



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Fanny DORE ép. GUILLOT

Le 9 Octobre 2019

**À quels patients atteints de fibrillation atriale
persistante devrions-nous proposer une deuxième
procédure d'ablation ?**

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur Christian DE CHILLOU

Juges : Mr le Professeur Nicolas SADOUL

Mr le Professeur Jacques FELBLINGER

Mr le Docteur Jean Marc SELLAL (Directeur de Thèse)

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Pr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE –
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT –
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –

Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie

CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY -

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGLOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Pr Christian DE CHILLOU

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de ma thèse.

Je vous remercie de votre disponibilité et de vos conseils avisés pour orienter ce travail.

L'étendue de vos connaissances en Rythmologie force mon admiration.

Je suis honorée d'avoir pu travailler à vos côtés au cours de ma formation.

Recevez ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Pr Nicolas SADOUL

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.

J'ai eu le privilège de suivre vos enseignements magistraux au cours de mes études à la faculté de Nancy puis dans votre service pendant mon internat. Vos connaissances et votre sens pédagogique sont uniques.

Recevez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Pr Jacques FELBLINGER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Radiologie et Imagerie médicale

Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre aide et votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma gratitude et le témoignage de mon plus profond respect.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Dr Jean Marc SELLAL

Docteur de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je suis heureuse d'avoir réalisée ce travail avec toi Jean Marc.

Je te remercie pour ton aide et ta disponibilité qui ont été précieuses.

Je te suis reconnaissante également pour ton sens pédagogique et le partage de tes connaissances que tu n'as cessé de nous faire profiter.

Travailler dans ton service au secteur 3 a été un véritable plaisir. J'ai pu, grâce à ce stage, améliorer grandement mes connaissances dans le domaine de la Rythmologie.

Reçois ici le témoignage de mon plus profond respect.

À tous les médecins ayant participé à ma formation :

Pour mes premiers pas en cardiologie à Thionville, merci aux Dr ALDAOUD, Dr HALALCHI, Dr PREISS, Dr RENAUD. Vous m'avez permis de construire des bases solides pour avancer d'un pas décidé dans l'aventure qu'est l'internat de cardiologie.

Messieurs les Pr ALIOT, Pr JUILLIERE, Pr CAMENZIND, Pr GIRERD, Pr ZANNAD, Mesdames les Dr SELTON-SUTY, Dr MAGNING-POULL, Messieurs les Dr OLIVIER, Dr METZDORF, Dr HUTTIN, Dr BLANGY, Dr POPOVIC, Dr FREYSZ, Dr SCHWARTZ, Dr DJABALLAH, Dr LEMOINE. Grâce à vous j'ai pu m'enrichir de vos connaissances et avancer plus sereinement.

Merci aux Dr KHALIFE, Dr YASSINE, Dr BOURSIER, Dr VALLA, Dr ZANNAD, Dr SALOUM, Dr BERTRAND, Dr ZANUTTO, Dr HELIOT, Dr BENICHOU et Dr BAYARD pour leurs enseignements au CHR de Mercy. Toujours bienveillants, vous m'avez appris à devenir plus autonome.

Merci aux Dr BEMER, Dr ABBOUD, Dr DELAVEUVE, Dr TAHON, Dr LEGALL, pour m'avoir transmis une partie de vos connaissances dans le domaine de la réanimation, qui m'ont permis d'être moins stressée face à certaines situations, notamment aux soins intensifs de cardiologie.

À tous mes chefs de clinique : merci pour votre gentillesse, le partage de vos connaissances, votre bienveillance et vos conseils toujours avisés.

Julie, avec qui j'ai fait mes premiers pas au CHU au secteur 1, puis nous nous sommes retrouvées pour un second semestre au secteur 3 cette fois-ci. Merci de m'avoir permis de réaliser mes premières explorations électrophysiologiques et mes premières ablations ! Merci pour ton écoute et ton soutien.

Arnaud, merci pour tes conseils précieux au cours des gardes que nous avons partagées. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi ! Tes connaissances sur la physiopathologie m'ont toujours impressionnée.

Samuel, qui m'a chapoté pendant mon stage à l'USIC. Merci pour ton calme et ton sens du relativisme.

Charles-Henri, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi ! Toujours la bonne humeur et un dynamisme sans faille ! Tes capacités à enchaîner les gardes de Cardio et de Réa m'ont toujours impressionnées !

Laura, merci de ne pas m'avoir découragée dans la voie de la cardio ! Je me rappelle nos échanges par email avant les choix de l'ECN ! Merci pour tes bons conseils.

Néfissa, merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur face à toute situation !

Mathieu Echivard, merci pour ton soutien et tes conseils qui m'ont été très précieux au début de mon internat et par la suite également !

Jérôme merci pour ton calme légendaire et mon initiation à la rééducation cardiaque. Tu m'as permis de découvrir un domaine de la cardiologie qui m'était inconnu et pour lequel je me suis découvert un certain attrait.

Mathieu Ruppel, Fabien, Mathieu Bercker, Mathieu Becker, merci d'avoir participé à ma formation.

À tous mes co-internes de Cardiologie et Tonton :

Nathalie, merci pour ton soutien, ton écoute, tes encouragements. Je pense avoir trouvé en toi non seulement une consœur de qualité avec qui discuter de dossiers compliqués mais aussi une amie avec qui partager de bons moments de la vie !

Jeanne ou jeannette la canette avec qui on a passé de très bonnes soirées improvisées... ;) ! Mon binôme en réanimation à Thionville où nous posions des voies veineuses centrales et des cathéters artériels à foisons et où nous nous faisions des petits tête-à-tête au resto de sushis le soir ! Le réconfort dont nous avons besoin dans cette grisaille thionvilloise !

Margaux, le semestre au secteur 3 nous a rapproché avec nos petites pauses thés ! Très heureuse de t'avoir dans ma vie et de partager nos aboutissements professionnels et personnels !

Orianne, au caractère bien trempé, qui peut surprendre au premier abord mais qui s'avère être une personne très gentille. Merci pour ton soutien pendant la passation des mémoires à Strasbourg, grâce à toi le trajet a été agréable, même si nos estomacs étaient bien noués.

Tonton, Pierre-Ad, que je cite parmi mes co-internes car sans toi la Team Peccable ne serait pas née ! Merci pour tous ces bons moments partagés que ce soit au CHU ou autour d'un verre ! Tu es quelqu'un que j'apprécie beaucoup pour tes qualités humaines et professionnelles. Toujours à l'écoute et de bons conseils ! Sans oublier tes qualités d'ambianceur de soirée avec Bruno Mars ! Surtout ne change pas !

Matthieu (Bizot), avec qui nous avons fait nos premiers pas en cardiologie à Thionville. Merci pour ce fameux tour de VSL, qu'est-ce qu'on a ri ! Tu n'as toujours pas eu ton bon transport d'ailleurs !

Maxime (Wohl), merci pour la bonne ambiance que tu as mise à l'USIC pendant nos 6mois !

Joseph, merci d'avoir toujours géré d'une main de maître l'organisation des repas-formation auquel les internes n'ont désormais plus droit. On était toujours dans les bons coups grâce à toi ! Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur !

Piotr, ensemble nous avons découvert la médecine vasculaire à Mercy, aujourd'hui tu es ACC au CHU ! Que de chemin parcouru, bravo ! Merci pour ton humour, les fous rires partagés et les séances de chant sur la musique du roi lion dans le bureau d'HDS !

Astrid, merci pour ta joie de vivre. Nous avons passé de bons moments de détente au self pendant ces moments stressants de rédaction de notre thèse !

Selin, merci de m'avoir guidé lors de mon arrivée au CHRU.

Antoine, Trecy, Julien, Benjamin, Lionel, Guillaume (De Ciancio), Kilian, Ugo (Righetto), Hugo (Bello), Hugo (Pegorer), Guillaume (Chassard), Charles, merci.

À toutes les équipes soignantes et non soignantes de jour et de nuit : Virginie, Charline, Caroline, Laura, Julie, Audrey, Manon, Murielle et Mumu, Christelle, Aurélie, Clémentine, Valérie, Gisèle, Lysoche, Salima, Léontine, Nadine, Nimet, Catherine, Sophie, Thomas, Lydie, Lucie du 4, Lucie du 3, Emilie, Claire, Cindy, Christine, Anne Gaëlle, Anne... Très heureuse d'avoir partagée mon internat avec vous !

Dédicace particulière à **Amélie**, la première infirmière du CHU avec qui j'ai travaillé le 1^{er} jour de mon arrivée au secteur 1 et qui m'a rassuré sur le fait que c'était le 1^{er} jour, que ça allait être galère mais que ce n'était pas grave ! Tu n'imagines pas le poids que tu m'as enlevé ! Merci pour ta bonne humeur, tes blagues et ta gentillesse au quotidien !

À tous mes co-internes au-delà des frontières de la cardiologie :

Les fameux Thionvillois, la team Thion-thion qui s'est constituée dans le vieil internat de l'Hôpital Bel air ! Il fallait bien se retrouver le soir pour partager nos premières expériences d'interne et décompresser de tout ce stress accumulé chaque jour ! Ahhh du stress on en a évacué en dansant, en riant, en buvant, en chantant, en se déguisant, et j'en passe et des meilleurs !

Antoine, merci d'avoir été là pendant les 6 premiers mois de mon internat, pour m'aider à dédramatiser les situations, me rassurer, et me faire à avancer ! « Je s'occupe de tout, tu s'occupes de rien ! Oulimam' ! Où en est mon Pot' ? » Ces patients qui nous ont marqué... Merci pour les batailles d'eaux à l'internat, sans oublier les batailles d'oranges... où tu as failli me décapiter ! Ton amitié m'est précieuse.

Emma, merci d'être cette personne incroyable avec qui je passe toujours de très bons moments ! Merci de m'avoir attirée chez Get up pour me bouger et éviter l'encrassement de mes artères... lol ! Merci pour ta gentillesse, ta générosité, et tes 1000 sms de 1 mot qui sont toujours PARFAITS !

Audrey, merci pour ton sens de l'organisation qui nous a sauvé plus d'une fois !! Merci pour ta bonne humeur et ton sens de la fête ! C'est toujours un plaisir de partager du temps ensemble !

Hélène, merci pour ta spontanéité, ton naturel et ta générosité. Tu es une belle personne que j'apprécie beaucoup !

Nico, tu n'étais pas à l'internat de Thionville, mais la rencontre n'a été que plus belle sur Nancy ! Tout de suite tu as su trouver ta place dans la team Thionthion ! On est dans le même délire, c'est toujours un grand plaisir de passer du temps ensemble !

Laurie, merci pour m'avoir aidé dans la mise en page de ma thèse en tant que femme mariée ! Merci de nous avoir fait découvrir les Ardennes, une contrée qui m'était inconnue ! Tu une femme pleine de qualités que je suis contente de compter parmi mon entourage.

Aurélie, merci pour ta gentillesse ! J'admire beaucoup ta ténacité dans les défis sportifs que tu relèves ! Tu es un exemple de motivation !

Orlando, un sacré personnage derrière qui se cache un homme foncièrement gentil ! Merci pour les bonnes lasagnes, tu reviens quand tu veux !

Maxime, merci pour avoir ambiancé les soirées à Thionthion avec ta playlist toujours très poétique ! Je suis fan tu le sais ! #gangstafafa

Anthony, merci pour ton aide dans le canoë kayak à Cirfon ! Grâce à la combinaison de nos forces nous avons échappé à plusieurs chavirages dans les eaux profondes de la marne... contente de te connaître et de te compter parmi la Team !

Quentin, le dernier arrivé dans la Team ! Merci pour ta gentillesse, ta simplicité et ta générosité ! Merci pour la découverte de la technologie automobile dans ton X1, chose qui m'était jusqu'alors inconnue dans ma 106 dernier cris !

Malorie, merci pour les bons moments partagés à Thionville, heureuse pour toi que tu retournes dans ta ville préférée après l'internat loin de Nancy que tu détestes !

À mes amis,

Clémentine, Matthieu (Delabarre), merci de m'avoir accueilli la veille du début de mon stage en réanimation à Thionville pour manque de place dans ce vieil internat ! Votre accueil est toujours au top ! Je suis très heureuse de vous compter parmi mes amis !

Clément (Wielgus) et Marine, merci pour votre gentillesse, c'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble autour d'un bon repas accompagné d'un bon vin ! Et pour cela vous savez nous gâter !

Anne-Sophie et Simon, merci d'être toujours présents dans les grands moments de notre vie ! Vous êtes de belles personnes !

Alice et Fabien, merci pour votre gentillesse et votre générosité ! Vous êtes des personnes vraies, au grand cœur, je suis heureuse que vous fassiez parti de mes amis !

Nico (Marchand) et Ségolène, merci pour votre bonne humeur, et votre gentillesse ! Dommage que vous habitiez si loin !

Florent, la grande carcasse ! Tu es une belle personne qui s'ignore ! Merci d'avoir entraîné Romain au five, il adore jouer au foot avec toi et ça fait plaisir à voir !

Victor, merci pour ton humour débordant !

Clément (Petit) et Sandrine, merci pour les bons moments partagés au chalet ! C'est toujours un dépaysement qui fait du bien !

Mickael et Caroline (Le Cleach), merci de nous accueillir pour des bons repas chez vous !

Chloé, avec qui on a partagé l'externat, merci pour l'entraide qu'on a su se donner avant les exams et pendant l'année du concours ! Tu es une fille que j'apprécie beaucoup !

Camille (Brockers), merci pour la belle personne que tu es ! Grâce à nos soirées de révisions et d'échanges de petits moyens mnémotechniques nous avons réussi à choisir la spécialité qu'on souhaitait tant !

Lyvia, merci pour ton soutien, et tes prières !

Claude et Bruno, Maxime et Émilie, merci d'être toujours présents dans les grands moments de ma vie depuis ma plus tendre enfance !

Dr Vinuela, merci pour votre soutien dans mon parcours !

Danielle et Jean Louis, merci pour votre gentillesse !

À mes amies et amis de toujours qui m'ont suivie et dont j'aimerais prendre plus soin :

Caroline ma meilleure amie, ma sœur, ma témoin avec qui nous nous suivons depuis la maternelle. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. On a déjà partagé tellement de belles choses ensemble. Aujourd'hui en est une supplémentaire... Je suis si fière de notre amitié et y tiens comme à la prune de mes yeux ! Ne change rien, tu es une fille en or ! Je te souhaite le meilleur avec Cyril ma Bonasse ! C'est toujours un plaisir de passer du temps tous les 4 !

Pierre mon meilleur ami, mon frère, mon témoin avec qui nous nous suivons également depuis la maternelle ! Que de chemin parcourus depuis les tours en tracteurs dans le jardin de la tata, puis les tours en 106 pour aller à la fac, et maintenant tu fais des tours en hélico avec le SMUR dijonnais ! Ton amitié m'est très précieuse, et même si tu as choisi de partir en Bourgogne, sache que peu importe la distance qui nous séparera je serai toujours présente pour toi. Je te souhaite le meilleur avec Anouchka qui semble te combler de bonheur !

Camille (Milbach), même si depuis la première tu es partie loin de Nancy, à chaque retrouvaille rien ne change ! Chacune a évolué à sa façon et pour autant, nous avons toujours les mêmes délires, on aime toujours autant se raconter nos petits potins, et tu as toujours ce don pour raconter une histoire qui n'a aucun rapport avec la discussion en cours ! Mais c'est aussi pour ça qu'on t'aime ! ;)

Marielle, la parisienne ! 10 ans plus tard et l'on ne se quitte toujours pas ! Tu es une fille simple comme j'aime, nature, spontanée et pleine de joie de vivre ! Un vrai bonheur de partager du temps avec toi !

Sonia, merci pour ces fou-rires au Lycée et en P1 ! Tu es discrète mais toujours présente en cas de besoin, merci d'être là !

Nico et Carole, Pauline et Loic, Ophélie et Pierre, merci pour tous ces bons weekends toujours plus agréables les uns que les autres ! C'est toujours un plaisir de vous retrouver !

À ma famille,

À ma maman, merci pour ton soutien indéfectible, ton amour, ta fierté. Tu es une femme forte, courageuse, déterminée que j'admire énormément et que je tente d'égaler. Ta force de caractère t'a mené où tu en es aujourd'hui et tu peux en être fière. Tu as toujours été là pour moi, pour m'encourager, me rassurer, m'épauler, m'écouter (et toi et moi on sait que tu en as passé des heures à tendre l'oreille...). Ça peut te sembler normal car tu es une femme de cœur, mais je ne pense pas que toutes les mères en fassent autant que toi pour leur enfant ! Je souhaite une maman comme toi à tous les enfants de la terre ! Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi ! Merci infiniment ! Je t'aime !

À mon papa, merci de ne t'être jamais satisfait d'un 14/20 depuis mes premiers examens. Cela m'a toujours encouragé à travailler plus pour avoir mieux, et voilà le résultat aujourd'hui ! Merci pour toutes ces heures de révision et tes encouragements. Si j'en suis arrivée là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi ! Tu es un homme combatif, tu m'as transmis cette envie d'avancer et d'aller au bout de mes objectifs ! Je suis fière de t'avoir comme papa ! Merci infiniment ! Je t'aime !

À Jean François, qui s'étonnait toujours de mes réponses lorsqu'il me demandait « tu fais quoi ce soir ? tu fais quoi ce weekend ? », ce à quoi je répondais « je bosse ». Merci pour ton soutien !

À mes frères, merci pour les bons petits vins de Bourgogne qui ont participé aux soirées de détente.

À mes grands-parents qui seraient, très fiers de mon parcours, et pour qui j'ai une pensée toute particulière aujourd'hui. Je sais que depuis là-haut tu veilles sur moi ma petite mémère !

À ma tata Nicole, qui n'a jamais oublié de m'envoyer un SMS de soutien et d'encouragement avant chaque examen, toujours très poétique et sur le thème de l'examen. Merci de m'avoir accompagnée au collège de très nombreux matins avant d'aller au travail ! Je ne connais pas une femme plus généreuse que toi. Merci pour ta gentillesse, ton sourire, et toutes tes attentions.

À mes oncles, tonton Alain et tonton Gilbert,

À mes cousines, Anne-Gaëlle et Audrey

À mes filleuls, merci pour leur joie de vivre et les fous rires partagés.

À Barbara, merci pour ces bonnes crêpes préparées avec amour pour mes pauses goûters, qui me redonnaient l'énergie pour travailler encore un chapitre ! Merci pour votre générosité et votre aide dans le repassage qui nous faisait gagner un temps précieux !

À Pauline, merci BS d'avoir été là pour renouveler ma playlist de musique et me permettre de m'évader !

À Pippo et mamie Yollande, merci pour votre gentillesse sans limite ! Grazie mille !

À Domi, merci pour ton humour toujours bien placé !

À Denis, Georgette, Marc, Valérie, Elodie et Antoine, merci de répondre toujours présents aux grands événements !

À la famille de Grenoble, merci de votre accueil qui est toujours très agréable !

À Romain, mon Amour, mon Ami, mon Amant, et mon Mari désormais,

Tu es présent depuis le début de cette aventure, bientôt 9 ans que tu me soutiens pour atteindre cet objectif. Merci pour tous ces sacrifices dans lesquels tu m'as accompagné sans hésiter. Merci pour tout l'amour que tu me portes et qui m'aide à avancer un peu plus chaque jour.

Tu es un homme aux qualités débordantes, dont j'ai une chance inouïe d'être devenue la femme. Tu es à l'écoute, attentionné, généreux, drôle, intelligent, passionné et passionnant !

J'espère te rendre aussi heureux que je le suis à tes côtés.

Merci d'être l'homme que tu es, si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi !

Avec toi tout me paraît possible,

Je t'aime...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	23
1. HISTOIRE DE LA FIBRILLATION ATRIALE	23
2. DEFINITION	23
3. CLASSIFICATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE	25
4. ÉPIDEMIOLOGIE	25
5. MORBIDITE - MORTALITE	27
6. COUTS.....	27
7. PHYSIOPATHOLOGIE	28
7.1. Généralités :.....	28
7.2. L'initiation de l'influx électrique :.....	29
7.3. L'importance des veines pulmonaires dans la fibrillation atriale :	33
7.4. L'importance du système neurovégétatif :.....	36
7.5. L'importance du remodelage des oreillettes : Anatomique et électrophysiologique	40
8. THEORIES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ELABOREES POUR EXPLIQUER L'ENTRETIEN DE LA FIBRILLATION ATRIALE	44
8.1. Théorie concernant les ectopies focales :.....	44
8.2. Théorie des ondes multiples (vaguelettes)	44
8.3. Théorie du « leading circle »	45
8.4. Théorie des rotors	46
8.5. Théorie des drivers de la fibrillation atriale.....	49
9. PREDISPOSITION GENETIQUE	50
10. TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE PERSISTANTE.....	50
10.1. Les objectifs principaux des traitements de la fibrillation atriale :.....	50
10.2. Prévention du risque thrombo-embolique	50
10.3. Contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque :	52
10.4. Ablation de la fibrillation atriale persistante	54
11. DES INCERTITUDES PERSISTENT	63

ARTICLE	65
ABSTRACT	66
INTRODUCTION	67
METHODS	68
<i>Study population</i>	68
<i>Ablation procedure</i>	68
<i>AF cycle length measure</i>	69
<i>Follow up</i>	70
<i>Signal processing and statistical analysis</i>	70
<i>Prediction model</i>	71
RESULTS	72
<i>Study population</i>	72
<i>Index procedural data</i>	74
<i>Outcome prediction</i>	75
DISCUSSION.....	78
<i>Clinical parameters</i>	78
<i>Surface electrical parameters</i>	79
<i>Endocavitary electrical parameters</i>	81
<i>Multivariate analysis</i>	82
CLINICAL IMPLICATIONS	82
LIMITATIONS	83
CONCLUSION	83
REFERENCES	84
ANNEXES.....	89
ABBREVIATIONS	99
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	101
IMPLICATIONS CLINIQUES	106
CONCLUSION	107
BIBLIOGRAPHIE	108

INTRODUCTION

1. HISTOIRE DE LA FIBRILLATION ATRIALE

William HARVEY, en 1628, est probablement le premier médecin à avoir décrit la fibrillation atriale chez les animaux.

En 1827, Robert ADAM dans sa pratique clinique et avec l'aide de M. LAENNEC, l'inventeur du stéthoscope, a mis en évidence l'association entre l'irrégularité du pouls et le rétrécissement mitral.

En 1900, grâce à William EINTHOVEN, l'inventeur de l'électrocardiogramme, Sir Thomas LEWIS, qui était un de ses proches amis, est le premier à avoir enregistré un tracé électrocardiographique chez un patient atteint de fibrillation atriale(1).

La physiopathologie de la fibrillation atriale est restée longtemps controversée. Vers 1970, M. BOOTSMA et son équipe ont conclu que la réponse complètement irrégulière des ventricules à l'activité atriale désorganisée était secondaire à la fréquence élevée de l'activité atriale qui atteignait le nœud auriculoventriculaire de part et d'autre de façon aléatoire également.

2. DEFINITION

La fibrillation atriale (FA) correspond à un trouble du rythme supraventriculaire. Il s'agit d'une activité électrique totalement désordonnée et chaotique des oreillettes. Elle résulte d'une multitude de circuits de micro-réentrées en rapport avec des plages de fibrose atriale et/ou de potentiels électriques trouvant naissance au niveau des veines pulmonaires(2). Cette activité électrique anormale entraîne une perte de la contraction des oreillettes et une activité fibrillatoire rapide et irrégulière de ces dernières. Elle peut être ressentie à travers une sensation de palpitations irrégulières plus ou moins rapide ou restée silencieuse. Sur le tracé électrocardiogramme (ECG) nous constatons une trémulation de la ligne de base correspondant aux ondes F. L'onde P sinusale devant chaque complexe QRS qui caractérise le rythme sinusal (ou le rythme normal du cœur) est absente. La réponse ventriculaire est le plus souvent rapide, irrégulière et dépend du ralentissement de la conduction de l'influx électrique atrial par le nœud atrio-ventriculaire.

Le diagnostic de FA repose sur l'enregistrement d'un tracé ECG (Figures 1 et 2).

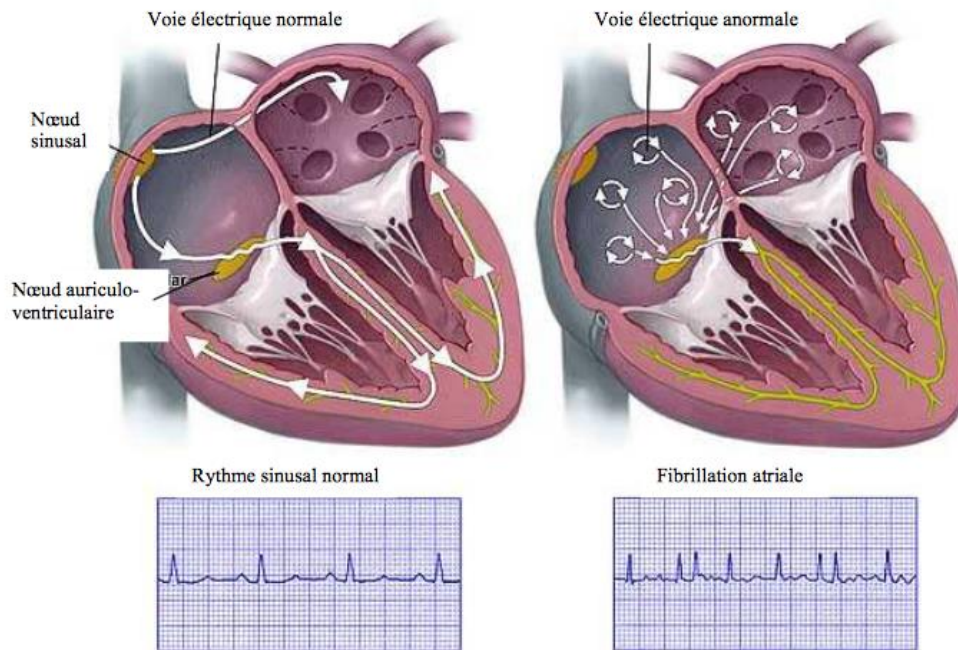


Figure 1 : A gauche : Cœur en rythme sinusal avec le tracé ECG correspondant ; A droite : Cœur en FA avec tracé ECG correspondant sous-jacent.

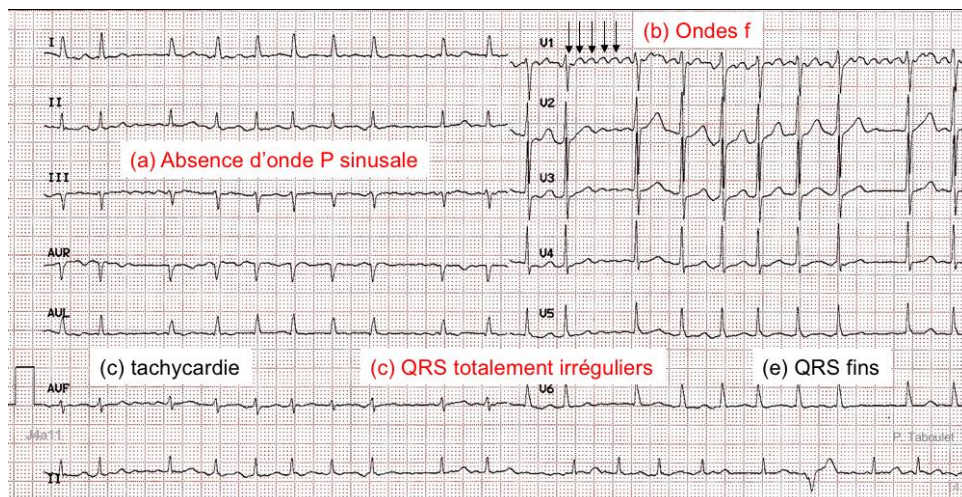


Figure 2 : Electrocardiogramme de fibrillation atriale.

3. CLASSIFICATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE

Il existe plusieurs sous-types de FA selon les recommandations européennes(3) :

- ❖ FA nouvellement diagnostiquée : Premier épisode de FA diagnostiqué, quel que soit la durée de l'épisode ou la présence et la sévérité des symptômes associés à la FA ;
- ❖ FA paroxystique : épisode de FA d'une durée moyenne < 48 heures ou au maximum inférieure à 7 jours, avec une cardioversion spontanée ou provoquée en rythme sinusal ;
- ❖ FA persistante : épisode de FA d'une durée supérieure à 7 jours et/ou nécessitant une cardioversion médicamenteuse ou électrique au-delà de ce délai ;
- ❖ FA persistante longue : si la durée de l'épisode est supérieure à 1 an et pour laquelle une stratégie de contrôle du rythme a été décidée ;
- ❖ FA permanente : acceptation de l'arythmie sans nouvelle tentative de cardioversion, stratégie de contrôle de fréquence uniquement.

La perte de la systole atriale et auriculaire est à l'origine du risque thromboembolique systémique avec la formation de thrombus en l'absence d'anticoagulation curative. La fréquence cardiaque rapide est à l'origine de décompensation cardiaque ou de dyspnée d'effort pouvant être révélatrices du trouble du rythme.

4. EPIDEMIOLOGIE

La FA est l'arythmie la plus répandue dans la pratique clinique. Sa prévalence est inférieure à 1% dans la population générale et augmente rapidement avec l'âge. Près de 70% des patients en fibrillation atriale ont plus de 75ans et sa prévalence devient supérieure à 10% chez les personnes de plus de 80ans, voire même jusqu'à 17% au-delà de 85ans(4) .

En 2010 nous comptons 33,5 millions de personnes atteintes de FA dans le monde dont 20,9 millions d'hommes et 12,6 millions de femmes (5). D'ici 2030, nous attendons entre 14 et 17 millions de patients atteints de FA dans l'Union Européenne avec 120 000 à 215 000 personnes nouvellement diagnostiquées par an (3). En France cette maladie toucherait près de 600 000 à 1 million de patients(6).

L'augmentation de la prévalence peut être attribuée à une meilleure détection de la FA et chez les personnes âgées à l'augmentation parallèle des cardiopathies qui favorisent sa survenue et

sa pérennisation. En effet 20% à 50% des sujets ayant une cardiomyopathie évoluée risquent de développer cette arythmie(7).

D'autres pathologies entrent en jeux et favorisent sa survenue :

- ❖ l'Hypertension artérielle : présente chez 40 à 70% des personnes âgées peut à elle seule entrainer une cardiopathie et favoriser la survenue de la FA. Elle est à l'origine d'un cinquième des cas de FA(8) ;
- ❖ L'insuffisance cardiaque qui peut être à la fois la cause et/ou la conséquence de la FA ;
- ❖ Les valvulopathies, essentiellement mitrales (rétrécissement ou insuffisance mitrale) favorisent la survenue de la FA, du fait de l'augmentation de pression dans l'oreillette gauche. Cette augmentation de pression est à l'origine d'une dilatation cavitaire et ainsi d'un remodelage structurel favorisant la survenue de la FA(9). Approximativement 30% des patients atteints de FA sont porteurs d'une valvulopathie(3) ;
- ❖ Les cardiomyopathies de tous types (congénitales, primitives, ischémiques, valvulaires) ;
- ❖ Les endocrinopathies et notamment une hyperthyroïdie peut, à elle seule, être à l'origine de la FA. Le diabète favorise le remodelage atrial ;
- ❖ L'obésité est présente chez ¼ des patients atteints de FA(9). Plus l'index de masse corporel augmente et plus le risque de survenue de FA est important. Elle favorise la dysfonction diastolique ventriculaire gauche, majore l'activité sympathique mais aussi l'inflammation et l'infiltration graisseuse péri-atriale. L'ensemble de ces modifications secondaires à l'obésité favorise la survenue de la FA(3) ;
- ❖ Le syndrome d'apnée du sommeil est significativement associé à la FA ;
- ❖ L'insuffisance rénale chronique est associée à la FA dans 15-20% des cas(3).

Le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque de FA et notamment ceux qui sont modifiables est très important. Ceci permet de réduire le risque de survenue de FA et de limiter l'évolution de la myopathie atriale.

5. MORBIDITE - MORTALITE

Malgré de nombreux progrès dans la prise en charge des patients atteints de FA, cette arythmie reste l'une des principales causes d'accident vasculaire cérébral avec un risque relatif 5 fois plus élevé chez les patients atteints de FA par rapport à une population témoin. Le taux annuel d'AVC dans les essais cliniques randomisés est d'environ 1,5% et le taux de mortalité d'environ 3% chez les patients en FA sous anticoagulation curative⁽³⁾. Elle est également une des principales causes d'insuffisance cardiaque, de mort subite et de morbidité cardiovasculaire dans le monde(3). La FA est associée de manière indépendante à un risque accru de mortalité toutes causes, multiplié par 2 chez la femme et par 1,5 chez l'homme. De plus, la population étant vieillissante, le nombre de patients atteints de FA est appelé à augmenter fortement dans les années à venir. Parmi eux, 10 à 40% des patients sont hospitalisés chaque année suite à des symptômes ou des complications de la FA. Ces prises en charge représentent un coût non négligeable pour notre société (environ 10 milliards d'euros par an en Europe et 2,5 milliards d'euros en France)(11). L'apparition de troubles cognitifs, la baisse de la qualité de vie et la dépression sont des comorbidités communément présentes chez les patients porteurs de cette arythmie. L'enjeu est tel que les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie préconisent un dépistage systématique de la FA après 65ans en prenant le pouls et après 75 ans en pratiquant des ECG réguliers (3).

6. COUTS

En 2008, les coûts directs de la FA représentaient déjà 1% des dépenses totales de soins de santé aux Royaume-Unis, et entre 6 et 26 milliards de dollars aux Etats-Unis. Ils sont liés aux complications de la FA nécessitant des séjours d'hospitalisation (AVC, insuffisance cardiaque...) mais aussi aux coûts des traitements. Ces coûts risquent d'augmenter considérablement si la FA n'est pas prévenue/dépistée et traitée de façon efficace et rapide.

7. PHYSIOPATHOLOGIE

7.1. Généralités :

Les facteurs arythmogènes à l'origine de l'initiation d'une arythmie sont au nombre de trois :

- ❖ le substrat électrophysiologique arythmogène : à l'origine de l'entretien du trouble du rythme
 - la cardiomyopathie sous-jacente (ischémique, valvulaire, dilatée, restrictive etc..)
 - les anomalies électrophysiologiques : zone à conduction lente génératrice de réentrée (fibrose)
 - les anomalies anatomiques : cicatrice (secondaire à une intervention chirurgicale au niveau des oreillettes, ou bien à une séquelle de nécrose)
- ❖ le facteur déclenchant (Trigger) : qui sera à l'origine du déclenchement de la FA
 - les extrasystoles provenant des veines pulmonaires
 - l'irritation locale (épanchement péricardique)
 - l'augmentation de pression brutale intracavitaire (embolie pulmonaire)
- ❖ les facteurs neuromodulateurs :
 - le système sympathique et parasympathique
 - le déséquilibre électrolytique : hypokaliémie, hypomagnésémie
 - les troubles métaboliques : dysthyroïdie, sepsis, acidose

Ce triptique est représenté sous la forme du triangle de COUMEL(12)(13):

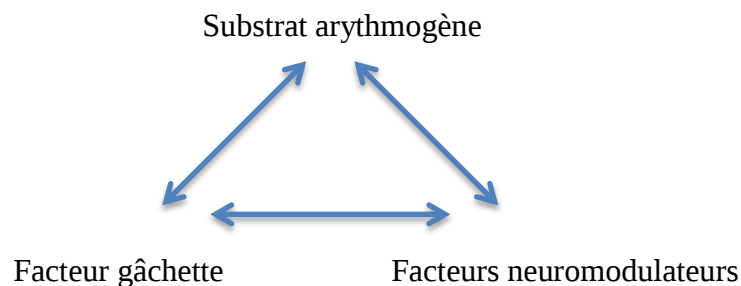


Figure 3 : Triangle de COUMEL.

La fibrillation atriale est donc la conséquence de plusieurs facteurs extracardiaques, génétiques, hormonologiques, inflammatoires, et végétatifs. Ensemble, ils vont interagir les uns avec les autres pour favoriser l'apparition et l'entretien de la fibrillation atriale par le remodelage structurel et électrophysiologique. (Cf Figure 4)

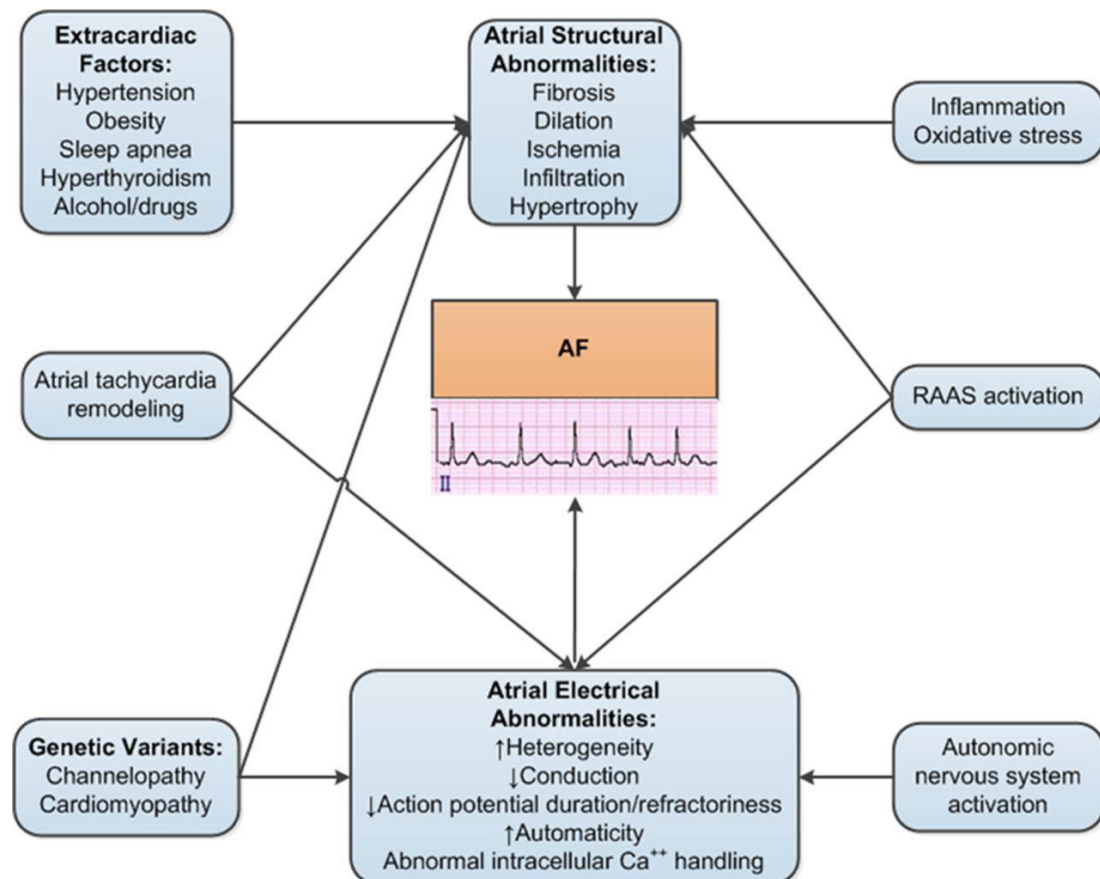


Figure 4: Interaction des multiples facteurs à l'origine de l'initiation et de l'entretien de la FA (14)

7.2. L'initiation de l'influx électrique :

- *L'automaticité normale :*

L'automaticité est une propriété que certaines cellules cardiaques possèdent afin de générer un potentiel d'action spontané(15). Cette activité spontanée est médiée par des influx ioniques intracellulaires durant la phase 4 du potentiel d'action. Cet influx va progressivement dépolariser la membrane cellulaire jusqu'à atteindre un seuil qui va entraîner le déclenchement d'un potentiel d'action.

La membrane cellulaire est composée d'une bicouche lipidique imperméable aux ions et aux substances hydrophiles séparant deux milieux conducteurs (milieu intra et extra cellulaire). Les protéines transmembranaires permettent le passage des ions au travers de la membrane cellulaire et permettent ainsi la communication entre les deux milieux. (Cf Figure 5)

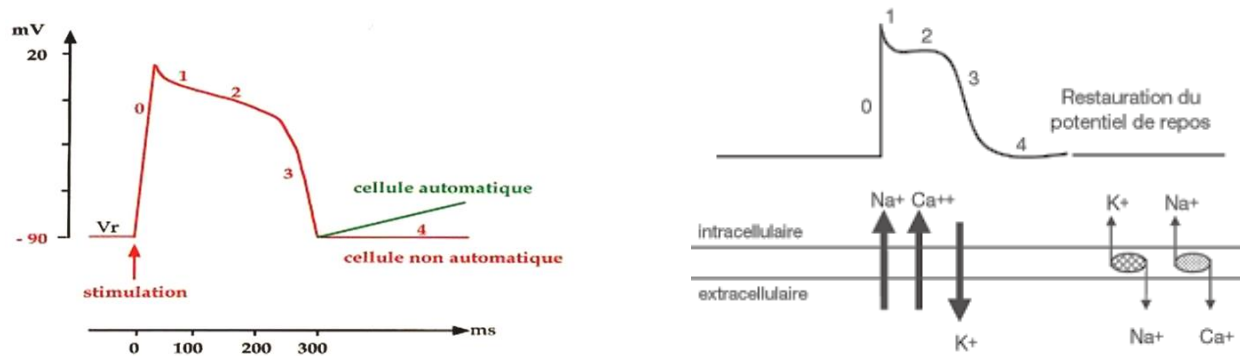


Figure 5 : schématisation des différentes phases du potentiel d'action (à gauche) et des canaux ioniques transmembranaires cellulaires myocardiques impliqués dans les différentes phases du potentiel d'action (à droite).

Cette activité électrique est médiée par trois acteurs qui se trouvent au niveau de la membrane cellulaire des cardiomyocytes (Figure 6):

- ❖ les canaux ioniques (voltage dépendants sodiques, potassiques, calciques,...)
- ❖ les échangeurs ioniques
- ❖ les pompes consommatrices d'énergie

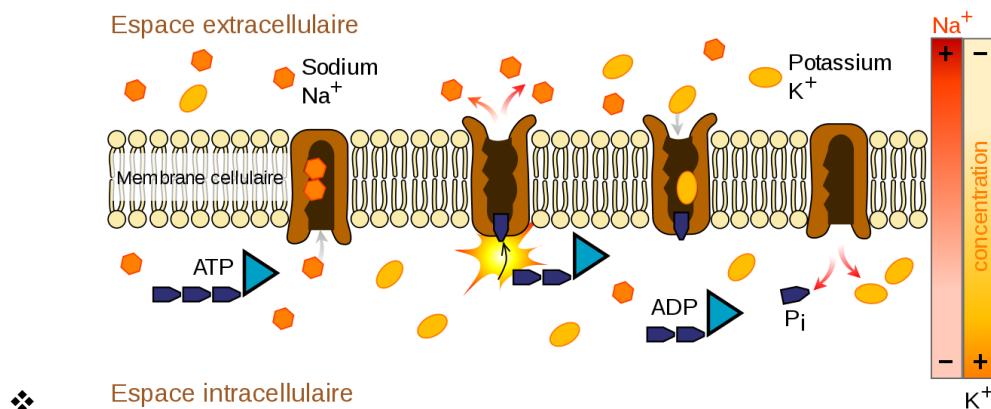


Figure 6 : Schématisation d'une membrane avec de part et d'autre le milieu intra et extracellulaire avec représentation des canaux et échangeurs ioniques transmembranaires.

Le passage des ions au travers de la membrane va générer un courant électrique dépolarisant ou repolarisant en fonction du sens de passage (Figure 7).

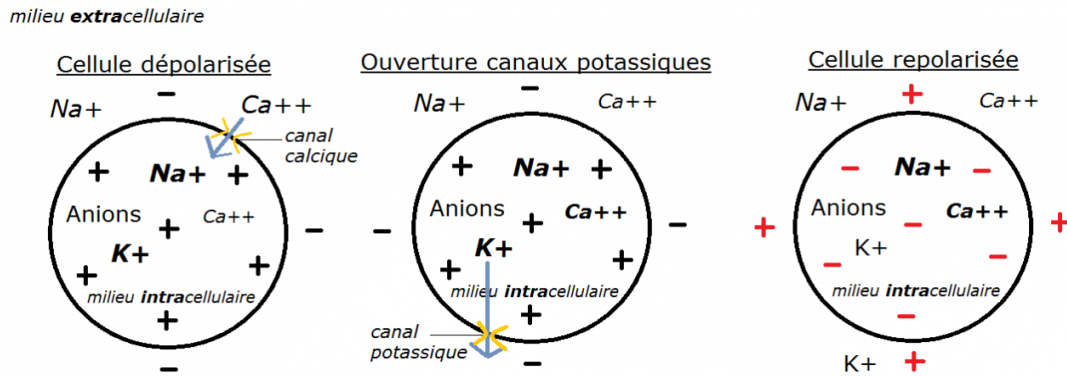


Figure 7 : Schématisation d'une cellule aux différentes phases du potentiel d'action (à gauche en phase 2 ; au milieu en phase 3 ; à droite en phase de repos)

Le nœud sinusal a l'automaticité intrinsèque la plus rapide. C'est le chef d'orchestre du cœur (Cf Figure 8).

Les autres cellules pacemakers (nœud auriculoventriculaire, faisceau de his, branches du faisceau de his ou ventriculaires) sont latentes et ne s'activent qu'en cas de dysfonctionnement du nœud sinusal afin d'assurer la génération de l'influx électrique.

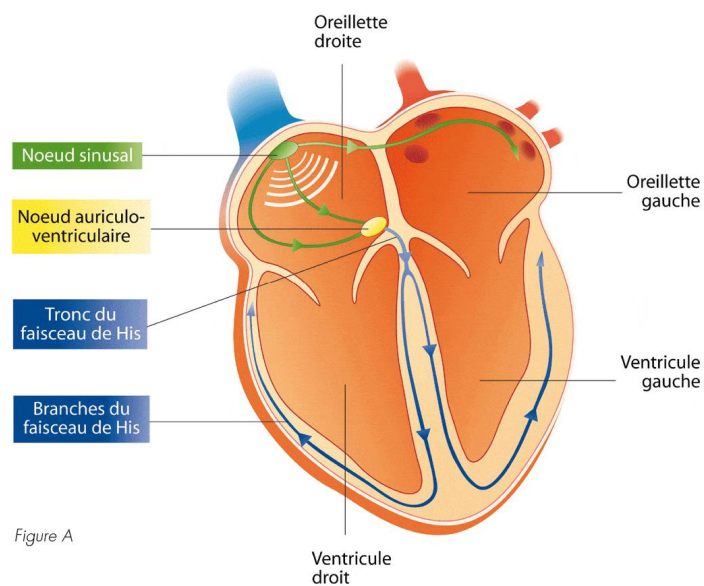


Figure 8 : Schématisation du cœur avec localisation du nœud sinusal à l'origine de l'influx électrique relayé par le nœud atrio-ventriculaire pour la transmission de l'influx électrique aux ventricules.

○ *L'automaticité anormale, différents mécanismes (16)(17):*

- ❖ L'hyperautomatisme : Une dépolarisation peut induire une activité automatique.

Les cellules myocardiques atriales ne présentent pas de dépolarisation diastolique spontanée ou automatique en condition normale. Cependant, elles peuvent développer ces caractéristiques pendant la dépolarisation. Ceci entraîne l'apparition répétée d'impulsions initiatrices de potentiels d'actions. Par analogie à l'automaticité normale, l'automaticité anormale est médiée par les récepteurs Beta-adrénergiques agonistes et par la réduction de la concentration potassique extracellulaire. Ainsi, une hypokaliémie ou une stimulation sympathique peut conduire à une dépolarisation et au développement d'une automaticité anormale.

- ❖ Post-dépolarisation tardive :

Les post-dépolarisations tardives dépendent du potentiel d'action précédent. Il s'agit d'une activité autodéclenchée. Elles sont toujours induites par des fréquences rapides et correspondent à la libération oscillante du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique intracellulaire. Elles s'observent dans des conditions de surcharges calciques intracellulaires qui entraînent un courant ionique à l'origine du déclenchement d'un potentiel d'action. Ces postdépolarisations tardives peuvent être à l'origine d'une tachycardie supraventriculaire.

- ❖ Réentrée :

Ce mécanisme nécessite 3 conditions réunies :

- ❖ Un bloc de conduction unidirectionnel ;
- ❖ L'onde de dépolarisation se propage de façon circulaire et suffisamment lentement pour qu'à son retour au point de départ elle puisse dépolariser à nouveau le tissu qui a eu le temps de se repolariser au cours de la propagation de l'influx ;
- ❖ L'interruption du circuit à n'importe quel point permet de mettre un terme à la réentrée.

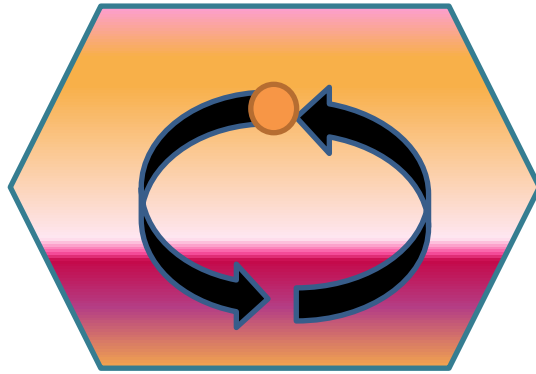


Figure 9 : Schématisation d'un circuit de réentrée.

7.3. L'importance des veines pulmonaires dans la fibrillation atriale :

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires dans la genèse de la fibrillation atriale (18) (19) (20) (2). En 1997, Haïssaguerre et son équipe ont mis en évidence des épisodes de FA initiés par des foyers ectopiques uniques ou multiples localisés en majeure partie (94% des cas) au niveau des veines pulmonaires(21) (22) (23). L'ablation de ces foyers contribuait à l'absence de récurrence de FA dans 62% des cas après un suivi moyen de 8 +/- 6mois sans traitement anti-arythmique(2). Cette découverte modifia considérablement la prise en charge thérapeutique des patients qui comprend désormais l'isolation des veines pulmonaires comme pierre angulaire de l'ablation de FA.

Cependant, le mécanisme de base sous-jacent à l'activité électrique anormale de ces structures reste mal connu.

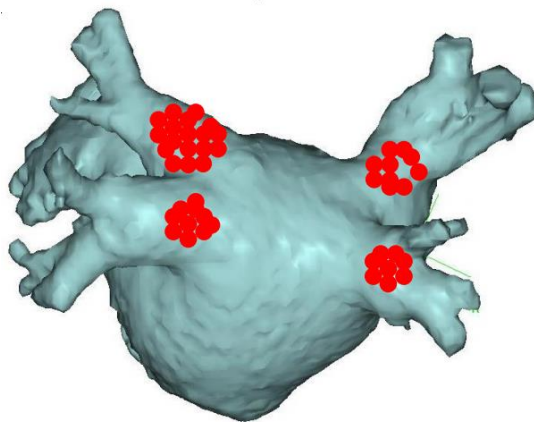


Figure 10 : reconstruction 3D d'une oreillette gauche et ses 4 veines pulmonaires (vue face postérieure) et représentation des potentiels électriques veineux pulmonaire en rouge (2)

DM. Todd et al. (24) ont démontré que lorsque le mur postérieur de l'oreillette gauche et les veines pulmonaires étaient chirurgicalement isolés, la région des veines pulmonaires pouvait encore fibriller. Cependant, l'oreillette restante se maintenait en rythme sinusal. Ceci illustre donc le rôle majeur des veines pulmonaires comme facteur déclenchant de la fibrillation atriale (Trigger).

Un grand nombre de patients présentant des foyers d'extrasystoles au niveau des veines pulmonaires à l'origine de la FA, n'ont pas d'autres cardiopathies sous-jacentes(2)(25)(23). Ceci concerne essentiellement les patients atteints de FA paroxystique, mais également ceux atteints de FA persistante.

Après l'étude de l'anatomie et des propriétés électrophysiologiques des veines pulmonaires, plusieurs hypothèses relatives à l'initiation de cette activité ectopique ont été avancées :

- ❖ Le travail de Nathan and Burch et al. a décrit la présence de languettes musculaires reliant l'oreillette gauche aux veines pulmonaires. Elles sont constituées de muscles striés. Ces languettes ont des tailles variables, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elles sont plus développées dans les veines pulmonaires supérieures que dans les veines pulmonaires inférieures. Ho et al. ont démontré que la transition du tissu musculaire strié entre l'oreillette gauche et les veines pulmonaires se faisait progressivement en surmontant le muscle lisse de la paroi veineuse. Les languettes de muscles striés sont plus épaisses au niveau de la jonction veino-atriale et s'amincit dans la distalité de la veine(22). Ils ont montré également qu'il existait des zones au niveau de la jonction veino-atriale où il n'y avait pas de cellules musculaires. Le tissu était alors principalement composé de fibrose. Ceci favorise la survenue de microréentrée par l'hétérogénéité de conduction tissulaire ;
- ❖ L'arrangement de ces languettes musculaires se fait de façon circulaire. Elles sont reliées entre elles par des faisceaux longitudinaux interconnectés(26). Il a été mis en évidence des zones de conduction lente dans toutes les veines pulmonaires ainsi que des signaux électriques. Lors de l'analyse histologique des veines pulmonaires de chiens ils ont remarqué que ces zones de conduction lente étaient situées au niveau des changements brutaux

d'orientation des languettes musculaires. Plus le degré de rotation de la fibre était important plus la conduction était lente. Ceci peut alors faciliter la formation de circuits de réentrée dans les veines pulmonaires et être à l'origine de la FA(27);

- ❖ Chez les humains, Jais et al. ont étudié les périodes réfractaires dans les quatre veines pulmonaires de patients présentant de la FA versus des patients non atteints de FA. Ils ont mis en évidence des périodes réfractaires significativement plus courtes dans les veines pulmonaires des patients atteints de FA par rapport aux périodes réfractaires de l'oreillette gauche. Ceci est probablement associé à la conduction décroissante entre les veines pulmonaires et l'oreillette gauche ainsi que la présence de zones de conduction lente dans les veines pulmonaires des patients atteints de FA. Ces découvertes suggèrent que les patients atteints de FA ont un substrat favorisant les réentrées dans les veines pulmonaires à l'origine de l'initiation de la FA(28);
- ❖ Zhou et al. ont stimulé rapidement et de façon prolongée des oreillettes de chiens de façon à reproduire une FA persistante. Ceci a permis de démontrer la présence d'une activité focale dans les veines pulmonaires avec une période réfractaire courte. Ils ont montré qu'une telle activité n'était pas présente dans les veines pulmonaires des chiens qui n'ont pas bénéficié d'une stimulation atriale rapide prolongée. Cela suggère qu'une activité focale apparaît dans les veines pulmonaires secondairement à la FA persistante et favorise l'entretien de la FA(29);
- ❖ Le travail de Perez-Lugones et al.(30) a révélé la présence de cellules, les « P cells », dans les languettes musculaires, à cheval entre les veines pulmonaires et l'oreillette gauche qui sont de véritables cellules pacemaker. Ces cellules sont habituellement situées dans le tissu nodal(31) (32). Elles ont des propriétés d'automatisme cardiaque, d'excitabilité et de conduction de l'influx électrique. Une telle découverte suggère que les veines pulmonaires seraient capables d'automaticité et être ainsi à l'origine de la genèse de l'arythmie ;
- ❖ Ehrlich et son équipe (31) a comparé les potentiels d'action et les courants ioniques dans les veines pulmonaires et dans l'oreillette gauche chez des modèles canins. Ils ont montré que les cardiomyocytes présents au niveau

des veines pulmonaires avaient des propriétés électrophysiologiques bien distinctes des cardiomyocytes présents dans l'oreillette gauche. Ces propriétés incluent :

- Une réduction de la vitesse maximale de la phase 0 du potentiel d'action, à l'origine d'une polarisation moindre du potentiel d'action ;
- Une réduction de la durée du potentiel de repos de la membrane cellulaire en lien avec une quantité inférieure de canaux ioniques IK1, favorisant le développement de post-dépolarisations tardives (33) ;
- Une plus petite phase de plateau du potentiel d'action au travers d'un plus petit nombre de canaux calciques, entraînant un potentiel d'action plus court ;
- Et enfin, un plus grand nombre de canaux ioniques IKr et IKs à l'origine de la sortie potassique de la cellule favorisant la repolarisation.

L'ensemble de ces modifications électrophysiologiques retrouvé au sein des cardiomyocytes situés dans les veines pulmonaires contraste avec celui du tissu atrial adjacent. Les potentiels d'action sont moins polarisés et de durée plus courte. L'architecture complexe des veines pulmonaires décrite plus haut, contribue à l'allongement des temps de conduction. Elle favorise ainsi la formation de blocs de conduction et de circuits de réentrée conduisant à l'initiation de la FA. En dehors de l'importance des veines pulmonaires dans l'arythmogénèse, le système nerveux autonome joue également un rôle important dans l'initiation et le maintien de la FA.

7.4. L'importance du système neurovégétatif :

Le système nerveux autonome (SNA) est constitué de deux versants qui sont modulés par l'intermédiaire de neuromédiateurs :

- ❖ le système nerveux sympathique : qui stimule les récepteurs B1 et B2- adrénergiques par l'intermédiaire de l'adrénaline et de la noradrénaline ;

- ❖ le système nerveux parasympathique : qui va stimuler les récepteurs muscariniques M2 par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

Sur le plan électrophysiologique, la stimulation sympathique va entraîner un raccourcissement de la période réfractaire atriale et du potentiel d'action. La stimulation parasympathique, quant-à-elle, entraîne une augmentation des périodes réfractaires atriales et provoque une hyperpolarisation cellulaire. Ceci va entraîner une hétérogénéité des périodes réfractaires et ainsi être à la genèse de microcircuits de réentrée(34) (35).

Des études ont démontré le rôle arythmogène d'une prédominance vagale ou à l'inverse d'une prédominance sympathique(36) (37) (20) (38) (39) (40) (41). Des plexus ganglionnaires végétatifs sont présents à la face postérieure de l'oreillette gauche dans la graisse épicardique autour des veines pulmonaires. Ils contiennent des neurones sympathiques et parasympathiques qui vont pouvoir favoriser le passage en FA ou son maintien en fonction de la dominance d'un système par rapport à l'autre. (Cf Figure 11)

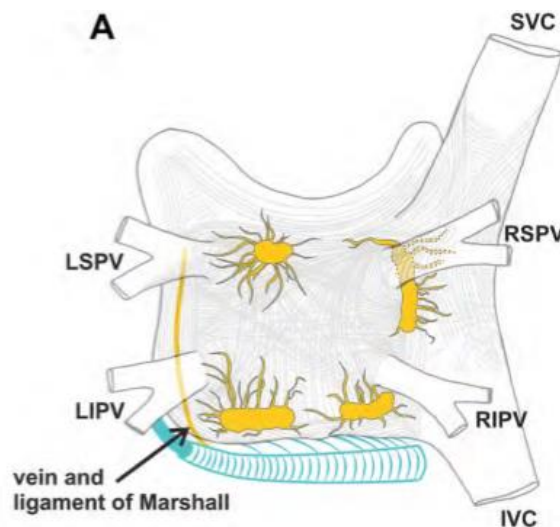


Figure 11 : Quatre principaux plexus ganglionnaires (jaune) du système nerveux autonome à la face postérieure de l'oreillette gauche.(14)

❖ Le rôle du système nerveux autonome dans l'initiation de la FA

COUMEL a été le premier à inventer le terme de FA vagale ou adrénurgique(42)(13).

Il a décrit que la FA vagale survenait le plus souvent chez des hommes jeunes de 30 à 50 ans, sans cardiopathie sous-jacente, fréquemment en période postprandiale et la nuit. Le matin, dans la plupart des cas, la FA se convertit en rythme sinusal. En l'absence d'anomalie au niveau des oreillettes, le système vagal prédominant va favoriser les macro-réentrées par raccourcissement des périodes réfractaires(12). En général, les émotions et le stress physiques ne sont pas les facteurs déclenchants habituels. Cependant, les périodes de relaxation, après la survenue d'un événement, peuvent tout à fait être à l'origine du déclenchement de l'arythmie. ZIMMERMAN et al.(41) ont démontré par l'analyse de holter-ECGs chez des patients présentant de la FA paroxystique, qu'après une accélération du rythme cardiaque médiée par le système nerveux sympathique, cela était suivi par un ralentissement de la fréquence cardiaque. Ce ralentissement est secondaire à une dominance du système nerveux parasympathique qui a pour conséquence l'initiation de la FA. Cela démontre bien l'implication de la modulation du système nerveux autonome dans l'initiation de la FA(37).

A l'inverse, la FA adrénurgique survient le plus souvent, en pleine journée, pendant une activité sportive ou une situation de stress. Elle peut également toucher des patients atteints d'une cardiopathie avec un possible substrat sous-jacent. Ces derniers sont sensibles à l'accélération de la fréquence cardiaque et à la diminution du tonus vagal qui survient juste avant la survenue de la FA. Dans les oreillettes anormales, la survenue de FA va surtout dépendre de l'activation du système sympathique qui va favoriser la survenue d'activités automatiques ou de microréentrées (12). Sa survenue résulte parfois de l'association à une endocrinopathie telle qu'une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome. Elle survient, le plus souvent, en pleine journée et est associée à un stress physique ou psychique.

❖ Le rôle du système nerveux autonome dans le maintien de la FA

➤ Le système parasympathique/vagal

Le concept mis en avant par Moe et al.(43) dans l'hypothèse des multiples ondes de dépolarisation est devenu un mécanisme d'entretien de la FA bien accepté par les sociétés savantes. L'augmentation du tonus vagal majore la dispersion des périodes réfractaires ce qui

entraîne la formation de nombreux obstacles fonctionnels. Par conséquent l'arrêt d'ondes de dépolarisation et la création de nouvelles ondes de dépolarisation entretiennent la FA(44)(2).

La « stretch-theory » repose sur l'augmentation de pression intra-atriale pendant la tachyarythmie. Elle active des mécanorécepteurs qui, eux-mêmes, vont activer le système parasympathique. Par conséquent, cela va majorer la dispersion des périodes réfractaires des circuits atriaux et ainsi faire perpétuer la FA(45). Chen et al ont démontré que les patients atteints de FA paroxystique avaient une sensibilité accrue de leurs barorécepteurs contrairement aux personnes qui ne présentaient pas de FA. Cela implique que le système parasympathique est un puissant déterminant de la survenue et du maintien de la FA au travers de son action sur la sensibilité des barorécepteurs cardiopulmonaires(46). Par ailleurs, Takei et al.(47) ont démontré que la stimulation vagale avant la stimulation rapide atriale prévenait le remodelage électrique. Ceci peut expliquer pourquoi les FA médiées par le système vagal tendent à rester paroxystiques et ne pas évoluer vers les formes persistantes.

➤ Le système sympathique

Il a été mis en évidence dans des études expérimentales qu'après une longue période de stimulation atriale rapide, il apparaissait une hyper-innervation sympathique atriale, nommée « le remodelage sympathique » par Jayachandran et al.(48)(49). Par ailleurs, une croissance hétérogène de l'innervation sympathique majore la dispersion des périodes réfractaires atriales et ainsi conduit à la pérennisation de la FA.

Par conséquent le système nerveux autonome et les baroréflexes associés à ce dernier jouent clairement un rôle majeur dans la médiation des changements hémodynamiques associés à la survenue et le maintien de la FA. Il est fort possible que l'arythmie à elle-seule ait aussi un impact sur ces baroréflexes créant ainsi un cercle vicieux à l'origine de la FA.

❖ Le rôle du système nerveux autonome dans la terminaison de la FA

Quel que soit le facteur à l'origine de la diminution du nombre d'ondes de dépolarisation atriale par homogénéisation des périodes réfractaires, il conduira à la terminaison de la FA. Kaye et al. avaient élaboré une technique chirurgicale de dénervation atriale du système parasympathique qui supprimait la FA. Finalement Schauerte et al. ont trouvé chez les chiens que le système vagal qui innerve les oreillettes pouvait être identifié grâce à des cathéters trans-vasculaires et que l'ablation de ces zones entraînait l'arrêt de la FA et prévenait la récurrence(50).

Pappone et al.(51) ont montré, pour la première fois, que la dénervation vagale complète au cours de l'ablation des veines pulmonaires chez les humains réduisait de façon significative la récurrence de FA. Dans leur étude, les zones identifiées comme étant des sites déclenchant des réflexes vagues au moment de leur stimulation bénéficiaient d'une ablation prolongée jusqu'à ce que ces réflexes induits au travers de la stimulation de ce site ne soit plus reproduit à la fin de l'ablation de la zone. Ces zones correspondent aux voies afférentes communiquant avec le système vagal. Elles sont le plus souvent localisées autour des veines pulmonaires, sur le mur latéral de l'oreillette droite et sur le mur postérieur de l'oreillette gauche. Les dommages causés par l'ablation de ces voies afférentes peuvent expliquer le maintien en rythme sinusal au long cours, par l'atténuation du message vagal transmis au travers des barorécepteurs qui accompagne l'hyperpression intra auriculaire dans la « stretch-theory ». Une limitation existe dans cette théorie. Nous ne savons pas si les dommages sur les voies afférentes sont complètement irréversibles ou bien, si au bout d'un certain temps, de nouveaux neurones se créent et reforment la voie de communication afférente avec le système vagal, pouvant entraîner une récurrence de FA.

7.5. L'importance du remodelage des oreillettes : Anatomique et électrophysiologique

La fibrillation atriale peut précéder l'apparition de la cardiomyopathie ou bien être secondaire à la cardiomyopathie sans que nous sachions dans certains cas quel était celui à l'origine de l'autre. Elle est secondaire à une cardiopathie structurale sous-jacente dans 70% des cas, mais elle survient également chez des patients indemnes de cardiopathie dans 30% des cas.

Les facteurs de stress externes tels que les cardiomyopathies structurelles, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, le syndrome d'apnée du sommeil et la FA elle-même induisent un processus lent mais progressif de remodelage structurel et électrique des oreillettes par l'intermédiaire d'une augmentation de pression et/ou d'une dilatation des oreillettes. Ceci entraîne un remaniement fonctionnel et structurel profond du myocarde atrial réalisant une véritable myopathie atriale favorisant l'entretien de la FA(52).

Ce remodelage se caractérise par(53) (54):

- ❖ une hypertrophie myocytaire ;
- ❖ une désorganisation au sein des cellules (perte des myofibrilles, perturbation des sarcomères, anomalies mitochondriales, accumulation de glycogène, ...) ;
- ❖ un accroissement de la matrice extracellulaire ;
- ❖ une réduction de l'expression de certaines connexines (connexine 40), entraînant une désorganisation entre les myocytes, par perte des connexions intercellulaires ;
- ❖ ce qui aboutit à une myolyse et au développement de fibrose afin de remplacer le tissu musculaire atrial apoptotique.

Cela entraîne une diminution des fonctions contractiles des myocytes par perte des myofibrilles et conduit à un étirement passif des cellules. Il existe alors un lent processus de dégénérescence des myocytes, la formation de fibrose interstitielle myocardique, et enfin la dilatation de l'oreillette gauche. Ceci entraînant une hétérogénéité de la conduction intratissulaire qui favorise l'entretien de la FA.

❖ REMODELAGE ANATOMIQUE

L'importance de la fibrose dans la matrice extracellulaire est corrélée à la persistance de la FA. Le mécanisme précis responsable du développement de la fibrose atriale n'est pas complètement élucidé. Cependant, de récentes études expérimentales ont mis en évidence qu'une stimulation ventriculaire prolongée chez des chiens entraînait une insuffisance cardiaque congestive et développait de la fibrose interstitielle(55). Il existe les mêmes données en cas de tachycardie supraventriculaire(56). Ceci est à l'origine de zones de conduction lente et ainsi de l'augmentation de l'hétérogénéité de conduction. Ceci mène à la formation de bloc de conduction unidirectionnel et de macro-réentrée à l'origine de la formation du substrat de la FA.

L'angiotensine II et d'autres médiateurs ont un rôle central dans le développement de la fibrose atriale. Le système rénine-angiotensine-aldostérone est impliqué dans le développement de cette dernière dans les cardiopathies par activation réflexe mais également au travers de l'étirement myocardique qui induit la production d'angiotensine. Cette dernière stimule la production de fibroblaste dans la matrice extracellulaire. Il a été constaté qu'en cas d'hyperaldostéronisme primaire, l'incidence de FA était supérieure à la normale en lien avec ce mécanisme d'action(57). La production d'angiotensine II est associée à l'apoptose des cardiomyocytes et ainsi au développement de la fibrose interstitielle myocardique par phénomène de remplacement des myocytes détruits. L'angiotensine II induit la production du facteur TGF-B1 (Transforming growth factor-B1) qui active une cascade moléculaire à l'origine de la production de collagène(58). L'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II va inhiber l'activation de TGF-B1 et ainsi limiter la formation de fibrose.

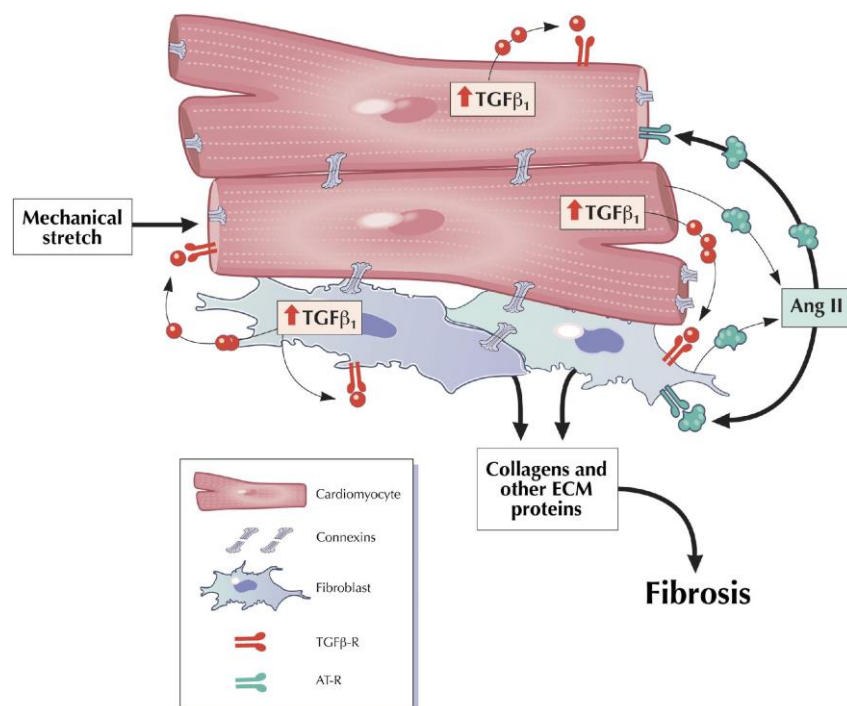


Figure 12 : Schématisation des cellules myocardiques et du relargage des molécules (TGFβ1) favorisant la formation de collagène(59).

❖ REMODELAGE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

Le gradient transcellulaire de calcium et de potassium sont des éléments déterminants du potentiel de repos membranaire. L'équilibre est maintenu par l'intermédiaire de canaux et de pompes transmembranaires. Le calcium joue un rôle primordial dans le couplage des phénomènes d'excitation-contraction-relaxation cellulaires. A la suite de l'excitation membranaire, l'élévation de la concentration calcique cytosolique déclenche la contraction musculaire. La relaxation est secondaire au recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et par les systèmes d'expulsion calcique vers le milieu extracellulaire(60).

Il a été montré dans des études expérimentales (61)(62) qu'au cours d'une tachycardie atriale prolongée, il y avait une diminution significative du nombre et de l'efficacité des canaux calciques de type L (I_{CaL}). Il existe une chute de plus de 50% d'entre eux, après 24h de stimulation à la surface des cardiomyocytes. La tachycardie entraîne une accumulation de calcium intracellulaire qui active de façon réflexe une régulation négative de la transcription des canaux calciques pour tenter de limiter la surcharge (voie Calcineurine/Calmoduline). La surcharge calcique entraîne la réduction de la durée du potentiel d'action par raccourcissement de la phase de plateau du potentiel d'action et de la période réfractaire effective de l'oreillette. Ceci diminue ainsi la longueur d'onde. Cela favorise alors la formation de circuits de réentrée et ainsi l'entretien de la FA. Ces altérations du métabolisme calcique intracellulaire sont également responsables de la dysfonction contractile observée après récupération du rythme sinusal(63).

Des études ont également mis en évidence une diminution du courant potassique sortant transitoire et à rectification retardée chez les patients atteints de FA persistante(62).

Cependant, il n'y a pas de modifications d'expression des canaux I_{CaT} , I_{Kr} , et I_{Ks} .

Ces modifications ne sont pas toutes complètement irréversibles. Il faudra plusieurs semaines à plusieurs mois après le dernier épisode de FA pour que le remodelage électrique s'inverse(64) et que le myocyte retrouve une taille normale. En revanche la fibrose est irréversible et le rapport matrice extracellulaire / myocytes sera de plus en plus élevé avec le nombre d'épisodes de FA. Ainsi, il s'installe un cercle vicieux où la FA induit la stabilisation de la FA via la formation de nouveaux microcircuits de réentrée et l'étirement passif de l'oreillette, respectant ainsi le principe défini par WIJFFELS et al : « la FA engendre la FA » (65). Ces anomalies caractérisent l'évolution de la maladie et constituent des éléments favorisant l'apparition et le maintien de la FA persistante(66)(64).

8. THEORIES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ELABOREES POUR EXPLIQUER L'ENTRETIEN DE LA FIBRILLATION ATRIALE

8.1. Théorie concernant les ectopies focales :

Les ectopies atriales focales peuvent résulter d'une hyper-automaticité (dépolarisation diastolique spontanée) ou d'activités déclenchées (post dépolarisation tardive). Une fuite calcique sarcoplasmique aboutit à une surcharge calcique intracellulaire qui va activer l'échangeur sodium-calcium. Suite à cette activation, trois ions sodium vont entrer dans le myocyte et un ion calcique va être exclu. Cela va créer un courant net dépolarisant appelé « courant entrant transitoire » capable d'initier un potentiel d'action si la dépolarisation atteint le potentiel seuil(67)(68). Les post-dépolarisations tardives sont une importante source d'ectopies, secondaires à un déséquilibre de l'homéostasie calcique cellulaire.

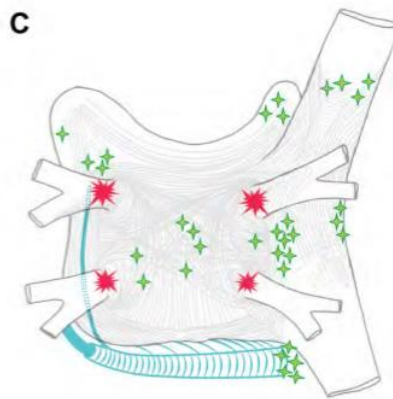


Figure 13 : Les étoiles vertes représentent les sources d'ectopies focales dans l'oreillette gauche et la veine cave. Les étoiles roses représentent les foyers d'extrasystoles provenant des veines pulmonaires.(14)

8.2. Théorie des ondes multiples (vaguelettes)

Ce concept a été proposé initialement par Garrey puis redéfini plus tard par Moe. Gordon Moe a proposé une théorie selon laquelle la FA était le résultat de « multiples fronts d'activation, changeant constamment en nombre et en direction »(69). D'après cette théorie, de multiples fronts d'activation se propagent dans les oreillettes, avec pour conséquence de multiples interactions entre fronts et queues d'activation (« wavefront-wavetail interactions »), des collisions d'ondes et des blocs de conduction. Des études expérimentales

ont appuyé cette théorie par le succès de la procédure d'ablation chirurgicale de FA dans laquelle la compartimentalisation des oreillettes empêchait les vaguelettes de s'auto-entretenir(70).

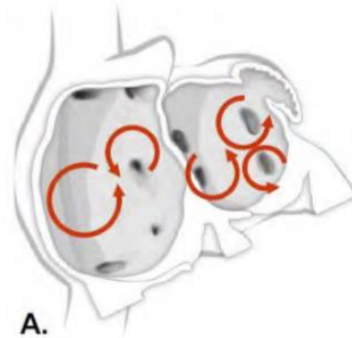


Figure 14 : Schématisation des multiples ondes d'activation dans les oreillettes par les demi-cercles rouges.(14)

8.3. Théorie du « leading circle »

En 1973, Allessie et al. ont fait une découverte essentielle en démontrant qu'une réentrée pouvait s'auto-entretenir en l'absence d'un obstacle anatomique(71). Ce concept est baptisé « leading circle ». La taille du circuit de réentrée adopte la taille minimale possible déterminée par la longueur d'onde du circuit (défini par le produit de la vitesse de conduction et de la période réfractaire du tissu). Le centre de rotation est maintenu inactivable par l'activation électrotonique continue provenant du front de dépolarisation engendrant une réentrée fonctionnelle. La principale caractéristique du « leading circle » est la présence d'une zone excitable minime rendant l'arrêt de la réentrée par stimulation prématurée improbable. Le nombre de « leading circle » pouvant coexister dans un même tissu dépend de la taille de celui-ci et de la longueur d'onde des circuits. Ainsi la dilatation atriale et le raccourcissement de la longueur d'onde augmentent le nombre de « leading circle » pouvant exister au sein de l'oreillette et pérennise la FA.

Cette théorie est restée en première place pendant une vingtaine d'années jusqu'à ce que l'on démontre qu'elle ne pouvait pleinement expliquer le maintien de la FA(72).

Les principaux points allant à l'encontre de cette théorie sont les suivants :

- ❖ Le centre de rotation est constamment dépolarisé, empêchant le front d'activation de l'envahir et à la réentrée de se déplacer. Cependant il a été décrit que le déplacement des réentrées était constant dans les oreillettes en FA(73) ;
- ❖ Les bloqueurs des canaux sodiques sont très efficaces pour restaurer le rythme sinusal. Or, ils diminuent la vitesse de conduction et selon le concept du « leading circle » devraient réduire la longueur d'onde des circuits de réentrée. Ainsi, cela favoriserait l'entretien de l'arythmie. Alors que l'allongement des périodes réfractaires produit l'effet inverse et explique l'effet antiarythmique des flécaïnides.

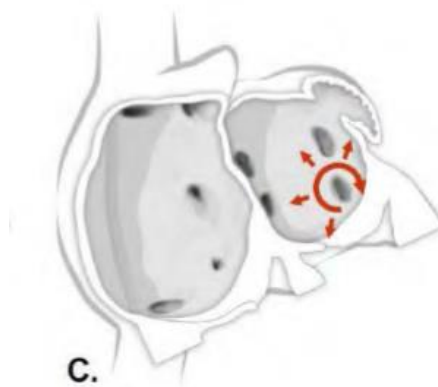


Figure 15 : Schématisation de la théorie du « Leading circle ». (14)

8.4. Théorie des rotors

Cette théorie a pris le dessus sur la théorie du « leading circle ». Un rotor est défini comme une réentrée fonctionnelle organisée autour d'un « core » central (Figure 16). L'onde bidimensionnelle résultante de cette réentrée est appelée « onde spirale » (spiral wave). Son équivalent tridimensionnel est une « onde rouleau » (scroll wave)(74).

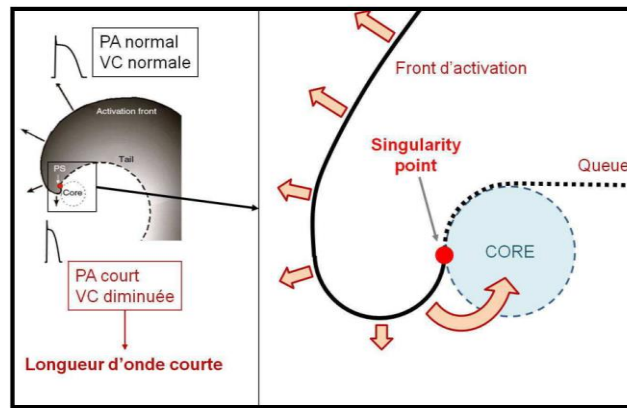


Figure 16 : Illustration d'un rotor :

- A gauche : front d'activation convexe, qui à mesure qu'il se rapproche du centre de rotation, diminue la durée du potentiel d'action et diminue la vitesse de conduction.
- A droite : la courbure du front d'activation augmente à mesure que l'on se rapproche du centre de rotation jusqu'au point de singularité, zone où le courbure atteint une valeur critique, séparant alors le front de la queue d'activation.

L'existence des rotors a été initialement prouvée sur des modélisations informatiques(75) puis, secondairement, dans des études expérimentales. Leurs propriétés sont les suivantes(76) :

- ❖ Ils peuvent être fixes ou mobiles ;
- ❖ Le « core » est une zone excitable mais non excitée ;
- ❖ La courbure du front de dépolarisation est de plus en plus convexe à mesure que l'on se rapproche du centre de rotation, résultant en une diminution progressive de la vitesse de conduction et de la durée du PA. Ceci entraîne une diminution de la longueur d'onde près du « core » central ;
- ❖ Le front d'activation et sa queue se rencontrent au niveau du point de singularité ;
- ❖ Dans une structure 3D, les rotors peuvent traverser l'épaisseur du myocarde avec présence d'un point de singularité sur l'épi- et l'endocarde prenant alors une forme dite en I.

Plusieurs différences fondamentales existent entre les théories des rotors et celle des « leading circle ». Tout d'abord, la théorie du « leading circle » ne prend pas en compte la courbure du front d'activation comme facteur modulant la vitesse de propagation de l'influx et la dynamique de l'activité réentrante. Pourtant, elle a une importance majeure dans la théorie des rotors(77).

Deuxièmement dans la théorie du « leading circle » le centre de rotation est entièrement réfractaire compte tenu de sa perpétuelle invasion par les ondes centripètes provenant de l'activité rotatoire. Ceci l'empêche en théorie de se déplacer au sein du myocarde. A l'opposé, le « core » central autour duquel tourne le rotor est excitable mais non excité et perpétuellement envahi par le front d'activation ce qui le rend mobile et lui permet de se déplacer à mesure que la rotation s'effectue.

Troisièmement, contrairement aux théories indiquées dans le « leading circle » la longueur d'onde du tissu n'est pas fixe. Au contraire elle se raccourcit à mesure que l'on se rapproche du point de singularité.

Pour finir, la théorie des rotors implique la présence d'une zone excitable prenant elle aussi une forme de spirale puisque suivant constamment la queue d'activation(78).

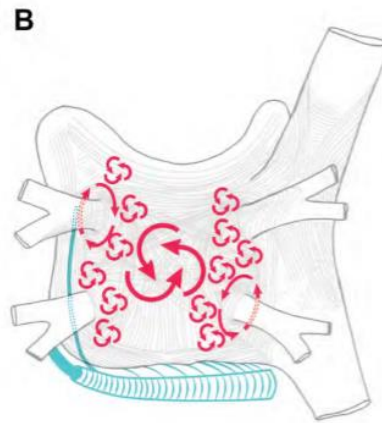


Figure 17 : Schématisation des micro et macro réentrées dans l'oreillette gauche par des demi-cercles roses.(14)

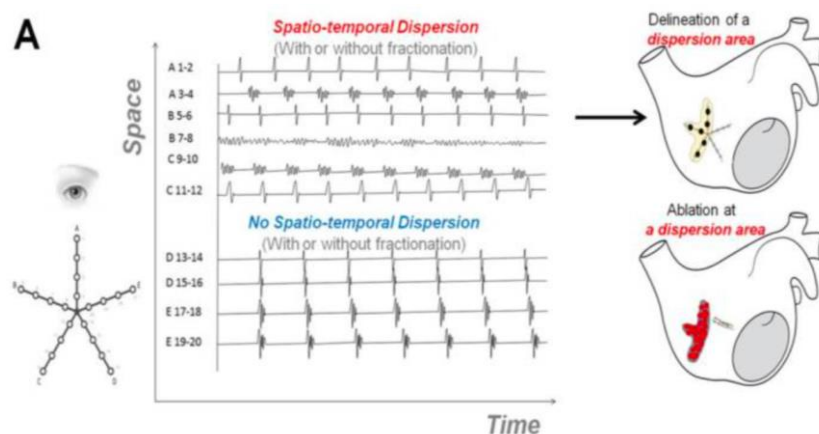
Les progrès concernant la cartographie optique ont permis d'étudier la dynamique des rotors via la réalisation de cartes de phases. Cette technique permet d'identifier les points de singularité et les différentes phases de dépolarisation/repolarisation des ondes de fibrillation.

L'analyse spatiotemporelle de l'activité peut être associée à une analyse fréquentielle du signal. Ainsi, il est possible d'obtenir une carte de fréquence d'activation de l'air cartographiée, qui permet d'apprécier la distribution spatiale des fréquences et de connaître la fréquence dominante de la surface étudiée. Une très grande organisation spatio-temporelle des rotors a été démontrée et leur responsabilité dans le maintien de la FA a été confirmée(73).

Un ou plusieurs rotors peuvent maintenir une oreillette en FA, chacun ayant une fréquence de rotation différente, dont l'un ayant une fréquence plus élevée entretient le maintien des autres. Au cours d'un épisode, certains rotors s'éteignent et d'autres réapparaissent à la faveur de nouvelles collisions des fronts d'activation. Dans la plupart des cas, la fin d'un épisode de FA s'explique par la collision du point de singularité du rotor principal avec un obstacle anatomique entraînant l'extinction de l'ensemble des ondes spatiales.

8.5. Théorie des drivers de la fibrillation atriale

Plus récemment une nouvelle théorie a été décrite par le Dr Seitz et son équipe (143), sur les drivers de la FA. Elle repose sur une dispersion électrique spatio-temporelle. Les zones de dispersions électriques ont été définies comme « des groupes d'électrogrammes fractionnés ou non, présentant une dispersion temporelle et spatiale inter-électrodes sur un minimum de trois dipôles adjacents, couvrant l'ensemble la durée du cycle de de la FA ». L'identification et la localisation de ces zones à partir des cathéters PentaRay® permet de guider l'ablation de la FA. L'intérêt de cette découverte est de réaliser des ablations personnalisées en visant les zones de bas voltages définies par la carte de dispersion électrique des oreillettes du patient. L'ablation de ces drivers a montré des résultats intéressants dans la fibrillation atriale persistante.



Identification de la dispersion spatio-temporelle des EGM (143)

Ces théories ne sont pas exclusives, plusieurs d'entre-elles peuvent coexister au sein d'une même oreillette. Elles semblent correspondre à l'expression du remodelage atrial.

9. PREDISPOSITION GENETIQUE

La fibrillation atriale et en particulier la FA à début précoce a une forte composante héréditaire indépendante des conditions cardiovasculaires concomitantes(79)(80). Un patient indemne de FA, qui a un apparenté du 1^{er} degré avec de la FA a une majoration de 40% de risque de développer ce trouble du rythme (81). Jusqu'à un tiers des patients atteints de FA sont porteurs de variants génétiques communs prédisposant à la FA. Ces variants ont été identifiés grâce à l'étude génétique de familles qui étaient atteintes de fibrillation atriale. Au moins 14 de ces variants qui correspondent à des polymorphismes mononucléotidiques sont connus pour augmenter le risque de FA(82)(83). Le plus connus des variants génétiques est le Pitx2, situé sur le chromosome 4q25(84) (85). En présence de variants le risque de survenue de FA est multiplié par 7. De nombreux variants liés à la FA sont également associés aux AVC ischémiques probablement liés à de la FA silencieuse. L'analyse génomique pourra, peut-être un jour, améliorer le diagnostic et le management de la FA. Mais pour le moment il n'est pas recommandé en pratique courante.

10. TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE PERSISTANTE

10.1. Les objectifs principaux des traitements de la fibrillation atriale :

- ❖ Soulager la gêne occasionnée par les palpitations ;
- ❖ Prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral ;
- ❖ Améliorer la qualité de vie ;
- ❖ Diminuer le risque d'hospitalisation ;
- ❖ Réduire le risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque ;
- ❖ Traiter toutes les cardiopathies ou facteurs favorisant l'initiation et l'entretien de la fibrillation atriale.

10.2. Prévention du risque thrombo-embolique

La FA est un trouble du rythme cardiaque emboligène, dont l'un des risques majeurs est l'accident vasculaire cérébral ischémique sur embolisation d'un thrombus auriculaire/atrial dans une artère cérébrale. Comme décrit précédemment, les oreillettes fibrillent et ainsi perdent toute contraction efficace. Ceci est à l'origine d'une stagnation sanguine intra-atriale

qui peut mener à la formation de thrombi. A l'occasion d'un retour en rythme sinusal, et ainsi d'une récupération d'une contraction atriale efficace, en cas de thrombi formée pendant la période de fibrillation atriale, ces derniers peuvent alors emboliser dans la circulation sanguine générale. Ce risque augmente avec les comorbidités associées.

L'évaluation du risque thrombo-embolique repose sur le calcul du score de CHA₂DS₂ VASC(86)(87)(88).

Ce score comprend la présence :

- ❖ d'une insuffisance cardiaque avec ou sans altération de la FEVG ;
- ❖ d'une hypertension artérielle traitée ou non ;
- ❖ d'un âge supérieur à 65 ans ou supérieur à 75ans ;
- ❖ d'un diabète ;
- ❖ d'un antécédent accident vasculaire cérébral ;
- ❖ d'au moins un antécédent vasculaire ;
- ❖ du sexe féminin.

Si ce score est supérieur à 2 chez l'homme et supérieur à 3 chez la femme il y a un risque majoré de survenue d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de FA non valvulaire. Pour prévenir ce risque, il est nécessaire de mettre en place un traitement anticoagulant à posologie curative au long cours. Les traitements anticoagulants disponibles sont les antivitamines K avec un objectif d'INR entre 2 et 3, et les anticoagulants oraux directs. Actuellement, les traitements anticoagulants oraux directs sont recommandés en première intention pour prévenir ce risque. Il a été démontré une non infériorité voire, pour certains, leur supériorité en terme d'efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation atriale. Tout ceci avec un profil de sécurité plus favorable, notamment en ce qui concerne les hémorragies intracrâniennes (3)(89). Chez les patients atteints de FA valvulaire (rétrécissement mitral ou valve mécanique mitrale), ce score n'est pas valable. Une anticoagulation curative par antivitamines K est indiquée dans ce cas-là.

Le score de CHA₂DS₂-VASC peut aller de 0 à 9 avec un risque de survenue d'évènements thrombo-emboliques allant de 0 à 6.7% par an (90)(91)(92).

Après la prévention du risque thrombo-embolique, deux stratégies de prise en charge s'offrent à nous : acceptation de la fibrillation atriale comme étant permanente et contrôle seul

de la fréquence cardiaque ou bien stratégie de contrôle du rythme afin de préserver le rythme sinusal.

10.3. Contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque :

a. Généralités :

D'après les données physiopathologiques vues précédemment, il paraît plus sûr de favoriser une stratégie de contrôle du rythme afin de limiter le remodelage structural et électrophysiologique secondaire à la fibrillation atriale. Wijffels et al. mirent en évidence chez l'animal qu'une stimulation atriale rapide et prolongée était à l'origine d'un remodelage atrial, partiellement réversible après la restauration du rythme sinusal (65).

Cependant, de nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer quelle stratégie était à favoriser. Mais aucune n'a montré de supériorité de l'une par rapport à l'autre en terme de morbi-mortalité (93)(94)(95) ou d'amélioration fonctionnelle (96) sous traitement médicamenteux. (97)(98). Une sous-étude d'AFFIRM a montré que le maintien du rythme sinusal était associé à une meilleure survie. Cependant, ce bénéfice peut être contrebalancé par les effets secondaires délétères des traitements anti-arythmiques, notamment chez les patients pour lesquels l'indication du traitement n'est pas parfaitement choisie. Cela amène à considérer la stratégie de contrôle de la fréquence comme une stratégie acceptable en première intention et pas seulement après échec de la stratégie de contrôle du rythme. Cependant ces résultats ne peuvent pas s'appliquer aux patients en insuffisance cardiaque(99) ni chez les jeunes patients sans cardiopathie pour lesquels la stratégie de contrôle du rythme et de maintien du rythme sinusal principalement par les anti-arythmiques de classe I, reste la stratégie de choix.

b. Contrôle de la fréquence cardiaque :

Le contrôle de la fréquence cardiaque est une partie importante de la prise en charge de la fibrillation atriale, notamment pour le contrôle des symptômes. De nombreux patients ressentent les palpitations liées à la tachycardie qui peut accompagner le passage en fibrillation atriale. Le contrôle de la fréquence grâce aux thérapeutiques médicamenteuses peut ainsi amoindrir voire faire disparaître ces symptômes. Aucun médicament bradycardisant n'a montré de supériorité par rapport à un autre pour réduire la mortalité toutes causes, ou la mortalité d'origine cardiaque, ni même réduire le nombre d'accidents vasculaires

cérébraux(100). Cependant, il a été démontré que l'utilisation de bêtabloquants ou d'inhibiteurs calciques bradycardisant amélioreraient les symptômes de repos et les capacités physiques chez les patients atteints de fibrillation atriale(100). La digoxine, quant-à-elle, permet de ralentir la cadence ventriculaire de repos, mais s'est avérée moins efficace à l'effort(100). Par ailleurs les médicaments anti-arythmiques ont également une action bradycardisante mais ne sont pas recommandés dans cette utilisation(3). Concernant l'objectif de fréquence cardiaque à atteindre, la réponse n'est pas clairement établie.

L'étude RACE II a étudié des centaines de patients atteints de fibrillation atriale permanente. Ils ont tenté de déterminer un seuil de fréquence cardiaque de repos ($<80/\text{min}$) et un seuil de fréquence cardiaque à ne pas dépasser à l'effort ($<110/\text{min}$) afin d'améliorer la dyspnée, les événements cliniques, la qualité de vie ou les hospitalisations (101). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative. Les sociétés savantes européennes et américaines recommandent une fréquence cardiaque de repos entre 60 et 80/min et entre 90 et 120/min à l'effort. Cependant, ces recommandations sont arbitraires et ne reposent sur aucune étude scientifique(3)(102). En cas d'échec de contrôle de la cadence ventriculaire par traitement médicamenteux et ainsi des symptômes, il est possible de réaliser une ablation du faisceau de His. Cela consiste en la création d'un bloc atrio-ventriculaire complet iatrogène. Cette technique nécessite l'implantation préalable d'un stimulateur cardiaque, duquel le patient sera dépendant tout au long de sa vie(103)(104).

c. Contrôle du rythme cardiaque :

Restaurer et maintenir le rythme sinusal est un enjeu important dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Les traitements anti-arythmiques doublent les chances de maintien en rythme sinusal par rapport à un traitement placebo(105)(106). Intuitivement, nous pouvons supposer que le maintien en rythme sinusal par quelque moyen que ce soit permettra une meilleure qualité de vie, une meilleure survie et une réduction de la mortalité ou des hospitalisations. Cependant, de nombreuses études ont comparé les 2 possibilités de prises en charge : le contrôle du rythme ou le contrôle de la fréquence cardiaque. Elles sont toutes revenues sans différence significative pour les décès toutes causes, la survenue d'accident vasculaire cérébral, ou les décompensations cardiaques, chez les patients qui n'étaient pas atteints d'insuffisance cardiaque(107)(108) (99). Cependant, l'étude CASTLE-AF a retrouvé une réduction de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance

cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'une ablation de fibrillation atriale (109). Des études ont comparé les stratégies de contrôle du rythme et du contrôle de la fréquence. Parmi elles, les études AFFIRM (93), PIAF(96) et RACE (94), ont mis en évidence l'absence de supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre en terme d'accidents thrombo-emboliques ou de mortalité. Au contraire, une tendance à une mortalité plus élevée était retrouvée dans le groupe « contrôle du rythme » en rapport avec les effets secondaires des traitements anti-arythmiques (risque de mortalité sous traitement anti-arythmique majoré de 49% (110)). Ces études n'ont cependant pas modifié la prise en charge des patients fortement symptomatiques, ayant une FA de découverte récente ou jeune. Ces dernières ont amené les cliniciens à proposer plus fréquemment une stratégie de contrôle de la fréquence chez les patients peu symptomatiques ayant, une cadence ventriculaire peu élevée, ou plus âgés.

Kirchhof a mis en évidence un taux de décès plus important chez les patients traités par anti-arythmique au long cours par rapport à ceux traités pendant une courte période, ce qui corrobore les études précédemment citées(106). Plusieurs études ont démontré la supériorité d'une stratégie ablative par rapport au traitement anti-arythmique en termes de réduction des symptômes et de maintien du rythme sinusal à moyen terme chez les patients atteints de FA paroxystique(111)(112). L'étude CABANA qui regroupait plus de 2000 patients, dont 57.1% atteints de fibrillation persistantes, traités soit par médicament anti-arythmique soit par ablation a démontré dans son objectif secondaire une différence significative concernant la survenue de décès ou d'hospitalisations pour raisons cardiovasculaires dans le groupe traité médicalement par rapport aux patients traités par ablation(113). Afin de limiter l'utilisation de traitement anti-arythmique au long cours ou en cas d'échec de ces stratégies thérapeutiques, il est possible de réaliser une ablation endocavitaire par cathéter de la fibrillation atriale.

10.4. Ablation de la fibrillation atriale persistante

a. Naissance de l'ablation de fibrillation atriale :

Le docteur James Cox, un chirurgien cardio-thoracique américain, a mis au point la première technique chirurgicale d'ablation de fibrillation atriale en 1987. La technique de Cox-Maze consistait à inciser les oreillettes tout autour des veines pulmonaires et de l'auricule dans l'oreillette gauche et au travers de l'oreillette droite de la veine cave supérieure jusqu'à la veine cave inférieure. Enfin, il procédait à la suture des zones incisées (Cf Figure 18).

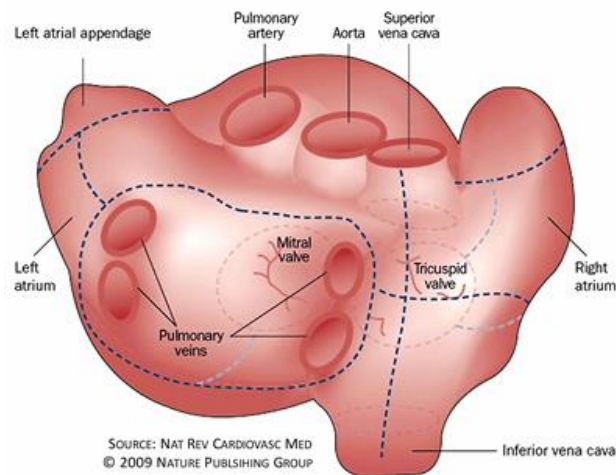


Figure 18 : Illustration du model de Cox-Maze chirurgical créé par Dr COX en 1987.(114)

Cela réalisait une segmentation des oreillettes et ainsi de nombreuses zones d'isolation électrique formant un véritable labyrinthe qui bloquait les influx électriques à l'origine de la fibrillation atriale (Figure 19). Cela aboutissait dans un grand nombre de cas à la fin de la fibrillation atriale. Cependant, elle entraînait une perte de la fonction contractile de l'oreillette gauche à l'origine d'un risque thromboembolique élevé. Elle pouvait également aboutir fréquemment à l'implantation d'un stimulateur cardiaque par lésion du nœud sinusal suite aux incisions dans l'oreillette droite.

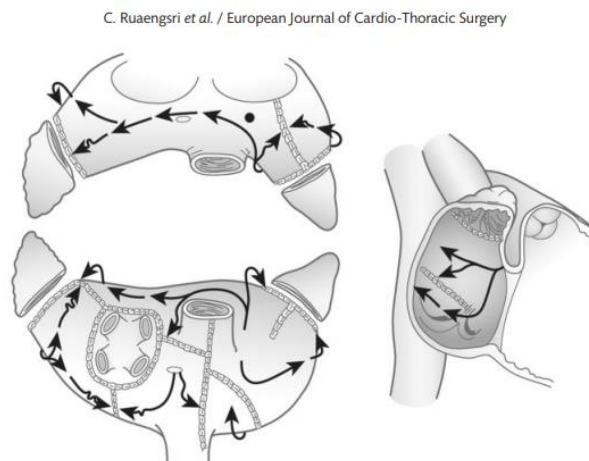


Figure 19 : Illustration de la segmentation électrique des oreillettes par la technique de Cox-Maze (115).

La technique Cox-Maze II est donc apparue afin de préserver le nœud sinusal. Puis, la technique « radial maze » ou « Cox Maze III » avec des incisions plutôt radiales au niveau de

la veine cave supérieure est apparue et fut le « gold standard » pendant de nombreuses années(115)(116). L'opération « mini maze » a été conçue pour tenter de réaliser cette ablation de façon moins invasive. Il n'y avait plus de sternotomie mais une thoracoscopie, avec isolation des veines pulmonaires par l'intermédiaire de cathéters d'ablation enroulés autour des veines pulmonaires par voie épicardique. Cela consistait en l'application de tirs de radiofréquence afin d'obtenir une brûlure transmurale pour isoler électriquement les veines pulmonaires de l'oreillette gauche. Enfin, la technique « Cox-Maze IV » a été inventée en 2002, pour palier à la technique « Cox-Maze III » qui était certes efficace (taux de succès 95% à 10ans) mais peu réalisée du fait de sa complexité de réalisation. Le « Cox-Maze IV » consistait à remplacer l'ensemble des incisions atriales par une combinaison d'ablation par radiofréquence bipolaire et de cryoablation (115). Cette technique pouvait être réalisée soit par sternotomie chez les patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire nécessitant une intervention pour le remplacement d'une valve par exemple. Elle pouvait également se pratiquer avec une technique moins invasive qui consistait en une mini-thoracotomie droite pour les patients qui ne nécessitaient pas de chirurgie cardiaque lourde associée à l'ablation de FA.

L'évolution des techniques d'ablation ont abouti à des procédures qui deviennent de moins en moins invasives, grâce à des cathéters d'ablation, avec une voie d'abord désormais percutanée.

b. Ablation de fibrillation atrial persistante par voie percutanée

✓ Généralités

Depuis la mise en évidence par Pr Haïssaguerre (2) et son équipe en 1998 du rôle majeur des veines pulmonaires dans l'origine et l'entretien de la fibrillation atriale, l'isolation de ces dernières, grâce à l'ablation, est désormais systématique.

Les patients en rythme sinusal ont un meilleur pronostic, mais les traitements anti-arythmiques ne sont pas anodins. Ils présentent des effets arythmogènes et des effets secondaires extracardiaques non négligeables qui peuvent annuler leurs bénéfices au maintien en rythme sinusal (93) (94). En pratique, le « contrôle du rythme » est préféré chez les patients présentant une FA symptomatique. D'autant plus lorsqu'ils sont jeunes et sans cardiopathie sous-jacente, car la FA favorise la FA comme nous l'avons vu précédemment(65). Le remodelage structurel de l'oreillette tel que la fibrose, la dilatation cavitaire et le remodelage

électrophysiologique sont à l'origine de la pérennisation de l'arythmie. De même chez les patients insuffisants cardiaques le « contrôle du rythme » a montré une réduction de la mortalité toutes causes et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (109). Au contraire, chez les patients présentant une FA asymptomatique l'ablation n'est pas recommandée par les sociétés savantes.

L'ablation de FA utilise une énergie spécifique, la radiofréquence (Figure 20) ou la cryoablation (Figure 21), qui permet de produire un effet thermique entraînant une brûlure du tissu de l'oreillette au niveau de la/les zones responsables de l'arythmie, isolant ces zones du reste du myocarde atrial (orifices des veines pulmonaires, CFAE, rotors). L'ablation de FA n'est pas dénuée de risque, notamment vasculaire (du fait de la voie d'abord par la veine fémorale), mais également les épanchements péricardiques. Ils peuvent évoluer vers la tamponnade en cas de perforation des cavités cardiaques par les cathéters (par une action mécanique) ou par un excès de radiofréquence appliqué sur un tissu fragile. Enfin, le risque d'accident vasculaire cérébral est non négligeable, du fait de la présence des cathéters dans les cavités cardiaques gauches pouvant être à l'origine de micro-thrombi à leur surface. Ces derniers peuvent emboliser dans la circulation générale et notamment cérébrale.

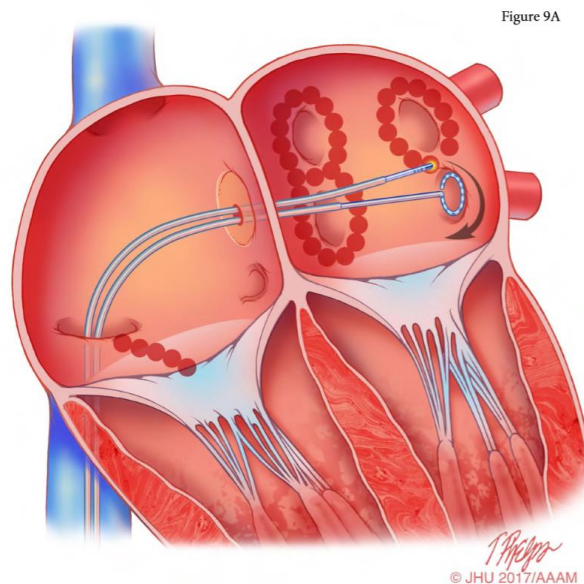


Figure 20 : Schéma d'une ablation de fibrillation atriale avec application de radiofréquence (application de chaleur pour brûler le tissu atrial) autour des orifices des veines pulmonaires de l'oreillette gauche après passage transseptal (14).

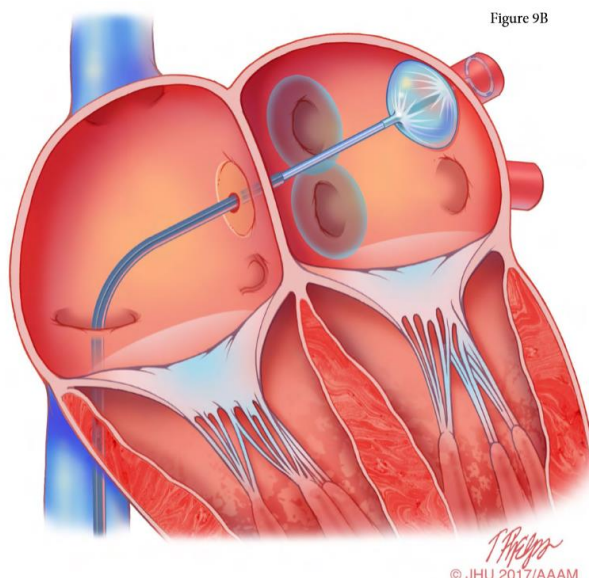


Figure 21 : Schéma d'une ablation de fibrillation atriale par cryoablation (application de froid pour brûler le tissu atrial)(14).

Les taux de succès d'ablation en cas de FA persistante se situent entre 50 et 70% à 18 mois(117). L'étude randomisée SARA, qui a étudié l'ablation de fibrillation atriale chez les patients atteints de fibrillation atriale persistante par rapport au traitement anti-arythmique seul, a mis en évidence une plus-value de l'ablation de FA. En effet, la proportion de patients sans récurrence de fibrillation atriale était significativement plus élevée dans le groupe ablation (60.2% vs 29.9%) à 1 an de suivi(118). De même, l'étude AATAC qui s'est intéressée aux patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG, retrouvait une efficacité supérieure de l'ablation par rapport au traitement par AMIODARONE. On observait 70% de maintien en rythme sinusal à 1 an dans le groupe ablation contre 34% dans le groupe AMIODARONE. Par ailleurs, on observait un taux de mortalité significativement plus faible à 1 an dans le groupe ablation (8% vs 18%)(119). Les données de l'étude CASTLE-AF allaient également dans ce sens (109).

La réussite n'est pas certaine et encore moins après une seule intervention. Pour atteindre ces taux de succès, il est souvent nécessaire de recourir à plusieurs séances d'ablation endocavitaire à plusieurs mois d'intervalle. Cependant, dans l'étude CABANA(120), les résultats secondaires rapportent un taux de récurrence d'arythmie supra-ventriculaire significativement plus bas dans le groupe ablation, avec une réduction majeure des récurrences de FA (HR 0.53 ; $p < 0.001$). Ce qui signifie que même en cas « d'échec d'ablation », au sens de récurrence de FA après une procédure d'ablation, il y a tout de même une réduction de la charge en FA et ainsi une amélioration de la symptomatologie.

L'ensemble des études citées s'accordent pour affirmer que l'ablation est nettement supérieure au traitement médical pour prévenir les récurrences de FA(121)(118)(109).

✓ Indications d'ablation de fibrillation atriale :

L'ablation de FA par cathéter est efficace dans la restauration et le maintien d'un rythme sinusal chez les patients symptomatiques atteints d'une FA persistante en seconde ligne de traitement, après échec ou intolérance des médicaments anti-arythmiques (3)(102). Elle peut être proposée en première intention dans des cas bien particuliers, en général des patients jeunes, sportifs, refusant la prise d'un traitement oral au long cours.

Indications d'ablation par cathéter de fibrillation atriale		
Recommandation	Classe	Niveau
FA paroxystique symptomatique et récidivante sous traitement anti-arythmique (lorsque choix porté vers stratégie de contrôle rythmique)	I	A
<i>Idem</i> mais en première ligne (sans essayer un traitement anti-arythmique au préalable)	IIa	B
FA symptomatique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, possiblement d'origine rythmique	IIa	C
FA lente, pour éviter l'implantation d'un stimulateur cardiaque	IIa	C
FA persistante ou « persistante longue » symptomatique et récidivante sous traitement anti-arythmique	IIa	C

D'après les Guidelines 2016 de l'ESC (3).

✓ Etapes d'ablation de fibrillation atriale persistante par radiofréquence

Comme nous l'avons précédemment décrit, le développement de la fibrillation atriale nécessite 3 facteurs composant le triangle de COUMEL (12)(13) :

- ❖ le facteur déclenchant (trigger) ;
- ❖ le substrat (CFAE, rotors) ;
- ❖ les facteurs neuro-modulateurs.

Lors de l'ablation nous pouvons agir sur 2 de ces 3 facteurs : le trigger et le substrat.

Dans la plus-part des cas, le trigger va initier la fibrillation atriale puis engendrer la formation du substrat par remodelage anatomique et électrophysiologique atriale pour aboutir à l'entretien de la FA par la création de microcircuits de réentrées (CFAE).

Les veines pulmonaires jouent un rôle majeur dans le trigger de la FA, comme la décrit Pr Haïssaguerre(2). L'objectif de l'ablation va donc être, dans un premier temps, de supprimer le trigger et ainsi d'isoler électriquement les veines pulmonaires (trigger) du reste du myocarde de l'oreillette gauche. Ainsi, Pappone et al. ont développé, au début des années 2000, la technique d'isolation des ostia des veines pulmonaires avec l'aide d'un système de cartographie électro-anatomique de l'OG (122). Puis, dans un second temps, en l'absence de restauration du rythme sinusal après cette première étape, il faudra alors cibler les rotors et les électrogrammes complexes fractionnés dans l'oreillette (CFAE) gauche pour s'attaquer cette fois-ci au substrat.

Avant la réalisation de l'ablation, les patients bénéficient d'une imagerie cardiaque (scanner) afin d'identifier l'anatomie des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche. Ils bénéficient également d'une échographie par voie trans-oesophagienne afin de vérifier la vacuité de l'auricule gauche, zone où le risque de formation de thrombus est majeur au cours de la fibrillation atriale. Afin de prévenir ce risque, l'ensemble des patients doivent prendre un traitement anticoagulant à dose curative au moins 3 semaines avant l'ablation.

Afin de savoir quelle zone ablater préférentiellement avant une autre ou concomitamment, des études ont analysé l'absence de récurrence de FA après différentes techniques d'ablation :

- ❖ Verma et al. (123) ont comparé, dans une étude randomisée et multicentrique 589 patients, 3 groupes d'ablation de fibrillation atriale persistante et l'absence de récurrence de fibrillation atriale à 18mois de suivi post ablation. Un groupe d'isolation des veines pulmonaires seules (67 patients), un groupe d'isolation des veines pulmonaires associé à l'ablation de rotors (263 patients) et un groupe d'isolation des veines pulmonaires associé à l'ablation de rotors et de la réalisation d'une ligne d'isolation sur le toit de l'oreillette gauche et en direction de l'anneau mitral (259 patients). Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les 3 groupes. Cependant, proportionnellement il y a moins de récurrences de FA dans le groupe ablation des veines pulmonaires seules par rapport aux autres groupes (respectivement : 41% vs 51 et 54%) ;

- ❖ CHASE-AF(124) n'a pas montré non plus de différence significative en termes de récurrence de fibrillation atriale entre l'isolation seule des veines pulmonaires ou l'isolation associée à la réalisation de lignes d'isolation et d'ablation de rotors au sein de l'oreillette;
- ❖ Elayi et al. ont étudié la récurrence de fibrillation atriale dans une étude prospective multicentrique et randomisée de 144 patients qui ont bénéficié d'une première ablation de fibrillation atriale persistante en fonction de la technique d'ablation utilisée. Les patients étaient répartis en 3 groupes : isolation des veines pulmonaires seules, ablation de différentes zones au cœur des oreillettes seules ou ablation du cœur des oreillettes associée à l'isolation des veines pulmonaires. Après un suivi moyen de 16mois la procédure hybride combinant l'isolation des veines pulmonaires associée à l'ablation du cœur des oreillettes avait la meilleure probabilité de maintien du rythme sinusal avec une différence significative par rapport aux autres groupes. (61% contre 11% dans l'isolation seule des veines pulmonaires et 40% dans l'ablation seule du cœur des oreillettes ; $p<0.001$)(125);
- ❖ Haïssaguerre et al. (126) a publié un article décrivant une ablation par étape (« stepwise approach »). Grâce à cette procédure il a mis en évidence un fort taux de succès avec une absence de récurrence de fibrillation atriale à 1 an chez 95% des patients en l'absence de traitement anti-arythmique. Cette technique de procédure d'ablation consiste à débiter par l'isolation des veines pulmonaires avec un cathéter circonférentiel. La fin de cette ablation des veines repose sur l'abolition de l'ensemble des potentiels issus des veines pulmonaires ;

En l'absence d'arrêt de la FA, suite à cette première étape, s'en suit l'isolation de la veine cave supérieure. Puis l'ablation du sinus coronaire, des rotors, des complexes électriques fragmentés et enfin des zones de gradients d'activation ou des zones de cycle court de la FA au sein de l'oreillette gauche. La terminaison de la FA, suite à l'ablation de cette zone, est acceptée en cas d'organisation de la fibrillation atriale en tachycardie atriale avec un cycle fixe ou bien en cas d'allongement du cycle de la FA dans l'oreillette gauche par rapport aux cycles mesurés dans l'auricule gauche. Et enfin, en cas de persistance de la FA, malgré toutes ces étapes, ils réalisent des lignes d'isolation électrique dans les oreillettes (isthme cavo-tricuspidé, toit de l'oreillette gauche, isthme mitral, et veine pulmonaire supérieure gauche jusqu'à l'anneau mitral en traversant la partie antérieure de l'OG). Cependant, la terminaison de la FA à la fin de la procédure n'influe pas sur la récurrence ou non de la FA au long terme mais

plutôt sur le court terme. Cette étude met en évidence également une variabilité inter-individuelle quant-à l'extension de l'ablation afin d'obtenir la terminaison de la FA.

Les recommandations des différentes sociétés savantes (3)(102) s'accordent pour considérer l'isolation des veines pulmonaires (trigger) comme étant la première étape d'ablation de la fibrillation atriale qu'elle soit paroxystique ou persistante (Figure 22). Concernant l'extension de l'ablation au cœur des oreillettes (lignes, rotors, CFAE) qui tentent de s'attaquer au substrat, elles ne la considèrent pas lors d'une première ablation de fibrillation atriale. Cependant, en cas de récurrence de fibrillation atriale après une première procédure, l'ablation de ces zones est à considérer mais l'ordre de réalisation n'est pas précisé. Cela va dépendre de la cartographie d'activation de la fibrillation atriale réalisée dans l'oreillette en début d'ablation

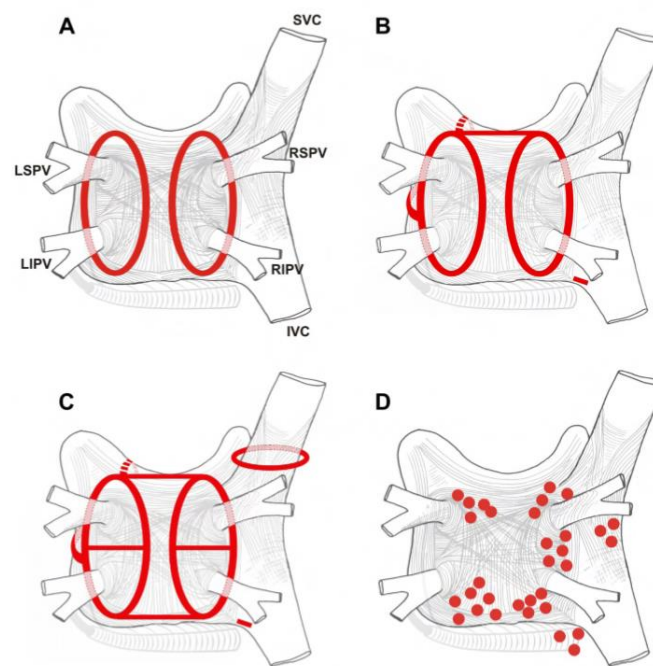


Figure 22 : Différentes méthodes d'ablation par radiofréquence (**A** : isolations des veines pulmonaires par tronc droit et gauche ; **B** isolation des veines pulmonaires et ligne sur le toit de l'oreillette gauche entre les 2 zones d'isolations par tronc des veines pulmonaires, une ligne d'isolation qui part du toit de l'oreillette vers l'anneau mitral en passant par la paroi antérieure, l'isthme mitral et l'isthme cavo-tricuspidé ; **C** tracé d'isolation similaire au B avec isolation transverses des veines pulmonaires entre les veines supérieures et inférieures associé à une ligne d'isolation sur le plancher de l'oreillette gauche reliant les 2 veines pulmonaires inférieures et isolation de la veine cave supérieure ; **D** ablation des rotors).(14)

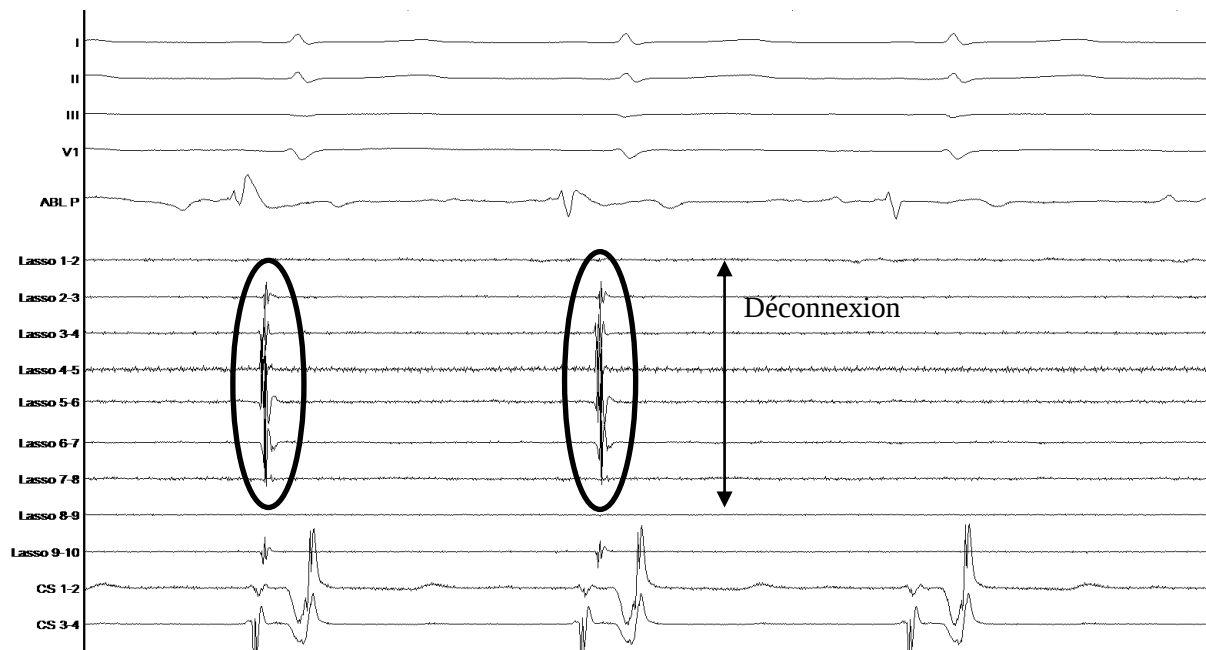


Figure 23 : Tracé électrophysiologique en cours d'ablation de fibrillation atriale mettant en évidence une déconnexion entre l'OG et la veine pulmonaire ablatée. Disparition des potentiels électriques veineux (entouré par cercles ovales noir) au-delà de la double flèche nommée « déconnexion ».

✓ Définition du succès d'ablation de fibrillation atriale :

En règle générale, dans les articles scientifiques, le succès d'ablation de fibrillation atriale est évalué en fin d'ablation et au cours du suivi. Il correspond au retour en rythme sinusal en fin de procédure et au maintien du rythme sinusal au cours du suivi. L'absence de récurrence de fibrillation atriale au-delà des 3 premiers mois après l'ablation est considérée comme un succès d'ablation. Une récurrence pendant la période qui se situe entre l'ablation et le 3^{ème} mois n'est pas considérée comme un échec. Cette période correspond à la blanking-period au cours de laquelle s'effectue la cicatrisation des lésions de radiofréquences appliquées dans l'oreillette. Ainsi, des passages en fibrillation atriale pendant cette période inflammatoire sont possibles et ne sont pas considérés comme étant des échecs d'ablation de FA.

11. DES INCERTITUDES PERSISTENT

Comme nous l'avons cité précédemment, il existe de nombreux facteurs associés et favorisant la survenue et l'entretien de la FA (HTA, insuffisance cardiaque, valvulopathies, apnée du sommeil, diabète, insuffisance rénale, cardiomyopathies). Dans la fibrillation atriale persistante, il est rare qu'une seule procédure d'ablation suffise pour retrouver un rythme

sinusal durable. Les procédures d'ablation sont longues, coûteuses et ne sont pas dénuées de risques (tamponnade, AVC, sténose des veines pulmonaires, lésions vasculaires). Ainsi, nous avons constaté que certains patients, malgré la réalisation de multiples procédures d'ablation, ne retrouvaient malheureusement jamais un rythme sinusal pérenne.

Certaines études ont tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de succès/d'échec d'une première ablation de FA persistante, dans lesquelles ressortent :

- ❖ L'ancienneté de la FA ;
- ❖ L'âge du patient ;
- ❖ La taille de l'OG (la surface/ le diamètre/ le volume) ;
- ❖ Le cycle de la FA ;
- ❖ La présence d'une insuffisance cardiaque ;
- ❖ L'amplitude de l'onde f sur l'ECG de surface ;
- ❖ La fréquence de l'onde f sur l'ECG de surface ;
- ❖ La terminaison de la FA en fin de procédure d'ablation ;
- ❖ L'importance de la fibrose de l'oreillette gauche évaluée en IRM ; etc...

Mais aucun de ces paramètres n'est assez puissant à lui seul ou en association avec d'autres pour prédire, avec une assurance suffisante, le succès ou l'échec de la procédure.

Puisque les veines pulmonaires jouent un rôle crucial dans le développement et l'entretien de la FA, il paraît assez logique de procéder à une première ablation de ces zones chez l'ensemble des patients. Par contre, lorsque les patients rechutent après une première ablation de FA persistante, il est difficile, en l'état des connaissances actuelles, d'effectuer un tri précis et efficace des patients qui bénéficieront d'une seconde procédure. Nous avons constaté qu'un certain nombre de patients atteints de FA persistante bénéficiait de nombreuses procédures d'ablation de FA sans jamais pouvoir retrouver un rythme sinusal durable. Ces patients nous les considérons comme non répondeurs à l'ablation. La difficulté actuelle est d'identifier ces patients, qui ont une faible probabilité de retour en rythme sinusal, afin de ne pas leur proposer des ablations itératives avec les risques qu'elles comportent.

ARTICLE

Which patients should be proposed a second ablation procedure for a persistent atrial fibrillation?

Fanny DORE¹, Jean marc SELLAL¹ *MD,

¹CHRU Nancy, Department of Cardiology, Nancy, France

⁴IADI INSERM-U947, University of Lorraine, Nancy, France

⁵IADI INSERM-U1116, University of Lorraine, Nancy, France and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France

⁶University of Lorraine

* Corresponding author : Service de Cardiologie, CHRU de Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, France; Tel: +33 3 83 15 32 25, Fax: +33 3 83 15 51 24

Condensed abstract

ABSTRACT

Context: Catheter ablation is a well-established therapy for atrial fibrillation (AF). However, sinus rhythm cannot be restored in some patients with persistent atrial fibrillation despite several catheter ablation procedures. Once a first procedure has been performed identification of non-responders should avoid unnecessary second procedures.

Methods: Ninety-eight patients with persistent AF (78 men; mean age 58.9 ± 9.4 years) referred in Nancy University Hospital for a second catheter ablation were retrospectively recruited. Several standard clinical parameters were included in analysis. A conventional 12-lead ECG was acquired before the ablation procedure for each patient and AF cycle length at the beginning and the end was recorded during index ablation. A feature selection step was performed to identify the most informative outcome predictor, which selected, seven clinical parameters, sixteen surface electrical parameters (based on 12 leads ECG) and two endocardial electrical parameters (AF cycle length in coronary sinus and left atrial appendage) were analyzed and integrated in multivariate prediction model using a support vector machine (SVM).

Results: Thirty-three (33.7%) patients were in sinus rhythm at 1 year of follow-up after second procedure. The SVM method with radial basis functions obtained an AUC of 80%, with sensitivity of 82% and positive predictive value of 50%.

Conclusion: A composite factor, based on clinical and electrical parameters, appears to be able to identify 82% of non-responding patients with persistent atrial fibrillation. Use of this new factor could permit to better select patients for a second procedure.

Keyword: Catheter ablation; persistent atrial fibrillation; predictor factors; outcome; second-procedure

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia (1). In 2010, 33,5 million people are estimated to be affected by AF worldwide, with higher incidence and prevalence rates in western countries. Despite huge interest by the clinical community, this pathology remains one of the major causes of stroke (2), heart failure, sudden death, and cardiovascular morbidity in the world (1). Furthermore, prevalence AF increases due to the aging of the population.

Catheter ablation of AF is an effective treatment to restore and maintain sinus rhythm in patients with symptomatic AF (3) (4). It is generally considered as second line treatment after failure or intolerance to antiarrhythmic drug therapy (1), even if it can be considered in first line (5). Outcomes of AF ablation are usually successful in paroxysmal AF with an average success rate of 80% (6). But the ablation procedure remains challenging for patients in persistent AF, especially those with extended atrial fibrosis who have much lower average success rate of 50%(6). Patients can therefore be referred for multiple procedures in order to achieve symptom control, and despite several procedures some patients will never return in sinus rhythm. Furthermore, this intervention is also accompanied by risks (cerebral stroke, tamponade, vascular and esophageal injury, pulmonary vein stenosis)(7)(8)(9). Identification of non-responder patients before ablation would be allow avoiding useless ablations, reducing risks, time and costs. Success is difficult to predict in individual patients(1) before ablation. Even if some pre-ablation parameters are associated with success, none of them is powerful enough to identify patients that shouldn't be referred for a first ablation. Integration of parameters acquired during a first AF ablation procedure could provide information on atrial activity and be used for long term outcome prognosis.

The aim of this study is to build a model to predict failure of second catheter ablation procedure by analyzing a combination of clinical parameters, 12-lead surface electrocardiogram (ECG) and endocardial parameters acquired during the first ablation of persistent atrial fibrillation (PersAF).

METHODS

Study population

Every symptomatic patient with PersAF undergoing a second catheter ablation at the Nancy University Hospital (France) between January 2012 and March 2017 were retrospectively enrolled. Patients in sinus rhythm at the beginning of the procedure were excluded. Patients with a previous cavo-tricuspid isthmus ablation were not excluded. PersAF was defined as AF lasting more than 7 days or AF necessitating electrical or pharmacological cardioversion to restore sinus rhythm beyond 7 days. Anti-arrhythmic medication was not interrupted for ablation. Patients underwent transthoracic and trans-esophageal echocardiographic evaluation before the procedure. Left atrium (LA) geometry (volume, two-dimensional surface in the apical four and two-chamber view) and the left ventricular ejection fraction (by Simpson's biplane method) were measured within 48h before the procedure. A computed tomography scan acquisition of the LA was also systematically performed before the procedure. The LA three-dimensional volume was reconstructed on the computed tomography scan. Heart disease when present was classified as ischemic, valvular, dilated, rhythmic, hypertrophic or congenital. Cardiovascular risk factor, antiarrhythmic drug before ablation and parameters to calculate CHA₂DS₂-VASc score were also collected. The local ethics committee approved the study. All patients gave written informed consent before each ablation.

Ablation procedure

Oral anticoagulation was administered (Direct oral anticoagulant or Vitamin-K antagonist with a target INR 2.0–3.0) for at least 1 month prior to the procedure. Oral anticoagulation was interrupted 24 hours before ablation and non-fractionated heparin treatment was prescribed. Procedure was performed under local anesthesia and conscious sedation. The following catheters were inserted via the right femoral vein and positioned in the heart: 1) a steerable quadripolar catheter with 5mm inter electrode spacing (Xtrem, ELA Medical, Montrouge, France) was positioned in the coronary sinus; 2) a decapolar variable-diameter (15-25mm) circumferential mapping catheter with 5mm inter electrode spacing (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA or Reflexion spiral St Jude Medical, St Paul, Minnesota) positioned in the left atrium following transseptal access using a standard needle (adult BRK 71 cm, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) and stabilized with the aid of a long sheath (Swartz SL0, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) that was continuously perfused with heparinized

saline; and 3) an irrigated-tip ablation catheter (3.5-mm tip, ThermoCool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA / 3.5-mm tip, Flexability, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA).

Following transseptal puncture, bolus of heparin was administered to achieve a target ACT over 300 seconds all along the procedure. 3D mapping of the LA was facilitated using a 3D mapping system (CARTO 3, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA or NavX, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA).

Surface ECG and bipolar endocardial electrograms were continuously acquired and the data stored on a computer-based digital amplifier/recorder system (LabSystem Pro; Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA). 12-lead ECG signals were recorded at sampling rate of 1kHz, and endocardial electrograms at sampling rate of 1kHz.

The ablation procedure consisted of a two-step approach. First step was pulmonary veins isolation (PVI), guided by the circumferential mapping catheter positioned at the venous ostium. Radiofrequency (RF) ablation was performed with a 550-kHz RF Stockert-Cordis generator. RF applications were delivered at the antrum of the veins with the power limited to 30 watts at the anterior aspect of the veins and 25 watts at their posterior parts. If PVI did not restore sinus rhythm, a second ablation step was then initiated, targeting areas exhibiting complex fractionated atrial electrograms (CFAE) in left and right atrium. If AF terminated by a conversion to atrial tachycardia, this arrhythmia was consecutively mapped and ablated. When the procedure was unable to restore sinus rhythm, an external electrical shock was delivered.

AF cycle length measure

The endocardial atrial fibrillation cycle length (AFCL) was recorded at the left atrial appendage (LAA) and the coronary sinus (CS) at the beginning and the end of the procedure. The LAA AFCL is measured with the decapolar variable-diameter (15-25mm) circumferential mapping catheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA or Reflexion spiral St Jude Medical, St Paul, Minnesota). Coronary sinus AFCL, is measured with the steerable quadripolar catheter. If AF was terminated during ablation, directly to sinus rhythm or by conversion to atrial tachycardia, the AFCL was determined before termination. The AFCL was measured manually with online calipers by averaging 10 consecutive cycles. To avoid transitional cycle lengths, these parameters were determined at least 1 minute after the onset of AF and 10 cycles before the termination of AF.

Its variability was determined by the difference between the maximum and minimum of 10 such measurements before ablation begun.

Follow up

After the three months blanking period recommended by current guidelines (1) (10), patients were followed for clinical and asymptomatic recurrences. Follow-up was performed in a “real-life” setting, by regular visits to the usual cardiologist, with repeated ECG and 24-hour Holter monitoring in all cases (3 months after ablation, and 1 year after ablation). Supplementary ECG or Holter-ECG were performed in case of recurring symptoms suggestive of an arrhythmia. Any occurrence of AF during the first year was considered as a procedure failure.

Signal processing and statistical analysis

The ECG signal at the beginning of the first procedures was processed in order to extract features (or biomarkers) for the prediction of the catheter ablation outcome at 1 year after second procedure.

The processing started with the automatic detection of the QRS complexes, and the signal quality index (SQI) was then estimated as suggested in Johnson AEW et al. study named Multimodal heart beat detection using signal quality indices, *Physiol Meas* (11). The first five minutes of data with sufficient quality ($SQI > 0.9$) was then used for further analysis.

The f-waves were then extracted by applying a principal component analysis based QRST suppression (12). The f-wave amplitude was then extracted using the envelope-based measurement as suggest by Meo (13)(Figure1). The f-wave signal was bandpass filtered (solid line), the lower and upper envelopes were obtained by connecting successive local minima and maxima followed by a polynomial interpolation. These envelopes were then subtracted compute the amplitude (and its evolution over one minute).

The dominant frequency (DF) was estimated by computed the power spectrum of the wave signal and finding the local maxima in the [3 – 11Hz] frequency range (Figure 2).

Six parameters were extracted from this signal for each lead: the dominant frequency, the mean and median of the f-wave amplitude, the standard deviation of the f-wave amplitude, the 1st and 3rd quartiles of the f-wave amplitude.

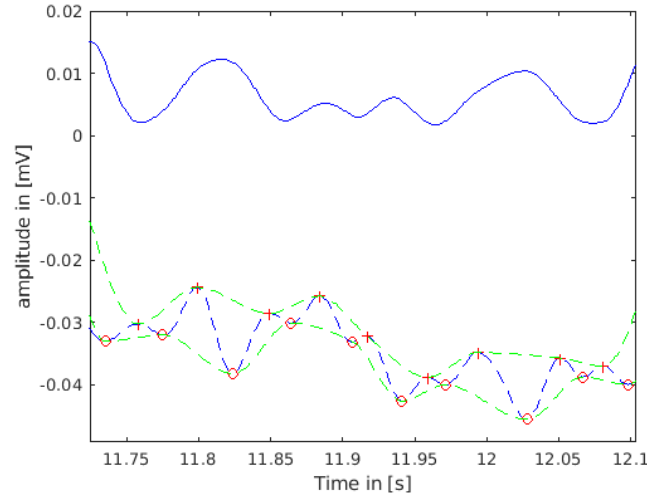


Figure 1: Envelope-based measurement of f -wave amplitude. The f -wave are depicted in blue dotted lines. Local maxima (resp. minima) are represented by red crosses (resp. circles). The extrema points are interpolated to create two extrema signals represented by green dotted lines. These two signals are then subtracted to create the envelope signal in blue line. ⁽¹⁴⁾

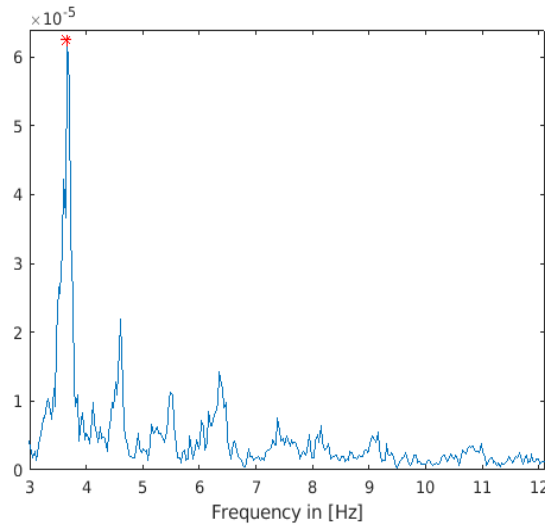


Figure 2: Power spectrum of the f -wave signal with the location of the dominant frequency marked by a red star. ⁽¹⁴⁾

Prediction model

Machine Learning techniques have been touted as a solution for the improvement of healthcare, and a key to precision medicine where a personalized treatment is proposed to each patient according to individual inputs. Support Vector Machine (SVM)(15) is a well-known classical machine learning technique and has been applied extensively to classification problems. SVM aims at building a boundary (or hyperplane) separating the (two) classes by

maximizing the margins between the hyperplane and the nearest examples of (both) classes. Although initially proposed as a linear classifier, SVM has been extended to a non-linear classification technique by using the kernel trick. Non-linear SVM allows therefore to build more complex hyperplane and to achieve higher classifying performance in problems where the two classes are not separable using a linear boundary.

The outcome of the ablation was predicted using a non-linear model with SVM using radial basis functions (15). Initially all the features were included in the machine learning approach. A full list of the features having been investigated in this study is provided in annex A. The best subset of parameters was automatically selected via feature ranking method for the SVM model (16) (Annex B).

In order to evaluate the prediction models, we applied a repeated ten cross-fold validation. The dataset was split in 10 subsets, the models were trained on 9 of these subsets, and evaluated on the remaining subset. This process was run again until the model was evaluated on the whole dataset (that is the 10 subsets). This whole process was repeated 100 times to ensure the results do not rely on the random split of the dataset. The repeated cross-fold validation is a technique aiming at ensuring the generalizability of the proposed machine learning model.

The models were evaluated with the Area Under the receiving operating characteristic Curve (AUC). An AUC close to 1 depicts a perfect prediction, while a score of 0.5 is equivalent to a random prediction. The models were also evaluated using the F1 score (which is the harmonic average of the Sensitivity (Se) and Positive Predictive Value (PPV)).

RESULTS

Study population

113 patients had a second persistent AF ablation procedure. 15 patients were excluded because they were lost during the follow-up. 98 patients were included in the final analysis. Participants were ablated by one of the eight physicians from the electrophysiology department. Population characteristics are presented in Table 1. The population consisted mainly of male patients (78/98; 79.6%), with mean age of 58.9 ± 9.4 years. The mean CHA₂DS₂-VASc score is 1.7 ± 1.4 . 35 patients were considered obese (35.7% of the

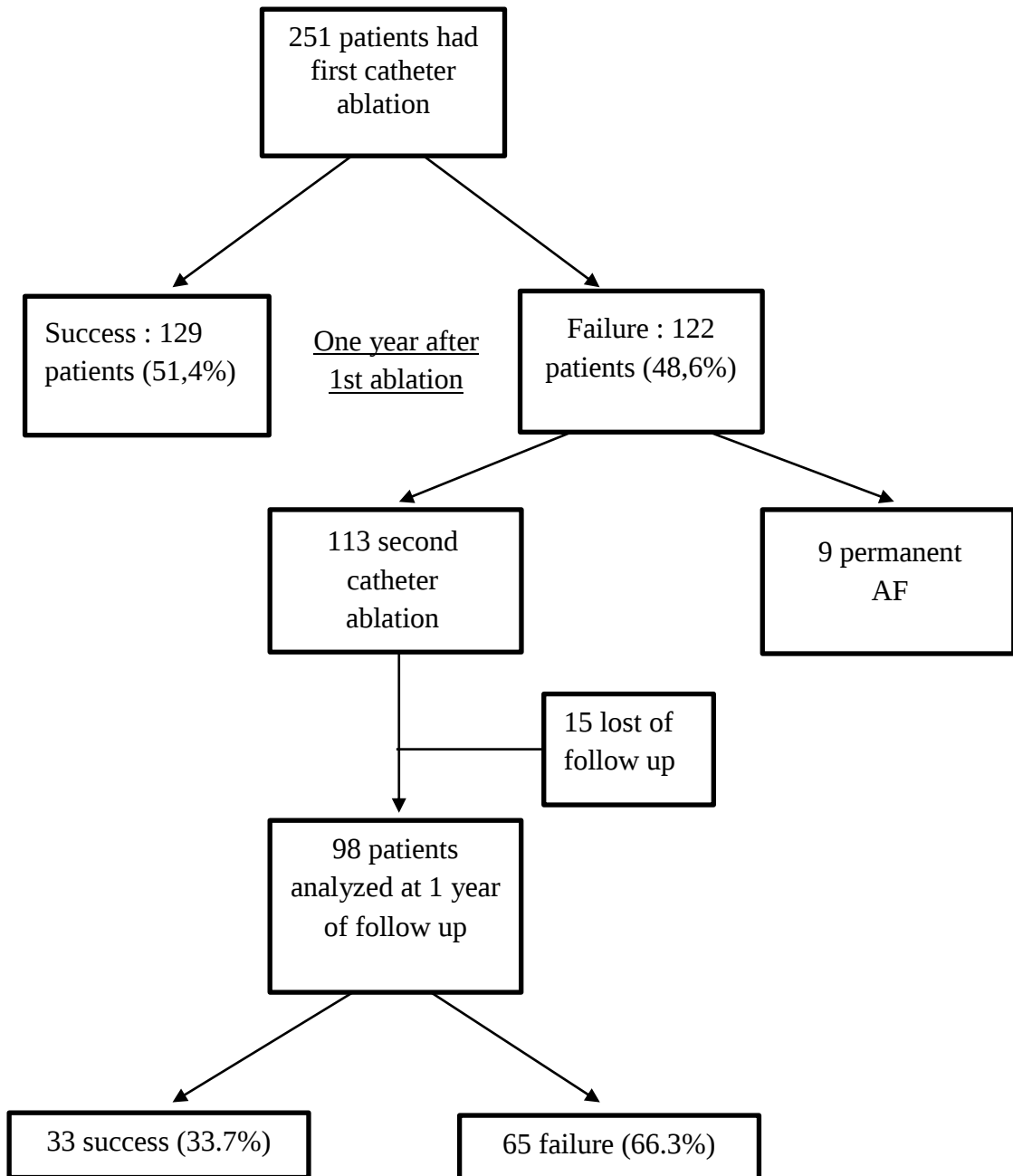
population with a BMI > 30). 37 patients were treated with AMIODARONE before intervention. 54 patients (55.1%) had a Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) over 50%, mean LA volume was 39.1 ± 32.5 ml/m² and mean LA surface 25.5 ± 9 cm².

Table 1: Patient characteristics for the overall population, and comparison between the catheter ablation success and catheter ablation failure groups at 1 year of follow-up after second ablation by univariate analysis. (AF history is the delay between AF diagnosis and first catheter ablation; AF duration is the delay between AF diagnosis and second catheter ablation)

Patient characteristics	Overall population (98)	Success group (33)	Failure group (65)	p value
Sex (m)	78 (79.6%)	25 (75.8%)	53 (81.5%)	p>0,05
Age	58.9± 9.4	59.9 ± 7.7	58.6± 10.2	p>0,05
HTA	52 (53.1%)	15 (45.5%)	37 (57%)	p>0,05
Diabetes	13 (13.3%)	3 (9.1%)	10 (15.4%)	p>0,05
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 6.6	26.7 ± 8.2	28.9 ± 5.5	p>0,05
Obesity (IMC>30)	35 (35.7%)	9 (27.3%)	26 (40%)	p>0,05
Ischemic Cardiomyopathy	5 (5.1%)	1 (3%)	4 (6.1%)	p>0,05
Hypertrophic Cardiomyopathy	14 (14.3%)	3 (9.1%)	11 (17%)	p>0,05
Valvular HD	11 (11.2%)	5 (15.2%)	6 (9.2%)	p>0,05
Congenital HD	3 (3.1%)	0	3(4.6%)	p>0,05
AF history (years)	4.4 ± 3.6	5.0 ± 3.1	4.1 ± 3.7	p>0,05
LA volume (ml/m ²)	39.1 ± 32.5	32.5 ± 19.8	42.5 ± 37.0	p>0,05
LA surface (cm ²)	25.5 ± 9,0	23.4 ± 8.5	26.6 ± 9.1	p>0,05
LVEF > 50%	54 (55.1%)	18 (54.5%)	35 (53.8%)	p>0,05
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.7 ± 1.4	1.4 ± 1.3	1.8 ± 1.5	P>0,05
AMIODARONE before ablation	37 (37.8%)	12 (36.4%)	25 (38.5%)	p>0,05
Obstructive sleep apnea	10 (10.2%)	2 (6.1%)	8 (12,3%)	p>0,05
AF duration (years)	5.3 ± 3.6	5.6 ± 4.1	4.6 ± 2.1	p>0,05
Mean duration between first and 2 nd procedure (months)	11.5 ± 7.2	10.9 ± 7.5	12.7 ± 2.1	p>0,05

Index procedural data

At the end of the first procedure 49 patients (21%) were in sinus rhythm, 40 patients (17.2%) were in atrial tachycardia, and 143 patients (61.8%) were in AF. At 1 year of follow-up after first ablation, 122 (48,6%) were in AF or in atrial tachyarrhythmia, and 129 (51,4,6%) were in sinus rhythm without AF recurrence. Among these 251 patients, 113 had a second catheter ablation.



Flow chart of study: Success was defined as absence of AF recurrence after blanking period until one year after ablation. Failure was defined as any AF recurrence during the same period.

Outcome prediction

Table 2: Best results for univariate analysis of clinical and electrical parameters. AUC is the Area under the ROC curve. Se is the sensitivity, PPV is the positive predictive value and F1 is the F1 score (geometric mean of Se and PPV), Acc is the specificity.

	AUC	F1	Se	Acc	PPV
Clinical univariate analysis					
LA surface	60.2 ± 1.6	51.9 ± 1.5	77.4 ± 3.3	51.7 ± 1.3	39.0 ± 1.0
Electrical univariate analysis					
F wave frequency lead V6	60.4 ± 1.3	51.6 ± 1.2	76.7 ± 2.4	51.6 ± 1.2	38.9 ± 0.9

The others clinical and electrical outcome prediction results for univariate analysis are in annex C.

Prediction of AF recurrence rate at 1 year after a second procedure with clinical parameters,

The best univariate model for the prediction of AF recurrence rate at 1 year after second ablation was obtained using the LA surface. This univariate model achieved a mean AUC of 60.2 ± 1.6 , and F1 value of 51.9 ± 1.5 , with a sensitivity of 77.4 ± 3.3 , and a predictive positive value of 39.0 ± 1.0 . (Table 2)

The ROC curves obtained by the univariate model using only clinical parameters are depicted in Figure 1. The green dots represent the decision threshold allowing for the best F1 score.

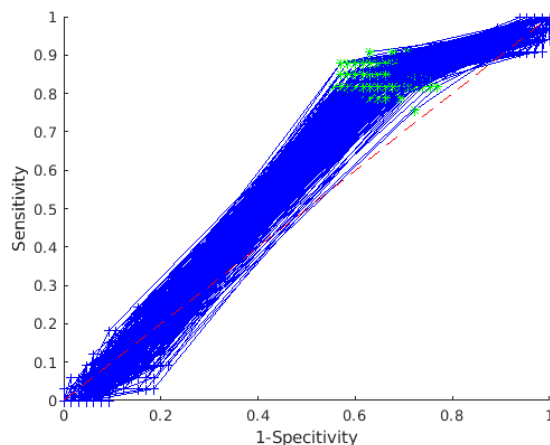


Figure 1: ROC curve for univariate model using the LA surface.

No other clinical parameters achieved better univariate prediction performance than LA surface (Annex C).

Prediction of AF recurrence at 1 year after a second procedure with surface electrical parameters,

The best univariate model with 12-leads surface ECG parameters was obtained with the dominant f wave frequency in lead V6. This model obtained an AUC of 60.4 ± 1.3 , and F1 value of 51.6 ± 1.2 , with a sensitivity of 76.7 ± 2.4 , and a predictive positive value at 38.9 ± 0.9 (Figure 2). No other electrical parameters achieved better univariate prediction performance than f-wave amplitude in lead V6 (Annex C).

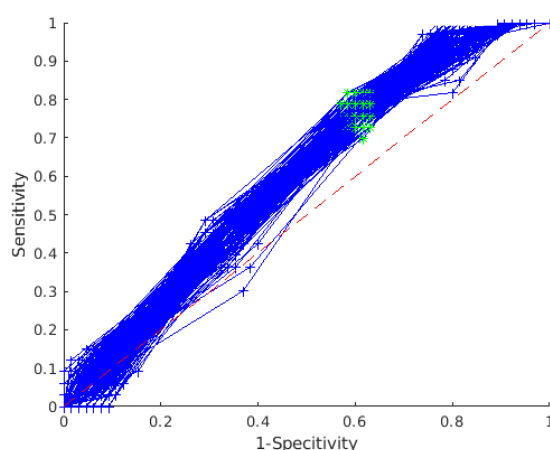


Figure 2: ROC curve for univariate model using the dominant frequency on the lead V6.

Prediction of AF recurrence at 1 year after a second procedure with clinical, surface and endocavitary electrical parameters combination analysis,

Table 3: Multivariate analysis of clinical and electrical parameters combined. AUC is the Area under the ROC curve. Se is the sensitivity, PPV is the positive predictive value and F1 is the F1 score (geometric mean of Se and PPV), Acc is the specificity.

	AUC	F1	Se	Acc	PPV
SVM analysis					
	80.0 ± 2.2	62.1 ± 2.7	82.0 ± 3.5	66.2 ± 3.1	50.0 ± 2.2

The nonlinear model using a SVM approach includes 25 parameters: 7 clinical parameters, 16 surface electrical parameters and 2 endocardial electrical parameters, which were collected during the first procedure (Annex B).

Multivariate analysis obtained an AUC of 80.0 ± 2.2 , a F1 value of 62.1 ± 2.7 , with 82.0 ± 3.5 sensitivity, and 50.0 ± 2.2 positive predictive value (Figure 3).

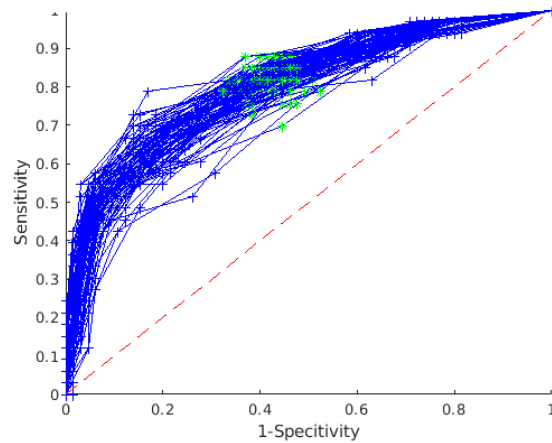


Figure 3: ROC curves for multivariate nonlinear model (SVM) including 7 clinical parameters, 19 electrical parameters and 2 endocardial parameters.

Using the SVM model, 44 patients were identified as non-responders. At 1 year, among these 44 patients, 38 (86,4%) presented AF recurrence and 6 (13.6%) were in sinus rhythm. SVM predicted success for 54 patients. At 1 year, 27 (50%) were in sinus rhythm and 27 (50%) presented recurrences (Table 4).

Table 4: Confusion matrix for the multivariate non linear model (SVM).

	Ablation fail prediction	Ablation success prediction	Total
Fail ablation	38 (38.78%)	27 (27.55%)	55 (56.12%)
Ablation success	6 (6.12%)	27 (27.55%)	33 (33.68%)
Total	44 (44.9%)	54 (55.1%)	98 (100%)

DISCUSSION

Ablation success at 1 year after a first PersAF ablation is 51,4% in our study, therefore it is reasonable to consider ablation as an effective treatment to treat symptomatic patients with catheter ablation, since more than a half will respond to this treatment. On the other hand, 66,3% of patients treated with a second AF ablation will present recurrences at 1 year. Therefore, a better selection of patients to be proposed for a second ablation is crucial.

The aim of this study was to build a model to predict the outcome at one year after a second persistent AF ablation procedure. This model combined clinical, surface and endocavitary electrical parameters acquired before and during the first ablation procedure.

Our analysis achieved an AUC of 80.0 ± 2.2 with 82.0 ± 3.5 of sensitivity, 66.2 ± 3.1 of specificity and 50.0 ± 2.2 of positive predictive value (PPV) to predict failure of second procedure of catheter ablation in persistent atrial fibrillation.

Early identification of non-responding patients before any procedure would save risks, costs and medical time.

Clinical parameters

Numerous studies demonstrated that some parameters are related to ablation success:

❖ AF duration :

Tilz et al. (17) showed that after a single procedure, univariate predictors of recurrence were persistent AF duration ($p = 0.045$) and total AF duration. With for each additional year of total AF duration, the risk of arrhythmia recurrence increased by 4.9% (HR: 1.05 [95% CI: 1.01 to 1.07]; $p = 0.002$). Patients with a total AF duration of less than 2 years had a significantly higher success rate compared to other patients (76.5% vs 42.2% in SR, $p = 0.033$) (17). Matsuo et al. (18) and Takahashi et al. (19) also found that the duration of continuous AF was longer in patients with recurrence of arrhythmia than in those who maintained sinus rhythm during follow-up of 18 ± 6 months (57 ± 54 months vs 23 ± 21 months, $p < 0.0001$). Other studies found that patients with an episode duration < 6 months showed a favorable multiple procedure outcome. AF duration longer than 6 months increase the risk of AF recurrence of 64% after follow-up of mean 26 months ($p = 0.051$) (20).

Surprisingly the AF duration was not a significant predictor of AF recurrence in our study. Contrary to the finding of previous studies (17)(18)(19)(20). One of the possible explanations could be that our follow-up was shorter (1 year versus 5 years). But, Schreiber et al. (21) did not find a correlation between AF duration and outcome in catheter ablation in persAF after five years of follow-up ($p = 0.134$).

Furthermore, AF duration is known to be difficult to assess because of the asymptomatic or slightly symptomatic nature of some AF episodes, hence the real AF duration might be underestimated for most of the patients and this may explain why this result isn't predictive of AF recurrence. Total AF duration might therefore be defined or estimated according to different methodology given the studies, which might explain the discrepancy on the results from the literature.

❖ LA size :

D'Ascenzo et al. (22) found that left diameter larger than 50mm is a powerful predictor of an AF ablation failure. (OR 5.1; 2.00-12.90; CI 95%). In the same way Henry et al.(23) found that atrial fibrillation was common when the left atrial diameter exceeded 40mm. Similarly LA volume was found to be an independent predictor of AF recurrence with an OR of 1.14 for every 10mL increase in volume (95% CI 1.00-1.29 $p=0.047$) in Irene HOF study (24). In Berruezo's study (25) a larger anteroposterior left atrial diameter (HR1.11; 95% CI: 1.05-1.18 $p=0.001$) prior to the procedure was associated with AF recurrence after PVI.

Therefore, our results are consistent with these other studies. We find LA surface to be the best outcome predictor of procedure failure among all the clinical parameters with an AUC of 60.2 in univariate analysis. Surprisingly LA volume was not significantly associated with the procedure failure in our study.

Among clinical parameters, none is powerful enough to select patients for a second ablation procedure in univariate analysis.

Surface electrical parameters

❖ F wave frequency

Garibaldi et al. (26) highlighted that lower ECG and electrogram (EGM) atrial fibrillation dominant frequency variability predicted catheter ablation outcome (ECG 0.41 ± 0.07 vs 0.72 ± 0.23 , $p=0.01$ and EGM 0.21 ± 0.13 vs 0.36 ± 0.12 Hz, $p=0.03$ for successful vs

unsuccessful procedures, respectively). The correlation between dominant frequency in ECG and dominant frequency in EGM was found to be stronger in success group ($p=0.04$).

Lankveld et al. (27) also found that lower DF have a more favorable rhythm outcome.

In our study similar results were obtained. A high f-wave dominant frequency on the surface ECG in lead V6 is predictive of AF recurrence after a second catheter ablation of PersAF in univariate analysis (AUC 60.4 ± 1.3 with 76.7 ± 2.4 of sensitivity).

❖ F wave amplitude

Lankveld et al. (27) identified f-wave amplitude as the parameter with the highest predictive value for both acute AF termination (AUC at 76) and long-term success (AUC at 69).

Zarzoso et al.(28) identified f-wave amplitude in leads DI and V5 as significant parameters (respectively $p=0.009$ and $p=0.025$) to predict ablation success of the first procedure.

Cheng et al. (29) found that f-wave amplitude of leads aVF and V1 were independent predictors of AF recurrence after adjusting the NYHA class, left atrial diameter and left ventricular ejection diastolic diameter. The f-wave amplitude optimal cutoff values in leads aVF and V1 to predict AF recurrence after catheter ablation were $< 0.093\text{mV}$ and $< 0.123\text{mV}$ respectively.

Nault et al. (30) found that f-wave amplitude is associated with left atrial and ventricular size, duration AF, AF terminating during catheter ablation and clinical outcome after catheter ablation. Patients with higher f-wave amplitude in lead V1 on surface ECG are more likely to experience AF termination during ablation and AF termination during ablation has been shown to be predictive of AF freedom at follow up (31).

In our study f-wave amplitude in different leads are not among the best univariate electrical parameters but it was included in SVM machine learning. The algorithm for f-wave amplitude computation described in the methods section, only considers the atrial signal during the TQ intervals, as in the studies by Cheng et al. (29) and Nault et al. (30). These findings highlighted by anterior studies were not confirmed by our study. It has to be noticed that Cheng et al. (29) manually measured the f-wave amplitudes, while our measurements were automated. Maybe automated measurements are potentially more accurate than manual annotations. And finally, we didn't find a significant result by automated method.

Lankveld et al. (27) showed that combining surface ECG parameters (f-wave amplitude V6) to clinical parameters (duration current AF episode) could predict long-term success of the first ablation with a mean AUC of 71 ± 12 . Combining the same surface ECG parameters to others clinical parameters (AF termination index procedure, stroke) improves long-term outcome prediction of persistent atrial fibrillation ablation with a mean AUC of 78 ± 12 .

Endocavitary electrical parameters

❖ AFCL

Di Marco et al. identified parameters that could be used to select patients more likely to benefit from catheter ablation of AF (population study is 50% paroxysmal AF and 50% persistent AF). Median AFCL was generally higher in terminated atrial fibrillation group. (32). They reported that AFCL was able to predict restoration of sinus rhythm after CA of paroxysmal as well as of persistent AF (32).

Alcaraz et al. (33) developed an analysis method based on atrial activity frequency content for the long-term prediction of CA outcome. They are based on computing the dominant frequency (DF) of atrial electrograms or its inverse, named as the atrial fibrillation cycle length (AFCL) (34). Recent studies have reported that the mean DF or AFCL, obtained from different atrial structures like left atrial appendage or coronary sinus, are promising predictors of long-term sinus rhythm maintenance after CA(33)⁽³⁵⁾.

Haïssaguerre et al.(36) shown a dramatic slowing of PV activity before termination in all patients (cycle length, 175 ± 19 to 251 ± 36 ms; $p < 0.0001$). There was a significant increase in AFCL in patients in whom AF terminated during ablation (184 ± 19 to 214 ± 24 ms; $p < 0.0001$) and to a lesser extent on patients with persistent AF after PV ablation. It resulted in a significantly increased gradient of AFCL in patients in whom AF terminated compared with those with persistent AF after PV ablation (30 ± 17 vs 14 ± 11 ms; $p = 0.005$).

In our study we didn't obtain similar results. There weren't significant differences between AFCL at the beginning and the end of the procedure of persistent atrial fibrillation ablation in univariate analysis. Maybe our results were not significant because we studied only PersAF, while Alacaraz et al. (33) and Haïssaguerre et al. (36) studied a population with paroxysmal atrial fibrillation and PersAF. Maybe increase of AFCL was higher in PAF than in PersAF and these results are not extendable for PersAF.

Multivariate analysis

In our study the SVM model showed that adding endocardial electrical parameters collected at the beginning of the first catheter ablation (AFCL in LAA and CS), to known clinical and ECG parameters, improved the prediction of second failure catheter ablation with better accuracy. A backward elimination procedure is employed to select the most discriminant variables in this multivariate setting.

This model achieved an AUC of 80.0 ± 2.2 with 82.0 ± 3.5 sensitivity, 66.2 ± 3.1 specificity and 50.0 ± 2.2 PPV compared to Lankvel et al. (27) without endocardial electrical parameters which achieved an AUC of 78.0 ± 12 to predict AF recurrence after second catheter ablation. Our model had comparable level of performance as Zarzoso et al. (28) with an AUC at 84.5 compared to our AUC at 80.0 ± 2.2 .

Adding AFCL allows for a more accurate selection of non-responders in our study.

The results seem to indicate the possibility to accurately select patients for a second ablation. Using this approach 45% of the second ablations would be avoided, leading to miss only 6% of patients with successful outcome. Second ablation procedure after machine learning based selection could potentially increase success rate from 34% to 50%.

CLINICAL IMPLICATIONS

Development of a multiparameter model enabling to identify which patients should be referred for a second persistent AF is relevant. Since first procedure success rate is approximatively 50%, this procedure is reasonable.

Using our model to select patients for a second procedure would increase success rate of a second procedure from 34% to 50%. 45% of the procedures would be prevented, missing only 6% of potentially responding patients.

Using this new model on a prospective study would be necessary to assess its reproducibility in other population.

To be used in clinical practice, a software should be developed to acquire and to analyze endocardial signals during AF ablation procedures in association with clinical and surface electrical parameter in order to identify patients that shouldn't be proposed for a second procedure in case of recurrence.

LIMITATIONS

This study has the following potential limitations: this is a single-center, nonrandomized, retrospective analysis with the inherent limitations of this study design. The follow-up was based on Holter-ECG recordings and routine 12-lead ECG by the referring cardiologist, and was performed after only one year, which is shorter than other studies in the literature. Although the vast majority of patients presented sustained forms of AF recurrences, some asymptomatic non-sustained arrhythmia episodes may have been missed.

CONCLUSION

Selection of patients for a second procedure of catheter ablation of persAF remains challenging. We could not identify in our retrospective study individual parameters that are discriminant predictors of AF ablation failure. Although LA surface and f-wave dominant frequency were the parameters most correlated with the ablation outcome. This correlation is too weak to be used in order to select patients for a catheter ablation.

The use of machine learning and the combination of clinical, surface and endocardial electrical parameters allowed a better identification of non-responders among our analysis with an AUC of 80.0 ± 2.2 , 82.0 ± 3.5 of sensitivity and 50.0 ± 2.2 of positive predictive value.

These parameters are easily acquired during the first catheter ablation. Therefore, they should be considered in future studies to provide an efficient tool to select patients in whom a second procedure catheter ablation is likely to be unsuccessful.

REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 7 oct 2016;37(38):2893-962.
2. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 12 janv 2012;366(2):120-9.
3. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *JAMA*. 1 juin 2005;293(21):2634.
4. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 21 févr 2014;35(8):501-7.
5. Janzon M, Walfridsson H, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Walfridsson U, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *EP Eur*. 7 janv 2015;17(2):215-21.
6. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 18 mars 2013;2(2):e004549.
7. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. févr 2010;3(1):32-8.
8. Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*. sept 2009;20(9):1014-9.

9. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* déc 2013;6(6):1082-8.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* déc 2014;64(21):e1-76.
11. Johnson AEW, Behar J, Andreotti F, Clifford GD, Oster J. Multimodal heart beat detection using signal quality indices. *Physiol Meas.* 1 août 2015;36(8):1665-77.
12. Behar JA, Rosenberg A, Yaniv Y, Oster J. Rhythm and Quality Classification from Short ECGs Recorded using a Mobile Device. In 2017 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cinc.org/archives/2017/pdf/165-056.pdf>
13. Meo M, Zarzoso V, Meste O, Latcu DG, Saoudi N. Spatial Variability of the 12-Lead Surface ECG as a Tool for Noninvasive Prediction of Catheter Ablation Outcome in Persistent Atrial Fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng.* janv 2013;60(1):20-7.
14. Sörnmo L, éditeur. Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 5 mars 2019]. (Series in BioEngineering). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68515-1>
15. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn.* 1 sept 1995;20(3):273-97.
16. Yan K, Zhang D. Feature selection and analysis on correlated gas sensor data with recursive feature elimination. 2015 [cité 1 sept 2019]; Disponible sur: <http://ira.lib.polyu.edu.hk/handle/10397/10027>
17. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* nov 2012;60(19):1921-9.
18. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, et al. Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* août 2009;54(9):788-95.

19. Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, Fujino T, Okubo K, Kusa S, et al. Clinical Characteristics of Patients With Persistent Atrial Fibrillation Successfully Treated by Left Atrial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* oct 2010;3(5):465-71.
20. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, Drewitz I, Hoffmann BA, Bock K, et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* sept 2011;8(9):1391-7.
21. Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, et al. Five-Year Follow-Up After Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using the Stepwise Approach and Prognostic Factors for Success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* avr 2015;8(2):308-17.
22. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* sept 2013;167(5):1984-9.
23. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* févr 1976;53(2):273-9.
24. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* sept 2009;20(9):1005-10.
25. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J.* avr 2007;28(7):836-41.
26. Garibaldi M, Zarzoso V, Latcu DG, Meo M, Meste O, Popescu I, et al. Persistent Atrial Fibrillation Dominant Frequency on Standard ECG Predicts Catheter Ablation Outcome. :1.

27. Lankveld T, Zeemering S, Scherr D, Kuklik P, Hoffmann BA, Willems S, et al. Atrial Fibrillation Complexity Parameters Derived From Surface ECGs Predict Procedural Outcome and Long-Term Follow-Up of Stepwise Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. févr 2016 [cité 5 mars 2019];9(2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003354>
28. Zarzoso V, Latcu DG, Hidalgo-Muñoz AR, Meo M, Meste O, Popescu I, et al. Non-invasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation by fibrillatory wave amplitude computation in multiple electrocardiogram leads. *Arch Cardiovasc Dis.* déc 2016;109(12):679-88.
29. Cheng Z, Deng H, Cheng K, Chen T, Gao P, Yu M, et al. The Amplitude of Fibrillatory Waves on Leads aVF and V₁ Predicting the Recurrence of Persistent Atrial Fibrillation Patients Who Underwent Catheter Ablation: The Amplitude of F wave in Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* juill 2013;18(4):352-8.
30. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim K-T, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* oct 2009;26(1):11-9.
31. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jais P, Hocini M, Takahashi Y, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 1 mai 2009;30(9):1105-12.
32. Di Marco LY, Raine D, Bourke JP, Langley P. Characteristics of atrial fibrillation cycle length predict restoration of sinus rhythm by catheter ablation. *Heart Rhythm.* sept 2013;10(9):1303-10.
33. Yoshida K, Ulfarsson M, Tada H, Chugh A, Good E, Kuhne M, et al. Complex electrograms within the coronary sinus: time- and frequency-domain characteristics, effects of antral pulmonary vein isolation, and relationship to clinical outcome in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* oct 2008;19(10):1017-23.

34. Alcaraz R, Hornero F, Rieta JJ. Electrocardiographic Spectral Features for Long-Term Outcome Prognosis of Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *Ann Biomed Eng.* nov 2016;44(11):3307-18.
35. Gal P, Linnenbank AC, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Delnoy PPHM, et al. Correlation of atrial fibrillation cycle length and fractionation is associated with atrial fibrillation free survival. *Int J Cardiol.* 2015;187:208-15.
36. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu L-F, Shah DC, Scavée C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation.* 22 juin 2004;109(24):3007-13.

ANNEXES

Annex A

List of the 92 features having been investigated in this study.

Clinical parameters:

- BMI (Body Mass Index)
- Age
- Left Atrium volume
- Left Atrium surface
- CHA₂DS₂-VASc score
- Atrial Fibrillation duration (until 1st procedure)
- Cardiac hypertrophy
- Ischemic heart disease
- Rhythmic heart disease
- Valvular heart disease
- Dilated heart disease
- Congenital heart disease
- Supernumerary right pulmonary vein
- Left commun pulmonary vein trunk

Surface electrical parameters studied in 12-lead ECG for each parameter:

- F-wave dominant frequency in the twelve ECG leads
- Mean of f-wave amplitude envelope in the twelve ECG leads
- Median of f-wave amplitude envelope in the twelve ECG leads
- Standard deviation of f-wave amplitude envelope in the twelve ECG leads
- 1st quartile of f-wave amplitude envelope
- 3rd quartile of f-wave amplitude envelope lead DIII

Endocardial electrical parameters:

- coronary sinus (CS) AFCL at the beginning of the first ablation
- coronary sinus (CS) AFCL at the end of the first ablation
- left atrial appendage (LAA) AFCL at the beginning of the first ablation

- left atrial appendage (LAA) AFCL at the end of the first ablation.
- Coronary sinus difference between the beginning and the end of ablation
- Left atrial appendage difference between the beginning and the end of ablation

Annex B

1. Non-linear model parameters

Clinical parameters:

- BMI (Body Mass Index)
- Age
- LA surface
- Rhythmic heart disease
- Valvular heart disease
- Supernumerary right pulmonary vein
- CHA₂DS₂-VASc score,

Surface electrical parameters:

- f wave frequency lead DI
- Median of f-wave amplitude envelope lead DI
- Mean of f-wave amplitude envelope lead DII
- Median of f-wave amplitude envelope lead DII
- Std of f-wave amplitude envelope lead DII
- 3rd quartile of f-wave amplitude envelope lead DIII
- f wave frequency lead aVR
- Median of f-wave amplitude envelope lead aVL
- F wave frequency lead aVF
- 3rd quartile of amplitude envelope lead aVF
- F wave frequency lead V1
- Std of f-wave amplitude envelope lead V2
- 3rd quartile of f-wave amplitude envelope lead V2
- f wave frequency lead V3
- 1st quartile of f-wave amplitude envelope lead V4
- f wave frequency lead V6

Endocardial electrical parameters:

- coronary sinus (CS) AFCL at the beginning of the first ablation
- left atrial appendage (LAA) AFCL at the beginning of the first ablation.

Annex C

Table 5: Clinical and electrical parameters in univariate analysis.

LEAD	SURFACE ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
DI	f-wave dominant frequency	59.3 ± 4.0	51.4 ± 1.6	78.3 ± 5.7	50.0 ± 5.0	38.4 ± 1.9
	Mean of f-wave amplitude	59.2 ± 4.2	51.3 ± 1.4	78.5 ± 6.0	49.8 ± 5.6	38.3 ± 1.9
	Median of f-wave amplitude	59.8 ± 2.7	51.1 ± 2.0	75.8 ± 3.9	51.2 ± 1.9	38.6 ± 1.5
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.2 ± 4.0	51.4 ± 1.4	78.6 ± 6.3	49.8 ± 5.4	38.3 ± 1.9
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.4 ± 3.7	51.2 ± 1.8	77.1 ± 3.3	50.4 ± 3.7	38.4 ± 1.8
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.7 ± 2.9	50.1 ± 2.4	75.7 ± 3.8	50.9 ± 2.4	38.4 ± 1.8
DII	f-wave dominant frequency	58.9 ± 5.0	51.0 ± 2.3	77.6 ± 4.6	49.7 ± 5.8	38.1 ± 2.5
	Mean of f-wave amplitude	60.0 ± 2.1	51.5 ± 1.4	78.1 ± 5.0	50.3 ± 4.0	38.5 ± 1.6
	Median of f-wave amplitude	59.8 ± 2.6	51.2 ± 1.7	76.2 ± 2.8	51.1 ± 1.9	38.6 ± 1.3
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.9 ± 2.4	51.4 ± 1.4	78.0 ± 5.0	50.3 ± 4.0	38.4 ± 1.6
	1 st quartile of f-wave amplitude	60.0 ± 2.2	51.5 ± 1.4	76.5 ± 2.5	51.4 ± 1.6	38.8 ± 1.1
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.8	77.6 ± 4.2	50.0 ± 4.9	38.3 ± 2.1
DIII	f-wave dominant frequency	59.8 ± 2.6	50.8 ± 2.6	75.6 ± 4.1	50.8 ± 2.7	38.3 ± 1.9
	Mean of f-wave amplitude	59.2 ± 4.1	51.4 ± 1.4	78.6 ± 6.2	49.8 ± 5.6	38.3 ± 1.9
	Median of f-wave amplitude	59.1 ± 4.5	51.2 ± 1.9	77.8 ± 4.7	49.9 ± 5.3	38.3 ± 2.2

LEAD	SURFACE ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
DIII	Standard deviation of f-wave amplitude	59.2 ± 4.0	51.4 ± 1.4	78.6 ± 6.3	49.8 ± 5.5	38.3 ± 1.9
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.2 ± 4.4	51.2 ± 1.9	77.8 ± 4.4	49.9 ± 5.2	38.3 ± 2.1
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.0 ± 4.9	51.1 ± 2.1	77.8 ± 5.1	49.7 ± 5.8	38.2 ± 2.3
AVR	f-wave dominant frequency	59.1 ± 4.4	51.1 ± 1.9	77.5 ± 3.5	50.0 ± 4.9	38.3 ± 2.1
	Mean of f-wave amplitude	59.8 ± 2.5	51.2 ± 1.8	76.9 ± 3.1	50.6 ± 3.2	38.4 ± 1.7
	Median of f-wave amplitude	59.0 ± 4.8	51.2 ± 1.8	78.1 ± 5.2	49.7 ± 5.7	38.2 ± 2.2
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.7 ± 2.7	51.4 ± 1.5	78.1 ± 5.5	50.1 ± 4.7	38.4 ± 1.8
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.4	51.2 ± 1.6	78.4 ± 5.8	49.7 ± 5.7	38.3 ± 2.1
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.7	51.2 ± 1.9	78.0 ± 5.1	49.8 ± 5.7	38.2 ± 2.2
AVL	f-wave dominant frequency	59.4 ± 3.9	51.0 ± 2.4	76.5 ± 3.2	50.4 ± 3.9	38.3 ± 2.2
	Mean of f-wave amplitude	59.5 ± 3.4	51.4 ± 1.5	78.5 ± 6.4	49.8 ± 5.5	38.3 ± 2.0
	Median of f-wave amplitude	59.5 ± 3.3	51.4 ± 1.5	77.5 ± 3.6	50.5 ± 3.5	38.5 ± 1.6
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.5 ± 3.3	51.4 ± 1.3	78.8 ± 6.9	49.8 ± 5.6	38.3 ± 1.9
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.4 ± 3.8	51.3 ± 1.7	77.6 ± 4.0	50.3 ± 4.2	38.4 ± 1.8
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.4 ± 3.8	51.3 ± 1.7	77.4 ± 3.5	50.5 ± 3.7	38.4 ± 1.7

LEAD	SURFACE ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
AVF	f-wave dominant frequency	59.0 ± 4.7	51.1 ± 2.2	77.6 ± 4.7	49.8 ± 5.6	38.2 ± 2.3
	Mean of f-wave amplitude	59.2 ± 4.1	51.4 ± 1.4	78.6 ± 6.3	49.5 ± 5.6	38.3 ± 1.9
	Median of f-wave amplitude	59.0 ± 4.9	51.1 ± 2.0	78.0 ± 5.2	49.7 ± 5.9	38.2 ± 2.3
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.2 ± 4.1	51.3 ± 1.4	78.5 ± 6.1	49.7 ± 5.7	38.3 ± 2.0
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.8	78.2 ± 5.4	49.7 ± 5.7	38.2 ± 2.1
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.0 ± 5.0	51.1 ± 2.1	77.8 ± 5.0	49.6 ± 5.6	38.2 ± 2.4
V1	f-wave dominant frequency	59.4 ± 3.6	51.1 ± 2.0	76.4 ± 2.7	50.7 ± 3.0	38.4 ± 1.8
	Mean of f-wave amplitude	59.6 ± 3.1	51.3 ± 1.5	78.2 ± 5.3	50.0 ± 5.0	38.3 ± 1.9
	Median of f-wave amplitude	59.0 ± 4.7	51.2 ± 1.9	77.9 ± 5.2	49.7 ± 5.8	38.2 ± 2.2
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.5 ± 3.3	51.4 ± 1.5	78.6 ± 6.5	49.8 ± 5.4	38.3 ± 1.9
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.9	77.9 ± 5.0	49.8 ± 5.6	38.2 ± 2.2
	3 rd quartile of f-wave amplitude	58.9 ± 5.0	50.1 ± 2.3	77.3 ± 3.9	49.7 ± 5.7	38.1 ± 2.5
V2	f-wave dominant frequency	59.0 ± 4.7	51.1 ± 2.1	77.8 ± 5.3	49.8 ± 5.6	38.2 ± 2.3
	Mean of f-wave amplitude	59.5 ± 3.4	51.4 ± 1.3	78.4 ± 5.8	50.0 ± 4.9	38.4 ± 1.8
	Median of f-wave amplitude	59.8 ± 2.6	51.6 ± 1.3	77.7 ± 4.0	50.1 ± 2.3	38.7 ± 1.1

LEAD	SURFACE ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
V2	Standard deviation of f-wave amplitude	59.5 ± 3.3	51.4 ± 1.3	78.5 ± 5.9	50.0 ± 4.8	38.4 ± 1.7
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.8 ± 2.7	51.6 ± 1.3	78.0 ± 4.6	50.7 ± 3.0	38.6 ± 1.3
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.9 ± 2.4	51.5 ± 1.3	77.1 ± 2.7	51.2 ± 1.7	38.7 ± 1.0
V3	f-wave dominant frequency	60.0 ± 2.0	51.1 ± 1.9	75.5 ± 4.2	51.5 ± 1.4	38.7 ± 1.2
	Mean of f-wave amplitude	59.2 ± 4.1	51.4 ± 1.4	78.7 ± 6.5	49.7 ± 5.7	38.3 ± 1.9
	Median of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.7	78.2 ± 5.5	49.7 ± 5.8	38.3 ± 2.1
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.2 ± 4.0	51.4 ± 1.4	78.6 ± 6.3	49.7 ± 5.7	38.3 ± 1.9
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.0 ± 4.8	51.2 ± 1.9	78.0 ± 5.0	49.7 ± 5.7	38.2 ± 2.2
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.9	77.9 ± 4.7	49.8 ± 5.6	38.2 ± 2.2
V4	f-wave dominant frequency	59.2 ± 4.1	51.3 ± 1.6	78.2 ± 5.4	49.9 ± 5.3	38.3 ± 2.0
	Mean of f-wave amplitude	59.6 ± 2.9	51.5 ± 1.2	78.6 ± 6.4	50.2 ± 4.4	38.5 ± 1.5
	Median of f-wave amplitude	59.1 ± 4.5	51.2 ± 1.7	78.2 ± 5.4	49.7 ± 5.7	38.3 ± 2.1
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.7 ± 2.8	51.5 ± 1.2	78.6 ± 6.2	50.2 ± 4.2	38.5 ± 1.5
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.5	51.2 ± 1.7	78.0 ± 4.8	49.8 ± 5.5	38.3 ± 2.1
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.5	51.2 ± 1.9	77.8 ± 4.6	49.8 ± 5.5	38.2 ± 2.2

LEAD	SURFACE ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
V5	f-wave dominant frequency	59.6 ± 3.2	51.4 ± 1.4	77.7 ± 3.9	50.4 ± 3.7	38.5 ± 1.6
	Mean of f-wave amplitude	59.3 ± 3.9	51.4 ± 1.3	78.7 ± 6.5	49.8 ± 5.5	38.3 ± 1.8
	Median of f-wave amplitude	59.1 ± 4.4	51.2 ± 1.8	77.8 ± 4.3	49.9 ± 5.3	38.3 ± 2.1
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.5 ± 3.3	51.4 ± 1.3	78.5 ± 5.9	50.1 ± 4.8	38.4 ± 1.7
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.2 ± 4.2	51.2 ± 1.8	77.7 ± 4.1	50.0 ± 4.8	38.3 ± 2.0
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.1 ± 4.6	51.2 ± 1.8	78.1 ± 5.3	49.7 ± 5.7	38.2 ± 2.2
V6	f-wave dominant frequency	60.4 ± 1.3	51.6 ± 1.2	76.7 ± 2.4	51.6 ± 1.2	38.9 ± 0.9
	Mean of f-wave amplitude	59.5 ± 3.2	51.5 ± 1.2	78.7 ± 6.4	50.0 ± 4.8	38.4 ± 1.6
	Median of f-wave amplitude	59.3 ± 4.1	51.4 ± 1.6	78.3 ± 5.8	50.0 ± 5.2	38.3 ± 1.9
	Standard deviation of f-wave amplitude	59.5 ± 3.1	51.5 ± 1.2	78.6 ± 6.3	50.1 ± 4.7	38.4 ± 1.6
	1 st quartile of f-wave amplitude	59.2 ± 4.4	51.3 ± 1.6	78.3 ± 5.7	49.8 ± 5.5	38.3 ± 2.0
	3 rd quartile of f-wave amplitude	59.3 ± 4.1	51.3 ± 1.6	78.1 ± 5.2	49.9 ± 5.1	38.3 ± 2.0

CLINICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
Left atrial volume	60.0 ± 2.0	51.7 ± 1.3	77.4 ± 3.2	51.3 ± 1.6	38.8 ± 0.9
Left atrial surface	60.2 ± 1.6	51.9 ± 1.5	77.4 ± 3.3	51.7 ± 1.3	39.0 ± 1.0
BMI	59.8 ± 2.7	51.4 ± 1.5	77.0 ± 2.8	51.0 ± 2.2	38.6 ± 1.3
Chads ₂ Vasc ₂	59.6 ± 3.2	51.4 ± 1.4	77.1 ± 2.9	50.7 ± 2.8	38.5 ± 1.4
Age	59.2 ± 4.2	51.3 ± 1.7	77.9 ± 4.7	49.9 ± 5.1	38.3 ± 2.0
AF duration	59.7 ± 2.7	51.3 ± 1.6	76.9 ± 3.0	50.8 ± 2.8	38.5 ± 1.5
Hypertrophic heart disease	59.7 ± 2.7	51.5 ± 1.2	78.1 ± 4.9	50.5 ± 3.5	38.5 ± 1.4
Ischemic heart disease	59.5 ± 3.4	51.5 ± 1.2	78.7 ± 6.5	50.0 ± 5.0	38.4 ± 1.7
Rhythmic heart disease	59.6 ± 3.0	51.4 ± 1.4	77.5 ± 3.4	50.5 ± 3.5	38.5 ± 1.5
Valvular heart disease	59.3 ± 3.9	51.4 ± 1.4	78.8 ± 6.9	50.0 ± 5.6	38.3 ± 1.9
Dilated heart disease	59.5 ± 3.4	51.5 ± 1.3	78.7 ± 6.5	49.9 ± 5.1	38.4 ± 1.7
Congenital heart disease	59.7 ± 2.8	51.6 ± 1.2	79.0 ± 7.4	50.1 ± 4.6	38.5 ± 1.5
Super-numerary pulmonary vein	59.3 ± 3.4	51.2 ± 1.8	77.5 ± 3.4	50.1 ± 4.8	38.3 ± 2.0
Left commun trunk	59.4 ± 3.6	51.4 ± 1.4	78.4 ± 5.7	49.9 ± 5.1	38.4 ± 1.8

ENDOCARDIAL ELECTRICAL PARAMETERS	AUC	F1	SE	ACC	PPV
CS AFCL at the beginning of the 1 st ablation	58.8 ± 5.3	51.0 ± 2.3	77.6 ± 4.7	49.6 ± 6.1	38.1 ± 2.5
LAA AFCL at the beginning of the 1 st ablation	59.3 ± 4.0	51.1 ± 2.2	76.9 ± 3.3	50.3 ± 4.1	38.3 ± 2.1
CS AFCL at the end of the 1 st ablation	59.2 ± 4.2	51.2 ± 1.7	77.4 ± 3.4	50.2 ± 4.5	38.3 ± 1.9
LAA AFCL at the end of the 1 st ablation	59.1 ± 4.5	51.2 ± 2.1	77.8 ± 5.4	49.8 ± 5.5	38.2 ± 2.2
CS AFCL difference between the beginning and the end of 1 st ablation	59.2 ± 4.2	51.2 ± 1.7	77.8 ± 4.3	50.0 ± 4.9	38.3 ± 2.0
LAA AFCL difference between the beginning and the end of 1 st ablation	59.4 ± 3.5	51.2 ± 1.8	77.0 ± 2.6	50.5 ± 3.6	38.4 ± 1.8

ABBREVIATIONS

ACC: accuracy

ACT: activated clotting time

AF: Atrial fibrillation

AFCL: atrial fibrillation cycle length

AUC: Area under the receiving operating characteristic curve

BMI: body mass index

CA: Catheter ablation

CFAE: complex fractionated atrial electrograms

CI: confidence interval

CS: Coronary sinus

DF: dominant frequency

ECG: electrocardiogram

EGM: electrogram

HR: Hazard ratio

LA: left atrium

LAA: left atrial appendage

LVEF: left ventricular ejection fraction

NPP: negative predictive value

OR: odd ratio

PersAF: persistent atrial fibrillation

PV: pulmonary veins

PVI: pulmonary veins isolation

PPV: positive predictive value

RF: radiofrequency

ROC: receiving operating characteristic

Se: sensitivity

SQI: signal quality index

SR: sinus rhythm

SVM: support vector machine

3D: three dimensions

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude met en évidence un taux de succès d'ablation de fibrillation atriale persistante similaire aux taux cités dans la littérature qui sont de l'ordre de 50 à 70% (117). Nous constatons à 1 an de suivi après une première ablation de fibrillation atriale persistante, 52 % de patient en rythme sinusal. Ce taux est similaire à ce qui est retrouvé dans la littérature. De plus, dans notre étude, nous avons uniquement considéré comme étant un succès d'ablation, les patients en rythme sinusal sans récurrence de FA durant l'année de suivi post-ablation. Mais nous n'avons pas inclus dans ce groupe les patients en tachycardie atriale qui sont habituellement considérés comme étant un succès d'ablation dans les autres études. Ainsi, ceci explique le pourcentage se trouvant dans la limite basse de la fourchette de succès d'ablation retrouvée entre 50 et 70% dans la littérature.

A 1 an de suivi après la deuxième procédure d'ablation, le taux de succès chute drastiquement à 33%. Cependant, il va sans dire que plus les patients bénéficient de procédures d'ablation plus il est probable qu'ils soient non répondeurs à l'ablation. L'idée de notre étude a été d'envisager une première procédure d'ablation pour tous les patients présentant une fibrillation atriale persistante symptomatique. Puis il s'agissait d'étudier si, à partir des données cliniques et électriques recueillies avant et pendant la première procédure d'ablation, il était possible de créer un score de prédiction d'échec d'une seconde ablation en cas d'échec de la première. Ainsi, nous pourrions dans la pratique quotidienne ne proposer la deuxième procédure d'ablation qu'aux patients chez qui la probabilité d'échec serait faible. Cela permettrait d'éviter de proposer des procédures d'ablation itératives, coûteuses en temps et en argent, avec les risques inhérents à l'ablation, aux patients ayant une probabilité élevée d'être non répondeurs.

De nombreuses équipes ont tenté d'étudier de multiples paramètres afin de prédire le succès des procédures d'ablation de fibrillation atriale persistante avant même d'avoir réalisée la première ablation. Cette prédiction permettrait en effet d'éviter un plus grand nombre encore de procédures inutiles. Cependant, aucune étude n'a permis d'établir un score de prédiction d'échec ou de succès d'ablation qui aurait assez de puissance pour sélectionner précisément les patients et identifier en amont ceux qui bénéficieraient ou non d'une ablation.

Dans notre étude, nous avons passé en revue de très nombreux paramètres (annexe A). Seuls certains sont revenus significativement associés à une prédiction d'échec de la seconde procédure d'ablation de FA persistante. Parmi ceux-ci nous retrouvons la surface de l'oreillette gauche qui avait déjà été avancée par d'autres études.

- Étude l'oreillette gauche :

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une association significative entre la surface de l'oreillette gauche et la probabilité d'échec de la seconde procédure d'ablation avec une AUC à 60.2.

Plusieurs études ont retrouvé une association significative entre un large diamètre antéro-postérieur de l'OG et le risque de récurrence de FA après ablation par isolation des veines pulmonaires. Certaines études ont même montré une association linéaire entre l'augmentation de la dilatation de l'OG et la récurrence de la FA post-ablation (128)(129)(130) (131) (132). D'autres ont réussi à déterminer un volume de l'OG de 34ml/m² à partir duquel il était possible de prédire un risque important de récurrence de FA après ablation (sensibilité 70% et spécificité 91%)(129). Dans la même idée, HOF et al. (133) ont montré qu'à chaque dizaine de millilitres supplémentaire majorant le volume de l'OG, le risque de récurrence de FA après ablation augmentait également. Abecasis et al. (134) ont déterminé un volume de l'OG supérieur à 145ml comme étant prédictif de la récurrence de la FA après ablation.

Ainsi, l'ensemble des études qui se sont penchées sur la taille de l'OG, que ce soit en étudiant le diamètre antéro-postérieur, le volume ou la surface, vont toutes dans le même sens. Plus l'OG est dilatée, plus les chances de succès d'ablation de la FA persistante sont maigres.

Des équipes ont tenté d'étudier l'importance de la fibrose de l'OG à l'IRM comme pouvant être prédictif de succès d'ablation de fibrillation atriale (135). Ils ont ainsi créé le score d'Utah qui comprend 4 stades. Plus le stade est élevé, plus la fibrose dans l'OG est importante et plus le risque de récurrence de FA est élevé à 1an (risque de récurrence avec une probabilité de 69,4% pour le stade 4). Cette étude incluait majoritairement des FA paroxystiques (168 FA paroxystiques et 92 FA persistantes ou permanentes). Il est donc difficile d'étendre ces résultats aux FA persistantes.

- Analyse des paramètres électriques comme prédicteurs du résultat d'ablation de fibrillation atriale persistante :

Dans notre étude, l'analyse univariée met en évidence une association significative entre la fréquence de l'onde F dans la dérivation V6 sur l'ECG de surface et la prédiction de l'échec de la seconde ablation avec une AUC à 60.4. Ce paramètre est un peu plus fortement associé au risque d'échec de la seconde ablation que la taille de l'OG (AUC 60.2).

- L'amplitude de l'onde F:

Zarzo et al. (136) a étudié l'amplitude de l'onde F sur l'ECG de surface avant une première ablation de FA. Il a retrouvé une plus grande chance de succès d'ablation de FA persistante lorsque l'amplitude de l'onde F était plus grande. Il en est de même pour Lankveld et al. (137). Il a été proposé comme explication physiopathologique que l'amplitude de l'onde F était le reflet de l'organisation de l'activité électrique atriale. Ainsi, lorsque de nombreux fronts d'activation dans différentes directions sont présents dans l'oreillette gauche il y a une annulation de certains vecteurs électriques. Cette annulation se traduit sur l'ECG de surface par une faible amplitude de l'onde F. Une autre hypothèse suggère que la présence d'un tissu fibrotique important dans l'oreillette gauche peut être à l'origine de la faible amplitude de l'onde F du fait d'une densité moindre du tissu atrial viable (138)(139). Au vu des connaissances sur l'évolution de la myopathie atriale avec extension progressive de la fibrose, ces hypothèses physiopathologiques semblent tout à fait plausibles.

- La fréquence de l'onde F :

De nombreux travaux ont étudié l'association entre la fréquence de l'onde F et la prédiction du succès d'ablation de FA persistante. La fréquence de l'onde F, dans les différentes dérivations de l'ECG de surface, a également été analysée dans notre model SVM.

Yoshida et al. ont prouvé qu'une décroissance $>11\%$ de la fréquence dominante de l'onde F au cours de l'ablation par radiofréquence était un facteur indépendant de prédiction de succès de la procédure. Lankveld et al. (137) montrent également que plus l'amplitude de l'onde F est basse, plus les chances de maintien en rythme sinusal au long cours sont grandes (AUC

0.69). De même, Garibaldi (140) retrouve une association significative avec le succès d'ablation après 9.5mois de suivi.

Ce sont des données faciles d'accès puisqu'il suffit d'avoir un tracé ECG pour pouvoir évaluer l'amplitude et la fréquence de l'onde F. Cependant, en pratique clinique, cette analyse semble plus difficile à réaliser. Il faudrait, pour faciliter l'utilisation de ces paramètres, développer un logiciel qui permettrait une analyse automatisée de l'ECG.

Garibaldi et son équipe (140) ont tenté d'établir un lien entre la fréquence dominante de l'onde F mesurée sur l'ECG de surface et la fréquence dominante mesurée en endocavitaire. Ceci est intéressant pour avoir un reflet d'une mesure invasive au moyen de l'analyse d'un paramètre obtenu de façon non invasive. Ceci avait pour but de prédire le succès d'ablation de FA avant même d'avoir réalisé la première ablation. La corrélation dans le groupe succès d'ablation de FA persistante était forte. Mais, encore une fois, ce paramètre utilisé seul ne permet pas de prédire avec suffisamment de précision le succès d'ablation de FA persistante en amont de la première ablation.

- Le cycle de la FA :

Dans notre étude, nous avons également inclus l'analyse du cycle de la fibrillation atriale obtenu au cours de la première procédure d'ablation afin de prédire l'échec d'une seconde ablation. Ces mesures ont été faites au niveau du l'auricule gauche et du sinus coronaire au début de la procédure. Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre le groupe succès et le groupe échec concernant la durée du cycle de la FA mesurée en début et en fin de 1ere ablation. Au contraire, Haïssaguerre et al. (141) ont démontré que l'isolation des veines pulmonaires entraînait un allongement significatif du cycle de la fibrillation atriale avant d'aboutir au retour en rythme sinusal. Cet allongement du cycle était significativement lié à l'absence de réinduction de FA en fin de procédure. Après 7 mois de suivi, 74% des patients n'avaient pas présenté de récurrence de FA et ceux qui étaient non inducibles en fin de procédure ne présentaient pas de récurrence d'arythmie dans 87% des cas au cours du suivi. L'allongement du cycle de FA est donc prédictif de succès d'ablation et d'absence de récurrence de FA.

De même, Drewitz et al. (142) ont identifié le cycle de la FA comme étant le seul facteur indépendant prédicteur de la présence d'un substrat dans l'OG, et ainsi, du risque de récurrence de FA, d'autant plus si le cycle de la FA était court.

Ainsi, dans notre étude nous avons décidé d'inclure ce paramètre afin d'étudier son influence dans la prédiction d'échec d'une seconde ablation de FA persistante. Même si l'évolution du cycle de la FA au cours de l'ablation n'est finalement pas ressortie comme étant significativement corrélée à la prédiction d'échec de seconde procédure en analyse univariée, la durée du cycle de la FA mesurée au début de la première ablation fait partie des paramètres combinés sélectionnés et analysés dans le modèle SVM. De même, nous aurions pu nous attendre à retrouver une absence d'allongement du cycle de la FA chez les patients où la seconde ablation se solde par un échec, mais ce n'est pas le cas. Peut-être parce que la mesure du cycle reste quelque chose d'imprécis ou bien parce que ce paramètre à lui seul ne suffit pas pour prédire le résultat de la seconde ablation.

IMPLICATIONS CLINIQUES

L'identification de facteurs pronostics permettant d'identifier les patients susceptibles d'être traités efficacement par ablation permettrait d'éviter des traitements inefficaces chez une partie de la population et de concentrer les efforts sur les patients les mieux répondeurs. Ceci permettrait un gain de temps et d'argent pour la société car la FA est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée et sa prévalence ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population.

Lorsqu'une ablation est réalisée chez les patients en FA persistante, l'isolation des veines pulmonaires (trigger) est rarement suffisante. Il est donc nécessaire de recourir à l'ablation de zones pathologiques dans l'oreillette (substrat). Cependant, le taux de succès des procédures d'ablation de FA persistante est de l'ordre de 60% (114). Il y a donc de nombreux échecs.

De nombreuses variables ont été identifiées comme étant des facteurs de risque de rechute après la première ablation par cathéter mais leur pouvoir prédictif est trop faible pour pouvoir sélectionner efficacement les patients avant même de réaliser la première ablation. Peu d'études ont étudié le pouvoir prédictif de paramètres cliniques et électriques d'échec d'une seconde ablation de FA persistante. Notre étude est donc novatrice en ce sens. L'analyse des nombreux paramètres pris en compte permet de prédire l'échec d'une seconde ablation avec une AUC à 80, une sensibilité de 82% et une spécificité de 66%. Ainsi, à partir de paramètres cliniques et électriques, nous sommes capables d'identifier 82% des patients chez qui, habituellement nous aurions procédé à une seconde ablation, mais qui n'en n'auraient pas tiré de bénéfices au long cours.

D'autres études seront nécessaires afin de valider ce score prédictif avant de pouvoir l'utiliser en pratique clinique.

CONCLUSION

L'ablation de la fibrillation atriale persistante est efficace mais elle n'obtient que dans 50 à 70% des cas un succès au long cours. Or, pour certains patients, de nombreuses ablations sont réalisées sans pour autant permettre un retour en rythme sinusal au long cours. Ces patients sont considérés comme non répondeurs à l'ablation. Grâce à notre association de paramètres cliniques et électriques (surface et endocavitaire) nous sommes en mesure d'identifier ces non répondeurs après une première ablation et de prédire l'échec d'une seconde ablation avec une AUC de 80%, une sensibilité de 82% et une spécificité de 66%. Cet outil pourrait permettre de réserver les ablations ultérieures aux patients dont la probabilité de succès est forte et ainsi de se concentrer sur les répondeurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995 Nov 18;311(7016):1361–3.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659–66.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
4. Haute Autorité de Santé - Fibrillation atriale - Parcours de soins
5. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation | *Circulation* [Internet]. [cited 2018 Oct 7]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.113.005119>
6. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Feb;104(2):115–24.
7. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):3028–35.
8. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1501–8.
9. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(22):2422–34.
10. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck K-H, Vardas P, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):442–8.
11. Le Heuzey J-Y, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):121–6.
12. Coumel P. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(10):999–1007.

13. Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993 Jun;4(3):338–55.
14. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018 01;20(1):157–208.
15. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2012 Feb 1;65(2):174–85.
16. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythmia*. 2016 Apr;32(2):75–81.
17. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*. 2011 Mar 1;3(1):23–45.
18. Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol*. 1981 May;314:445–56.
19. Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*. 1981 Dec;294(5841):582–4.
20. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999 Nov 2;100(18):1879–86.
21. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jan 21;367(9506):262–72.
22. Fynn SP, Kalman JM. Pulmonary Veins: Pacing *Clin Electrophysiol*. 2004;27(11):1547–59.
23. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):572–6.
24. Todd DM, Skanes AC, Guiraudon G, Guiraudon C, Krahm AD, Yee R, et al. Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3108–14.
25. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Yu WC, Lin WS, Huang JL, et al. Mechanism of spontaneous transition from typical atrial flutter to atrial fibrillation: role of ectopic atrial fibrillation foci. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2001 Jan;24(1):46–52.
26. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966 Sep;34(3):412–22.

27. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2442–8.
28. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi K-J, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2479–85.
29. Zhou S, Chang C-M, Wu T-J, Miyauchi Y, Okuyama Y, Park AM, et al. Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Sep;283(3):H1244-1252.
30. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Aug;14(8):803–9.
31. Ehrlich JR, Cha T-J, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003 Sep 15;551(Pt 3):801–13.
32. Chen Y-C, Pan N-H, Cheng C-C, Higa S, Chen Y-J, Chen S-A. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Sep;20(9):1039–45.
33. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res*. 2001 Jun 8;88(11):1159–67.
34. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3224–32.
35. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2006 Apr;29(4):413–21.
36. Coumel P. Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 1990 Mar;13(3):209–12.
37. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2753–9.
38. Burashnikov A, Barajas-Martinez H, Hu D, Nof E, Blazek J, Antzelevitch C. Atrial-selective prolongation of refractory period with AVE0118 is due principally to inhibition of sodium channel activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012 Jun;59(6):539–46.

39. Oral H, Chugh A, Scharf C, Hall B, Cheung P, Veerareddy S, et al. Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Apr;15(4):402–6.
40. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):483–90.
41. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Mar;12(3):285–91.
42. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994 Apr;15 Suppl A:9–16.
43. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J*. 1964 Feb;67:200–20.
44. Everett TH, Olgin JE. Basic mechanisms of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004 Feb;22(1):9–20.
45. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol*. 1996 Feb 1;77(4):260–5.
46. Chen Y-J, Tai C-T, Chiou C-W, Wen Z-C, Chan P, Lee S-H, et al. Inducibility of Atrial Fibrillation During Atrioventricular Pacing with Varying Intervals: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(12):1578–85.
47. Takei M, Tsuboi M, Usui T, Hanaoka T, Kurogouchi F, Aruga M, et al. Vagal stimulation prior to atrial rapid pacing protects the atrium from electrical remodeling in anesthetized dogs. *Jpn Circ J*. 2001 Dec;65(12):1077–81.
48. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1185–91.
49. Chang CM, Wu TJ, Zhou S, Doshi RN, Lee MH, Ohara T, et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):22–5.
50. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2774–80.
51. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):327–34.

52. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008 Apr;1(1):62–73.
53. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1180–4.
54. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010 Mar 1;64(3):177–83.
55. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation*. 1986 Nov;74(5):1075–84.
56. Fenelon G, Shepard RK, Stambler BS. Focal origin of atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Oct;14(10):1093–102.
57. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1243–8.
58. Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, Villarreal FJ. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 1995 Oct;27(10):2347–57.
59. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26;51(8):802–9.
60. Christ T, Kovács PP, Acsai K, Knaut M, Eschenhagen T, Jost N, et al. Block of Na(+)/Ca(2+) exchanger by SEA0400 in human right atrial preparations from patients in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2016 Oct 5;788:286–93.
61. Qi XY, Yeh Y-H, Xiao L, Burstein B, Maguy A, Chartier D, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circ Res*. 2008 Oct 10;103(8):845–54.
62. Van Wagoner David R., Pond Amber L., McCarthy Patrick M., Trimmer James S., Nerbonne Jeanne M. Outward K⁺ Current Densities and Kv1.5 Expression Are Reduced in Chronic Human Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 1997 Jun 1;80(6):772–81.
63. Van Wagoner David R., Pond Amber L., Lamorgese Michelle, Rossie Sandra S., McCarthy Patrick M., Nerbonne Jeanne M. Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 1999 Sep 3;85(5):428–36.
64. Ausma J, van der Velden HMW, Lenders M-H, van Ankeren EP, Jongsma HJ, Ramaekers FCS, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2051–8.

65. Wijffels Maurits C.E.F., Kirchhof Charles J.H.J., Dorland Rick, Allessie Maurits A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68.
66. Thijssen VLJL, Ausma J, Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res*. 2001 Oct 1;52(1):14–24.
67. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XHT. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011 Mar 1;89(4):734–43.
68. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^{+} - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2059–70.
69. Moe GK. Cardiac arrhythmias; introductory remarks. *Ann N Y Acad Sci*. 1956 Nov 16;64(4):540–2.
70. Fragakis N, Pantos I, Younis J, Hadjipavlou M, Katritsis DG. Surgical ablation for atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2012 Nov;14(11):1545–52.
71. Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*. 1977 Jul;41(1):9–18.
72. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998 Aug;9(8 Suppl):S2-12.
73. Jalife J, Gray R. Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart. *Acta Physiol Scand*. 1996 Jun;157(2):123–31.
74. Berenfeld O, Pertsov AM. Dynamics of intramural scroll waves in three-dimensional continuous myocardium with rotational anisotropy. *J Theor Biol*. 1999 Aug 21;199(4):383–94.
75. Winfree AT. Spiral Waves of Chemical Activity. *Science*. 1972 Feb 11;175(4022):634–6.
76. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm*. 2008 Jun;5(6):872–9.
77. Fast VG, Kléber AG. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc Res*. 1997 Feb;33(2):258–71.

78. Pandit SV, Berenfeld O, Anumonwo JMB, Zaritski RM, Kneller J, Nattel S, et al. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys J*. 2005 Jun;88(6):3806–21.
79. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004 Jun 16;291(23):2851–5.
80. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen S-P, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 4;60(10):917–21.
81. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2263–9.
82. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012 Apr 29;44(6):670–5.
83. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014 Oct 7;130(15):1225–35.
84. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007 Jul 19;448(7151):353–7.
85. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1200–10.
86. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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 Feb;137(2):263–72.
87. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011 Jan 31;342:d124.
88. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012 Jun;125(6):603.e1-6.
89. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jul 18;386(9990):303–10.

90. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719–47.
91. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369–429.
92. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120–9.
93. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825–33.
94. van Gelder IC, Hagens VE, Kingma JH, Bosker HA, Kamp O, Kingma T, et al. Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Neth Heart J*. 2002 Mar;10(3):118–24.
95. Carlsson J örg, Miketic S, Windeler J ürgen, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1690–6.
96. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2000 Nov 25;356(9244):1789–94.
97. 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 Dec;19(6):222–3.
98. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2933–43.
99. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667–77.
100. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Jun 3;160(11):760–73.

101. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363–73.
102. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*
103. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 2003 Sep;89(9):1035–8.
104. Lim K-T, Davis MJE, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2007 Jul;9(7):498–505.
105. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD005049.
106. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jul 21;380(9838):238–46.
107. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2013 Jan;36(1):122–33.
108. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 14;165(3):258–62.
109. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417–27.
110. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1509–13.

111. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008 Dec 9;118(24):2498–505.
112. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 27;303(4):333–40.
113. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 02;321(13):1261–74.
114. Cox Maze, Mini-Maze & Hybrid Surgeries - Atrial Fibrillation [Internet]. Atrial Fibrillation: Resources for Patients. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <https://a-fib.com/treatments-for-atrial-fibrillation/cox-maze-and-mini-maze-surgeries/>
115. Ruaengsri C, Schill MR, Khiabani AJ, Schuessler RB, Melby SJ, Damiano RJ. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Apr 1;53(suppl_1):i19–25.
116. Cox JL, Schuessler RB, D’Agostino HJ, Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Apr;101(4):569–83.
117. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 18;2(2):e004549.
118. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014 Feb 21;35(8):501–7.
119. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016 Apr 26;133(17):1637–44.
120. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018 May;199:192–9.
121. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation | *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*

122. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System | Circulation
123. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1344–56.
124. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 22;66(24):2743–52.
125. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm*. 2008 Dec;5(12):1658–64.
126. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Nov;16(11):1138–47.
127. Sörnmo L, editor. Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2019 Mar 5]. (Series in BioEngineering).
128. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7):836–41.
129. Shin S-H, Park M-Y, Oh W-J, Hong S-J, Pak H-N, Song W-H, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 Jun;21(6):697–702.
130. Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-De-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ, Alonso-Martín C, Pachón M, et al. Diagnosis-to-ablation time in atrial fibrillation: A modifiable factor relevant to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(9):1483–90.
131. D’Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;167(5):1984–9.
132. Heist EK, Chalhoub F, Barrett C, Danik S, Ruskin JN, Mansour M. Predictors of Atrial Fibrillation Termination and Clinical Success of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Aug;110(4):545–51.
133. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Sep;20(9):1005–10.

134. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2009 Oct;11(10):1289–94.
135. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498–506.
136. Zarzoso V, Latcu DG, Hidalgo-Muñoz AR, Meo M, Meste O, Popescu I, et al. Non-invasive prediction of catheter ablation outcome in persistent atrial fibrillation by fibrillatory wave amplitude computation in multiple electrocardiogram leads. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Dec;109(12):679–88.
137. Lankveld T, Zeemering S, Scherr D, Kuklik P, Hoffmann BA, Willems S, et al. Atrial Fibrillation Complexity Parameters Derived From Surface ECGs Predict Procedural Outcome and Long-Term Follow-Up of Stepwise Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm*
138. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim K-T, et al. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Oct;26(1):11–9.
139. Cheng Z, Deng H, Cheng K, Chen T, Gao P, Yu M, et al. The Amplitude of Fibrillatory Waves on Leads aVF and V₁ Predicting the Recurrence of Persistent Atrial Fibrillation Patients Who Underwent Catheter Ablation: The Amplitude of F wave in Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Jul;18(4):352–8.
140. Garibaldi M, Zarzoso V, Latcu DG, Meo M, Meste O, Popescu I, et al. Persistent Atrial Fibrillation Dominant Frequency on Standard ECG Predicts Catheter Ablation Outcome. :1.
141. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu L-F, Shah DC, Scavée C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):3007–13.
142. Drewitz I, Willems S, Salukhe TV, Steven D, Hoffmann BA, Servatius H, et al. Atrial Fibrillation Cycle Length Is a Sole Independent Predictor of a Substrate for Consecutive Arrhythmias in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Aug;3(4):351–60.
143. Seitz, Julien, Clément Bars, Guillaume Théodore, Sylvain Beurtheret, Nicolas Lellouche, Michel Bremondy, Ange Ferracci, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *Journal of the American College of Cardiology* 69, N°3 (24 janvier 2017): 303-21.

RÉSUMÉ

Introduction : L'ablation de fibrillation atriale est un traitement efficace et reconnu. Cependant, en dépit de multiples procédures d'ablation, le rythme sinusal ne peut pas être restauré chez certains patients atteints de fibrillation atriale persistante. L'identification des patients non-répondeurs à une seconde ablation après l'échec d'une première procédure permettrait d'éviter la réalisation de procédures inutiles.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'identifier des patients non-répondeurs à une seconde procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante à travers la construction d'un modèle prédictif. Ce modèle repose sur l'analyse combinée de paramètres cliniques, électriques issus de l'ECG 12 dérivations et électriques endocardiques obtenus au cours de la première procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante.

Étude : 98 patients atteints de fibrillation atriale persistante ayant bénéficiés d'une première et d'une seconde procédure d'ablation au CHU de Nancy, entre janvier 2012 et mars 2017, ont été inclus rétrospectivement. 14 paramètres cliniques ont été inclus dans l'analyse. Un ECG 12 dérivations était réalisé avant la première procédure d'ablation pour chaque patient et la durée du cycle de la fibrillation atriale était mesurée par voie endocardique au début et à la fin de la première procédure d'ablation. Une étape de sélection des paramètres a été réalisée pour identifier ceux qui étaient le plus fortement reliés à la prédiction d'échec de seconde procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante. 7 paramètres cliniques, 16 paramètres électriques issus de l'ECG 12-dérivation et 2 paramètres électriques endocardiques ont été sélectionnés et intégrés dans un modèle de prédiction multivarié non linéaire utilisant une technique de machine à vecteurs de support (Support Vector Machine – SVM).

Résultats : 33 patients étaient en rythme sinusal à 1 an de suivi après la seconde procédure d'ablation. L'analyse multivariée non linéaire obtient une aire sous la courbe (Area Under the Curve-AUC) de 80%, une sensibilité de 82% et une valeur prédictive positive de 50% pour prédire l'échec d'une seconde procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante.

Conclusion : Un modèle composite basé sur l'analyse de paramètres cliniques et électriques, semble capable d'identifier 82% des patients non-répondeurs à une seconde procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante. L'utilisation de ce nouveau modèle prédictif permettrait de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une seconde procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante.

TITRE EN ANGLAIS : Which patients should be proposed a second ablation procedure for a persistent atrial fibrillation?

THÈSE : Médecine Spécialisée-Année 2019

MOTS CLEFS : Fibrillation atriale persistante ; Ablation par cathéter ; Seconde procédure ; Facteurs prédictifs

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY
