permet de diminuer les risques de récurrence de FA.

Au même titre, les tachycardies jonctionnelles (TJ) sont associées à un risque de FA(28). Cela est particulièrement connu dans le syndrome de Wolf Parkinson White où la dégénérescence de la TJ en FA a souvent été rapportée. L'ablation du faisceau de Kent peut d'ailleurs faire disparaître la FA chez les sujets jeunes. La FA est également fréquente chez les patients présentant une TJ par réentrée intranodale. 12% de ces patients développeront une FA dans l'année qui suit le diagnostic de la TJ(29).

L'obésité est aussi associée à une augmentation du risque de FA(30) ainsi que le diabète et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Il est important de souligner que le risque de développer une FA augmente dans divers états physiologiques et pathologiques. Bien que le type de FA puisse être le même, les mécanismes sous-tendants la FA varient considérablement entre les patients (tableau A).

Tableau A : Types cliniques de fibrillation auriculaire

Type de FA	Présentation clinique	physiopathologie
FA secondaire à une anomalie structurelle cardiaque	FA chez les patients souffrant de dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche, hypertension chronique avec HVI et / ou autre maladie cardiaque structurelle.	Augmentation de la pression auriculaire et du remodelage structurel auriculaire, activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine.
FA focale	Patients présentant des épisodes courts de FA paroxystique. Souvent très symptomatiques, les patients plus jeunes présentent des ondes atriales distinctes et / ou une tachycardie auriculaire qui se détériore FA.	Les triggers sont souvent localisés dans les veines pulmonaires.
FA polygénique	FA chez les porteurs de variant de gènes communs, ce sont souvent des FA à début précoce.	

FA post-opératoire	Premier accès de FA (généralement avec cardioversion spontanée) après chirurgie majeure (typiquement cardiaque) chez les patients qui étaient en rythme sinusal avant la chirurgie et n'avait pas d'antécédents de FA.	Le système sympathique, les troubles hydroélectrolytiques, la surcharge de volume et les facteurs aigus: inflammation, stress oxydatif auriculaire élevé, peuvent interagir avec un substrat préexistant.
FA valvulaire (sténose mitrale et prothèse valvulaire)		La surcharge atriale gauche et la régurgitation mitrale sont les principaux facteurs de l'agrandissement et du remodelage atrial chez ces patients.
FA du sportif	Habituellement paroxystique, liée à la durée et à l'intensité de l'entraînement.	Lié à l'augmentation du tonus vagal
FA monogénique	FA chez les patients atteints de cardiomyopathies héréditaires, y compris les canalopathies.	Les mécanismes arythmogènes responsables de la mort subite sont susceptibles de contribuer à l'apparition de la FA chez ces patients.

### Evolution et pronostic.

L'évolution est très variable, l'arythmie pouvant évoluer sur un mode paroxystique ou chronique selon sa durée (tableau B)(31).

Tableau B : Classification des fibrillations atriales en fonction de leur durée

Durée	Appellations	Raisons
> 48 heures < 7 jours	Paroxystique	Régularisation spontanée en générale.
> 7 jours < 1an	Persistante	Nécessité de recourir à la cardioversion médicamenteuse ou électrique.
> 1 an	Permanente au long cours	FA de plus de 1 an avec maintien d'une stratégie de contrôle du rythme
> 1 an	Permanente	FA acceptée par le patient. Stratégie de contrôle de la fréquence adoptée

Chez de nombreux patients, la FA débute par des épisodes courts. Les accès de FA sont ensuite de plus en plus longs et fréquents. Au fil du temps, de nombreux patients développent une FA persistante. Chez une faible proportion de patients, la FA demeurera paroxystique sur plusieurs décennies (2-3% des patients en FA). La FA peut également régresser, FA persistante vers paroxystique (32).

### **Détection et prise en charge des facteurs de risques de fibrillation atriale.**

Plusieurs pathologies cardiovasculaires et pathologies liées au terrain augmentent le risque de FA. La connaissance de ces facteurs et de leur prise en charge est importante pour permettre une prise en charge optimal des patients en FA.

#### **1- Insuffisance cardiaque(IC).**

Insuffisance cardiaque et FA sont souvent associées (33-35). Les patients souffrant de FA associée à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée possèdent un pronostic plus péjoratif ainsi qu'une mortalité plus élevée que les patients avec FA sans insuffisance cardiaque (36).

Pour les patients associant FA et IC à FEVG altérée il est recommandé d'utiliser le traitement standard de l'insuffisant cardiaque, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensinogène (ARA2), les antagonistes des minéralocorticoïdes, les inhibiteurs de la néprilysine, la resynchronisation cardiaque en association avec une anticoagulation efficace(37).

Pour le contrôle du rythme cardiaque seuls les B-bloquant et la digoxine sont indiqués chez ces patients.

Les patients présentant une altération de la FEVG secondaire à une FA rapide doivent faire l'objet d'une stratégie de contrôle du rythme cardiaque (38-40). Dans ce cas l'ablation par cathéter peut être utile. Pour les patients avec insuffisance cardiaque à FEVG préservé, la stratégie thérapeutique est principalement axée sur le contrôle de la volémie.

Des études rétrospectives ont montré que la mise en place d'IEC chez les patients insuffisants cardiaques était associée à une baisse de l'incidence de découverte de premier accès de FA (41-43). L'ajout des B-bloquant renforce cet effet en particulier chez les patients avec altération de la FEVG.

## 2- Hypertension artérielle (HTA).

L'HTA fait partie des facteurs de risque d'AVC thrombo-embolique dans la FA.

L'équilibration tensionnelle fait partie intégrante de la prise en charge des patients en FA. Les IEC préviennent le remodelage cardiaque et les accès de FA après cardioversion (44,45).

## 3- Maladie valvulaire cardiaque.

Environ 30% des patients souffrant de FA présente une forme de maladie valvulaire cardiaque (46-48). Les dernières recommandations européennes définissent de manière précise ces dernières. Ainsi les patients présentant une maladie valvulaire rhumatismale en particulier une sténose de la valve mitrale et/ou une valve mécanique sont considérés comme des FA valvulaires.

En cas d'atteinte valvulaire importante, un premier accès de FA est considéré comme une évolutivité de la maladie. Ces patients seront donc plus enclins à être opérés de leur valvulopathie (49).

## 4- Diabète.

Le diabète fait également partie des facteurs de risque d'AVC thrombo-embolique dans la FA. Malheureusement, un contrôle glycémique optimal ne permet pas de diminuer le risque de survenue d'un premier accès de FA (50).

## 5- Obésité.

L'obésité augmente le risque de FA. Il est également un facteur de risque d'AVC thrombo-embolique et de décès chez les patients en FA (51-55). Une réduction importante du poids du patient en association avec la prise en charge des autres facteurs de risque de FA diminue le risque de récurrence de FA(56).

## 6- Pathologie respiratoire chronique.

Plusieurs études ont montré que FA et syndrome d'apnée du sommeil (SAS) était associés. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela, notamment l'hypoxie, l'hypercapnie et l'inflammation (57-60). Sa recherche et son traitement doivent donc faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

## 7- Insuffisance rénale chronique.

15 à 20% des patients avec une insuffisance rénale chronique présentent également une FA (61).

### **Prise en charge global des patients en FA.**

Cette prise en charge s'articule sur 5 axes :

- Prise en charge symptomatique et de l'hémodynamique
- Recherche d'une étiologie (thyrotoxicose, septis, FA post opératoire) et prise en charge cardiovasculaire
- Evaluation du risque d'AVC et de l'indication d'une anticoagulation
- Contrôle de la fréquence cardiaque
- Contrôle du rythme cardiaque

Il est important de préciser que certain symptômes nécessitent une prise en charge urgente dans un service spécialisé tel que l'instabilité hémodynamique, tachycardie non contrôlée, bradycardie symptomatique, douleur angineuse, dysfonction ventriculaire gauche et accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué.

Devant toute FA diagnostiquée, il devra être réalisé un bilan clinique précisant les symptômes, le type de FA et les risques d'AVC.

Sur le plan paraclinique, il est recommandé de réaliser un bilan rénal, un bilan thyroïdien et une échocardiographie trans-thoracique (ETT). L'ETT permettra de rechercher une valvulopathie et de mesurer les dimensions des 4 cavités cardiaques. Ces examens complémentaires ont pour but de rechercher une étiologie.

Chez les patients ayant présenté un épisode d'accident vasculaire cérébral, une surveillance holter de 72 heures est indiquée pour rechercher une FA silencieuse. Les holters ECG implantables peuvent également être discutés. A noter que selon les dernières recommandations (31), le diagnostic de FA est retenu pour les épisodes de plus de 30 secondes.

Par la suite un suivi régulier du patient par le cardiologue est recommandé. Au cours du suivi, il est recommandé de pratiquer des holters- ECG, en particulier en cas de symptomatologie, pour s'assurer de l'efficacité du traitement et de dépister des récives de FA.

## Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients en fibrillation atriale.

Chez ces patients, l'anticoagulation orale prévient la majorité des AVC et peut prolonger la vie. Ce traitement est plus efficace que l'aspirine ou l'absence de traitement (62-66). Il est important de souligner que le risque hémorragique sous anticoagulation orale est inférieur au risque d'AVC en l'absence d'anticoagulation efficace, même chez les sujet âgés déments ou chuteurs (67-73). Il est important de souligner également que le risque hémorragique sous aspirine est identique au risque hémorragique sous anti-vitamine K ou sous anticoagulant direct mais l'aspirine ne protège pas des AVC (74,75).

Pour évaluer ce risque d'AVC, Il est recommandé d'utiliser le score du CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tableau C) (76). Ainsi l'anticoagulation orale au long cours est indiquée lorsque ce score est supérieur ou égale à 2 chez les femmes et 1 chez les hommes. Ce score n'est applicable que chez les patients avec une FA non valvulaire. En cas de FA valvulaire l'anticoagulation s'impose quelque soit ce score.

Tableau C : score du CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pour la prévention des AVC cardio embolique

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Point
Symptômes d'insuffisance cardiaque et/ou mise en évidence objective d'une dysfonction ventriculaire gauche	+1
HTA : tension artérielle au repos supérieure à 140/90mmHg et/ou traitement anti-hypertensif	+1
Age $\geq$ 75 ans	+2
Diabète	+1
Antécédent d'AVC constitué ou transitoire	+2
Pathologie vasculaire (antécédent d'infarctus du myocarde, d'artériopathie des membres inférieurs)	+1
74 $\geq$ âge $\geq$ 65 ans	+1
Sexe (femme)	+1

A contrario, il existe un score pour évaluer le risque hémorragique, le score du HAS-BLED (tableau D).

Tableau D : risque hémorragique selon le score du HAS-BLED

	Point
Hypertension artérielle non contrôlée	+1
Insuffisance rénale et/ou hépatique	+1 pour chaque item
AVC	+1
Antécédent d'hémorragie	+1
INR labile	+1
age > 65 ans	+1
Drogue et/ou médicament favorisant les saignements	+1 pour chaque item

La warfarine ainsi que les autres anti-vitamines K ont longtemps été le traitement de première intention chez les patients en FA. Ils sont d'ailleurs encore les seuls traitements recommandés chez les patients présentant une FA valvulaire. Cependant, ces dernières années au vue de l'apparition d'anticoagulant non-vitamine K dépendant que sont l'inhibiteur direct de la thrombine (Dabigatran), et les inhibiteur du facteur Xa ( Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban).

L'étude ARISTOTLE (77), retrouve que l'apixaban 5mg 2 fois par jour réduit le nombre d'AVC cardio-emboligènes et d'embolies systémiques de 21% par rapport au traitement par warfarine et une réduit de 31% les hémorragies majeures toutes origines confondues. En revanche le taux d'hémorragies gastro-intestinales était identique dans les groupes warfarine et apixaban.

L'étude RE-LY (78), a montré que le dabigatran 150mg 2 fois par jour et 110mg 2 fois par jour est non inférieur au traitement par warfarine. En revanche ces 2 posologies étaient associées à une réduction du taux d'AVC hémorragique.

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (79) est une analyse en intention de traiter qui compare l'edoxaban 60mg versus la warfarine. Les résultats montrent une réduction du nombre d'AVC et d'embolies systémiques de 21% et une réduction du nombre d'hémorragies majeures de 20%. Il a également été mis en évidence une diminution de la mortalité cardio-vasculaire

Dans l'étude ROCKET-AF (80), en analyse en intention de traiter, le rivaroxaban a été retrouvé comme non inférieur par rapport à la warfarine pour la prévention des AVC cardio-emboligènes et des embolies systémiques. En revanche, il n'y avait pas de différence pour le taux de mortalité et le taux d'hémorragies majeures toutes causes confondues. On a cependant



observé une diminution du nombre d'hémorragies cérébrales mais une augmentation du nombre d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients sous rivaroxaban.

Pour les patients présentant une contre-indication aux anti-coagulants, il a été développé récemment une technique permettant de fermer l'auricule de manière percutanée. Une méta-analyse (81) a prouvé la non infériorité de cette technique comparée à la warfarine.

### **Contrôle de la fréquence cardiaque chez les patients en fibrillation atriale.**

Le contrôle de la fréquence cardiaque fait partie intégrante de la prise en charge des patients en FA. Son contrôle permet souvent de diminuer les symptômes. Il peut se faire pharmacologiquement via les B-Bloquants, la digoxine ou les calciums bloqueurs, ou par ablation du nœud atrio-ventriculaire chez les patients équipés d'un stimulateur cardiaque.

Lorsque l'objectif est de ralentir une tachycardie aigue sur de la FA, les B-Bloquants et les calcium bloqueurs sont à privilégier. En cas d'instabilité hémodynamique, une cardioversion électrique ou par cordarone est indiquée

Pour le contrôle de la fréquence cardiaque au long cour, les B-bloquants sont les traitements de 1<sup>ère</sup> intention (81). Les calciums bloqueurs non dihydropyridine peuvent également être utilisés. Ils sont cependant à proscrire chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche à cause de leur effet inotrope négatif (83,84). La digoxine est aussi efficace pour le contrôle de la fréquence cardiaque. En dernier recours, la cordarone est utile pour diminuer la fréquence cardiaque. A l'exception de la cordarone, toutes ces molécules peuvent être associées entre elles.

L'ablation du nœud atrio-ventriculaire est réservée au patient restant tachycarde et symptomatique malgré une prise en charge médicamenteuse adéquate.

### **Contrôle du rythme cardiaque chez les patients en fibrillation atriale.**

La restauration et le maintien en rythme sinusal fait partie intégrante de la prise en charge optimale de la FA. Pour y parvenir on peut utiliser des traitements anti-arythmiques ou l'ablation de la FA par radiofréquence ou cryothérapie. Il est important de souligner que toutes les études comparant la stratégie consistant à contrôler le rythme cardiaque et celle consistant à contrôler la fréquence cardiaque n'ont pas montré de différence en terme de morbi-mortalité (85-89). Cette stratégie est indiquée chez les patients présentant une FA symptomatique.

### 1- Cardioversion pharmacologique.

Les traitements anti-arythmiques peuvent restaurer un rythme sinusal chez les patients en FA dans environ 50% des cas (90-92). La flécaïne et la propafénone peuvent être utilisées, mais uniquement chez les patients sans cardiopathie sous-jacente. Dans le cas contraire, le vernakalant (93-96) et l'amiodarone (97) doivent être utilisés.

### 2- Technique « the pill in the pocket ».

Chez les patients avec des épisodes de FA paroxystique symptomatique peu fréquents, un bolus oral de flécaïne (200-300mg) ou de propafénone (450-600) administré par le patient à domicile peut permettre la cardioversion (98).

### 3- Cardioversion électrique.

Un choc électrique externe synchronisé est la méthode de choix chez les patients présentant une FA avec instabilité hémodynamique et peut être pratiqué chez les patients sédatisés par midazolam ou propofol. Le choc biphasique est préférable au choc monophasique. Un pré-traitement par amiodarone, sotalol ou vernakalant augmente le taux de succès de la procédure (99-102)

### 4- L'anticoagulation chez les patients bénéficiant d'une cardioversion.

La cardioversion présente un risque inhérent d'embolie systémique et donc d'AVC (103). Ce risque est prévenu par l'administration d'une anticoagulation efficace (104). Les patients en FA depuis plus de 48h doivent bénéficier d'une anticoagulation efficace pendant un minimum de 4 semaines avant la cardioversion.

### 5- Traitement anti-arythmique au long cours.

Il permet de diminuer les symptômes liés à la FA ainsi que le nombre de récurrence de FA. Afin de diminuer leurs effets secondaires il est recommandé de les introduire sur une durée la plus courte possible. Les molécules validées dans cette indication sont :

- l'amiodarone, principalement en seconde intention du fait de ses effets secondaires .
  - la dronarédone.
  - la flécaïne (en association avec un B-bloquant) chez les patients sans cardiopathie.
- A noter que chez ces patients, il est recommandé de réaliser un ECG 1 à 3 jours

après l'introduction du traitement pour rechercher des signes électriques de mauvaise tolérance (exemple : apparition d'une onde U).

- le sotalol chez les patients sans cardiopathie.

L'association de ces molécules dans un objectif de contrôle du rythme doit être proscrit.

#### 6- L'ablation par cathéter

Elle est indiquée en seconde intention chez les patients présentant une FA paroxystique ou persistante non contrôlée sous traitement anti-arythmique. Chez ces patients les études ont montré que le taux de récurrence était inférieur pour les patients ablatés versus ceux ayant bénéficié du traitement anti-arythmique (105-108). Cette technique peut-être réalisée par radiofréquence grâce à la réalisation de ligne d'ablation linéaire par la technique du « point par point » ou par la technique du « tracking ». Une autre méthode consiste à créer ces lésions par le froid, c'est la cryo-thérapie. Aucune de ces techniques n'a fait la preuve d'une supériorité par rapport à l'autre. A noter que ces procédures peuvent s'effectuer par voie percutanée ou par voie chirurgicale à l'occasion d'une chirurgie cardiaque autre.

Cette procédure permet un maintien du rythme sinusal chez 70% des FA paroxystique et 50% des FA persistante (109). En règle général elle est plus efficace chez les patients jeunes présentant des épisodes de FA plus courts et moins nombreux que les autres (110).

Des récurrences très à distance de la procédure peuvent survenir mais elles témoignent surtout d'une évolutivité de la pathologie.

5 à 7% des patients présentent des complications sévères en post-opératoire et 2 à 3% présentent des complications mineurs (111-113) (tableau E). Les fistules œsophagiennes et les tamponnades tardives arrivent 7 à 30 jours après la procédure.

Tableau E : complications post opératoires des ablations de fibrillation atriale par cathéter

Complications	Taux de survenue
Décès per-procédure	<0.2%
Lésions œsophagiennes (perforation, fistule)	<0.5%
AVC per-procédure	<1%
Tamponnade	1-2%
Sténose des veines pulmonaires	<1%
Paralysie du nerf phrénique	1-2%
Complications vasculaires	2-4%
AVC asymptomatique	5-20%

AVC : accident vasculaire cérébral.

# **Rôle des paramètres échocardiographiques de fonction atriale gauche comme facteurs prédictifs de récurrence post-cryo ablation: étude prospective chez des patients avec fibrillation atriale paroxystique ou persistante**

## **Introduction**

La fibrillation atriale (FA) est l'une des arythmies cardiaques les plus communes. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie et augmente le risque d'accident vasculaire cérébral thromboembolique et augmente la mortalité.

L'ablation par cryo-thérapie est un traitement efficace (114) permettant de restaurer et de maintenir un rythme sinusal chez les patients en FA. Les récurrences restent cependant un problème majeur de cette procédure du fait de son caractère invasif et de son coût.

Récemment, quelques études ont retrouvé une relation entre les paramètres strain de l'oreillette gauche (OG) et les récurrences de FA après ablation par radiofréquence (118, 119,120) si bien que le dernier rapport d'expert de la EACVI/EHRA caractérise le strain atrial comme un outils prometteur dans l'évaluation pré opératoire des patients éligibles à une procédure d'ablation(121). Cependant aucune étude n'a évalué la validité de ces paramètres chez les patients ayant bénéficié d'une isolation des veines pulmonaires par cryo-thérapie.

Le but de notre étude est d'évaluer les paramètres échocardiographiques de la fonction atriale gauche, et notamment l'étude du strain atrial ,pouvant prédire le risque de récurrence de FA après la cryo-thérapie.

## **Méthode**

Nous avons recruté de manière prospective entre aout 2016 et mars 2017, 42 patients dont 23 présentaient une FA persistante et 19 une FA paroxystique. Chacun de ces patients a bénéficié d'une ablation de FA par cryo-thérapie. Tous les patients ont été recrutés au centre hospitalo-universitaire d'Amiens.

Les critères d'inclusion étaient les patients de plus de 18 ans présentant une FA paroxystique ou persistante. Les critères d'exclusions étaient un antécédent de cardioversion (choc électrique externe, ablation par cryo-thérapie ou radiofréquence), un thrombus intra auriculaire, une chirurgie cardiaque récente, une cardiopathie valvulaire, la présence de valve prothétique, une cardiopathie congénitale et une dysthyroïdie.

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie trans-thoracique en rythme sinusal. Celle-ci a été réalisée 24 heures avant la procédure d'ablation pour le groupe de patient en FA paroxystique, et 24 heures après pour les patients en FA persistante.

Les différentes mesures de l'OG ont été réalisées en imagerie bidimensionnelle standard. Le diamètre antero-postérieur a été mesuré sur l'incidence parasternale grand axe en fin de systole. Le volume minimal a été mesuré en télédiastole à la fermeture de la valve mitrale, et le volume maximal en fin de systole avant l'ouverture de la valve mitrale à partir de la coupe apicale 4 cavités et 2 cavités. La méthode Simpson biplan a été utilisée selon les recommandations de l'american heart society et de l'european society of cardiology. La fraction de vidange de l'OG a été calculée comme ceci :

$$\left[ \frac{\text{volume maximal de l'OG} - \text{volume minimal de l'OG}}{\text{volume maximal de l'OG}} \right] \times 100$$

Le flux mitral et les ondes E et A ont été enregistré via le doppler pulsé standard au sommet des feuillets de la valve mitral en coupe apical 4 cavité. Le doppler tissulaire à l'anneau mitral dans sa partie latéral a permis de mesuré les ondes E' et A' correspondant respectivement à la phase diastolique précoce et tardive.

Le strain global et régional ainsi que le strain rate ont été recueillis par une échocardiographie sur une vue apicale 4 cavités de l'OG avec une cadence image à 60-80Hz. Leurs calculs ont été effectués en post traitement via le logiciel EchoPAC par une analyse semi-automatique basée sur le speckle tracking. Des lignes étaient tracées manuellement le long de l'endocarde de l'OG. Une ligne épocardique supplémentaire était ensuite automatiquement créée par le logiciel, créant une zone d'intérêt (ROI). Après ajustement manuel de cette ROI, Le logiciel divisait l'OG en 6 segments et créait par la suite leur courbe strain et strain rate (SR) (figure 1).

La courbe strain peut être divisée en 3 parties. La première partie concerne la phase réservoir de l'OG où la courbe strain augmente pour atteindre un pic à la fin du remplissage de l'OG.

Ensuite les valves mitrale s'ouvrent et l'OG se vide rapidement, l'OG diminue de taille et la courbe strain diminue jusqu'à atteindre une zone de plateau correspondant à la phase de diastasis. La dernière partie s'observe chez les patients en rythme sinusale et correspond à la survenue d'un second pic positif, plus petit que le précédent et correspondant à la systole atriale.

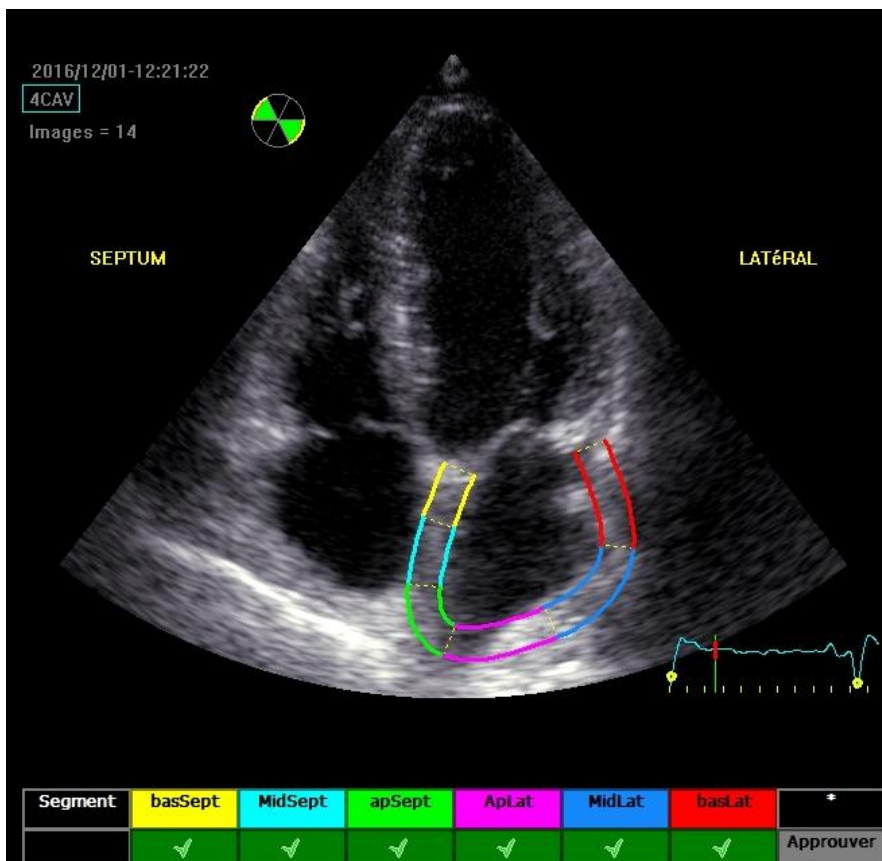
Le profil strain rate se divise en 2 pics négatifs, le premier, précoce correspond à la période de relaxation isovolumétrique. Le second, plus tardif correspond à la phase de contraction atriale.

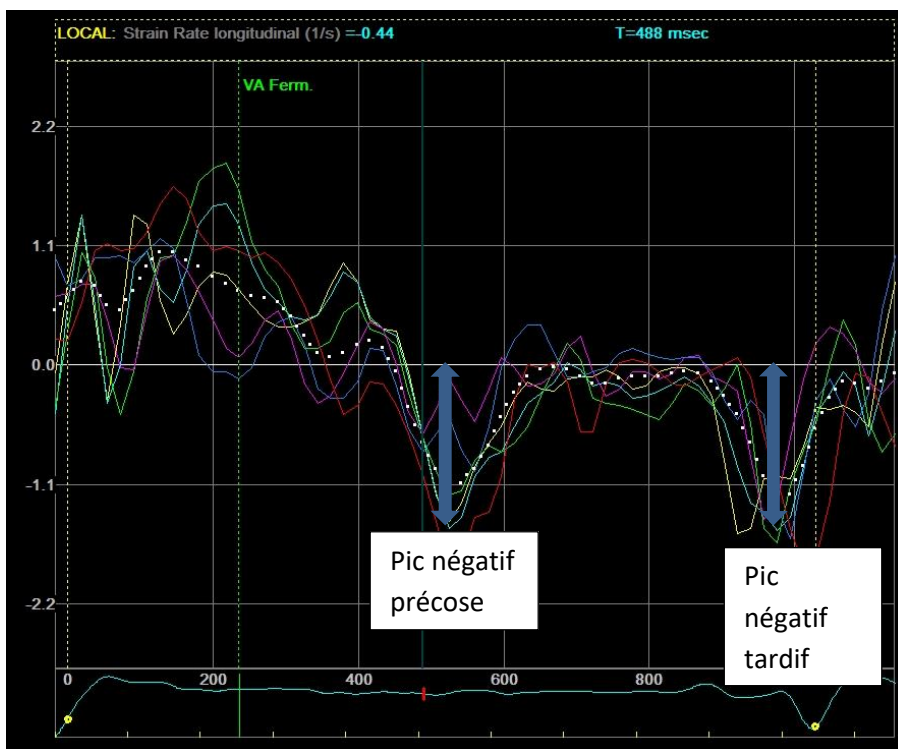
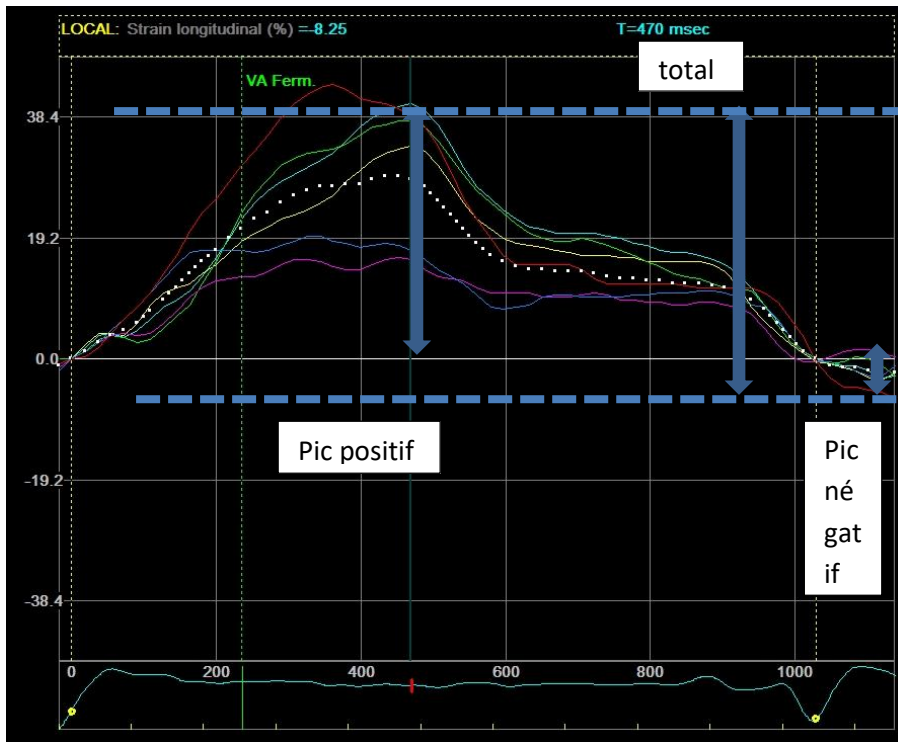
Pour tous les patients, le point zéro du strain a été placé au début du QRS. Trois courbes ont été individualisées correspondant respectivement au strain total de la paroi septale, latérale et global. Le strain total était calculé comme ceci :

$$\text{pic strain positif} - \text{pic strain négatif}$$

Dans notre étude, pour le SR nous n'avons pris en compte que le pic négatif précoce des parois latérale et médiale ainsi que le pic négatif global du fait de l'absence de significativité des autres paramètres SR dans des études précédentes (122,123).

Figure 1 étude du strain et strain rate de l'oreillette gauche en coupe 4 cavité





### Procédure d'ablation et suivi post procédure

L'ablation par cryo-thérapie a été faite selon la méthode suivante. Introduction par la veine fémorale droite des cathéters électrodes. Abord de l'oreillette gauche après une ponction transeptale sous contrôle de la pression OG et introduction du ballon de cryo-thérapie qui sera

positionné dans chacune des 4 veines. Des applications seront réalisées jusqu'à obtention de la disparition des potentiel veineux et obtention d'un bloc atrioveineux.

Lors des procédures d'ablation chez les patients présentant une FA persistante, des applications supplémentaires pouvaient être réalisées sur d'autres parties de l'OG. Ces dernières étaient laissées à l'appréciation de l'opérateur

Les patients bénéficiaient, au décours, d'une surveillance scopique en milieu hospitalier pendant 48h. Ils étaient ensuite revus en consultation à 3 mois de la procédure avec un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations et un holter-ECG. Puis ils bénéficiaient d'un suivi classique auprès de leur cardiologue traitant.

Pour s'assurer de l'absence de récurrence de FA ou de survenue d'évènement rythmique, les patients ainsi que leur cardiologue traitant ont été contactés par téléphone.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un premier épisode de récurrence de FA. Les patients considérés comme récidivants étaient ceux présentant un nouvel accès de FA d'au moins 30 secondes objectivé par un ECG ou un holter.

Les épisodes de FA dans les 90 jours post procédure n'étaient pas considérés comme des récurrences car ils survenaient durant la période de « blanking ».

### **Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients en FA paroxystique, en FA persistante et ceux ayant présenté ou non une récurrence de FA en post cryo ablation ont été rapportés selon le format moyenne  $\pm$  déviation standard pour les variable continues et sous le format valeurs absolues (pourcentage) pour les variables catégoriques.

Pour les patients présentant une récurrence de FA, les variables suivantes ont été analysées : volume de l'OG maximum, strain total septal, durée de la FA, présence de cordarone, surface corporelle, CHADS2VASC. Leur relation a d'abord été analysée par régression logistique univariée. Par la suite les variables significativement associées à une récurrence de FA en analyse univariée étaient incluent dans un modèle de régression logistique multivariée.



Nous n'avons pas inclus l'âge et le sexe dans l'analyse multivariée car déjà présents dans le score chadsvasc. Nous n'avons pas inclus d'autres paramètres strain du fait de leur forte corrélation linéaire avec le strain septal.

## Résultats

Le tableau 1 détaille les caractéristiques cliniques des patients en FA paroxystique et persistante. Nous avons observé une prédominance d'homme avec une différence significative dans le groupe FA persistante. Il n'y avait de différence significative en ce qui concerne l'âge ou les facteurs de risque cardio vasculaire. En revanche, il y avait des différences significatives entre ces groupes pour plusieurs paramètres échocardiographique que sont le volume de l'OG minimal et maximal estimé par échocardiographie trans-thoracique (ETT) ( $p = 0.001$  et  $p = 0.004$ ), la fraction d'éjection de l'OG ( $p = 0.001$ ), le volume de l'OG évalué par la tomодensitométrie ( $p = 0.009$ ), la vitesse maximale de l'onde A ( $p = 0.001$ ) et enfin les paramètres strain total des parois latérale ( $p = 0.001$ ), septale ( $p = 0.001$ ) et global ( $p = 0.001$ ).

Tableau 1 : Caractéristique clinique et échocardiographique de la population global : Comparaison des FA paroxystiques et persistantes.

	Groupe des FA paroxystique (n=23)	Groupe des FA persistante (n=19)	p
Age (année)	60 ± 10.7	59 ± 8	0.93
Sexe (homme) (%)	13 (54.2)	19 (100)	0.001
Durée de la FA (mois)	26.6 ± 7.3	19.2 ± 5	0.43
HTA (%)	13 (54.2)	15 (78.9)	0.12
Coronaropathie(%)	3 (12.5)	2 (10.5)	1
dyslipidemie(%)	7 (29.2)	9 (47.2)	0.34
diabète(%)	1 (4.2)	2 (10.5)	0.57
avc(%)	2 (8.3)	0 (0)	0.495
CHADS2-VASC	1.88 ± 1.6	1.58 ± 1	0.48
HASBLED	1.17 ± 1.24	1.11 ± 1.04	0.86
B-Bloquant(%)	14 (58.3)	15 (78.9)	0.20
Inhibiteur calcique (%)	1 (4.2)	0 (0)	1
IEC(%)	9 (37.5)	13 (68.4)	0.07

cordarone(%)	11 (45.8)	9 (47.4)	0.9
Anti arythmique Ic (%)	6 (25)	0 (0)	0.03
digitalique(%)	1 (4.2)	2 (10.5)	0.57
Diamètre antero-postérieur (mm)	40.86 ± 5.7	49.05 ± 5.7	0.001
Vol OG ETT max (ml)	70.17 ± 17.1	88.74 ± 23.3	0.004
Vol OG ETT min (ml)	37.08 ± 13.5	59.42 ± 18.5	0.001
FEOG (%)	49.24 ± 12.3	34.63 ± 9.7	0.001
Vol OG TDM (ml)	120.96 ± 24	156.16 ± 49.7	0.009
Vol OGmax indexé ETT (ml/m2)	35.81 ± 8.5	42.73 ± 11.8	0.03
Vol OG indexé TDM (ml/m2)	61.76 ± 11.6	74.56 ± 20.3	0.02
Diamètre supéro-inferieur (mm)	53.96 ± 4.52	60.36 ± 9.2	0.01
Onde E (m/s)	0.76 ± 0.2	0.89 ± 0.3	0.096
Onde Ea (m/s)	0.09 ± 0.02	0.1 ± 0.03	0.42
Onde A (m/s)	0.66 ± 0.2	0.38 ± 0.1	0.001
Ration E/E'	7.47 ± 2.1	8.39 ± 2.9	0.28
Décélération de l'onde E (ms)	235.53 ± 66.8	193.41 ± 42.2	0.02
FEVG (%)	59.79 ± 6.3	54.47 ± 8.5	0.1
Strain tot septal (%)	36.35 ± 14.3	25.55 ± 8.9	0.007
Strain tot latéral (%)	26.56 ± 10.5	15.43 ± 8.6	0.001
Strain tot global	28.38 ± 8.5	18.92 ± 5.7	0.001
Pic négatif précoce du strain rate septal (s-1)	-1.52 ± 0.66	-1.34 ± 0.44	0.3
Pic négatif précoce du strain rate latéral (s-1)	-1.35 ± 0.5	-1.27 ± 0.4	0.6
Pic négatif précoce du strain rate global (s-1)	-1.23 ± 0.4	-1.06 ± 0.3	0.1

AVC: accident vasculaire cérébrale, ETT : Echocardiographie trans-thoracique, FA : Fibrillation Atriale, HTA : hypertension artérielle, IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion, OG: Oreillette Gauche, Vol : Volume

Sur la période de suivi, 10 patients sur les 42 inclus ont présenté une récurrence de FA en post procédure.

Les tableaux 2 et 3 présentent respectivement les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients avec ou sans récurrence de FA. Ainsi on observe que les patients ayant récidivé avaient une FA évoluant depuis plus longtemps que les autres ( $p = 0.05$ ). La cordarone avait une tendance à améliorer le taux de succès de l'ablation. L'étude des paramètres échocardiographiques retrouvait qu'un grand volume de l'OG maximal et minimal estimé par ETT et une fraction d'éjection de l'OG basse étaient significativement associés à une récurrence de FA ( $p = 0.06$ ,  $p = 0.04$ ,  $p = 0.05$ ). Un grand volume maximal de l'OG indexé estimé par l'ETT était également associé à une récurrence de FA en post cryothérapie. Une altération du strain total septal était significativement associée à une récurrence de FA en cas d'altération de ce dernier. Le strain total latéral ne montrait qu'une légère tendance dans ce sens. En revanche les paramètres SR n'étaient pas du tout corrélés à la récurrence entre ces 2 groupes.

Tableau 2 : Comparaison des Caractéristiques cliniques des patients dans la population globale ayant présenté un maintien en rythme sinusal ou de récurrence de FA après cryo-ablation.

	MRS (32)	Récurrence de FA (10)	p
Age (année)	59.4 ± 10.2	60.3 ± 7.9	0.8
Sexe (homme) (%)	23 ( 71.9)	8 (80)	0.48
Durée de la FA (mois)	18.8 ± 19.7	41 ± 50.2	0.05
HTA (%)	20 (62.5)	7 (70)	0.49
Coronaropathie(%)	3 (9.4)	1 (10)	0.67
dyslipidemie(%)	10 (31.3)	5 (50)	0.45
diabète(%)	2 (6.3)	1 (10)	0.57
avc(%)	1 (3.1)	1 (10)	0.42
CHADS2-VASC	1.69 ± 1.1	1.7 ± 1.9	0.97
HASBLED	1.06 ± 1.16	1.2 ± 1.03	0.74
B-Bloquant(%)	20 (62.5)	8 (80)	0.45
IEC(%)	17 (53.1)	4 (40)	0.72
Inhibiteur calcique	1 (3.1)	0 (0)	0.76
cordarone(%)	18 (56.3)	2 (20)	0.071
Anti arythmique Ic (%)	5 (15.6)	1 (10)	0.56
digitalique(%)	2 (6.3)	1 (10)	0.57

AVC: accident vasculaire cérébrale, FA : Fibrillation Atriale, HTA : hypertension artérielle , IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion, MSR : maintien en rythme sinusal

Tableau 3 : Comparaison des Caractéristiques echocardiographique des patients dans la population globale ayant présenté un maintien en rythme sinusal ou de récurrence de FA après cryo-ablation.

	MRS (32)	Récurrence de FA (10)	P
Diamètre antero-postérieur (mm)	44.5 ± 6.9	46.7 ± 7.2	0.41
Vol OG ETT max (ml)	75.3 ± 21.8	90 ± 19.5	0.06
Vol OG ETT min (ml)	43.8 ± 18.8	58.4 ± 17.7	0.04
FEOG (%)	44.9 ± 13.6	35.9 ± 11.1	0.05
Vol OG TDM (ml)	133.8 ± 40.9	148.7 ± 41.9	0.33
Vol OGmax indexé ETT (ml/m <sup>2</sup> )	37.1 ± 9.8	44.6 ± 11.8	0.05
Vol OG indexé TDM (ml/m <sup>2</sup> )	65.8 ± 16.4	73.5 ± 19.2	0.223
Diamètre supéro-inferieur (mm)	55.5 ± 6.5	62.4 ± 8.2	0.03
Onde E (m/s)	0.82 ± 0.3	0.86 ± 0.1	0.65
Onde Ea (m/s)	0.1 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.22
Onde A (m/s)	0.55 ± 0.2	0.43 ± 0.2	0.10
Ration E/E'	8.32 ± 2.6	7.12 ± 2.4	0.23
FEVG (%)	58 ± 8	56 ± 7.3	0.49
Strain tot septal (%)	33.4 ± 14.1	25.2 ± 8.7	0.038
Strain tot latéral (%)	23.1 ± 11.3	16.9 ± 10.2	0.13
Strain tot global	25 ± 8.9	21 ± 7.8	0.20
Pic négatif précoce du strain rate septal (s-1)	-1.4 ± 0.6	-1.4 ± 0.5	0.91
Pic négatif précoce du strain rate latéral (s-1)	-1.26 ± 0.5	-1.4 ± 0.5	0.30
Pic négatif précoce du strain rate global (s-1)	-1.13 ± 0.4	-1.17 ± 0.4	0.81

ETT : Echocardiographie trans-thoracique, FA : Fibrillation Atriale, MSR : maintien en rythme sinusal, OG: Oreillette Gauche, Vol : Volume

Nous avons également réalisé une analyse en sous-groupe des patients en FA persistante (tableau 4 et 5). Dans ce sous-groupe de 19 patients, il y a eu 7 patients ayant présenté une récurrence de FA soit 36% de ce groupe sur une période de suivi de 10 mois en moyenne. Cette étude ne retrouve que la faible vitesse de la vitesse maximum (V<sub>max</sub>) de l'onde A comme facteur prédictif de FA en post procédure (p = 0.048). En revanche Les différents paramètres strain ainsi que le volume maximal de l'OG n'apparaissent pas comme facteur prédictif de récurrence.

Tableau 4 : Comparaison des Caractéristiques cliniques des patients en FA persistante ayant présenté un maintien en rythme sinusal ou de récurrence de FA après cryo-ablation.

	MRS (12)	Récurrence de FA (7)	p
Age (année)	60 ± 9.7	59.4 ± 6.9	0.88
Sexe (homme) (%)	1 (8.3)	1 (14.3)	0.61
Durée de la FA (mois)	12.1 ± 12.7	33.3 ± 28.9	0.04
HTA (%)	10 (83.3)	5 (71.4)	0.61
Coronaropathie(%)	1 (8.3)	1 (14.3)	0.61
dyslipidémie(%)	5 (41.7)	4 (57.1)	0.43
diabète(%)	2 (16.7)	0 (0)	0.39
avc(%)	0 (0)	0 (0)	0.61
CHADS2-VASC	1.9 ± 0.9	1 ± 0.8	0.05
HASBLED	1.1 1	1.1 1	0.91
B-Bloquant(%)	8 (66.7)	7( 100)	0.24
IEC(%)	9 (75)	4 (57.1)	0.62
cordarone(%)	8 (66.7)	1 ( 14.3)	0.05
Anti arythmique Ic (%)	0(0)	0(0)	
digitalique(%)	1 (8.3)	1 (14.3)	0.61

AVC: accident vasculaire cérébrale, FA : Fibrillation Atriale, HTA : hypertension artérielle , IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion, MSR : maintien en rythme sinusal

Tableau 5 : Comparaison des Caractéristiques échocardiographique des patients en FA persistante ayant présenté un maintien en rythme sinusal ou de récurrence de FA après cryo-ablation.

	MRS	Récurrence de FA	p
Diamètre antero-postérieur (mm)	48.3 ± 6.4	50.3 ± 4.3	0.44
Vol OG ETT max (ml)	86.1 ± 26.3	93.3 ± 17.9	0.49
Vol OG ETT min (ml)	56.2 ± 20.3	64.9 ± 14.5	0.34
FEOG (%)	36.9 ± 10.3	30.7 ± 7.9	0.19
Vol OG TDM (ml)	154 ± 56.4	159.9 ± 39.5	0.79
Vol OGmax indexé ETT (ml/m <sup>2</sup> )	41.3 ± 11.8	45.1 ± 12.2	0.51
Vol OG indexé TDM (ml/m <sup>2</sup> )	73.2 ± 21.7	76.9 ± 19.1	0.71
Diamètre supéro-inferieur (mm)	57.6 ± 9.2	65.1 ± 7.5	0.07
Onde E (m/s)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.55

Onde Ea (m/s)	0.11 ± 0.03	0.1 0.01	0.26
Onde A (m/s)	0.42 ± 0.1	0.32 ± 0.03	0.048
Ration E/E'	9.4 ± 2.7	6.8 ± 2.7	0.066
FEVG (%)	54.6 ± 9.1	54.3 ± 7.9	0.94
Strain tot septal (%)	27.3 ± 10.4	22.6 ± 5.4	0.29
Strain tot latéral (%)	17.2 ± 9	12.4 ± 7.5	0.25
Strain tot global	20.1 ± 6.2	16.9 ± 4.4	0.26
Pic négatif précoce du strain rate septal (s-1)	-1.29 ± 0.5	-1.42 ± 0.4	0.58
Pic négatif précoce du strain rate latéral (s-1)	-1.22 ± 0.4	-1.36 ± 0.4	0.48
Pic négatif précoce du strain rate global (s-1)	-1.04 ± 0.3	-1.09 ± 0.4	0.73

ETT : Echocardiographie trans-thoracique, FA : Fibrillation Atriale, MSR : maintien en rythme sinusal, OG: Oreillette Gauche, Vol : Volume

Le tableau 6 détaille l'analyse univariée des paramètres dans la population globale. Cette dernière permet de retrouver le volume maximale OG à l'ETT, le strain total septal, la durée d'évolution de la FA et la réalisation de la procédure sous cordarone comme facteur prédictif de récurrence. Malheureusement il ne s'agit que de tendances car les différences sont non significatives. En revanche l'analyse multivariée retrouve de manière significative le strain total septal comme facteur prédictif indépendant de récurrence de FA en post cryothérapie (OR = 0.85 IC95 0.73-0.99 p = 0.038). Le volume maximal à l'ETT est à la limite de la significativité (OR = 1.08 IC95 0.99 – 1.17 p = 0.05).

Tableau 6 : Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de récurrences de FA après cryo-ablation dans la population générale.

Variable	OR	Analyse univariée	Analyse univariée	OR	Analyse multivariée	Analyse multivariée
		Intervalle de confiance 95%	P		Intervalle de confiance 95%	P
Volume OG ETT max	1.03	0.99 – 1.07	0.07	1.08	0.99 – 1.17	0.05
Strain tot septal	0.94	0.87 – 1.01	0.09	0.85	0.73 – 0.99	0.038
Durée de la FA	1.02	0.99 – 1.05	0.09			
cordarone	0.19	0.036 –	0.05	0.12	0.06 – 1.26	0.08

		1.06				
Surface corporelle	1.14	0.03 – 37.1	0.94			
CHADS2-VASC	1.007	0.58 – 1.74	0.98			

Le tableau 7 compare les caractéristique échocardiographique avant et à 6 mois de la cryothérapie des patients initialement en FA persistante et n’ayant pas récidivé. Ainsi ces patients présentaient à leur ETT de contrôle une amélioration significative de plusieurs paramètres notamment du diamètre antéro postérieur ( $p = 0.03$ ), du volume minimal de l’OG à l’ETT ( $p = 0.01$ ), de la fraction d’éjection de l’OG ( $p = 0.02$ ), de la Vmax de l’onde A ( $p = 0.03$ ).

Tableau 7 : Comparaison des paramètres de fonction atriale echocardiographique chez les patients initialement en FA persistante en rythme sinusale à 3 mois de leur cryo-ablation

	Avant la procédure	Après la procédure	p
Diamètre antero-postérieur (mm)	49.9 ± 3.2	45.7 ± 4.6	0.03
Vol OG ETT max (ml)	87.4 ± 26.8	74.7 ± 21	0.09
Vol OG ETT min (ml)	57.5 ± 17.5	39.4 ± 18.5	0.01
FEOG (%)	34.4 ± 10	49.5 ± 12.6	0.02
Diamètre supero-inferieur (mm)	59.7 ± 6.6	55.7 ± 4.2	0.05
Onde E (m/s)	0.85 ± 0.18	0.77 ± 0.2	0.16
Onde Ea (m/s)	0.1 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.5
Onde A (m/s)	0.45 ± 0.16	0.59 ± 0.19	0.03
Ration E/E’	8.7 ± 2.6	7.3 ± 2.6	0.1
FEVG (%)	56.1 ± 7.8	60.6 ± 3.9	0.03
Strain tot septal (%)	28.3 ± 9.7	33.9 ± 8.8	0.23
Strain tot latéral (%)	19.5 ± 9.2	19.8 ± 8.2	0.93
Strain tot global	20.4 ± 5.9	24 ± 7	0.29
Pic négatif précoce du strain rate septal (s-1)	-1.38 ± 0.4	-1.58 ± 0.5	0.48
Pic négatif précoce du strain rate latéral (s-1)	-1.23 ± 0.42	-1.29 ± 0.4	0.75
Pic négatif précoce du strain rate global(s-1)	-1.09 ± 0.2	-1.14 ± 0.4	0.79

## Discussion

De plus en plus d'études se concentrent dernièrement sur l'évaluation de la morphologie, structure et fonction de l'oreillette gauche. Tous ses éléments déterminés par tomodynamométrie, IRM ou alors échocardiographie sont mis en rapport avec le maintien du rythme sinusal soit par des traitements conventionnels soit par des techniques d'ablation par radio fréquence (115-117, 122)

La taille de l'atrium gauche est un fort facteur prédictif de récurrence de FA après ablation par radiofréquence comme cela a été déjà démontré (115, 116, 122). En accord avec ces résultats, dans notre étude le volume de l'OG minimal et maximal ainsi que la fraction d'éjection de l'OG sont des facteurs prédictifs de récurrence de FA post-cryo-ablation.

Nous montrons également que le strain atrial pourrait être un marqueur prédictif de récurrence de FA après cryo-ablation chez les patients en FA paroxystique et persistante. En effet, les principaux résultats dans cette étude retrouvent que dans une population hétérogène le volume maximal de l'OG estimé par ETT et le strain total septal sont des facteurs prédictifs indépendants de récurrence de FA après une procédure de cryo-ablation.

L'étude de la déformation atriale (strain) peut refléter la fonction mécanique atriale. Or on sait que les réorganisations électrique et mécanique du cœur sont des facteurs prédictifs de récurrence de FA. Il est donc logique de penser qu'une altération du strain atrial est susceptible de prédire la récurrence de FA après procédure d'ablation par cryothérapie ou radio fréquence.

Récemment, plusieurs autres études ont montré l'utilité du strain comme facteur prédictif de récurrence de FA en post ablation (119,120, 123-128). Néanmoins ces études ont apporté des notions différentes. Schneider et Al (127) ont montré que le strain et strain rate atrial gauche étaient des facteurs prédictifs de récurrence de FA en post ablation. Cependant dans cette étude à la différence de la nôtre, le strain était mesuré par doppler tissulaire et donc soumis à de nombreuses limitations, notamment l'angulation de mesure.

Hwang et Al (125) ainsi que Morris et Al (128), ont retrouvé le strain et strain rate mesuré par speckle tracking comme facteur prédictif de récurrence de FA en post ablation par radio fréquence mais chez le patient en FA paroxystique.

Trois autres auteurs, Mirza et Al, Yasuda et Al ainsi que Ma et Al (118, 122-123) ont également mis en évidence le strain comme facteur prédictif indépendant de récurrence de FA



chez des patients en FA paroxystique et persistante. Yatsuda et Al (122) précise que la paroi dont l'analyse strain est la plus prédictive de récurrence de FA est la paroi latérale, la paroi médiale étant trop soumise aux variations de pression dans l'oreillette droite. Parwani et Al (119) ont spécifiquement étudié les patients en FA persistante en analysant les courbes strain chez des patients en FA au moment de l'échographie. Ainsi même dans ces conditions l'altération du strain est associée de manière significative à une récurrence de FA en post ablation par radiofréquence. Cependant il s'agit de FA persistante mais n'évoluant que depuis moins d'1 an.

Notre étude est différente car elle s'intéresse au facteur prédictif de récurrence de cryo ablation, chez des patients à la fois en FA paroxystique et en FA persistante dont certaines évoluent depuis plus d'un an. De plus, par soucis de reproductibilité, toutes nos échographies ont été réalisées chez des patients en rythme sinusal.

Dans notre étude, une altération du strain total était également associée à une récurrence de FA mais là où Yasuda et al (122) retrouve une significativité principalement pour le strain total latéral, notre étude retrouve une significativité uniquement pour le strain total septal. Cette différence est peut-être liée au fait que les patients étudiés bénéficiaient de technique d'ablation différente. Elle peut également être imputable à l'utilisation d'un logiciel et d'un échocardiographe différents.

Notre étude retrouve également le strain de l'OG comme la valeur pronostic intéressante chez les patients en FA paroxystique et permanente après une cryo ablation. Cela pourrait être mis en relation avec les travaux de Khuppally et Al (117) qui ont trouvé une relation entre la fibrose atriale évaluée par IRM cardiaque et en histopathologie, et l'altération des paramètres strain de l'oreillette gauche. Or plus la fibrose est importante et plus le remodelage structurel du myocarde atrial est important et plus les performances du myocarde atrial sont altérées. Le strain pourrait donc être un moyen non invasif permettant une évaluation des performances myocardiques atriales.

En revanche, notre analyse en sous-groupe des patients en FA persistante n'a pas mis en évidence de valeur pronostic du strain. Seul la V max de l'onde A apparaît comme facteur prédictif de récurrence de FA dans cette population. Ce résultat n'a pas été mis en évidence dans d'autre étude. Il ne semble pas illogique puisque l'onde A représente la systole atriale. Il s'agit cependant de résultats peu interprétables du fait du très faible nombre de patients inclus dans ce sous-groupe.

Dans notre étude nous avons choisi de réaliser les échocardiographies en rythme sinusal pour permettre notamment la mesure du pic négatif précoce en SR. A l'instar des études précédentes, nos résultats n'ont pas retrouvé de corrélation entre le SR et les récurrences de FA post cryo ablation.

### **Application clinique**

Nos résultats confirment que l'étude de la déformation myocardique atriale (strain atrial) pourrait être en pratique courante un facteur intéressant à évaluer pour prédire la récurrence de FA en post cryo ablation. En nous basant sur ces résultats, nous pensons que cette technique non invasive et facile d'accès pourrait permettre de mieux sélectionner les patients éligibles à cette technique d'ablation.

### **Limites**

La principale limite de cette étude est liée à son faible effectif dans le cadre d'une étude monocentrique. Une autre limite est représentée par un suivi relativement court, inférieure à 12 mois. La population du sous-groupe FA persistante était quasiment exclusivement composée d'hommes, ce qui limite l'extrapolation de nos résultats à la population générale.

### **Conclusion**

L'étude de la fonction atriale par le biais de la déformation (strain) de l'oreillette gauche semble un outil prometteur dans l'évaluation des patients candidats pour une cryo ablation. Le risque de récurrence post-ablation est un élément important à prendre en considération avant de traiter la fibrillation atriale de manière invasive surtout en cas de ré intervention. Ces résultats demandent à être confirmés par des études sur des populations plus vastes avec un plus long suivi.

## Bibliographie.

- 1- Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM, Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The framingham study. *N Engl J Med* 1982;306: 1018-22
- 2- Chugh SS, Blackshear J, Shen WK, Hammill SG, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implication. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8
- 3- Furberg CD, Psaty BM, Monalio JA, Gardin JM, Smith VE, Rantaharjin PM for the CHS collaborative research group. Prevalence of the atrial fibrillation in elderly subjects. The cardiovascular heart study. *Am J Cardiol* 1994;74:236-41
- 4- Fynns P, Todd DM, Hobbs JC, Armstrong KL, Garratt CJ. Role of dispersion of atrial refractoriness in the recurrence of atrial fibrillation. A manifestation of atrial electrical remodelling in humans? *Eur Heart J* 2001;22:1822-34
- 5- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
- 6- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-364.
- 7- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061-1067.
- 8- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et Al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;330:659-66
- 9- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-2855.
- 10- Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917-921.
- 11- Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JJ, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjogren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kaab S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012;44:670-675.
- 12- Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297-306.
- 13- Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagener DR, METASTROKE Consortium, AFGen Consortium, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:1225-1235.
- 14- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjánsson K, Pálsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353-357.
- 15- Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ,

- Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagoner DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1200–1210.
- 16- Homoud MK, Estes M. Shedding new light on the pathophysiology of conversion of paroxysmal atrial fibrillation into persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;154:801-4
  - 17- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1454-68
  - 18- Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:764-77
  - 19- Dupont E, Ko YS, Rothery S, Coppens SR, Baghai M, Haw M, et al. The gap junctional protein connexin 40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:842-9
  - 20- Paquette M, Roy D, Taljic M, Newman D, Couturier A, Yang C, et al. Role of gender and personality on quality of life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am Heart J* 1989;118:913-8
  - 21- Levy S, Marek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. The college of French cardiologists. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The ALFA study. *Circulation* 1999;99:3028-35
  - 22- Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaraju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittelman MA, et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the cardiovascular study. *Am Heart J* 2007;153:260-6
  - 23- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42
  - 24- Zaman AG, Archbolt A, Helft G, Paul AE, Cauzen WP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;201:1403-8
  - 25- Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572-7
  - 26- Waktare EP, Hnatkova K, Sopher SM, Murgatroyd FD, Guo X, Camm AJ, et al. The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:333-9
  - 27- Tunick PA, McElhinney L, Mitchell T, Kronzon I. The alternation between atrial flutter and atrial fibrillation. *Chest* 1992;101:34-6.
  - 28- Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:984-8
  - 29- Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, Page RL, Pritchett EL. Spontaneously occurring symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supra ventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 1993;87:1114-22
  - 30- Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J* 2009;30:11113-20
  - 31- Kirchhof P, Paulus, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, et al. "2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS." *European Heart Journal* 37, no. 38 (October 7, 2016): 2893–2962.
  - 32- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2<sup>nd</sup> AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c
  - 33- Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:123–127.
  - 34- Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011;13:ii13–17.
  - 35- Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012;15:240–248.
  - 36- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for

- Geographic and Racial differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4: 26–32.
- 37- Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250–3257.
  - 38- Anselmino M, Matta M, D’Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1011–1018.
  - 39- Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ* 2015;24:270–280.
  - 40- Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A, PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–1785.
  - 41- Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307.
  - 42- Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832–1839.
  - 43- Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
  - 44- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–336.
  - 45- Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai C-F, Lin M-C, Chan K-C, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–2098.
  - 46- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
  - 47- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2438–2488.
  - 48- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
  - 49- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1–44.
  - 50- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114: 1217–1222.
  - 51- Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620–625.
  - 52- Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96–106.

- 53- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310–315.
- 54- Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–2477.
- 55- Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126:640.e649–617.
- 56- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long- Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–2169.
- 57- Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D’Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014, doi 10.2459/JCM.0000000000000043.
- 58- Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:265–272.
- 59- Lin YK, Lai MS, Chen YC, Cheng CC, Huang JH, Chen SA, Chen YJ, Lin CI. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:121–132.
- 60- Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol* 2012;110:1071.
- 61- Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013;111:1159–1164.
- 62- Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians’ and patients’ perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:221.
- 63- Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001179.
- 64- Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495–504.
- 65- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147: 590–592.
- 66- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O’Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
- 67- Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;12:e105–113.
- 68- Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111:833–841.
- 69- O’Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, Gersh BJ, Fonarow GC, Koller CR, Ezekowitz MD, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Singer DE. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014; 167:601–609.e1.
- 70- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624–631.
- 71- Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567–574.
- 72- Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125: 773–778.
- 73- Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677–685.

- 74- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- 75- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225–231
- 76- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
- 77- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
- 78- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- 79- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104
- 80- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
- 81- Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614–2623
- 82- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Atrial fibrillation: management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/> (5 May 2016).
- 83- Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology* 1998;89:38–46.
- 84- Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60
- 85- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
- 86- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JJ, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
- 87- Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–486
- 88- Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythm control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:209–217.
- 89- Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014;19:222–223.
- 90- Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology* 2009;112:270–278.
- 91- Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res* 2013;41:1067–1073.

- 92- Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:713–723.
- 93- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518–1525.
- 94- Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652–659.
- 95- Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beach G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–321.
- 96- Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167–179.
- 97- Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255–262.
- 98- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351: 2384–2391
- 99- Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;6:152–155.
- 100- Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:144–150.
- 101- Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–1854.
- 102- Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 2016;18:51–56.
- 103- Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1187–1192.
- 104- Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18–23.
- 105- Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J, SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35: 501–507.
- 106- Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8: 308–317.
- 107- Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:18–24.
- 108- Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:200–209
- 109- Dong JZ, Sang CH, Yu RH, Long DY, Tang RB, Jiang CX, Ning M, Liu N, Liu XP, Du X, Tse HF, Ma CS. Prospective randomized comparison between a fixed '2C3L' approach vs. stepwise approach for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1798–1806



- 110- Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:163–168.
- 111- Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014–1019.
- 112- Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, L DIB, Christopoulos G, Schade A, Mugge A, Bansmann M, Nentwich K, Muller P, Krug J, Roos M, Halbfass P, Natale A, Gaita F, Haines D. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:455–463.
- 113- Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1082–1088.
- 114- Schmidt, Boris, Kyoung Ryul Julian Chun, Andreas Metzner, Feifan Ouyang, and Karl-Heinz Kuck. “Balloon Catheters for Pulmonary Vein Isolation.” *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 33, no. 8 (December 1, 2008): 580–84. doi:10.1007/s00059-008-3176-3
- 115- Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836–41.
- 116- Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:1077–81.
- 117- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:231–9. [PubMed: 20133512]
- 118- Ma, Xin-Xin, Leif-Hendrik Boldt, Yue-Li Zhang, Meng-Ruo Zhu, Bing Hu, Abdul Parwani, Evgeny Belyavskiy, et al. “Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis.” *Echocardiography* 33, no. 5 (May 1, 2016): 724–33. doi:10.1111/echo.13184.
- 119- Parwani AS, Morris D-A, Blaschke F, Huemer M, Pieske B, Haverkamp W, et al. Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Open Heart* 2017;4. doi:10.1136/openhrt-2016-000572.
- 120- Ma X-X, Zhang Y-L, Hu B, Zhu M-R, Jiang W-J, Wang M, et al. The usefulness of global left atrial strain for predicting atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2017;110:447–55. doi:10.1016/j.acvd.2016.11.005.
- 121- E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi, 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* 17 (4) (Apr 2016) 355–383.
- 122- Yasuda R, Murata M, Roberts R, Tokuda H, Minakata Y, Suzuki K, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1008–14. doi:10.1093/ehjci/jev028.
- 123- Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;31:197–206. doi:10.1007/s10840-011-9560-6
- 124- Hammerstingl C, Schwegendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:247–55
- 125- Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a twodimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;26:127–32.
- 126- Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, Ishizu T, Machino T, Yamasaki H et al. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:999–1006.
- 127- Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1397–409.

128- Morris DA, Parwani A, Huemer M, et al. Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS(2) index treated with catheter ablation therapy. *Am J Cardiol* 2013;111:1002—11

## Résumé de thèse

**Introduction** : Les procédures d'ablation par cathéter utilisant la radiofréquence ou alors la cryothérapie, ont démontré leur efficacité dans le traitement de la fibrillation atriale (FA). Cependant le pourcentage de récurrence post ablation reste non négligeable. Le but de notre étude est d'évaluer les paramètres écho cardiographiques de la fonction atriale, et notamment la déformation myocardique de l'oreillette gauche (strain) et leur relation avec la récurrence de fibrillation atriale après cryothérapie.

**Méthode** : Nous avons inclus 42 patients adressés pour traitement ablatif, dont 23 présentaient une FA persistante et 19 une FA paroxystique. Chacun de ces patients a bénéficié d'une procédure d'ablation de FA par cryothérapie et d'une évaluation écho cardiographique complète. Dans l'analyse écho cardiographique de la déformation myocardique de l'oreillette gauche nous avons utilisé le strain bidimensionnel par la méthode du « speckle tracking ». Le strain global et régional ainsi que le strain rate ont été recueillis. Les différents paramètres cliniques et écho cardiographiques ont été comparés entre les groupes des patients avec ou sans récurrence de FA en post ablation.

Résultats : Sur la période du suivi, 10 patients sur les 42 inclus ont présenté une récurrence de FA en post procédure. Les patients ayant récidivé avait de manière significative une FA évoluant depuis plus longtemps ( $p = 0.05$ ), un volume maximum de l'oreillette gauche (OG) plus important ( $p = 0.04$ ), une fraction d'éjection de l'OG plus basse ( $p = 0.05$ ) ainsi qu'un strain total septal diminué ( $p = 0.03$ ) par rapport à ceux ayant maintenus le rythme sinusal. L'analyse multivarié retrouve de manière significative le strain total septal comme facteur prédictif indépendant de récurrence de FA en post cryothérapie (OR = 0.85 IC95 0.73-0.99  $p = 0.038$ ).

**Discussion** : L'étude du strain atrial fait partie de l'évaluation de la fonction de l'oreillette gauche. Certaines études mettaient en avant l'utilité du strain global ou alors du strain de la paroi latérale comme facteur pronostic de récurrence en post-ablation de FA par radiofréquence. Notre étude retrouve le strain de la paroi septale de l'OG comme élément prédictif de récurrence post-cryo- ablation de FA. Des études à large échelle sont nécessaires pour préciser la meilleure utilisation de cette nouvelle technique dans l'évaluation des patients porteurs de FA et candidats aux procédures d'ablation.

**Conclusion** : L'étude de la fonction atriale par le biais du strain de l'oreillette gauche semble un outil prometteur dans l'évaluation des patients candidats pour une cryo-ablation. Elle permettrait de mieux sélectionner les patients éligibles à cette technique.

**Mots clés** : Strain oreillette gauche, fibrillation atriale, cryo-ablation