



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation multimodale de la cardiomyopathie atriale et impact sur la
récidive de fibrillation atriale après ablation par radiofréquence**

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2020 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Thomas DEFRANCO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Monsieur le Docteur François BRIGADEAU

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Sandro NINNI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : atrium gauche

AIT : accident ischémique transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

BNP : peptide natriurétique de type B

ECG : électrocardiogramme

ETT : échocardiographie transthoracique

FA : fibrillation atriale

FEAG : fraction de vidange totale atriale gauche

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

IVP : isolation des veines pulmonaires

MDRD : modification of diet in renal disease

PACS : peak atrial contraction strain

PALS : peak atrial longitudinal strain

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

VG : ventricule gauche

Vmax AG : volume maximal atrial gauche

TABLE DES MATIERES

RESUME	13
INTRODUCTION	15
I. Fibrillation atriale et cardiomyopathie atriale	15
A. Définition de la fibrillation atriale	15
B. Aspects épidémiologiques	16
C. Mécanismes physiopathologiques dans la FA.....	16
1. <i>Mécanismes communs des arythmies cardiaques</i>	16
2. <i>Le substrat : la cardiomyopathie atriale</i>	17
3. <i>La gâchette</i>	21
4. <i>Le système nerveux autonome</i>	22
5. <i>Mécanismes de pérennisation de la FA</i>	22
6. <i>Synthèse des avancées sur la compréhension des mécanismes de la fibrillation atriale</i>	24
II. L'ablation de fibrillation atriale	25
A. Aspects historiques et techniques	25
B. L'isolation des veines pulmonaires	27
C. Les cibles complémentaires	28
III. Evaluation multimodale de la cardiomyopathie atriale	29
A. Généralités sur la fonction de l'AG	29
B. Evaluation électrocardiographique	30
C. Evaluation échocardiographique	31
1. <i>Analyse morphologique</i>	31
2. <i>Analyse fonctionnelle</i>	32
3. <i>Valeur prédictive des paramètres échographiques dans l'ablation par radiofréquence</i>	35
D. Cartes de voltage endocavitaire	36
IV. Objectifs du travail	39
MATERIEL ET METHODES.....	40
I. Design de l'étude	40
II. Recueil des données avant la procédure	40
A. Données cliniques	40
B. Données paracliniques	41
C. Traitement des données échocardiographiques.....	42
1. <i>Mesures morphologiques</i>	42

2. Analyse du strain atrial gauche	42
III. Recueil des données pendant la procédure	44
A. Déroulement de la procédure	44
B. Données de voltage endocavitaire	45
IV. Suivi	47
V. Critère de jugement.....	47
VI. Analyses statistiques	47
RESULTATS	50
I. Diagramme de flux	50
II. Caractéristiques de la population	51
A. Caractéristiques de base	51
B. Distribution des paramètres d'atriopathie	53
C. Degré de corrélation entre paramètres d'atriopathie	55
D. Procédures d'ablation.....	56
E. Récidive de FA dans l'ensemble de la cohorte.....	57
III. Approche classique de prédiction de la récidive par modèle de Cox multivarié ...	58
IV. Analyse en arbre de survie	59
A. Premier modèle d'arbre de survie.....	59
B. Second modèle d'arbre de survie	63
DISCUSSION	67
I. Corrélation entre les différents paramètres évaluant la cardiomyopathie atriale.....	67
II. Valeur prédictive des paramètres d'atriopathie : différences entre modèle de Cox et arbres de survie	68
A. Valeur pronostique des zones de bas voltage endocavitaire.....	68
B. Valeur prédictive du strain atrial gauche.....	70
C. Valeur prédictive du Vmax AG	71
D. Intérêt de distinguer différents phénotypes d'atriopathie : apport de l'analyse en arbres de survie	72
III. Limites	74
IV. Perspectives	74
CONCLUSION.....	75
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	85

RESUME

Contexte : La cardiomyopathie atriale est un modèle admis pour la compréhension de l'histoire naturelle de la fibrillation atriale (FA). Plusieurs modalités d'évaluation ont été décrites. L'impact de ces paramètres sur la récurrence de FA après une ablation reste incertain.

Objectif : Réaliser une évaluation multiparamétrique de la cardiomyopathie atriale chez des patients candidats à une ablation par radiofréquence de FA. Évaluer la corrélation entre les différents paramètres mesurés et leur impact sur la récurrence de FA.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique prospective incluant tous les patients admis au CHU de Lille de mars 2018 à juillet 2019 pour première ablation de FA. Les paramètres mesurés étaient la surface atriale gauche, le volume maximal de l'atrium gauche, les données du strain atrial, ainsi que la proportion de surface en bas voltage endocavitaire recueillie au cours de la procédure. Les patients étaient suivis au minimum 9 mois après l'intervention à la recherche de récurrence de FA documentée. L'association entre paramètres d'atriopathie et risque de récurrence était évaluée grâce à un modèle de Cox puis une analyse en cluster basée sur des arbres de survie.

Résultats : 91 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 59 ± 10 ans, le CHA_2DS_2 -VASc moyen était à $2,0 \pm 1,5$; 51% présentaient une FA paroxystique. Quarante pourcents des patients ont présenté une récurrence de FA au cours d'un suivi médian de 500 [352 ; 668] jours. Les paramètres d'atriopathie mesurés étaient modérément corrélés entre eux. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge et le type de FA, seule la proportion de zone de bas voltage était prédictive du risque de récurrence. Une analyse en cluster a permis d'identifier 3 groupes de patients présentant un risque de récurrence différent selon la surface de bas voltage, le strain atrial gauche et le volume atrial. Le pourcentage de bas voltage

endocavitaire était le facteur prédictif le plus discriminant avec une valeur seuil de 40%, suivi du strain atrial.

Conclusion : Les différents paramètres appréciant la cardiomyopathie atriale présentent une corrélation modeste entre eux. Une évaluation multiparamétrique permet d'identifier des phénotypes atriaux distincts associés à des risques de récurrence différents. La proportion de zones en bas voltage semble tout de même être le facteur pronostique le plus puissant pour estimer ce risque.

INTRODUCTION

I. Fibrillation atriale et cardiomyopathie atriale

A. Définition de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque dont le diagnostic repose sur un enregistrement électrocardiographique. Elle se définit par des intervalles R-R irréguliers avec absence d'onde P individualisable sur une durée d'au moins 30 secondes (1) ; l'activité atriale est remplacée par une trémulation de la ligne de base, correspondant à l'activation électrique anarchique du massif atrial.

Les recommandations internationales (2) proposent une classification selon la durée des épisodes et leur récurrence :

- La FA paroxystique correspond à des épisodes d'une durée inférieure à 7 jours, le plus souvent inférieure à 48 heures, de régularisation spontanée ou suite à une intervention médicale,
- La FA persistante correspond à des épisodes résolutifs après une durée supérieure à 7 jours,
- La FA persistante prolongée si l'épisode dure plus d'un an,
- La FA permanente, enfin, correspond à une situation dans laquelle le patient et son médecin acceptent l'arythmie sans chercher à restaurer un rythme sinusal.

Ces catégories ne correspondent pas à des entités cliniques distinctes, mais représentent un continuum évolutif de l'histoire naturelle de la maladie. Cette évolution reste à ce jour difficilement appréciable à l'échelle individuelle (3).

B. Aspects épidémiologiques

La fibrillation atriale est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent dans le monde, avec une prévalence estimée à 3% de la population mondiale âgée de plus de 20 ans (1).

Son incidence augmente considérablement avec l'avancée en âge (4). L'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration des outils diagnostiques vont conduire à une augmentation importante de sa prévalence. Des modélisations épidémiologiques estiment que la population atteinte de FA pourrait doubler en Europe d'ici 2060, passant de 8.8 à 17.9 millions d'adultes (5). Un adulte Européen âgé de 40 ans a actuellement un risque de développer de la FA au cours de sa vie estimé entre 25 et 30% (6).

La FA est à l'origine d'une morbi-mortalité accrue, en lien avec un surrisque d'accidents vasculaires cardio-emboliques notamment cérébraux, d'insuffisance cardiaque, et même de mortalité cardiovasculaire et totale. Tous les ans, 10 à 40% des patients atteints de FA nécessitent une hospitalisation (1,7). Enfin, la FA est à l'origine de symptômes variés (e.g. palpitations, dyspnée d'effort, lipothymies) responsables d'une altération de la qualité de vie (8).

C. Mécanismes physiopathologiques dans la FA

1. Mécanismes communs des arythmies cardiaques

L'origine de tout trouble du rythme cardiaque peut être expliquée par une triade définie par P. Coumel (**figure 1**).

Cette triade comprend :

- Un substrat arythmogène, correspondant à une anomalie structurelle électrique ou histologique du myocarde,
- Une gâchette, correspondant à l'évènement initiateur de l'arythmie,
- Le système nerveux autonome ou végétatif, dont la polarisation entre stimulus sympathique et parasympathique va favoriser ou au contraire inhiber les effets des deux composantes précédentes.

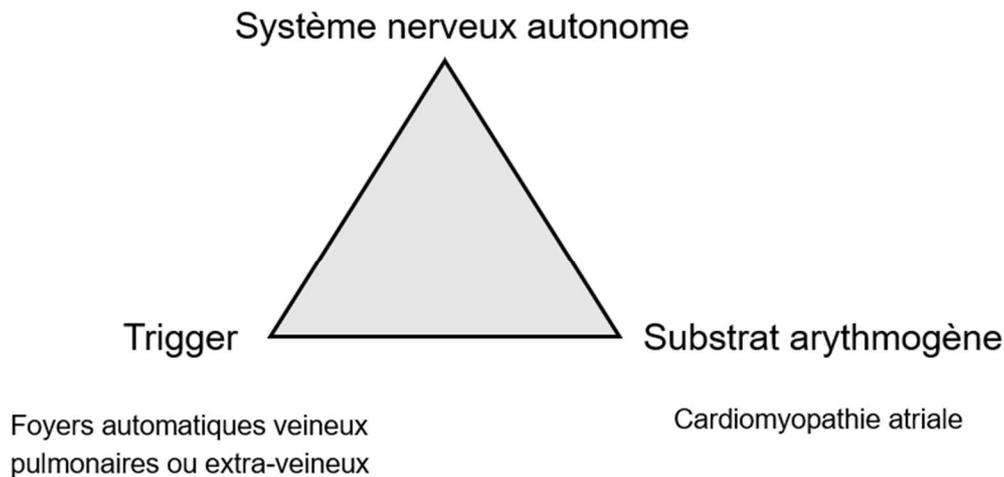


Figure 1 : illustration du triangle théorisé par Philippe Coumel.

2. Le substrat : la cardiomyopathie atriale

Le terme de « cardiomyopathie atriale », ou « atriopathie », introduit par Nagle dès 1972 (9) puis actualisé par Kottkamp en 2012 (10), a récemment fait l'objet d'une conférence de consensus par la société européenne de rythmologie. Elle y est définie comme « toute modification structurelle, architecturale, contractile ou électrophysiologique affectant les atria et pouvant être à l'origine de manifestations cliniques significatives » (11).

Cette définition implique que la cardiomyopathie atriale est envisagée comme une pathologie dont **la FA n'est qu'une des expressions symptomatiques**, au même titre que les événements cardio-emboliques ou les autres arythmies atriales.

Les mécanismes à l'origine du remodelage atrial chez les patients atteints de FA sont étudiés depuis de nombreuses années. Ils sont nombreux et pour certains encore mal compris (2,12). Une illustration des hypothèses actuelles est présentée **figure 2**.

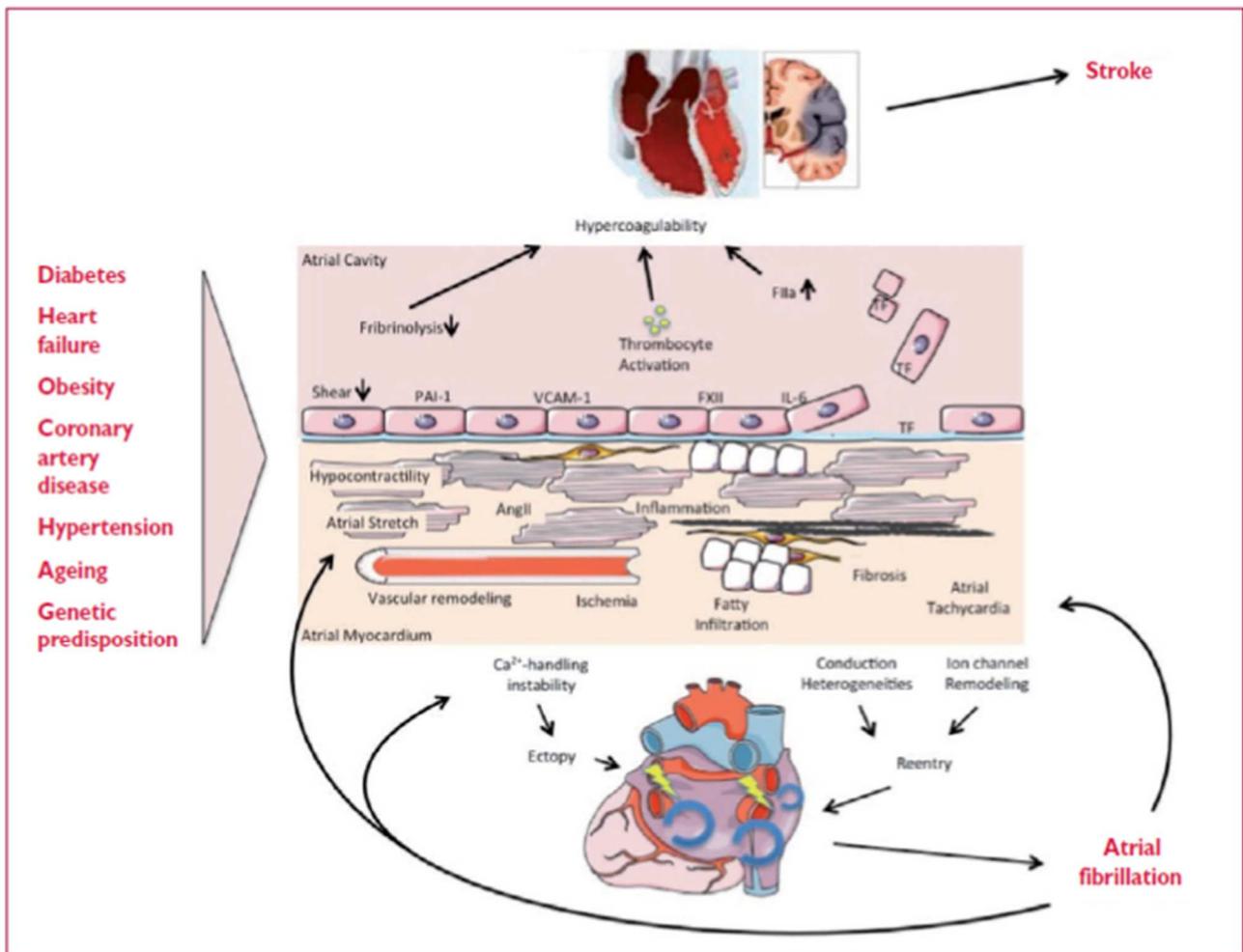


Figure 2 : mécanismes physiopathologiques à l'origine du remodelage atrial dans la FA. D'après Kirchhof et al., 2016 (1).

Un des mécanismes principaux consiste en l'activation et la prolifération des fibroblastes, à l'origine d'une accumulation extra-cellulaire de collagène responsable d'une fibrose atriale

progressive (12). D'autres mécanismes impliquent des processus inflammatoires, une infiltration graisseuse du myocarde, ou encore des phénomènes secondaires à l'ischémie myocardique, le tout aboutissant à une nécrose des myocytes aggravant le processus de fibrose et d'inflammation (1).

De nombreux facteurs de risque épidémiologiques de FA, tels que l'âge, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies, l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité ou encore le diabète, ont été impliqués dans la genèse ou l'aggravation de ce remodelage atrial dans des études expérimentales (13). Des données humaines basées sur l'analyse d'imageries par résonance magnétique (IRM) cardiaques ont confirmé cette hypothèse dans le cadre de l'obésité (14), de l'HTA (15) ou encore du diabète (16).

Ces facteurs ne peuvent cependant expliquer la présence de ce substrat atrial de façon systématique. En effet, certains patients indemnes de toutes ces comorbidités présentent tout de même une fibrose atriale parfois avancée (17,18).

La fibrillation atriale elle-même participe à la progression de ce substrat. Des expérimentations animales menées par Wijffels ont démontré qu'une stimulation atriale rapide entraînait des modifications électrophysiologiques cellulaires responsables d'épisodes de FA de plus en plus fréquents et prolongés (19). Ce remodelage électrique induit une activation des fibroblastes (20,21), responsables d'un remodelage structurel qui favorise la pérennisation de la FA : « **la FA entretient la FA** ».

Des données humaines (16,22) ont également pu confirmer qu'une charge en FA plus importante était associée à une aggravation de la fibrose atriale.

Guichard et al. proposent en 2017 un schéma permettant de synthétiser la progression de la cardiomyopathie atriale (23) (**figure 3**).

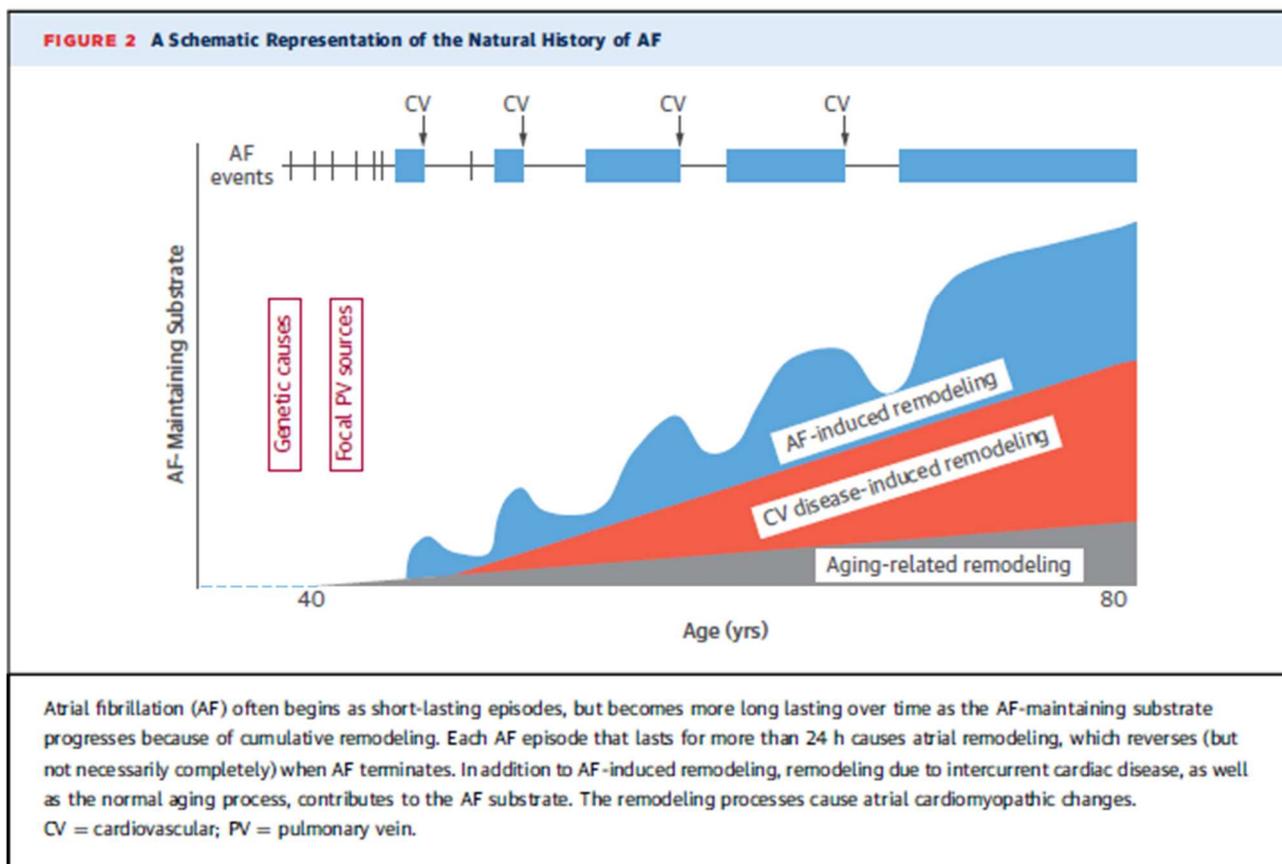


Figure 3 : illustration de l’histoire naturelle de la cardiomyopathie atriale proposée par Guichard et Nattel en 2017 (23).

La théorie de la cardiomyopathie atriale en tant que maladie « primitive » atriale, favorisée ou accélérée par des facteurs de risques cliniques ainsi que par la charge en FA, permet en effet d’unir ces observations. Cette hypothèse est supposée expliquer l’absence de relation temporelle évidente entre FA et évènements cardio-emboliques observée dans certaines études. A ce titre, dans l’étude ASSERT, seuls 8% des patients présentaient un épisode de FA avant l’évènement embolique, et 16% des patients ont présenté leur premier passage en FA après l’évènement embolique (24).

3. La gâchette

Des travaux menés par Haïssaguerre (25) ont permis de démontrer que de nombreux épisodes de fibrillation atriale étaient déclenchés suite à l'activation électrique de foyers automatiques se localisant essentiellement à proximité des veines pulmonaires. Leur présence à cet endroit s'explique par une organisation particulière des fibres myocardiques, ainsi que par des propriétés différentes de leurs canaux ioniques (2,26).

Les mécanismes électrophysiologiques de cette activation électrique sont multiples et associent automatisme anormal (dépolarisation diastolique spontanée), activités déclenchées (post-dépolarisations tardives) et micro-réentrées.

Par la suite, des foyers d'automatisme extra-veineux ont été découverts (**figure 4**), essentiellement localisés au niveau du mur postérieur, de la veine cave supérieure, de la crista terminalis, du sinus coronaire et du ligament de Marshall (2,27).

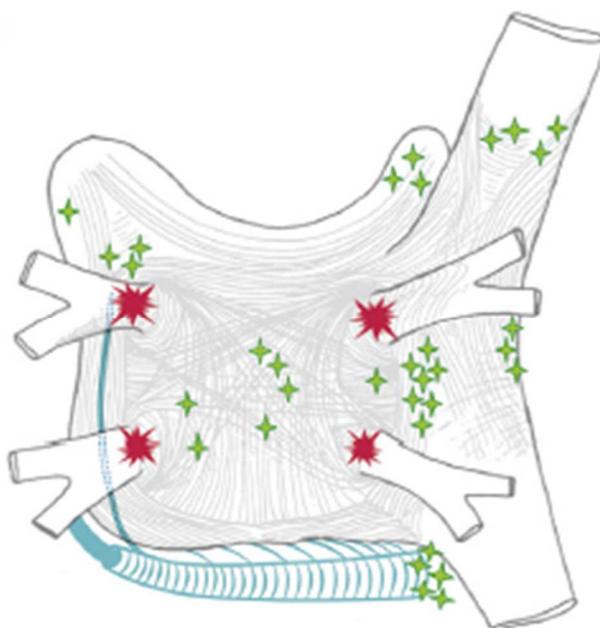


Figure 4 : vue postérieure du massif atrial représentant les principaux foyers d'automatisme initiateurs d'épisodes de FA. Les veines pulmonaires, foyers majoritaires, sont représentées en rouge, les autres foyers en vert. D'après Calkins et al., 2017 (2).

4. Le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome joue un rôle important dans l'initiation et la pérennisation des épisodes de FA, par le biais de son action sur l'allongement ou le raccourcissement des potentiels d'actions atriaux (28). Ces modulations favorisent la dispersion des périodes réfractaires, et ainsi la survenue de réentrées fonctionnelles (29).

Il est à noter que sur les 7 plexus ganglionnaires assurant l'innervation cardiaque, 4 se situent à proximité de chacune des veines pulmonaires (30) et 1 en regard du ligament de Marshall.

5. Mécanismes de pérennisation de la FA

Plusieurs théories ont été envisagées pour expliquer la pérennisation des épisodes de FA, toutes se basant sur le concept de **réentrée**. La réentrée consiste en une dépolarisation cyclique, autour d'un foyer de bloc de conduction qui peut correspondre à un obstacle anatomique – comme la fibrose – ou un obstacle électrophysiologique ou « fonctionnel » – comme la présence de cellules en période réfractaire.

La théorie des « multiple wavelet », soutenue par Moe en 1959 (31), décrit des fronts de dépolarisations multiples et aléatoires se propageant en continu dans l'atrium. La théorie des « rotors » décrit quant à elle des fronts de dépolarisation mieux organisés, en spirale (32). Dans les deux cas, la présence et surtout la sévérité du remodelage atrial – donc de la cardiomyopathie atriale – favorise la multiplication des obstacles permettant à ces réentrées de se pérenniser (**figure 5**).

Au fur et à mesure du temps, l'aggravation progressive de la fibrose atriale va modifier les mécanismes de survenue de FA, **passant progressivement d'un mécanisme « gâchette-dépendant » à un mécanisme « substrat-dépendant »** qui évolue pour son propre compte, indépendamment des foyers automatiques pulmonaires (**figure 5**).

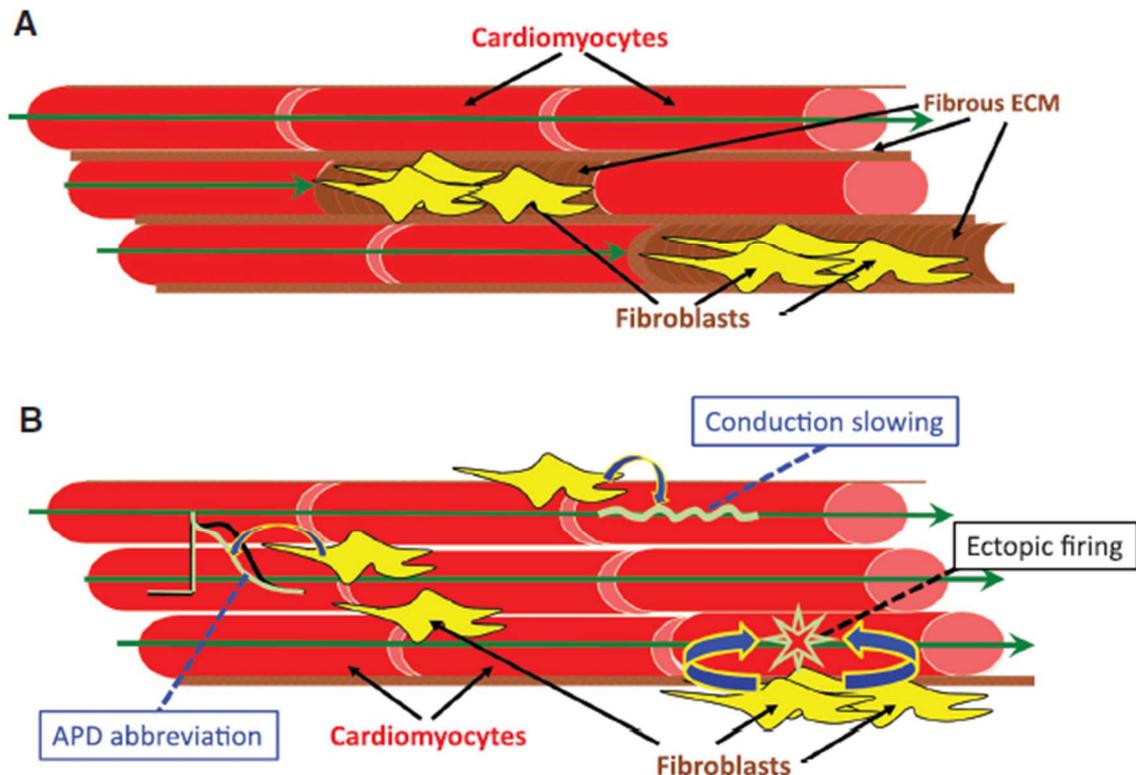


Figure 5 : influence de la fibrose atriale dans la physiopathologie de la FA.

A. Îlots de fibroblastes occasionnant un obstacle anatomique à l'origine d'un ralentissement de la conduction entre cardiomyocytes et d'une dispersion des périodes réfractaires favorisant la pérennisation des épisodes de FA.

B. Interactions électriques entre fibroblastes et cardiomyocytes, responsables par plusieurs mécanismes de l'entretien et de la genèse d'épisodes de FA (ralentissement des temps de conduction intercellulaire, raccourcissement du potentiel d'action, dépolarisation diastolique responsable de post-dépolarisations tardives). D'après Andrade et al., 2014 (13).

6. Synthèse des avancées sur la compréhension des mécanismes de la fibrillation atriale

Au vu du rôle central de la cardiomyopathie atriale, dont nous avons exposé les origines et les conséquences, Kottkamp et al. ont proposé, en 2016, un nouveau triangle physiopathologique pour synthétiser les connaissances et hypothèses actuelles sur la genèse et la perpétuation de la fibrillation atriale (**figure 6**).

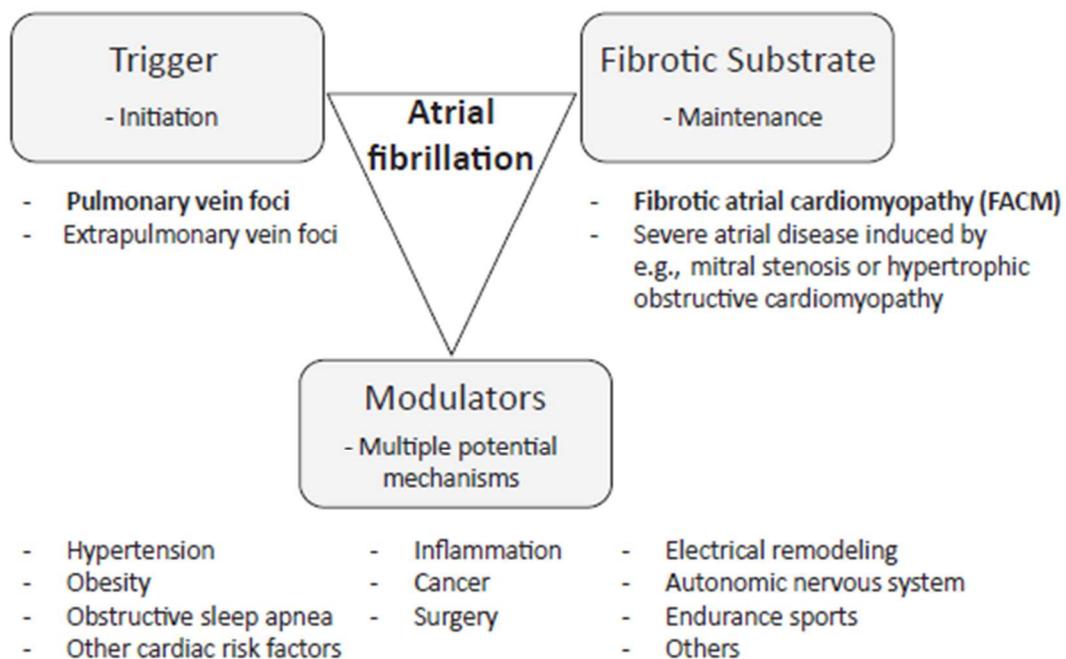


Figure 6 : actualisation du triangle arythmogène dans le cas de la FA. D'après Kottkamp et al., 2016 (33).

II. L'ablation de fibrillation atriale

La stratégie de contrôle du rythme permet de contrôler les symptômes causés par la FA et de limiter la part du remodelage atrial induit par la FA.

Des études de faible ampleur ont en effet montré que le remodelage inverse – c'est-à-dire la régression de certains marqueurs de cardiomyopathie atriale - est supérieur en cas de stratégie précoce de contrôle du rythme (22).

Les médicaments utilisés dans cette indication, tels que la flécaïne, le sotalol ou l'amiodarone, ont néanmoins une efficacité limitée avec 43 à 67% de récurrence de FA. Ces traitements sont également pourvoyeurs d'effets indésirables notamment pro-arythmogènes, voire pour certains d'un risque de surmortalité (34).

A. Aspects historiques et techniques

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes de la FA et l'efficacité modeste des traitements antiarythmiques a conduit à la conception puis à la généralisation d'approches interventionnelles pour éviter la récurrence de FA.

Les premières techniques décrites étaient essentiellement chirurgicales. Cox a proposé une approche consistant à compartimenter l'atrium gauche (AG). Le but est de créer des zones de bloc par atriotomies puis sutures entre les obstacles anatomiques naturels tels que l'anneau mitral (35). Cette fragmentation (en « labyrinthe ») ralentit la propagation des fronts de dépolarisations de FA et favorise ainsi la persistance du rythme sinusal. Cependant, son caractère invasif et sa morbidité limitent son application à une large population.

L'ablation endocavitaire est également une technique invasive mais dont la morbidité est nettement moindre que l'approche chirurgicale. Elle consiste à introduire un cathéter dans l'AG pour détruire des zones de myocarde responsables de l'initiation ou du maintien de l'arythmie. L'abord consiste en un cathétérisme percutané d'une veine fémorale, permettant d'accéder à l'atrium droit, puis une ponction trans-septale à l'aiguille est réalisée pour atteindre l'atrium gauche (2).

Deux techniques existent actuellement pour générer ces lésions : la cryoablation et l'ablation par radiofréquence (**figure 7**).

La cryoablation consiste en l'apposition d'un ballon encerclant l'ostium des veines pulmonaires puis rempli d'azote liquide à -70° pendant quelques minutes.

L'ablation par radiofréquence consiste à appliquer des ondes électromagnétiques au myocarde par l'intermédiaire d'une électrode située à l'extrémité d'un cathéter. Le tissu joue le rôle de résistance au passage de ce courant de radiofréquence, ce qui aboutit à son échauffement puis sa nécrose.

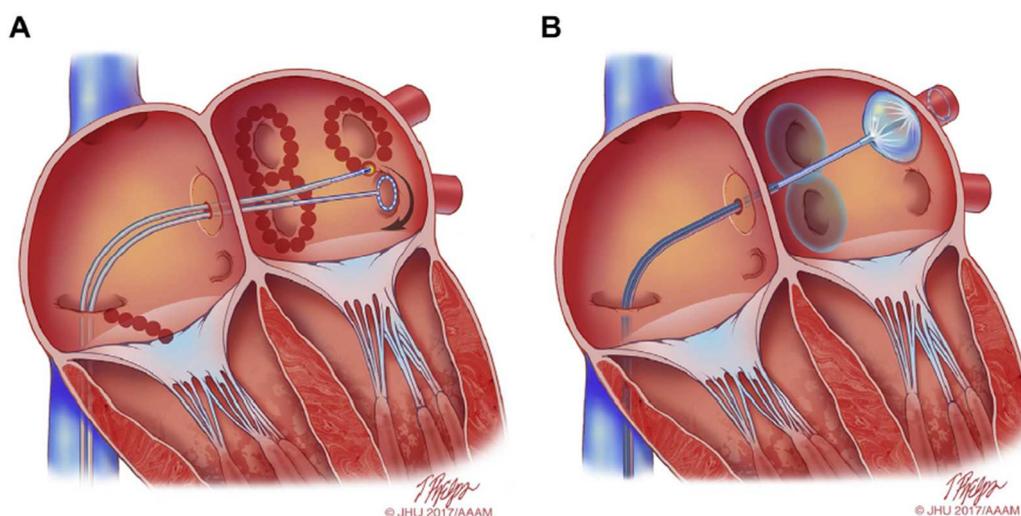


Figure 7 : illustration des techniques d'ablation dans la FA. **A.** Ablation par radiofréquence. **B.** Cryothérapie. D'après Calkins et al., 2017 (2).

B. L'isolation des veines pulmonaires

La description initiale du « trigger » veineux pulmonaire par Haïssaguerre a amené son équipe à proposer l'ablation ciblée de ces foyers d'automatismes, permettant d'obtenir l'absence de récurrence de FA chez 62% des patients à 8 mois (25).

La technique proposée actuellement en première intention est une **isolation des veines pulmonaires (IVP)** (2). Il s'agit non plus de cibler quelques foyers ectopiques, mais d'encercler systématiquement les veines pulmonaires par des « colliers » de lésions myocardiques pour les déconnecter en totalité du reste du massif atrial. Cette procédure était initialement réalisée entièrement sous contrôle fluoroscopique ; l'évolution technologique permet d'utiliser actuellement des systèmes de cartographie électro-anatomique de l'atrium en 3 dimensions, limitant l'utilisation des rayons X. La déconnexion est ainsi réalisée, dans le cas de la radiofréquence, « point par point » par des « tirs » successifs encerclant les veines.

Les dernières données de la littérature retrouvent des taux de succès allant, à 1 an, de 80 à 90% dans la FA paroxystique (36) à 65% dans la FA persistante (37,38). A 5 ans, parfois au prix de procédures répétées, ce taux se maintient à 80% dans la FA paroxystique (39) et baisse à 53% dans la FA persistante (40).

De nombreuses études ont démontré la supériorité de cette approche à l'utilisation de traitements antiarythmiques, avec une efficacité 2 à 3 fois supérieure en matière d'absence de récurrence de FA (41,42).

Ce succès s'établit au prix d'un risque de complications estimé à 6%, avec un risque de complications pouvant engager le pronostic vital, telles qu'une tamponnade, dans 1% (2).

C. Les cibles complémentaires

De nombreuses cibles complémentaires ont été décrites et testées dans des essais randomisés de faible ampleur. L'objectif consiste soit à créer des lignes de bloc empêchant la propagation des « vaguelettes », dans l'esprit des techniques chirurgicales de Cox ; soit à cibler des foyers d'automatismes extra-veineux, identifiés par repérage électrophysiologique (27); soit à cibler les mécanismes de pérennisation comme les rotors (32) ; soit à cibler directement le substrat atrial, comme les complexes fractionnés (43) ou les zones de fibrose (44).

L'intérêt de la réalisation systématique de ces lignes complémentaires n'est actuellement pas établi. Si des études monocentriques enrôlant relativement peu de patients (souvent moins de 100) se sont avérées prometteuses, les études multicentriques de plus grande ampleur n'ont pas réussi à ce jour à démontrer de bénéfice statistiquement significatif à leur utilisation systématique (45,46).

La notion même de cardiomyopathie atriale pourrait en partie expliquer cette disparité de résultat des techniques ablatives. Certains auteurs ont ainsi pu observer que les patients présentant un remodelage atrial peu avancé auront un excellent résultat suite à la seule isolation des veines pulmonaires, même en cas de FA persistante (47,48). A contrario, un patient en FA paroxystique présentant une cardiomyopathie atriale évoluée pourrait tirer bénéfice d'une procédure plus complexe. Enfin, diagnostiquer une atteinte atriale trop avancée pourrait permettre d'éviter de prendre le risque d'une procédure invasive en cas de taux de succès escompté trop faible (49).

Des études de faible ampleur présentent des résultats allant dans ce sens (47,48) et des essais prospectifs évaluant une stratégie d'ablation « guidée par le substrat » sont en cours (étude DECAAF II, NCT02529319).

A ce titre, **l'évaluation de la cardiomyopathie atriale représenterait un nouvel enjeu majeur** pour le praticien, dans le but d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient.

III. Evaluation multimodale de la cardiomyopathie atriale

L'évaluation de la cardiomyopathie atriale a récemment fait l'objet de recommandations de la Société Européenne d'Imagerie Cardiovasculaire qui met en exergue la nécessité d'une approche multiparamétrique (50).

A. Généralités sur la fonction de l'AG

L'atrium gauche joue un rôle clef dans l'hémodynamique cardiaque. La qualité des performances systoliques et diastoliques ventriculaires est en lien direct avec la qualité du fonctionnement atrial. Trois phases successives sont décrites au cours du cycle cardiaque (11) :

- Une fonction « réservoir », qui correspond à la phase de remplissage passif de l'atrium gauche au cours de la systole ventriculaire. Cette phase dépend essentiellement des **capacités de compliance de l'atrium**, mais aussi de sa relaxation active et de la performance systolique du ventricule gauche (VG) qui génère un effet « d'aspiration » par l'abaissement du plancher mitral. Il est estimé

que 40% du volume télédiastolique ventriculaire gauche est stocké dans l'AG lors de cette phase.

- Une fonction « conduit », durant laquelle le sang s'écoule de manière passive depuis les veines pulmonaires vers le ventricule gauche en raison d'un gradient de pression favorable. La compliance atriale est là-aussi un point-clef, de même que la fonction diastolique du VG.
- Une fonction « booster » ou « pompe », correspondant à la systole atriale. Cette phase dépend des conditions de charge de l'atrium (notamment de la pression télédiastolique ventriculaire gauche) ainsi que de ses capacités contractiles intrinsèques. Cette phase, qui participe en moyenne à 25% du remplissage VG et donc du débit cardiaque, est inexistante chez les patients en FA.

B. Evaluation électrocardiographique

Dès les débuts de l'électrocardiographie, des aspects spécifiques de l'onde P, notamment l'allongement de sa durée au-delà de 120 ms (51), ont été associés à diverses anomalies anatomiques ou physiologiques de l'atrium gauche (52).

Des méta-analyses récentes ont confirmé un surrisque de récurrence de FA après ablation chez les patients présentant cet aspect dit de « bloc intra-atrial » (53).

Enfin, Ooie et al. rapportent une sensibilité de 83% et une spécificité de 98% de la combinaison « durée de l'onde P > 120 ms + aspect biphasique dans une des dérivations inférieures » pour prédire la présence de zones de bas voltage atrial en cartographie endocavitaire (54).

C. Evaluation échocardiographique

1. Analyse morphologique

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un examen de choix pour l'évaluation de la cardiomyopathie atriale, par son caractère non-invasif et sa grande accessibilité.

Historiquement, c'est la mesure du diamètre antéro-postérieur de l'atrium gauche sur une coupe para-sternale grand axe en mode M (unidimensionnel) qui était utilisée ; puis par la suite la mesure de la surface atriale en mode bidimensionnel.

Les sociétés européennes et américaines de cardiologies recommandent actuellement l'utilisation du volume maximal indexé à la surface corporelle (55). Cette mesure prend en compte les 3 dimensions de l'espace et permet donc une analyse plus précise de la déformation atriale (56). **Une valeur supérieure à 34 ml/m² est considérée comme pathologique.**

D'autres paramètres, moins usités, peuvent également être mesurés en échocardiographie 2 dimensions. L'objectif est, à l'instar du ventricule gauche, d'apprécier les variations du volume au cours du cycle cardiaque. Trois mesures sont décrites (57) :

- Le volume maximal de l'AG (Vmax), mesuré en télésystole ventriculaire
- Le volume « préA », c'est-à-dire juste avant la systole atriale
- Le volume minimal de l'AG (Vmin), mesuré en télédiastole ventriculaire.

La combinaison de ces 3 volumes permet de retrouver les phases du cycle cardiaque atrial :

- La « fraction de vidange totale » (« emptying fraction ») est retrouvée par la formule $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$, et correspond à la fonction « réservoir ». Elle est considérée **normale lorsque supérieure à 49%** (58).
- La « fraction de vidange passive » est retrouvée par la formule $(V_{\max} - V_{\text{préA}}) / V_{\max}$ et correspond à la fonction « conduit ».
- La « fraction de vidange active » est retrouvée par la formule $(V_{\text{préA}} - V_{\min}) / V_{\text{préA}}$ et correspond à la fonction « pompe ».

Enfin, les mesures échocardiographiques en 3 dimensions apparaissent comme une perspective prometteuse. Ne se basant pas sur une hypothèse géométrique comme les volumes en 2 dimensions, elles présentent une meilleure corrélation avec les volumes mesurés par imagerie en coupe (scanner ou IRM) et semblent avoir de meilleures performances pronostiques (59) y compris dans la prédiction de la récurrence de FA (60).

2. Analyse fonctionnelle

Le « speckle tracking », ou « strain », consiste en l'analyse dynamique de la déformation myocardique. La technique consiste à repérer des marqueurs acoustiques (« speckle ») au sein d'une image bidimensionnelle. L'algorithme suit (« tracking ») ces marqueurs tout au long du cycle cardiaque.

Le logiciel détermine la distance entre deux de ces marqueurs, et observe son évolution au cours du cycle cardiaque qu'il exprime en pourcentage de variation par rapport à la distance originelle (**figure 8**).

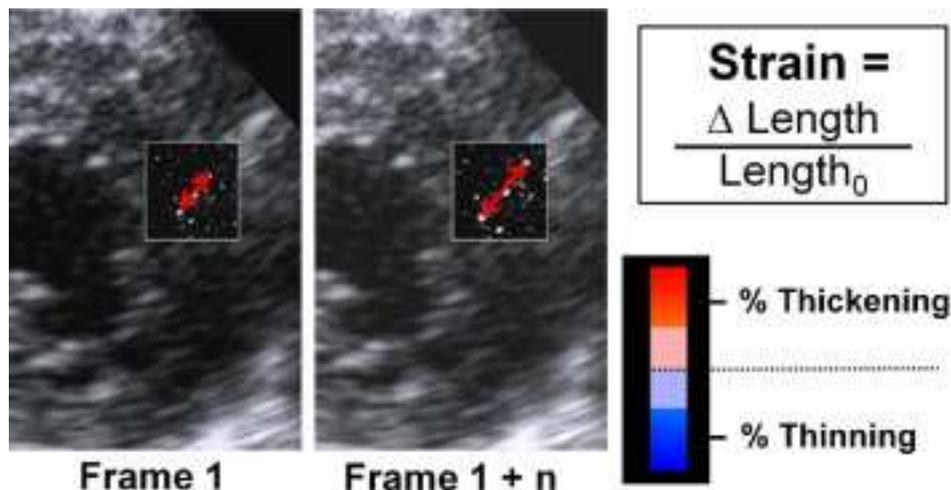


Figure 8 : principe de calcul du strain. Frame = image ; Length = longueur ; Thickening/Thinning = raccourcissement/allongement. D'après Gorcsan et al. (61).

En pratique, à partir de boucles bidimensionnelles enregistrées sur plusieurs cycles cardiaques en coupe apicale 4 cavités et apicale 2 cavités, le logiciel définit sur chacune 6 segments atriaux, soit un total de 12 segments, dont il suit la déformation.

Les courbes ainsi obtenues sont interprétées comme suit (**figure 9**) :

- Le PALS ou Peak Atrial Longitudinal Strain, premier pic de la courbe, qui correspond à l'étirement des fibres myocardiques lors du remplissage atrial. Il s'agit ainsi d'un reflet de la compliance atriale et de sa fonction « réservoir ».
- Le PACS ou Peak Atrial Contraction Strain, second pic, correspond au raccourcissement « actif » des fibres myocardiques sous l'effet de la systole atriale. Ce pic, qui correspond à la fonction « pompe », est donc absent chez le patient en fibrillation atriale.
- Enfin, la différence entre PALS et PACS est un reflet de la fonction « conduit ».

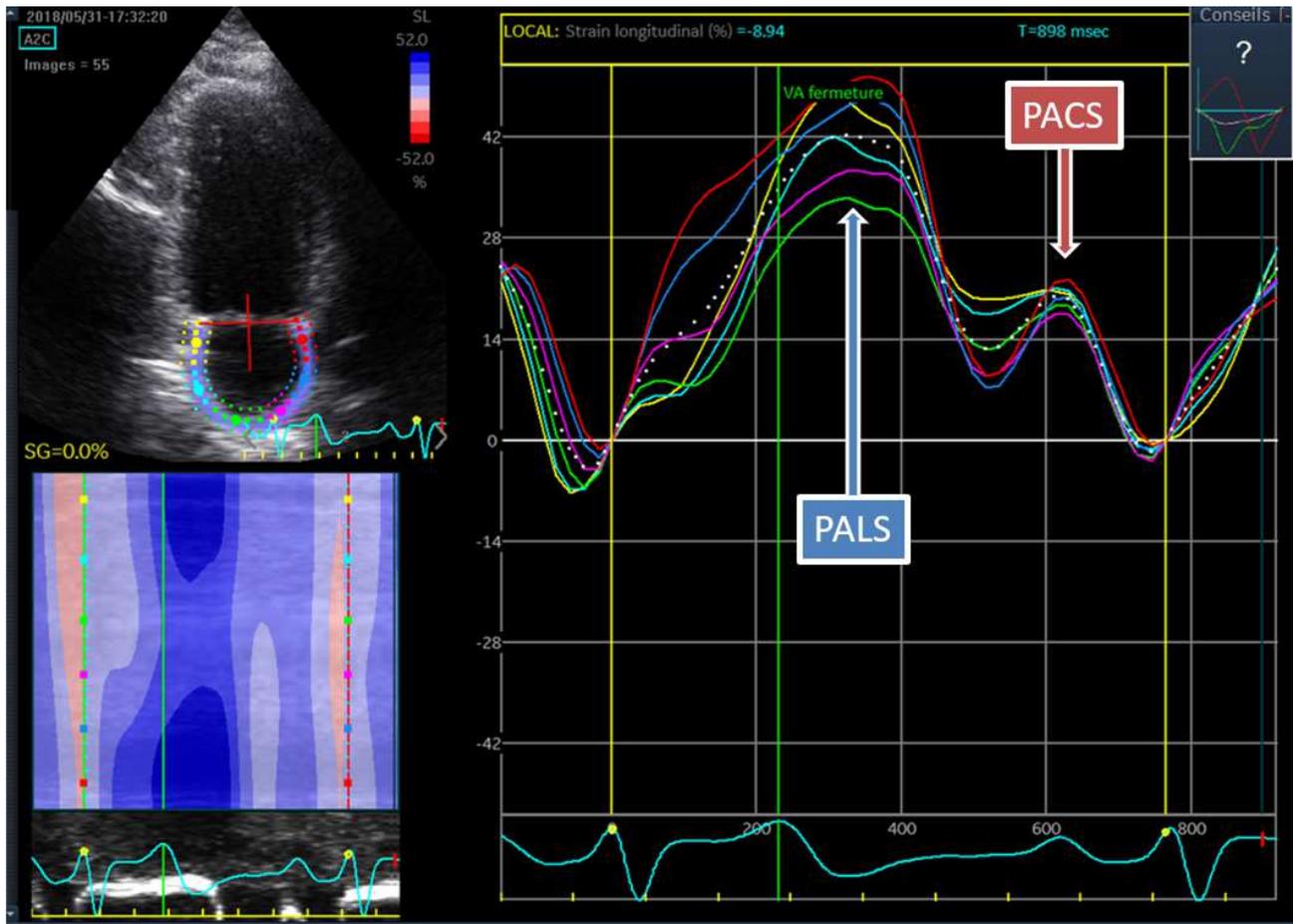


Figure 9 : Illustration de la courbe de strain atrial obtenue par speckle tracking. Chaque courbe de couleur correspond à un des 6 segments atriaux, la courbe en pointillés représente la moyenne de ces 6 segments. PALS = Peak Atrial Longitudinal Strain ; PACS = Peak Atrial Contraction Strain.

Bien que les valeurs normales de PALS et PACS soient encore mal uniformisées (62), il a cependant été prouvé dans de nombreuses études l'intérêt de l'analyse du strain.

L'altération du PALS a par exemple démontré d'excellentes performances pour prédire la présence de fibrose intra-atriale confirmée par biopsies chirurgicales (63). Il a également été corrélé à la présence de zones de bas voltage en cartographie endocardique (64).

Concernant les manifestations symptomatiques de la cardiomyopathie atriale, une altération du PALS est également prédictive de la survenue des évènements cardio-emboliques au sein d'une population atteinte de FA (65).

Il est enfin à noter que certaines études s'intéressent à la dispersion temporelle des pics de strain entre les 12 segments atriaux ; cette mesure nécessite cependant un long temps de post-traitement et ne semble donc pour le moment pas adaptée à une utilisation en pratique courante (66).

3. Valeur prédictive des paramètres échographiques dans l'ablation par radiofréquence

Chaque paramètre précédemment listé a fait l'objet d'études pour déterminer leur capacité à prédire le risque de récurrence de FA après ablation.

Le Vmax AG a pu être évalué dans plusieurs travaux. Dans une méta-analyse récente portant sur 1425 patients, il était en moyenne plus élevé de 0.6 ml/m² [0.30 ; 0.89] chez les patients présentant une récurrence de FA que ceux qui en étaient indemne, soit une différence minime. Le risque de récurrence était ainsi augmenté de 3% pour une élévation d'1 ml/m² (67).

La fraction de vidange totale a également été décrite comme significativement plus altérée chez les patients présentant une récurrence de FA après ablation (68). La différence moyenne avec les patients sans récurrence était de 3.32% [2.06 ; 4.58], dénotant également la limite de ce paramètre.

Enfin, le PALS est également associé à la récurrence de FA après ablation (69), qu'il s'agisse d'une première ou d'une seconde procédure (70). La synthèse des différentes études et méta-analyses semble confirmer qu'une **valeur seuil de 20%** permet d'obtenir les meilleures performances pronostiques (70–72). Les patients présentant une récurrence de FA présentaient en moyenne un PALS plus altéré de 6.57% ; le risque relatif de récurrence de FA était majoré de 16% pour chaque diminution de 1% du PALS (72).

Bien que chacun de ces paramètres ait été associé à la récurrence de FA, leur application en pratique courante reste limitée du fait de l'absence de ségrégation pronostique suffisante pour l'aide à la décision d'ablation.

D. Cartes de voltage endocavitaire

La réalisation d'une carte de voltage endocavitaire permet de quantifier le substrat atrial et indirectement d'apprécier la sévérité de la fibrose atriale. Lors de la procédure d'ablation par radiofréquence, les électrogrammes atriaux sont recueillis au cours d'une reconstruction en trois dimensions de l'AG, avec mesure de leur voltage bipolaire (**figure 11**).

L'acquisition peut soit se faire point par point en utilisant le cathéter d'ablation, soit de manière automatisée et plus rapide en utilisant un cathéter spécifique décapolaire navigant dans l'AG, pouvant enregistrer jusqu'à 1000 points en quelques minutes. Ces deux techniques sont correctement corrélées entre elles, ainsi qu'aux données de l'IRM cardiaque (73–75).

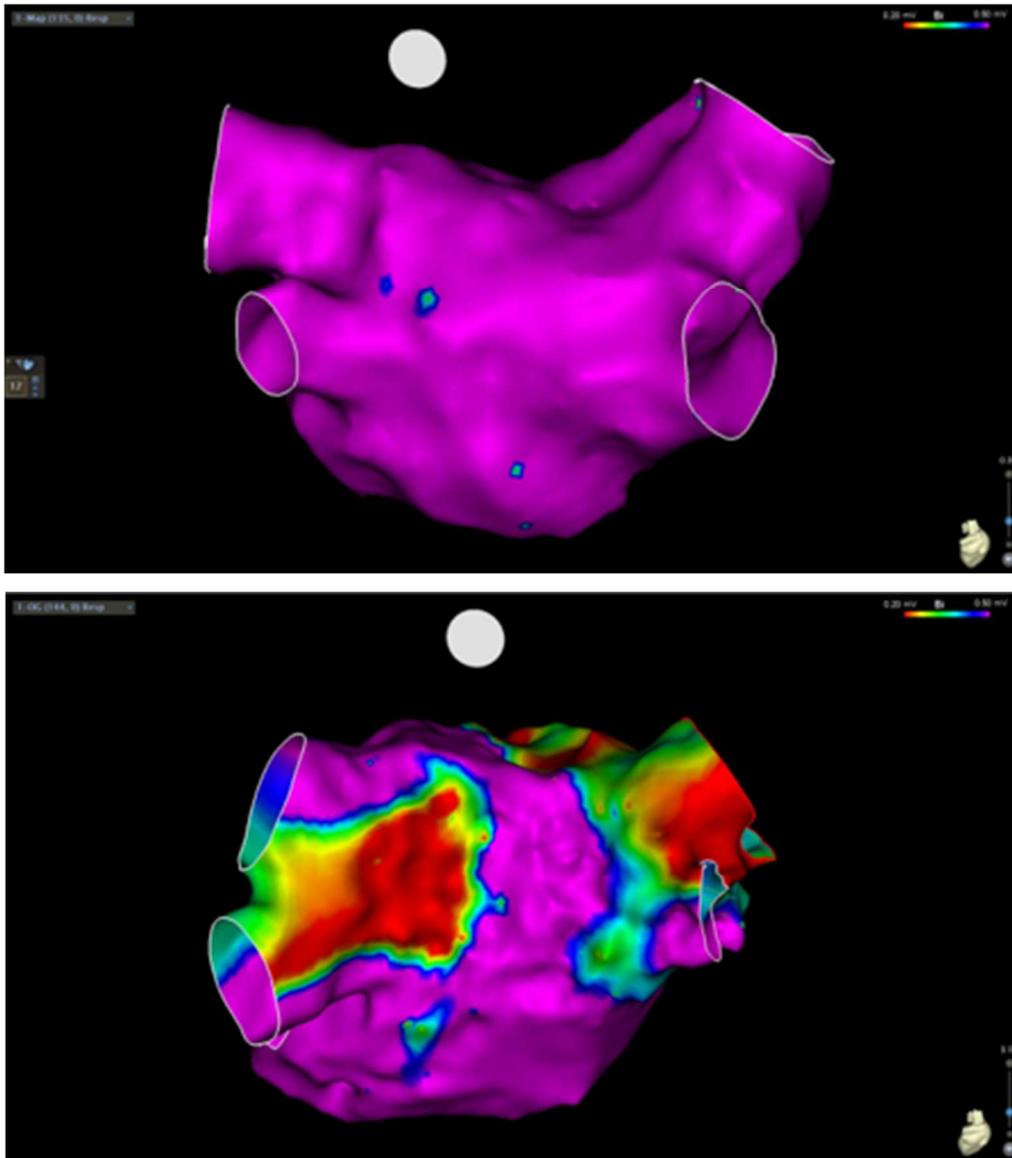


Figure 11 : Cartes de voltage endocavitaire en vue postérieure. Les zones de bas voltage sont représentées en rouge, les zones normo-voltées en violet. En haut, un exemple de carte normale ne retrouvant aucune zone de bas voltage. En bas, la surface en bas voltage est importante.

De manière empirique, en rythme sinusal, une zone de cicatrice est définie par un voltage < 0.05 mV, et une **zone de bas voltage** par un voltage < 0.5 mV (76). En constatant des aspect d'électrogrammes fragmentés, certains auteurs ont même proposé de définir des zones intermédiaires entre 0.5 et 1.5 mV (77).

Les données sont plus controversées lorsque la carte de voltage est réalisée en fibrillation atriale ; le seuil < 0.2 mV pour définir une zone de bas voltage est habituellement retenu (78,79) suite à des études comparant les cartes en FA et en rythme sinusal chez un même patient. Certaines données suggèrent cependant une plus grande variabilité des mesures de voltage (80) et par conséquent une mauvaise corrélation aux données de l'IRM cardiaque (81).

De nombreux auteurs ont constaté que la présence de zones de bas voltage était un facteur prédictif indépendant de récurrence de FA après isolation des veines pulmonaires. Verma et al. retrouvent ainsi un taux de récurrence de 57% en cas de zones de bas voltage contre 19% en leur absence ; il s'agissait du seul facteur prédictif indépendant dans leur analyse multivariée intégrant des paramètres comme le type de FA ou la taille de l'AG (82).

Cette valeur prédictive a été confirmée aussi bien en cas de FA paroxystique que persistante (65), et la sévérité de l'étendue de la fibrose a également été corrélée à un plus haut taux de récurrence (83).

Il n'est pas retrouvé dans la littérature actuelle d'association entre le type de FA et l'étendue des zones de bas voltage (82). Ainsi, la présence de zones de bas voltage est confirmée chez 15 à 60% des patients en FA paroxystique (83,84).

IV. Objectifs du travail

Les objectifs de ce travail sont :

- Evaluer de manière multimodale la cardiomyopathie atriale chez des patients candidats à une ablation par radiofréquence de fibrillation atriale.
- Observer la corrélation de ces paramètres entre eux.
- Etablir si ces paramètres sont associés à la récurrence après ablation par analyse en survie conventionnelle puis par analyse en cluster permettant d'établir des profils de risque de récurrence homogènes à partir des paramètres de cardiomyopathie atriale.

MATERIEL ET METHODES

I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, sur une cohorte de patients pris en charge au CHU de Lille (centre tertiaire). Les patients hospitalisés pour une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA entre mars 2018 et juillet 2019 ont été inclus de façon prospective.

L'indication était retenue lors d'une consultation dédiée, en accord avec les recommandations internationales actuelles (1,2), par un des 4 rythmologues expérimentés pratiquant régulièrement des ablations par radiofréquence dans notre centre.

II. Recueil des données avant la procédure

A. Données cliniques

La veille de l'intervention, les caractéristiques cliniques des patients étaient recueillies et comprenaient : l'âge, les données anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), tour de taille), les antécédents médicaux et chirurgicaux et les traitements médicamenteux actuels.

Une attention particulière était apportée au relevé des comorbidités habituellement associées à la fibrillation atriale ou à son risque thrombo-embolique : HTA, diabète, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), cardiopathie, antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'étiologie de la cardiopathie était précisée ; en cas d'absence d'étiologie retrouvée et de récupération de

paramètres échocardiographiques normaux après restauration du rythme sinusal, la cardiopathie était attribuée à une origine rythmique.

A partir de ces données, le score de CHA₂DS₂-VASc était calculé (**annexe 1**).

Les données relatives à la présentation clinique de la fibrillation atriale étaient également recueillies, à savoir l'ancienneté de l'arythmie et son type (paroxystique, persistant ou persistant de longue durée).

B. Données paracliniques

Les électrocardiogrammes (ECG) réalisés la veille de l'intervention étaient analysés avec notamment mesure de la durée de l'onde P.

Pour chaque patient, un bilan biologique standardisé était réalisé à jeun le matin de l'intervention. Il comprenait notamment une évaluation de la fonction rénale (créatininémie, débit de filtration glomérulaire estimé par méthode MDRD) et du taux de BNP.

Enfin, une échocardiographie transthoracique standard était réalisée.

Des boucles d'au moins 3 cycles cardiaques dans les différentes coupes classiquement utilisées (para-sternale grand et petit axe, apicale 4, 3 et 2 cavités) étaient enregistrées afin d'être exploitées dans un second temps sur le logiciel EchoPAC (GE Healthcare).

C. Traitement des données échocardiographiques

1. Mesures morphologiques

Dans tous les cas où l'échogénicité le permettait, les mesures volumétriques ont été réalisées dans les coupes 4 cavités puis 2 cavités. La méthode de Simpson biplan était ensuite appliquée par le logiciel pour estimer le volume moyenné. Ces volumes étaient secondairement indexés à la surface corporelle, calculée par la méthode de Mostellers (surface corporelle = $\sqrt{\text{taille (cm)} \times \text{poids (kg)} / 3600}$)).

Étaient recueillies :

- La mesure du volume télésystolique et télédiastolique ventriculaire gauche, permettant ensuite de calculer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
- La mesure de la surface atriale en cm²
- La mesure du volume maximal atrial gauche indexé (Vmax AG) et du volume minimal atrial gauche, en ml/m² ; la fraction de vidange atriale gauche totale (FEAG) était ensuite calculée selon la formule décrite précédemment.

2. Analyse du strain atrial gauche

A nouveau, les boucles acquises en coupes 4 cavités et 2 cavités étaient analysées. Une délimitation manuelle de l'endocarde permettait d'isoler les 12 segments atriaux précédemment décrits (**figure 12**).

Le référentiel de temps était fixé au sommet de l'onde R.

Le logiciel générait alors automatiquement les courbes de strain ; la qualité du « tracking » du myocarde était analysée visuellement par l'opérateur qui pouvait effectuer des modifications manuelles voire supprimer l'analyse d'un segment en cas de nécessité.

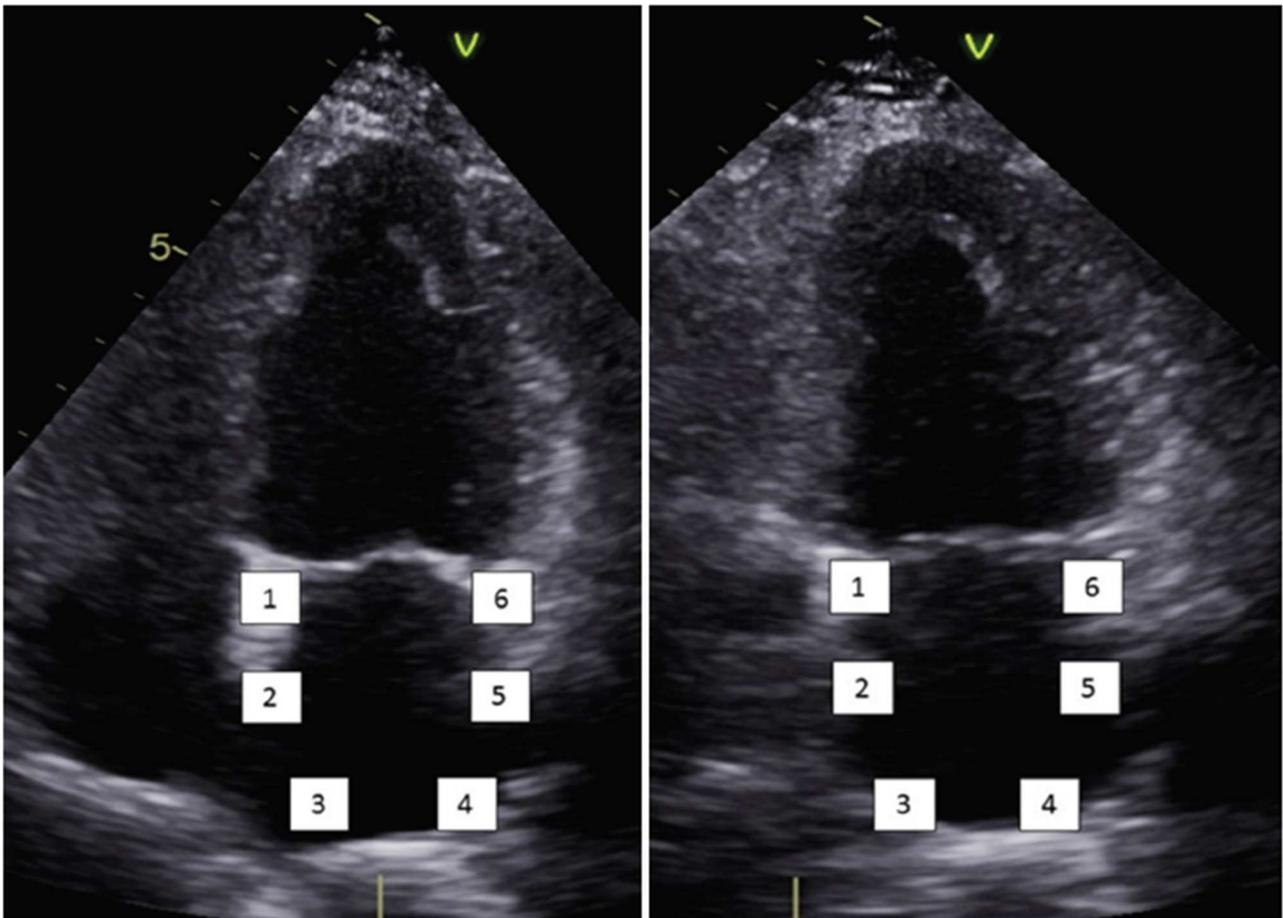


Figure 12 : segmentation de l'AG en 12 à partir d'une coupe apicale 4 cavités (à gauche) et apicale 2 cavités (à droite).

A partir des courbes générées étaient relevés le PALS et le PACS (**figure 9** et **annexe 2**), ainsi que le délai en millisecondes entre le sommet de l'onde R et la survenue de ces pics. La valeur retenue était la moyenne des valeurs des segments analysables dans chacune des incidences. La moyenne globale sur l'analyse des 12 segments était également calculée.

III. Recueil des données pendant la procédure

A. Déroulement de la procédure

Quatre opérateurs procédaient aux ablations par radiofréquence sous anesthésie locale et sédation légère intra-veineuse.

La procédure consistait en la mise en place de trois introducteurs dans la veine fémorale commune droite par repérage anatomique. Deux cathéters étaient montés dans l'atrium droit, puis dans l'atrium gauche après ponction trans-septale. Celle-ci était réalisée à l'aiguille sous contrôle fluoroscopique ou, en cas de difficultés, à l'aide de l'échocardiographie transoesophagienne.

Les cathéters utilisés étaient un cathéter lasso circulaire multi-électrodes (20 pôles) et un cathéter d'ablation irrigué de 3.5 mm. Un troisième cathéter quadripolaire était laissé dans le sinus coronaire en tant que référence.

La procédure d'ablation consistait en une isolation des veines pulmonaires par deux colliers de tirs de radiofréquence encerclant les veines gauches puis les veines droites. La pérennité de la déconnexion était vérifiée au moins 20 minutes après le dernier tir. Le nombre de tirs, la réalisation de lignes complémentaires ainsi que la durée de la procédure étaient renseignés.

Les patients bénéficiaient d'une surveillance télémétrée dans le service pour un minimum de 24 heures post-opératoires. Les modifications du traitement de sortie étaient laissées à la discrétion de l'opérateur.

B. Données de voltage endocavitaire

La carte de voltage endocavitaire était réalisée à l'aide du système de cartographie électro-anatomique CARTO3® (*Biosense Webster*) ou EnSite Precision™ (*Abbott*). Selon les procédures, elle était réalisée point par point ou via un logiciel de saisie automatique lors de la navigation du cathéter décapolaire.

Dans les deux cas, la qualité du signal était analysée avant de prendre en compte la mesure. Neuf zones d'intérêt ont été préalablement définies : chacune des quatre veines pulmonaires, la paroi postérieure (ou « box »), la paroi supérieure (ou « toit »), la paroi inférieure, la paroi latérale et la paroi septale (**figure 13**). Chaque zone était divisée en 4 sections et dans chaque section, la valeur de voltage la plus élevée parmi au moins 3 points était retenue.

Un total de 36 valeurs de voltage était ainsi recueilli, avec une estimation :

- Du pourcentage de surface de bas voltage extra-veineux par la formule « $100 \times \text{nombre de points} < 0.5 \text{ mV (en rythme sinusal) ou } < 0.2 \text{ mV (en FA) / 20$ ».
- Du pourcentage de surface de bas voltage total de l'atrium gauche par la formule « $100 \times \text{nombre de points} < 0.5 \text{ mV (en rythme sinusal) ou } < 0.2 \text{ mV (en FA) / 36$ ».

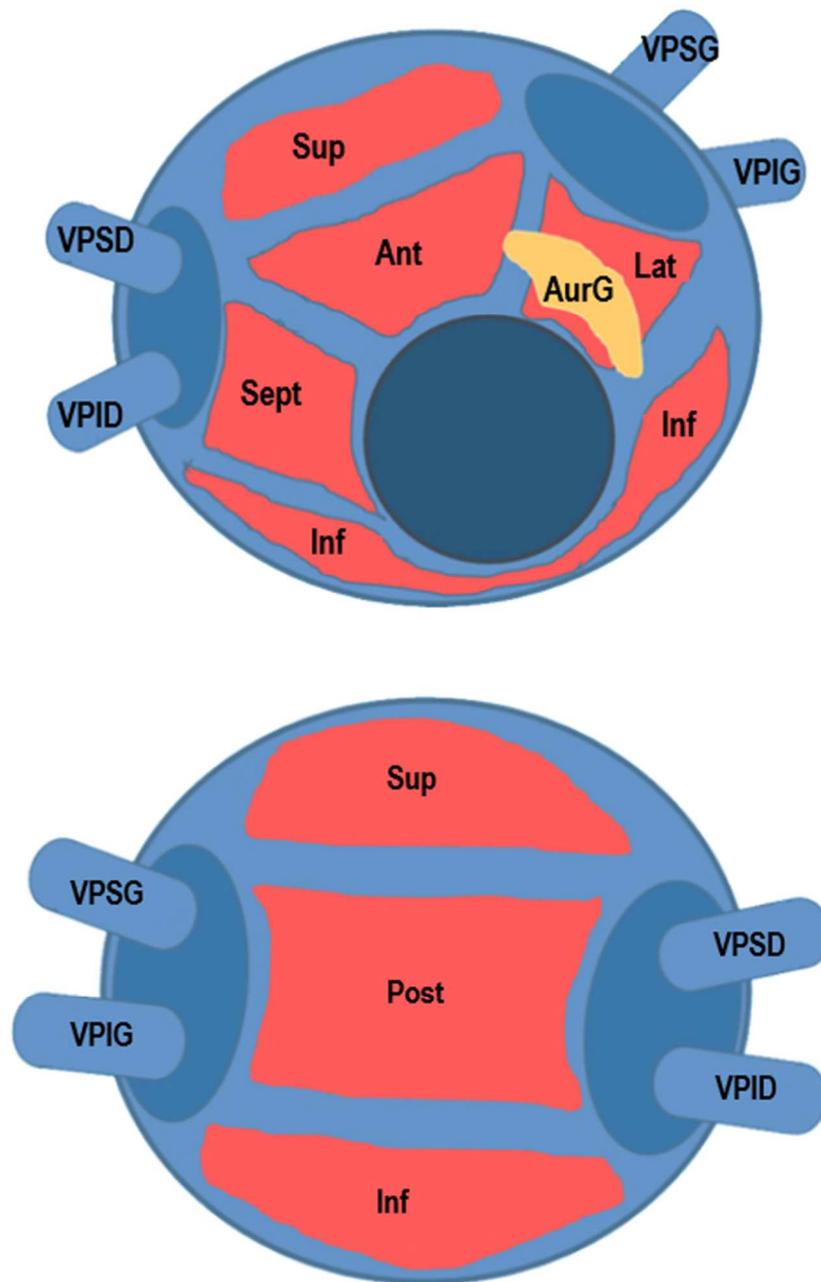


Figure 13 : Schématisation de la segmentation de l'atrium gauche utilisée dans notre étude. En haut, vue antérieure. En bas, vue postérieure. Sup=Supérieure ; Ant=Antérieure ; Lat=Latérale ; AurG=auricule gauche ; Sept=Septale ; Inf=Inférieure ; Post=Postérieure ; VPSG=veine pulmonaire supérieure gauche ; VPIG=veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD=veine pulmonaire supérieure droite ; VPID=veine pulmonaire inférieure droite.

IV. Suivi

Les données de suivi étaient recueillies soit à partir des comptes-rendus de consultation de cardiologie ou d'enregistrement Holter préconisés à 3 mois, 6 mois et 1 an, soit par contact téléphonique avec le patient en cas de données anciennes ou incomplètes.

V. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la récurrence documentée (ECG de consultation, compte-rendu d'hospitalisation, holters ECG) de fibrillation atriale soutenue (> 30 secondes) après une période de blanking de 3 mois suivant la procédure.

VI. Analyses statistiques

Les variables continues ont été testées, afin de vérifier leur normalité, avec le test de Shapiro et Wilk et sont exprimées dans ce cas en moyenne \pm écart type. Les variables continues sans distribution gaussienne sont exprimées sous forme de médiane [25^{ème} ; 75^{ème} percentiles]. Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage du nombre de patients.

Afin d'évaluer la corrélation entre les différents paramètres d'atriopathie, un test de Spearman était utilisé. Afin de synthétiser l'ensemble des corrélations, une représentation sous la forme d'une « heatmap » a été réalisée.

A partir des paramètres de cardiomyopathie atriale mesurés (surface de bas voltage endocavitaire, PALS et Vmax AG), un modèle de Cox stepwise était utilisé pour comparer leurs valeurs pronostiques.

Des arbres de survie ont été générés afin d'identifier des groupes de patients ou « clusters », présentant un profil de récurrence de FA homogène sur la base des paramètres d'atriopathie (Vmax AG, surface de bas voltage endocavitaire et PALS) et de paramètres classiquement décrits comme associés à la récurrence de FA après une ablation (âge et type de FA). Les arbres de survie sont issus d'un processus de machine-learning basé sur un cloisonnement binaire récursif de groupes de patients. Il a pour but d'établir des valeurs seuils de variables binaires, ordinales ou continues afin de maximiser le pouvoir discriminant de la variable. Le résultat est un arbre décisionnel, incluant des nœuds aboutissant à des groupes de patients présentant une probabilité de récurrence de FA homogène.

Cette analyse statistique a été réalisée après exclusion des patients avec données manquantes. Le nœud racine au sommet de l'arbre comprend tous les patients et se sépare en nœuds « fils ». Le processus est ainsi poursuivi pour chaque nœud identifié.

A chaque étape de l'arbre, l'algorithme sélectionne la meilleure variable prédictive et le meilleur seuil discriminant selon un modèle exponentiel, comme décrit dans l'algorithme Rpart préalablement publié (85). Il est à noter qu'une même variable peut être utilisée à plusieurs reprises sur l'arbre.

A partir des groupes déterminés par l'algorithme de « machine learning », nous avons modélisé leurs courbes de survie sans récurrence par la méthode de Kaplan Meier et les avons comparées grâce à un test de log Rank.

Les caractéristiques cliniques des clusters générés ont été comparées secondairement. Pour les variables continues suivant une distribution normale, une one-way Anova a été utilisée, ou un test de Kruskal Wallis en cas de distribution non normale. Les variables qualitatives étaient comparées grâce à un test de Khi-deux for trend.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel MedCalc v15.10, le logiciel R v.3.6.2 et les modules Rpart 4.1-15 et Rpart plot 3.0.8.

RESULTATS

I. Diagramme de flux

De mars 2018 à juillet 2019, nous avons inclus de manière prospective 182 patients dans notre cohorte. Quatre-vingt-onze patients ont été exclus en raison de l'absence de réalisation de carte de voltage endocavitaire. L'ensemble des 91 patients restant a pu être analysé.

Le diagramme de flux est représenté sur la **figure 14**.

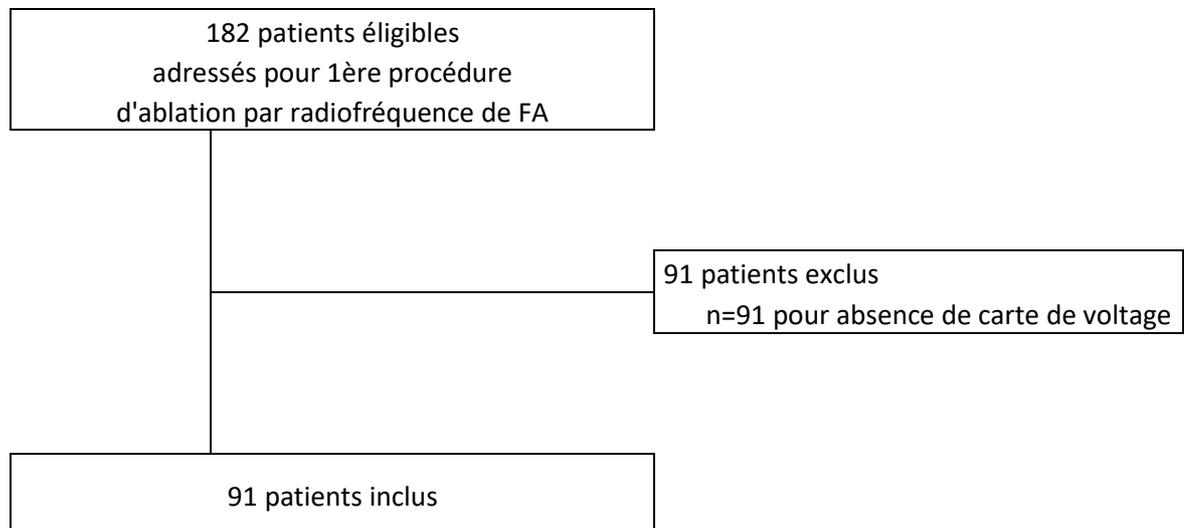


Figure 14 : diagramme de flux de l'étude.

II. Caractéristiques de la population

A. Caractéristiques de base

Les caractéristiques de base de notre population sont présentées dans le **Tableau 1**.

Parmi les patients inclus, 38% étaient des femmes, l'âge moyen était de 59 ± 10 ans. Parmi les principales comorbidités, on notait une hypertension artérielle chez 52% des patients, un diabète dans 16% des cas, au sein d'une population avec un IMC moyen à 27.9 ± 5.9 kg/m².

Le risque thrombo-embolique était relativement faible avec un score de CHA₂DS₂-VASc médian à 2 [1 ; 3].

La majorité des patients (60%) n'avait pas de cardiopathie sous-jacente. La moitié des cardiopathies diagnostiquées était de cause rythmique (19% de la population totale). En conséquence, la FEVG était globalement préservée (médiane 60% [55% ; 65%]).

Enfin, la fibrillation atriale était paroxystique dans 51%, persistante dans 37% et persistante de longue durée dans 12% des cas. La durée médiane entre le premier épisode ressenti de FA et l'ablation était de 31 mois [15 ; 90].

Tableau 1 : caractéristiques de la population

	Total : n = 91
Âge (années)	59 ± 10
Sexe féminin, n(%)	35 (38)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
IMC (kg/m ²)	27,9 ± 5,9
Diabète, n(%)	15 (16)
Hypertension, n(%)	47 (52)
SAOS, n(%)	41 (45)
dont appareillé, n(%)	20 (22)
AIT et/ou AVC, n(%)	11 (12)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2 [1 ; 3]
Cardiopathie sous-jacente	
Cardiopathie ischémique, n(%)	7 (8)
Cardiopathie rythmique, n(%)	17 (19)
Autre, n(%)	12 (13)
Type de FA	
Paroxystique, n(%)	46 (51)
Persistante, n(%)	34 (37)
Persistante longue durée, n(%)	11 (12)
Délai 1er épisode - ablation (mois)	31 [15 ; 90]
Données paracliniques	
Durée de l'onde P (ms)	91 ± 23
DFG (ml/min/1,73m ²)	76 ± 18
BNP (pg/ml)	87 [42 ; 141]
Données échocardiographiques	
FEVG (%)	60 [55 ; 65]
Surface AG (cm ²)	25 ± 6
Vmax AG indexé (ml/m ²)	45 ± 15
FEAG (%)	41 ± 15
PALS (%)	17,9 [14,8 ; 26]
PACS (%)	9,4 [5,2 ; 12,9]
Données électrophysiologiques	
% surface de bas voltage extra-veineux	5 [0 ; 22,5]
% surface de bas voltage total	17 [8 ; 39]
Suivi (jours)	500 [352 ; 668]
Récidive de FA < 3 mois, n(%)	25 (27)
Récidive de FA > 3 mois, n(%)	36 (40)

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

IMC=Indice de Masse Corporelle. SAOS=Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil. AIT=Accident Ischémique Transitoire. AVC=Accident Vasculaire Cérébral. FA=Fibrillation atriale. DFG=Débit de Filtration Glomérulaire. BNP=Brain Natriuretic Peptide. FEVG=Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. AG=Atrium Gauche. FEAG=Fraction de vidange Atriale Gauche. PALS=Peak Atrial Longitudinal Strain. PACS=Peak Atrial Contraction Strain.

B. Distribution des paramètres d'atriopathie

La durée de l'onde P était mesurée en moyenne à 91 ± 23 ms chez 59 patients (65%) en rythme sinusal à l'admission. Compte-tenu de la proportion importante de patient en FA, ce paramètre n'a pas été utilisé dans les analyses suivantes.

La population présente, sur l'analyse des différents paramètres, des marqueurs évoquant une atrioopathie modérée :

- La population présentait une surface moyenne d'atrium gauche de 25 ± 5 cm², et un volume maximal indexé à 45 ± 15 ml/m².
- La fonction réservoir évaluée par la FEAG était mesurée à $41 \pm 15\%$ (norme > 49%).
- Le PALS médian était de 17.9% [14.8 ; 26].
- La fonction pompe, estimée par le PACS, restait globalement préservée à 9.4% [5.2 ; 12.9] (norme > 7.7% (58)), mais n'a également pu être mesurée que chez les 65% de patients en rythme sinusal. Pour cette raison, le PACS n'a pas été inclus dans nos analyses ultérieures.
- 7% de la population ne présentait aucune zone de bas voltage. La surface médiane de bas voltage total était de 17% [8 ; 39].

La distribution de ces différents paramètres est représentée dans la **figure 15**.

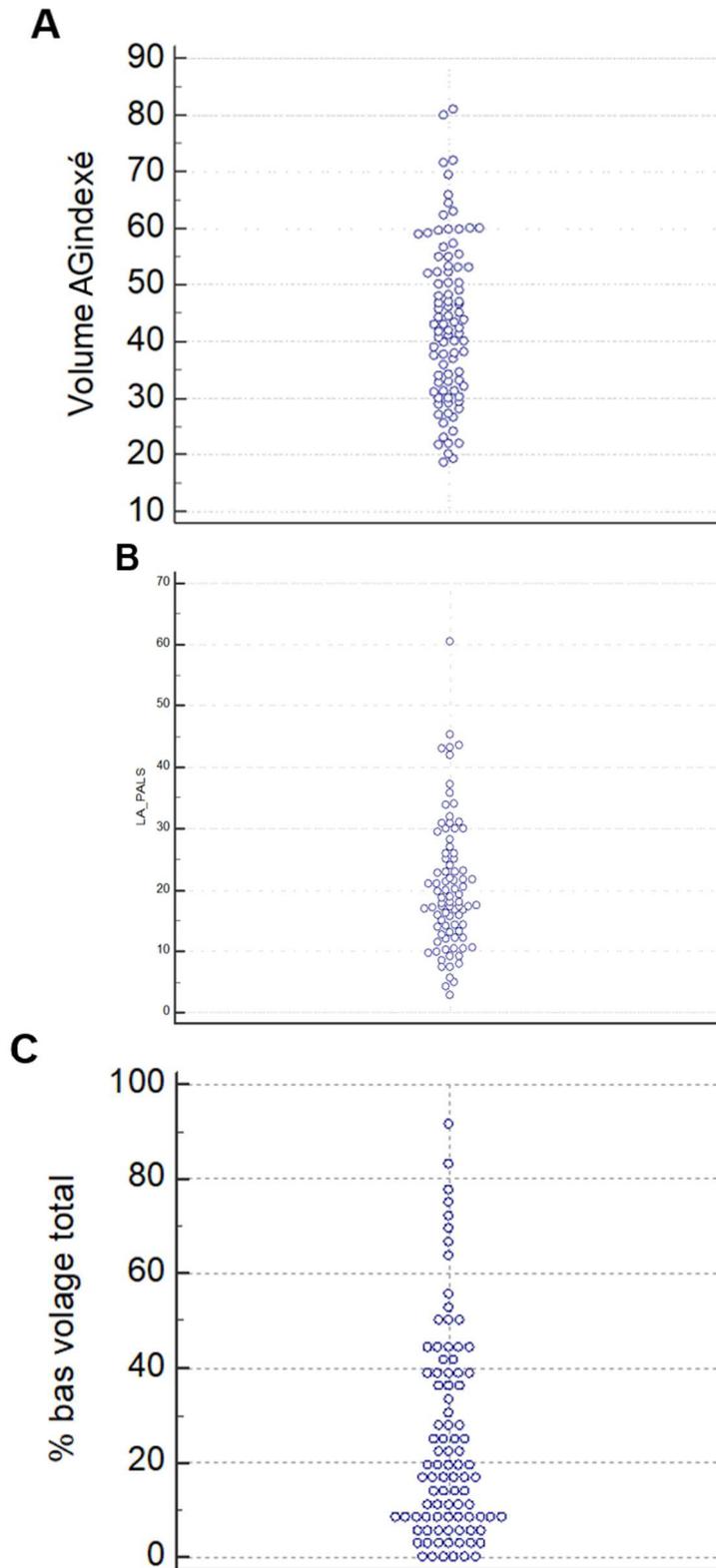


Figure 15 : distribution des trois principaux paramètres d'atriopathie évalués.

A. Volume maximal atrial gauche indexé. **B.** Peak Atrial Longitudinal Strain. **C.** Surface de bas voltage endocavitaire totale.

C. Degré de corrélation entre paramètres d'atriopathie

Afin de confirmer la cohérence intrinsèque des différentes modalités d'évaluation de l'atriopathie, nous avons réalisé une matrice de corrélation confrontant ces paramètres entre eux et présentée sous forme d'une « heatmap » (figure 16).

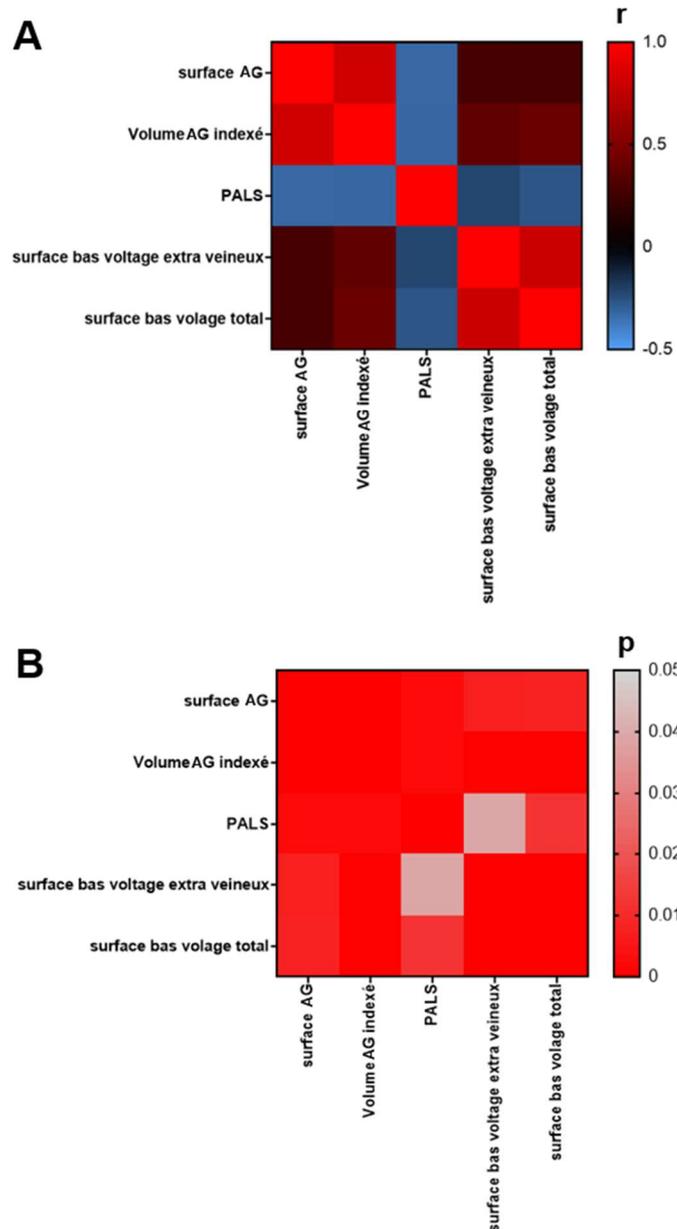


Figure 16 : A. représentation des coefficients de corrélation (r) entre paramètres d'atriopathie sous forme d'une heatmap. La couleur rouge clair signe une corrélation positive, la couleur bleu une corrélation inverse. B. représentation de la significativité statistique de l'association par la valeur de p .

Tous les paramètres étudiés étaient corrélés entre eux de manière statistiquement significative. Les valeurs chiffrées des coefficients de corrélation (r) et des probabilités (p) correspondantes sont présentées en **annexe 3**.

De façon attendue, les paramètres de volume et surface étaient bien corrélés entre eux ($r=0.81$, $p<0.001$), de même que les surfaces de bas voltage total et extra-veineux ($r=0.79$, $p<0.001$). Le degré de corrélation entre V_{max} AG et surface de bas voltage total était cependant modéré ($r=0.41$, $p<0.001$).

Le PALS est corrélé inversement et de manière modérée aux mesures géométriques ($r=-0.32$, $p=0.002$ avec le V_{max} AG) ; il est également corrélé inversement et assez faiblement aux zones de bas voltage ($r=-0.27$, $p=0.012$).

D. Procédures d'ablation

L'ensemble des veines pulmonaires a pu être isolé chez 89 patients (98%).

15 patients (16%) ont bénéficié de lignes de tirs complémentaires dont 12 (13%) d'une ligne du toit reliant l'extrémité supérieure des 2 colliers péri-veineux.

Le rythme sinusal était restauré chez 84 patients (92%) en fin de procédure ; dans le cas contraire, une cardioversion électrique était programmée dans les jours suivant la procédure.

La durée médiane de l'intervention était de 130 [120 ; 160] minutes, pour une médiane de 64 [51 ; 74] points d'application du courant de radiofréquence.

E. Récidive de FA dans l'ensemble de la cohorte

25 patients (27%) ont présenté une récurrence documentée de FA lors des 3 premiers mois, c'est-à-dire durant la période de blanking.

Au terme d'un suivi médian de 500 jours [352 – 668], 40% des patients avaient présenté au moins une récurrence documentée de FA au-delà de la période de blanking. La **figure 17** représente la courbe de survie en l'absence de fibrillation atriale.

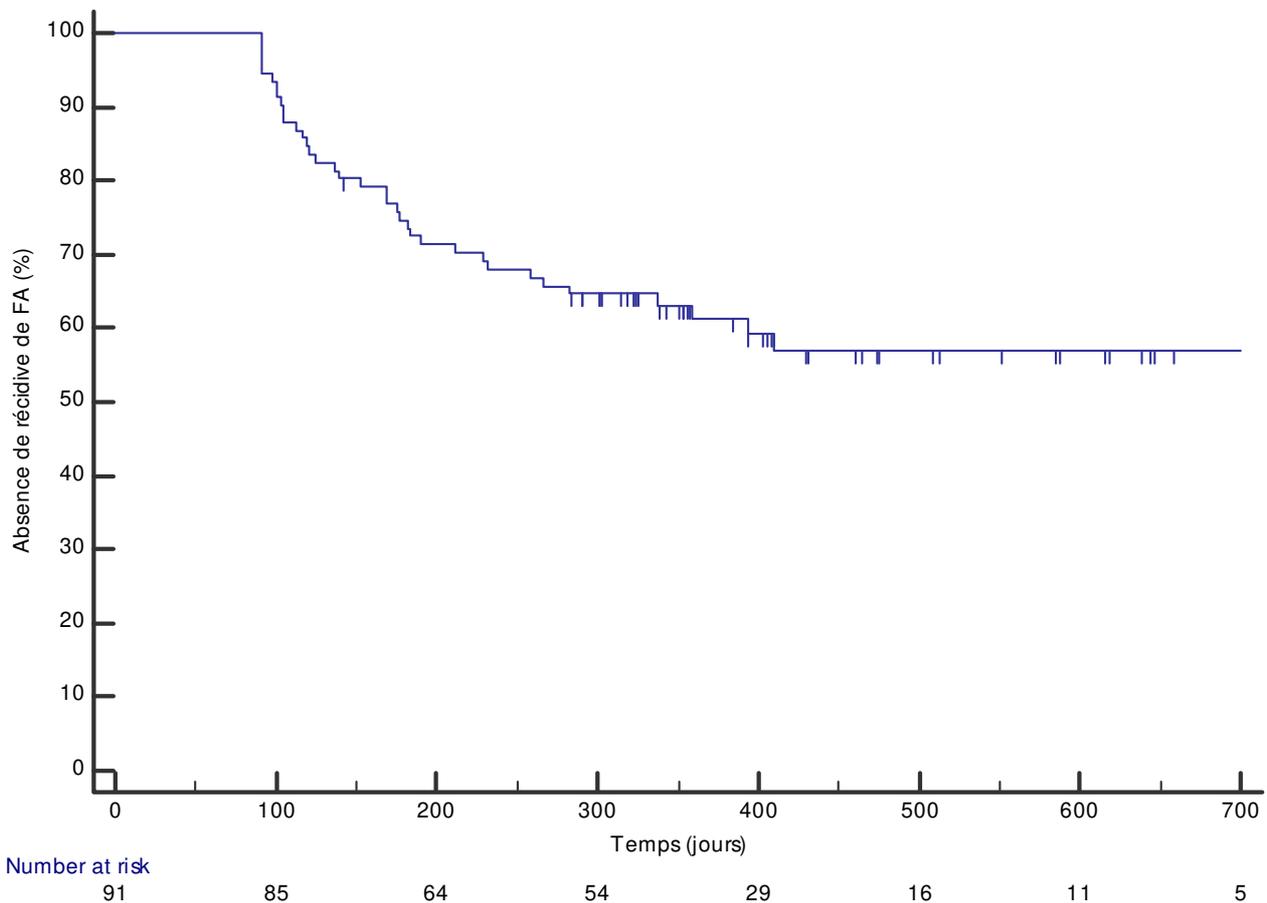


Figure 17 : courbe de survie sans récurrence de FA sur la population globale.

III. Approche classique de prédiction de la récurrence par modèle de Cox multivarié

Dans un premier temps, nous avons évalué la corrélation entre les paramètres candidats d'atriopathie (Vmax AG, PALS et surface de bas voltage endocavitaire) et la récurrence de FA selon un modèle de Cox. L'analyse univariée retrouve une valeur prédictive significative pour le PALS et pour la surface endocavitaire en bas voltage ($p=0.045$ et $p=0.0068$ respectivement). **Le Vmax AG n'apparaît cependant pas comme un facteur prédictif statistiquement significatif ($p=0.61$).**

Après ajustement à l'âge et au type de FA, **le seul paramètre d'atriopathie indépendamment prédictif de récurrence de FA est la surface de bas voltage endocavitaire ($\beta=0.01\pm 0.006$, $p=0.0042$).**

Le **tableau 2** présente les résultats du modèle de Cox.

Tableau 2 : modèle de Cox analysant la valeur prédictive des principaux paramètres de cardiomyopathie atriale.

Variable	Analyse univariée		Analyse multivariée*	
	$\beta\pm SE$	p-value	$\beta\pm SE$	p-value
Vmax AG	0.005 \pm 0.01	0.61		
PALS	-0.035 \pm 0.02	0.045		
Surface de bas voltage	0.02 \pm 0.006	0.0068	0.01 \pm 0.006	0.0042

*Modèle de Cox stepwise incluant comme variables candidates l'âge, le type de fibrillation atriale, le PALS et la surface de bas voltage endocavitaire. AG=Atrium Gauche. PALS=Peak Atrial Longitudinal Strain.

IV. Analyse en arbre de survie

Pour cette analyse, les variables candidates étaient les paramètres d'atriopathie recueillis (Vmax AG, PALS et surface de bas voltage endocavitaire) ainsi que l'âge et le type de FA.

Deux modèles ont été utilisés afin d'apprécier le pouvoir discriminant de l'ajout d'une variable d'évaluation de l'atriopathie :

- Dans un premier modèle, nous avons inclus l'âge, le type de FA, le volume maximal atrial indexé et le pourcentage de bas voltage total ;
- Dans la seconde analyse, les données de strain atrial ont été ajoutées.

A. Premier modèle d'arbre de survie

L'arbre de survie généré est présenté dans la **figure 18**. Quatre groupes de patients présentant un profil de risque de récurrence homogène ont été identifiés sur la base du voltage endocavitaire et du Vmax AG.

Le cluster n°1 représente 34% de la population avec un taux de récurrence faible de 19%. Le cluster n°2 représente 29% de la population présentant un taux de récurrence de 27%. Les clusters n°3 et n°4 représentent respectivement 15% et 22% de la population, présentant un taux de récurrence élevé de 64% et 70%.

La **figure 19** représente les courbes de survie correspondant aux 4 clusters identifiés par l'algorithme. Les clusters 3 et 4 présentent un risque de récurrence accru comparativement au cluster n°1 (**HR : 4.3 (IC95% [1.5 ; 12.2]**, $p=0.0001$ et **HR 4.8 (IC 95% [1.9 ; 12]**, $p=0.0004$).

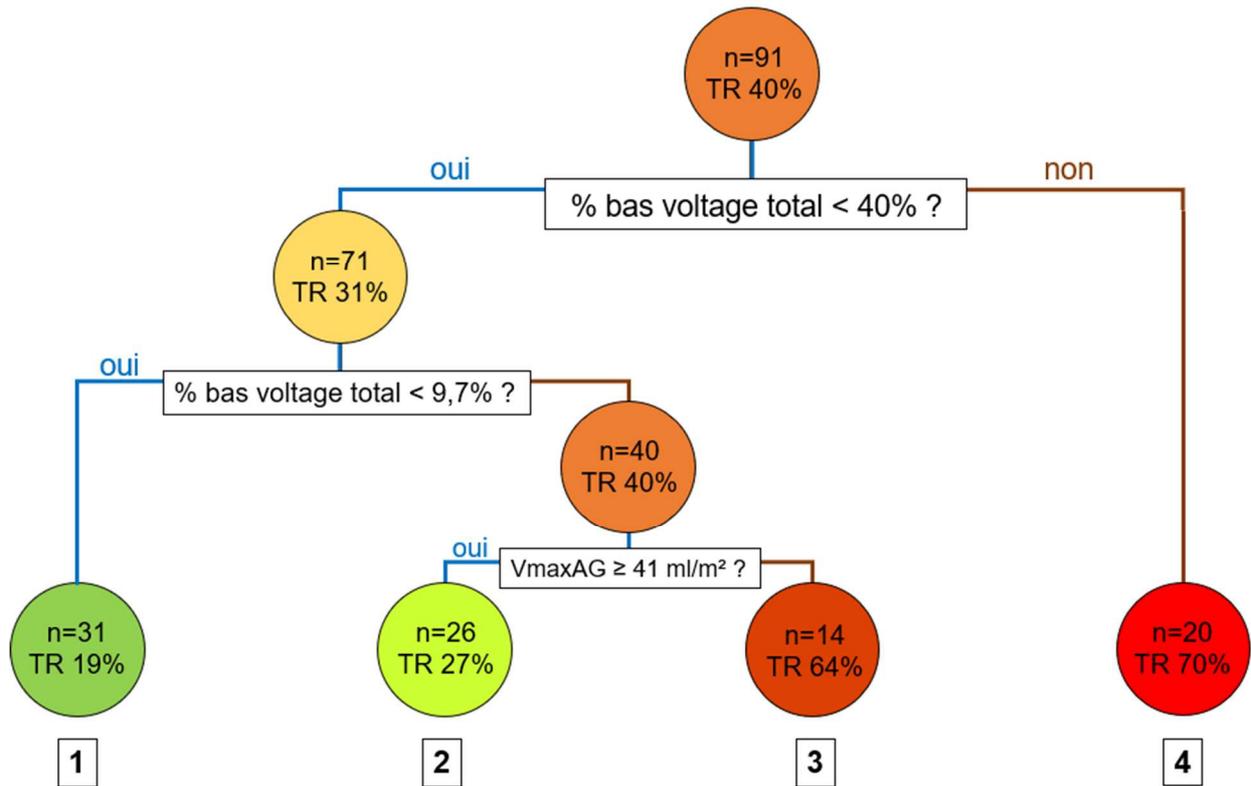


Figure 18 : arbre de survie issu du premier modèle. TR = taux de récidence.

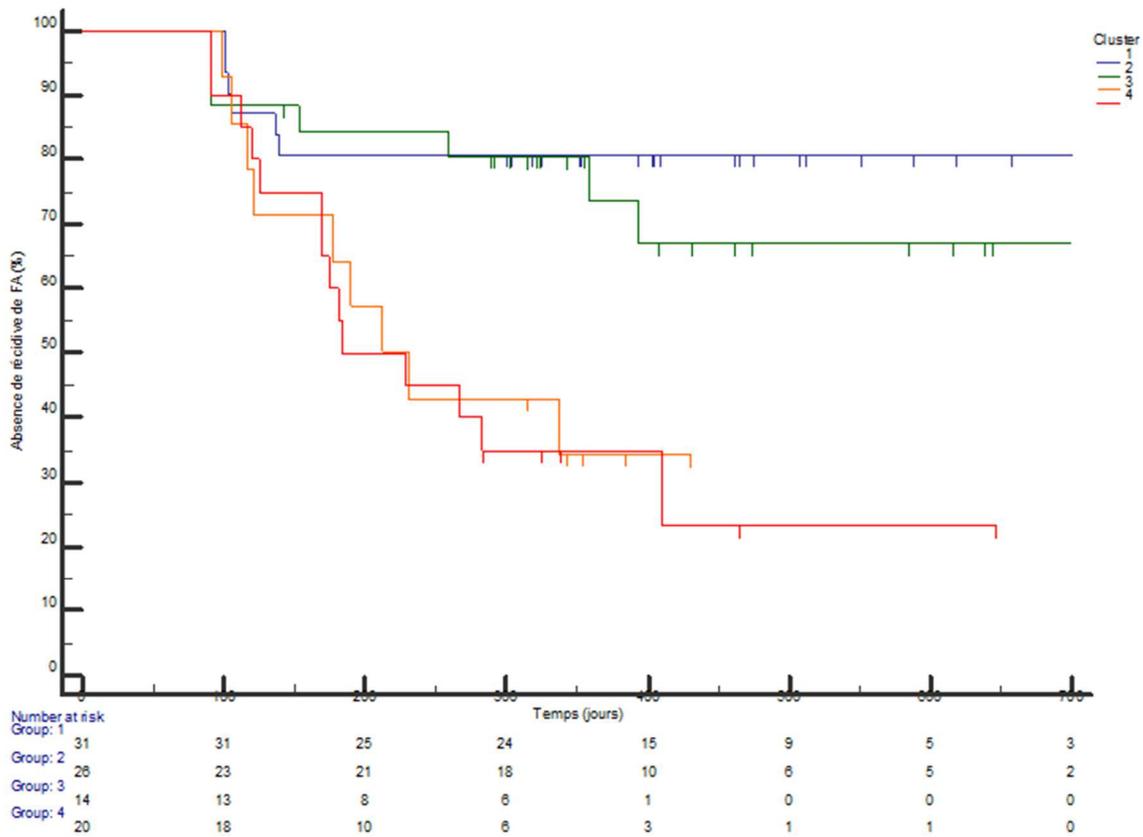


Figure 19 : courbes de survie sans récidence de FA selon l'appartenance aux 4 clusters issus du premier modèle.

Les caractéristiques des patients composant les différents groupes sont présentées dans le **tableau 3**. Les patients des clusters 3 et 4 diffèrent significativement sur la proportion de femmes (57% et 60% pour les clusters 3 et 4 vs 23% pour le cluster 1 $p=0.002$). On note également une proportion différente de patients hypertendus dans les différents clusters (80% pour le cluster 4 contre 29% pour le cluster 3, $p=0.04$), ainsi qu'un score CHA₂DS₂-VASc plus élevé dans le cluster 4 (3.1 ± 1.5 contre 1.5 ± 1.15 dans le cluster 1, $p=0.001$).

Le Vmax AG diffère de façon significative entre les groupes identifiés ($p<0.001$). Toutefois, le Vmax AG n'augmente pas de façon linéaire dans les 4 groupes identifiés selon le risque de récurrence. Le cluster n°3 présente ainsi un Vmax AG moins important que le cluster n°1 (31 ± 7 ml/m² contre 36 ± 10 ml/m²).

De manière intéressante, aucune différence significative n'est observée concernant le type de FA entre les différents clusters ($p=0.84$).

Tableau 3 : caractéristiques des groupes de patients définis par le modèle 1.

	Cluster 1 n=31	Cluster 2 n=26	Cluster 3 n=14	Cluster 4 n=20	p-value
Âge (années)	56±10	61±8	59±11	61±9	0.2¥
Sexe féminin, n(%)	7 (23)	8 (31)	8 (57)	12 (60)	0.002§
Facteurs de risque cardiovasculaire					
IMC (kg/m ²)	30±7	26±4	24±6	28±5	0.08¥
Diabète, n(%)	5 (16)	5 (19)	0 (0)	5 (25)	0.77§
Hypertension, n(%)	13 (42)	14 (54)	4 (29)	16 (80)	0.04§
SAOS, n(%)	14 (45)	12 (46)	13 (93)	12 (60)	0.62§
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1 [1 ; 2]	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 3]	3 [2 ; 4]	0.003▣
Cardiopathie sous-jacente					
Absence de cardiopathie	22 (71)	20 (77)	11 (79)	16 (80)	0.45§
Type de FA					
Paroxystique, n(%)	14 (45)	12 (46)	9 (64)	11 (55)	0.84§
Persistante, n(%)	14 (45)	10 (39)	4 (29)	6 (30)	
Persistante longue durée, n(%)	3 (10)	4 (15)	1 (7)	3 (15)	
Données paracliniques					
Durée de l'onde P (ms)	87±18	91±25	83±25	100±23	0.286¥
DFG (ml/min/1,73m ²)	73±20	77±16	76±18	76±17	0.87¥
BNP (pg/ml)	71 [32 ; 104]	95 [64 ; 138]	62 [29 ; 119]	159 [73 ; 297]	0.006▣
Données échocardiographiques					
FEVG (%)	58±10	60±7	60±8	60±8	0.8¥
Surface AG (cm ²)	23±5	28±5	19±4	27±5	<0.001¥
Vmax AG indexé (ml/m ²)	36±10	54±11	31±7	49±12	<0.001¥
FEAG (%)	47±12	48±13	32±15	36±18	0.07¥
PALS (%)	22 [17 ; 31]	18 [13 ; 25]	19 [14 ; 22]	9 [15 ; 21]	0.04▣
Données électrophysiologiques					
% surface de bas voltage total	6 [3 ; 8.3]	21 [14 ; 25]	24 [17 ; 31]	51 [44 ; 71]	<0.001▣
Lignes supplémentaires, n(%)	4 (13)	4 (15)	1 (7)	6 (30)	0.20§

¥: one-way ANOVA ; ▣: Kruskal-Wallis test §: Chi-deux for trend. IMC=Indice de Masse Corporelle. SAOS=Syndrome d'Apnées Obstrucives du Sommeil. FA=Fibrillation Atriale. DFG=Débit de Filtration Glomérulaire. BNP=Brain Natriuretic Peptide. FEVG=Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. AG=Atrium Gauche. FEAG=Fraction de vidange Atriale Gauche. PALS=Peak Atrial Longitudinal Strain.

B. Second modèle d'arbre de survie

Le second modèle incluait l'âge, le type de FA, le voltage endocavitaire, le volume AG et le PALS. Quatre patients ont dû être exclus en raison d'une échogénicité ne permettant pas l'obtention de courbes de strain de qualité suffisante.

L'arbre de survie généré par l'algorithme portant sur les 87 patients restants est présenté dans la **figure 20**. Le nombre de clusters est augmenté par la complexification du modèle avec 7 groupes de patients identifiés.

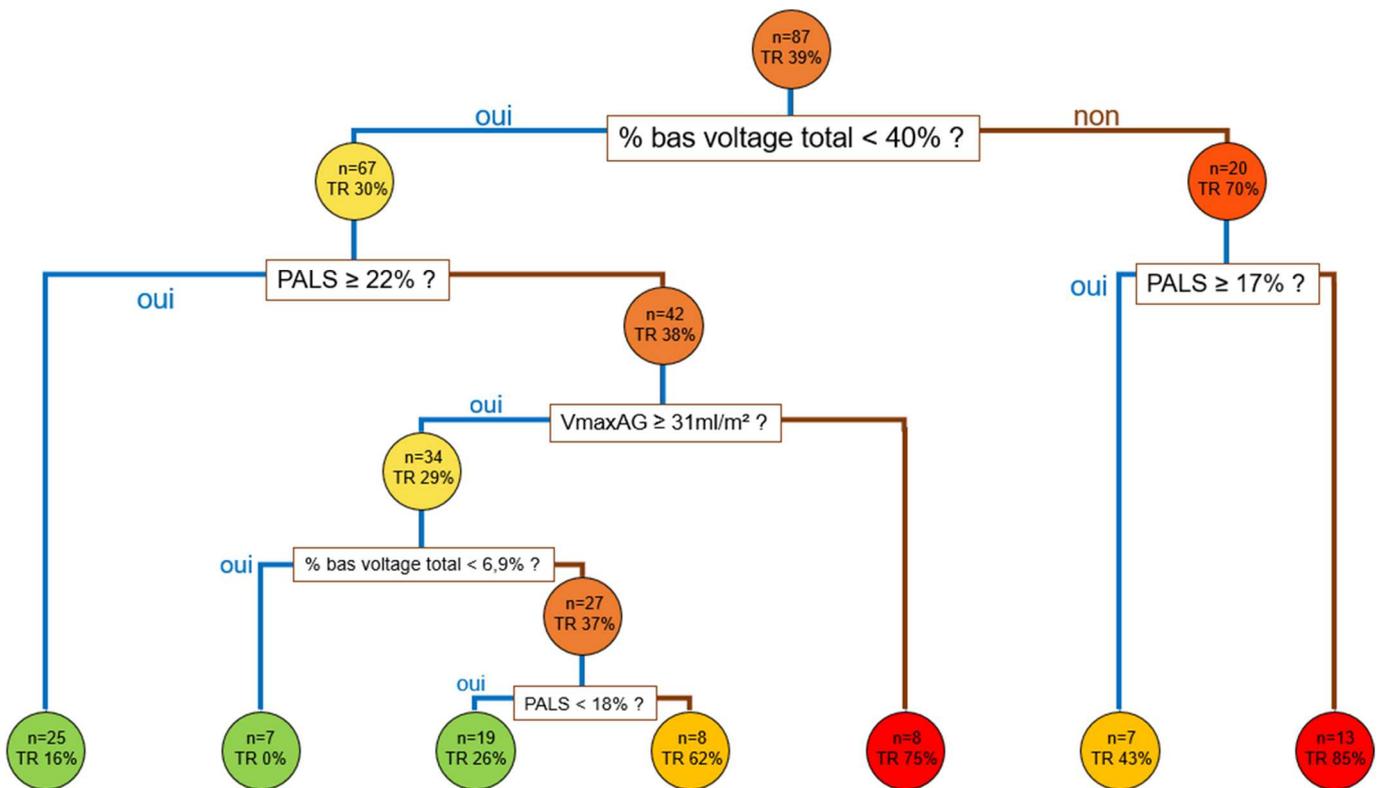


Figure 20 : arbre de survie d'après le second modèle. TR = taux de récurrence. Les 7 clusters ont été réunis en 3 groupes : groupe 1 (probabilité faible de récurrence) en vert, groupe 2 (probabilité intermédiaire) en orange, et groupe 3 (probabilité élevée) en rouge.

Toutefois, parmi ces 7 groupes, 3 profils de risque de récurrence homogènes ont été identifiés. Le groupe à faible risque représente 44% de la population avec un taux de récurrence de 18%. Le groupe intermédiaire est constitué de 32% des patients avec un taux de récurrence de 37%. Enfin, le groupe à haut risque représente 24% de la population et présente un taux de récurrence de 81%.

La **figure 21** représente les courbes de survie des trois profils de risque identifiés. Le groupe 3 présente un risque de récurrence accru comparativement au groupe 1 (**HR : 6.8, IC95% [2.6 ; 17.3]**) ; le groupe 2 présente une tendance à un surrisque de récurrence en comparaison au groupe 1 (**HR : 2.1, IC95% : [0.97 ; 4.36]**).

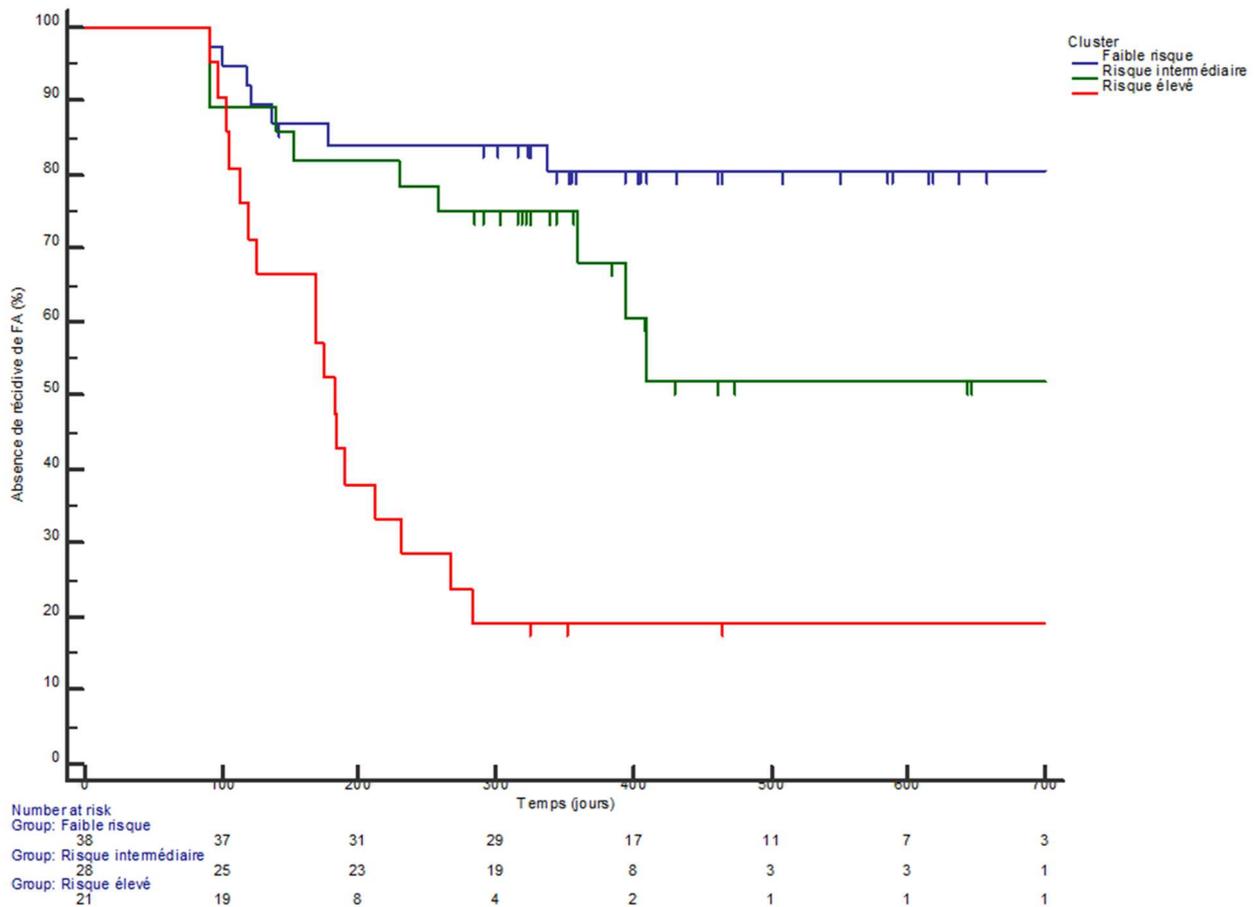


Figure 21 : courbes de survie des 3 groupes définis à partir du second modèle.

Les caractéristiques des 3 groupes sont présentées dans le **tableau 4**. Il existe à nouveau significativement plus de femmes dans le groupe à haut risque de récurrence (62% contre 26% dans le groupe à faible risque, $p=0.009$). Aucune différence significative n'est notée concernant l'âge, le diabète, le SAOS ou l'IMC. Seule l'hypertension artérielle est plus fréquemment retrouvée dans le groupe à haut risque de récurrence (71%, contre 54% dans le groupe intermédiaire et 39% dans le groupe à faible risque, $p=0.01$).

De manière attendue, la surface de bas voltage est plus importante dans le groupe à haut risque (44% [17 ; 67] contre 8% [5 ; 22] dans le groupe à bas risque, $p<0.001$), et le PALS est à l'inverse plus altéré (12% [9 ; 16] versus 25% [21 ; 31], $p<0.001$).

A nouveau, le V_{max} AG diffère significativement entre les groupes ($p=0.001$), mais n'est pas associé de façon linéaire à l'augmentation du risque de récurrence avec des valeurs plus élevées dans le groupe à risque intermédiaire (51 ± 15 ml/m² contre 38 ± 11 ml/m² et 41 ± 14 ml/m²).

De manière intéressante, il n'est encore une fois pas mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant le type de FA ($p=0.32$).

Tableau 4 : caractéristiques des 3 groupes de risque de récurrence définis d'après le modèle 2.

	Faible risque n=38	Risque intermédiaire n=28	Risque élevé n=21	p-value
Âge (années)	57±10	61±8	60±8	0.3¥
Sexe féminin, n(%)	10 (26)	10 (36)	13 (62)	0.009§
Facteurs de risque cardiovasculaire				
IMC (kg/m ²)	26±5	29±6	26±5	0.45¥
Diabète, n(%)	7 (18)	5 (18)	3 (14)	0.7§
Hypertension, n(%)	15 (39)	15 (54)	15 (71)	0.01§
SAOS, n(%)	13 (34)	14 (50)	10 (48)	0.25§
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2 [1 ; 2]	2 [1 ; 3]	3 [1 ; 4]	0.054¤
Cardiopathie sous-jacente				
Absence de cardiopathie	27 (71)	23 (82)	16 (76)	0.55§
Type de FA				
Paroxystique, n(%)	19 (50)	12 (43)	15 (71)	0.32§
Persistante, n(%)	16 (42)	12 (43)	5 (24)	
Persistante longue durée, n(%)	3 (8)	4 (14)	1 (5)	
Données paracliniques				
DFG (ml/min/1,73m ²)	76±20	74±15	77±17	0.9¥
BNP (pg/ml)	57 [27 ; 101]	110 [64 ; 142]	132 [68 ; 323]	0.001¤
Données échocardiographiques				
FEVG (%)	60±9	59±7	57±9	0.46¥
Surface AG (cm ²)	22±5	28±6	23±6	0.001¥
Vmax AG indexé (ml/m ²)	38±11	51±15	41±14	0.001¥
FEAG (%)	46±11	35±12	34±18	<0.001¥
PALS (%)	25 [21 ; 31]	15 [12 ; 18]	12 [9 ; 16]	<0.001¤
Données électrophysiologiques				
% surface de bas voltage total	8 [5 ; 22]	20 [11 ; 40]	44 [17 ; 67]	<0.001¤
Lignes supplémentaires, n (%)	4 (11)	7 (25)	4 (19)	0.29§

¥: one-way ANOVA ; ¤: Kruskal-Wallis test ; §: Chi-deux for trend. IMC=Indice de Masse Corporelle. SAOS=Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil. FA=Fibrillation Atriale. DFG=Débit de Filtration Glomérulaire. BNP=Brain Natriuretic Peptide. FEVG=Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. AG=Atrium Gauche. FEAG=Fraction de vidange Atriale Gauche. PALS=Peak Atrial Longitudinal Strain.

DISCUSSION

Cette étude est, à notre connaissance, la première à utiliser la méthode des arbres de survie afin de déterminer des clusters de patients au devenir homogène après une première procédure d'ablation par radiofréquence de fibrillation atriale.

Les principaux résultats à souligner sont :

- Un **degré de corrélation modéré entre les différents paramètres évaluant l'atriopathie** que sont le Vmax AG, le PALS et le pourcentage de zone de bas voltage.
- **L'identification d'un seul facteur prédictif de récurrence par un modèle multivarié de Cox** représenté par le pourcentage de bas voltage endocavitaire.
- Un pouvoir prédictif intéressant d'une approche en arbre de survie intégrant le Vmax AG, le PALS et le voltage endocavitaire, permettant **d'identifier des phénotypes distincts de cardiomyopathie atriale** associés au risque de récurrence de FA après ablation.

I. **Corrélation entre les différents paramètres évaluant la cardiomyopathie atriale**

Pour notre étude, nous avons choisi préalablement d'étudier plusieurs paramètres évaluant la progression de la cardiomyopathie atriale classiquement décrits dans la littérature : la durée de l'onde P (54), la surface AG, le volume AG indexé à la surface corporelle, le PALS, le PACS (50), et la proportion de zones de bas voltage endocavitaire (82).

Les données sur la durée de l'onde P et le PACS n'étant disponibles que chez les 65% de notre population en rythme sinusal à l'admission, nous avons choisi de ne pas inclure ces paramètres dans nos analyses.

Nous avons pu établir une corrélation statistiquement significative entre tous les paramètres intégrés dans l'analyse. Cependant, **les coefficients de corrélation sont en faveur d'une corrélation modeste**. Ces données sont cohérentes avec une cohorte de 66 patients étudiée par Pilichowska-Paszki et al. (86), qui reportait également une corrélation modeste entre zones de bas voltage et Vmax AG (coefficient de Pearson $r=0.446$), et entre zones de bas voltage et PALS ($r=-0.538$).

Ces résultats suggèrent que ces paramètres évaluent l'atriopathie sous des prismes différents. Il paraît donc licite de ne pas restreindre notre analyse de la cardiomyopathie atriale à un unique paramètre. Ainsi, la réalisation de plusieurs mesures (géométriques comme le Vmax AG, fonctionnelles comme le PALS, électrophysiologiques par le bas voltage endocavitaire) permettrait de **distinguer plusieurs phénotypes distincts d'atriopathie**, possiblement associés à des résultats différents en termes de succès après ablation par radiofréquence.

II. Valeur prédictive des paramètres d'atriopathie : différences entre modèle de Cox et arbres de survie

A. Valeur pronostique des zones de bas voltage endocavitaire

La proportion de bas voltage endocavitaire est, dans notre analyse de Cox multivariée prenant en compte le Vmax AG, le PALS, l'âge et le type de FA, le seul paramètre ayant une valeur prédictive significative et indépendante. Ces résultats sont similaires à ceux

retrouvés par Verma et al. dans une cohorte de 700 patients. La présence de zones de bas voltage endocavitaire y était également l'unique facteur prédictif en analyse multivariée (intégrant l'âge, le type de FA, l'ancienneté de la FA, la FEVG et le diamètre AG).

Cette variable était également la première valeur discriminante déterminée par l'approche en arbre de survie avec une valeur-seuil à 40% dans les deux modèles.

Sur le plan physiopathologique, ce résultat est cohérent avec l'hypothèse d'une cardiomyopathie atriale à l'origine d'une FA évoluant d'un mécanisme « gâchette-dépendant » à un mécanisme « substrat-dépendant » (87). On comprend dès lors que **l'isolation des veines pulmonaires serait insuffisante lorsque le remodelage atrial s'aggrave.**

Diverses observations de la littérature appuient cette hypothèse. Sotomi et al. observent que 31% des patients récidivent au-delà d'un an après ablation malgré une IVP confirmée par nouvelle procédure endocavitaire, suggérant une progression du substrat extra-veineux (88). Verma et al. constatent qu'au sein de leur cohorte de 700 patients, la présence de zones de bas voltage est associée à un surrisque de récurrence après IVP seule (57% en cas de bas voltage contre 19% en leur absence, $p=0.003$) (82). Marrouche et al. rapportent une augmentation du risque de récurrence de FA de 6% pour chaque pourcentage supplémentaire de surface atriale fibrosée détectée en IRM (15).

Cette identification des zones de bas voltage a également été suggérée comme un paramètre permettant d'adapter la procédure d'ablation à chaque patient (77). Ainsi, Blandino et al. reportent dans une méta-analyse une diminution du risque de récurrence dans le groupe traité par IVP et ablation du substrat par rapport au groupe traité par IVP seule ou IVP et cibles complémentaires systématiques (70% de succès versus 43%, $p<0.05$) (89).

B. Valeur prédictive du strain atrial gauche

Dans notre étude, le PALS est un facteur significativement associé au risque de récurrence de FA après ablation en analyse univariée selon le modèle de Cox. Cependant il ne l'est plus en analyse multivariée, où seul persiste le bas voltage endocavitaire.

L'approche en arbre de survie a cependant permis d'observer une valeur pronostique additionnelle du PALS au sein de sous-groupes de patients. Dans notre second modèle, le PALS permet en effet, **en deuxième ligne derrière le bas voltage endocavitaire mais avant le Vmax AG**, de faire la distinction entre des patients à risque de récurrence faible et intermédiaire (16% contre 38%), et entre des patients à risque intermédiaire et élevé (43% contre 85%).

Nous n'avons pas inclus les données du PACS dans nos analyses en raison de l'impossibilité de le mesurer chez près d'1/3 de nos patients. Toutefois, les données de la littérature tendent à montrer que le PACS est moins bien corrélé aux autres paramètres d'atriopathie tels que les zones de bas voltage (86) et que sa valeur pronostique est moins bonne que le PALS (90).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature. Montserrat et al. ont à ce titre observé dans leur cohorte de 116 patients que le PALS était, après ajustement au Vmax AG, l'unique facteur prédictif de récurrence de FA après une première ou une seconde procédure d'ablation (70). Il est à noter toutefois que le voltage endocavitaire n'était pas intégré dans ce modèle. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude comparant les valeurs pronostiques du strain atrial et des données de voltage endocavitaire.

Le strain permet une approche fonctionnelle de l'AG, contrairement au Vmax AG qui est une mesure géométrique. Le PALS, qui évalue la fonction « réservoir » de l'AG, est

principalement influencé par la compliance atriale. Dans l'histoire naturelle de la cardiomyopathie atriale, **on peut supposer que l'apparition de la fibrose se manifesterait initialement par un trouble de compliance, avant que l'aggravation du remodelage ne provoque la dilatation atriale.** Des travaux allant dans ce sens ont démontré que l'altération du strain était plus précoce que l'apparition de la dilatation AG (91). Cette hypothèse permettrait d'expliquer les capacités pronostiques du PALS supérieures à celles du Vmax AG.

La limite de cette mesure est représentée par la variabilité significative des valeurs et des normes entre les différents vendeurs (71). Une homogénéisation semble nécessaire avant une utilisation à plus grande échelle.

C. Valeur prédictive du Vmax AG

Le Vmax AG n'est pas un facteur prédictif significatif en analyse univariée dans le modèle de Cox dans notre cohorte.

Pour ce qui est des arbres de survie, on constate que l'ajout des données de PALS dans le second modèle « rétrograde » le Vmax AG comme facteur discriminant de troisième ligne, ce qui confirme une moins bonne capacité pronostique que les deux autres paramètres.

Les mesures anatomiques de l'AG, c'est-à-dire le diamètre antéro-postérieur, la surface et le volume, sont les mesures échocardiographiques les plus étudiées pour la prédiction d'évènements cardiovasculaires variés (insuffisance cardiaque, AVC, infarctus du myocarde) (57).

Le rôle pronostique du diamètre antéro-postérieur dans la récurrence de FA post-ablation a été démontré depuis près de 10 ans (92). Cependant, les recommandations actuelles des

sociétés savantes d'échocardiographie européennes et nord-américaines préconisent la mesure du Vmax AG indexé comme valeur de référence (55). Bien qu'une méta-analyse récente de Njoku et al. ait confirmé la valeur pronostique de ce paramètre, la différence absolue entre les Vmax AG des groupes avec et sans récurrence était très faible (0.6 ml/m²) (67).

D. Intérêt de distinguer différents phénotypes d'atriopathie : apport de l'analyse en arbres de survie

En analyse multivariée classique, nous ne mettons en évidence qu'un seul paramètre pronostique. De façon intéressante, l'analyse en arbre de survie permet d'identifier, grâce à une approche multiparamétrique, différents phénotypes de cardiomyopathie atriale associés à un devenir post-ablation différent.

L'analyse en arbre de survie est une modalité statistique d'utilisation récente dans le domaine médical. En cardiologie, son utilisation a, par exemple, été appliquée à l'ablation par radiofréquence des tachycardies ventriculaires afin de prédire la mortalité ou la récurrence à 1 an, avec une capacité pronostique supérieure à celle d'un score de risque précédemment existant (93).

Un premier intérêt réside dans la façon dont la valeur prédictive est attribuée à une variable. Les modèles de risque conventionnels reposent sur une appréhension linéaire des variables incluses dans le modèle. Dans la FA, de nombreux scores ont été mis au point pour prédire la récurrence après ablation. Une méta-analyse récente a recensé pas moins de 13 scores

créés dans ce but. Neuf des 13 scores existants utilisent un paramètre géométrique avec une approche linéaire du risque (94).

Toutefois, **cette linéarité pourrait ne pas être valable sous certaines conditions**. Ainsi, une variable incluse dans un modèle pourrait être associée à un surrisque d'évènement ou au contraire à une réduction du risque d'évènement en fonction d'autres variables. Il est possible que la valeur prédictive modeste et inconstante des scores existants (94) en soit une conséquence.

Un élément marquant des résultats de notre étude est que, **dans un sous-groupe particulier de patient** présentant une surface de bas voltage intermédiaire, **un Vmax AG plus petit est associé à un plus haut risque de récurrence**. Dans la littérature, l'augmentation du Vmax AG est corrélée linéairement au risque de récurrence (67).

Le second intérêt réside dans la capacité de l'approche en arbre de survie **à identifier des phénotypes différents de cardiomyopathie atriale**, ayant des profils de risque de récurrence très différents. De façon intéressante, nous avons pu observer qu'un phénotype « AG non dilaté et modérément bas volté » est associé à un risque de récurrence nettement plus élevé que le phénotype « AG dilaté et modérément bas volté » (64% contre 27%). Le phénotype « atrium gauche à surface de bas voltage modérée mais à PALS (compliance) altéré » présente quant à lui un risque intermédiaire (38%) et proche du phénotype « AG à large surface bas voltée mais à PALS conservé » (43%).

Ce type de résultat n'a, à notre connaissance, jamais été mis en lumière dans la littérature. L'identification de ces différents phénotypes de cardiomyopathie atriale pourrait permettre d'améliorer notre compréhension des mécanismes, de l'histoire naturelle et de l'évolution après ablation de FA.

III. Limites

Notre étude comporte plusieurs limites à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats. Tout d'abord, elle porte sur un faible nombre de patients.

Notre analyse en arbre de survie n'a pas pu être confrontée à une cohorte de validation. Certaines variables classiquement citées comme prédictives du risque de récurrence de FA dans la littérature, telles que l'hypertension artérielle, les récurrences précoces ou encore l'ancienneté de la FA n'ont pas été intégrées dans les arbres de survie en raison du faible effectif.

Enfin, nous avons fait le choix dans ce travail d'utiliser le voltage endocavitaire, mesure invasive, comme facteur d'évaluation de la cardiomyopathie atriale, ce qui ne permet pas d'extrapoler nos résultats à une population candidate à l'ablation.

IV. Perspectives

D'une part, le rôle prépondérant de l'étendue de la zone de bas voltage doit encourager à l'élaboration des méthodes non invasives de prédiction de la fibrose atriale, afin de sélectionner les patients ayant une probabilité de succès acceptable au vu des risques de la procédure. Plusieurs auteurs ont, à ce titre, souligné le rôle de l'IRM myocardique (15,73). Toutefois le manque de disponibilité et de standardisation de la technique limite actuellement son utilisation.

D'autre part, il reste à définir si l'identification d'un remodelage atrial avancé doit moduler le geste interventionnel. L'intérêt de la réalisation de lignes d'ablation complémentaires chez ces patients reste à démontrer.

CONCLUSION

Les paramètres d'évaluation de la cardiomyopathie atriale présentent une corrélation modeste entre eux. Une évaluation multiparamétrique par clustering permet d'identifier des phénotypes de cardiomyopathie atriale associés à des profils distincts de risque de récurrence de FA après une ablation.

L'intérêt de cette approche multiparamétrique sur la prise en charge lors de l'ablation et après l'ablation de fibrillation atriale reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

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. 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. *Heart Rhythm*. oct 2017;14(10):e275-444.
3. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 23 févr 2010;55(8):725-31.
4. Schnabel RB, Yin X, PhilimonGona, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet Lond Engl*. 11 juill 2015;386(9989):154-62.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. sept 2013;34(35):2746-51.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 31 août 2004;110(9):1042-6.
7. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 05 2019;139(10):e56-528.
8. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1 oct 2000;36(4):1303-9.
9. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. févr 1972;34(2):205.
10. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. juill 2012;23(7):797-9.
11. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *EP Eur*. 1 oct 2016;18(10):1455-90.
12. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 mai 2017;3(5):425-35.

13. Andrade Jason, Khairy Paul, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 25 avr 2014;114(9):1453-68.
14. Siebermair J, Suksaranjit P, McGann CJ, Peterson KA, Kheirkhan M, Baher AA, et al. Atrial fibrosis in non-atrial fibrillation individuals and prediction of atrial fibrillation by use of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1 avr 2019;30(4):550-6.
15. 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.* 5 févr 2014;311(5):498-506.
16. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2014;7(1):23-30.
17. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 1 oct 2010;7(10):1475-81.
18. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the « second factor ». *J Am Coll Cardiol.* 7 avr 2009;53(14):1182-91.
19. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1 oct 1995;92(7):1954-68.
20. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 10 juin 2014;63(22):2335-45.
21. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 8 avr 2014;129(14):1472-82.
22. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, Tan G, Mearns M, Teo E, et al. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm.* févr 2016;13(2):331-9.
23. Guichard J-B, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol.* 8 août 2017;70(6):756-65.
24. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 27 mai 2014;129(21):2094-9.
25. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 3 sept 1998;339(10):659-66.

26. 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*. 15 sept 2003;551(Pt 3):801-13.
27. Lin W-S, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsai C-F, Lin Y-K, Tsao H-M, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 1 juill 2003;107(25):3176-83.
28. Coumel P. Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Disorder of Autonomic Tone? *Eur Heart J*. 1 avr 1994;15(suppl_A):9-16.
29. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the Future: The Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(4):413-21.
30. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen P-S, Fishbein MC. Autonomic Innervation and Segmental Muscular Disconnections at the Human Pulmonary Vein-Atrial Junction: Implications for Catheter Ablation of Atrial-Pulmonary Vein Junction. *J Am Coll Cardiol*. 4 juill 2006;48(1):132-43.
31. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. juill 1959;58(1):59-70.
32. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 14 août 2012;60(7):628-36.
33. Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in « Early Persistent » Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? *JACC Clin Electrophysiol*. avr 2016;2(2):140-2.
34. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 04 2019;9:CD005049.
35. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Cain ME, Lindsay BD, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 9 oct 1991;266(14):1976-80.
36. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 01 2018;20(FI_3):f419-27.
37. Tondo C, Iacopino S, Pieragnoli P, Molon G, Verlato R, Curnis A, et al. Pulmonary vein isolation cryoablation for patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical outcomes from the real-world multicenter observational project. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):363-8.

38. Voskoboinik A, Moskovitch JT, Harel N, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Revisiting pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):661-7.
39. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 7 déc 2010;122(23):2368-77.
40. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, Lin T, Wissner E, Tilz R, et al. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(2):257-63.
41. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*. 24 mars 2008;168(6):581-6.
42. 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*. 02 2019;321(13):1261-74.
43. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 26 févr 2008;51(8):843-9.
44. Rolf Sascha, Kircher Simon, Arya Arash, Eitel Charlotte, Sommer Philipp, Richter Sergio, et al. Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1 oct 2014;7(5):825-33.
45. Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 7 mai 2015;372(19):1812-22.
46. 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*. 22 déc 2015;66(24):2743-52.
47. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):22-30.
48. Ahmed-Jushuf F, Murgatroyd F, Dhillon P, Scott PA. The impact of the presence of left atrial low voltage areas on outcomes from pulmonary vein isolation. *J Arrhythmia*. avr 2019;35(2):205-14.
49. Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, Rieger A. Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(7):643-53.

50. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2016;17(4):355-83.
51. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2009;53(11):992-1002.
52. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol*. juin 1977;39(7):967-71.
53. Tse G, Wong CW, Gong M, Wong WT, Bazoukis G, Wong SH, et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 1 janv 2018;250:152-6.
54. Ooie T, Wakisaka O, Hujita T, Urakabe Y, Kaneko M, Miyamoto N, et al. A specific combination of P wave duration and morphology accurately predicts the presence of left atrial low voltage area in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 24 oct 2019;
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2015;16(3):233-71.
56. Schabelman S, Schiller NB, Silverman NH, Ports TA. Left atrial volume estimation by two-dimensional echocardiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1981;7(2):165-78.
57. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 18 févr 2014;63(6):493-505.
58. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2018;19(6):630-8.
59. Caselli S, Canali E, Foschi ML, Santini D, Di Angelantonio E, Pandian NG, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr*. 1 avr 2010;11(3):250-6.
60. Montserrat S, Gabrielli L, Borrás R, Poyatos S, Berruezo A, Bijnens B, et al. Left atrial size and function by three-dimensional echocardiography to predict arrhythmia recurrence after first and repeated ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mai 2014;15(5):515-22.

61. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J Am Coll Cardiol.* 27 sept 2011;58(14):1401-13.
62. Donal E, Galli E, Lederlin M, Martins R, Schnell F. Multimodality Imaging for Best Dealing With Patients in Atrial Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging.* nov 2019;12(11 Pt 1):2245-61.
63. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 15 févr 2013;111(4):595-601.
64. Chen Y, Li Z, Shen X, Wang W, Kang Y, Qiao Z, et al. Assessment of left atrial remodeling in paroxysmal atrial fibrillation with speckle tracking echocardiography: a study with an electrophysiological mapping system. *Int J Cardiovasc Imaging.* mars 2019;35(3):451-9.
65. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA₂DS₂-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juill 2014;27(7):709-716.e4.
66. Fujii A, Inoue K, Nagai T, Nishimura K, Uetani T, Suzuki J, et al. Clinical Utility of Atrial Electromechanical Conduction Time Measured with Speckle Tracking Echocardiography after Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation: A Validation Study with Electroanatomical Mapping. *Echocardiogr Mt Kisco N.* sept 2016;33(9):1317-25.
67. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *EP Eur.* 1 janv 2018;20(1):33-42.
68. Bajraktari G, Bytyçi I, Henein MY. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020;40(1):1-13.
69. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* juin 2008;29(11):1397-409.
70. Montserrat S, Gabrielli L, Bijnens B, Borràs R, Berruezo A, Poyatos S, et al. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* janv 2015;12(1):11-8.
71. Mouselimis D, Tsarouchas AS, Pagourelas ED, Bakogiannis C, Theofilogiannakos EK, Loutradis C, et al. Left atrial strain, inter-vendor variability and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese.* 20 avr 2020;

72. Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MCH, Djernæs K, Hansen ML, Svendsen JH, et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 4 avr 2020;
73. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 7 avr 2009;119(13):1758-67.
74. Zghaib T, Keramati A, Chrispin J, Huang D, Balouch MA, Ciuffo L, et al. Multimodal Examination of Atrial Fibrillation Substrate: Correlation of Left Atrial Bipolar Voltage Using Multi-Electrode Fast Automated Mapping, Point-by-Point Mapping, and Magnetic Resonance Image Intensity Ratio. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 janv 2018;4(1):59-68.
75. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*. 1 déc 2012;9(12):2003-9.
76. Yamaguchi T, Fukui A, Node K. Bipolar Voltage Mapping for the Evaluation of Atrial Substrate: Can We Overcome the Challenge of Directionality? *J Atr Fibrillation*. mars 2019;11(5):2116.
77. Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, Rieger A. Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 juill 2017;3(7):643-53.
78. Kawaji T, Hojo S, Kushiyaama A, Nakatsuma K, Kaneda K, Kato M, et al. Optimal cutoff value of bipolar low-voltage in electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2019;42(6):663-9.
79. Rodríguez-Mañero M, Valderrábano M, Baluja A, Kreidieh O, Martínez-Sande JL, García-Seara J, et al. Validating Left Atrial Low Voltage Areas During Atrial Fibrillation and Atrial Flutter Using Multielectrode Automated Electroanatomic Mapping. *JACC Clin Electrophysiol*. 17 déc 2018;4(12):1541-52.
80. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, et al. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF: Implications for Substrate Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. nov 2019;5(11):1265-77.
81. Chen J, Arentz T, Cochet H, Müller-Edenborn B, Kim S, Moreno-Weidmann Z, et al. Extent and spatial distribution of left atrial arrhythmogenic sites, late gadolinium enhancement at magnetic resonance imaging, and low-voltage areas in patients with persistent atrial fibrillation: comparison of imaging vs. electrical parameters of fibrosis and arrhythmogenesis. *Eur J Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 1 oct 2019;21(10):1484-93.

82. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 18 janv 2005;45(2):285-92.
83. Wang X-H, Li Z, Mao J-L, Zang M-H, Pu J. Low voltage areas in paroxysmal atrial fibrillation: The prevalence, risk factors and impact on the effectiveness of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 15 oct 2018;269:139-44.
84. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 15 2018;257:97-101.
85. Therneau T, Atkinson B, Ripley B. rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. R package version 4.1–13 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=rpart>
86. Pilichowska-Paszkiel E, Baran J, Sygitowicz G, Sikorska A, Stec S, Kułakowski P, et al. Noninvasive assessment of left atrial fibrosis. Correlation between echocardiography, biomarkers, and electroanatomical mapping. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2018;35(9):1326-34.
87. Yaksh A, Kik C, Knops P, Roos-Hesselink JW, Bogers AJJC, Zijlstra F, et al. Atrial fibrillation: to map or not to map? *Neth Heart J*. juin 2014;22(6):259-66.
88. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, Kimura R, Toyoshima Y, Masuda M, et al. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 15 févr 2013;111(4):552-6.
89. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, et al. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(2):199-212.
90. Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popović ZB, Bhargava M, Wazni OM, et al. Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. nov 2014;27(11):1184-92.
91. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Hirose T, Iwama M, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mars 2012;13(3):227-34.
92. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. mai 2012;14(5):638-45.

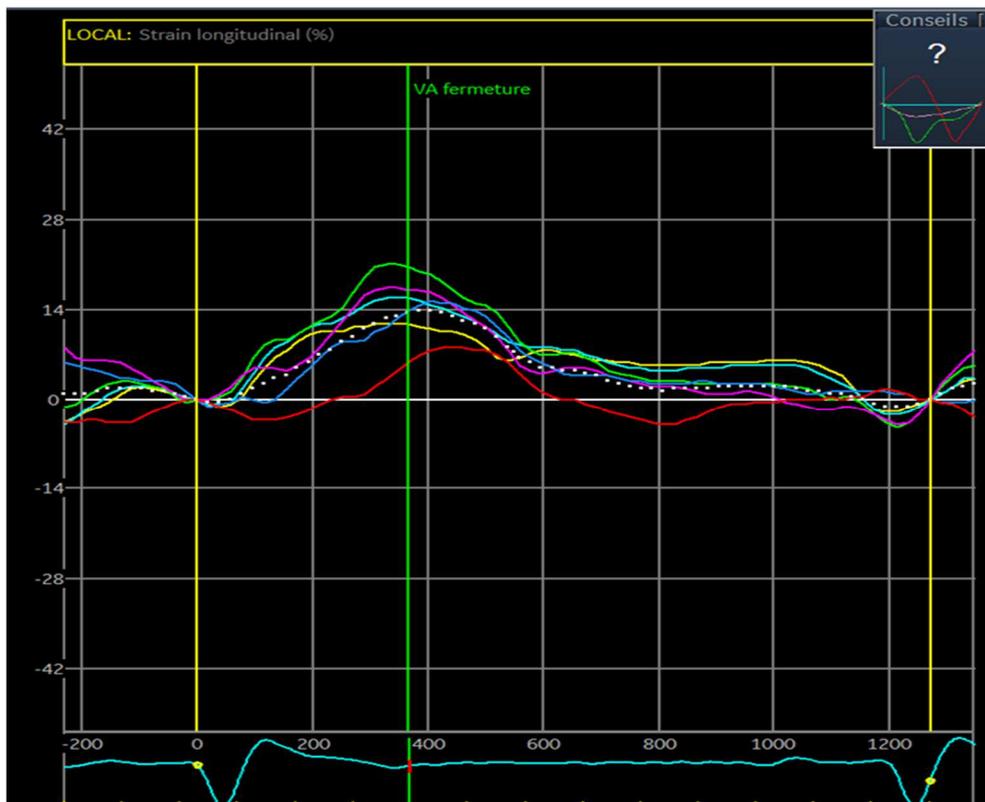
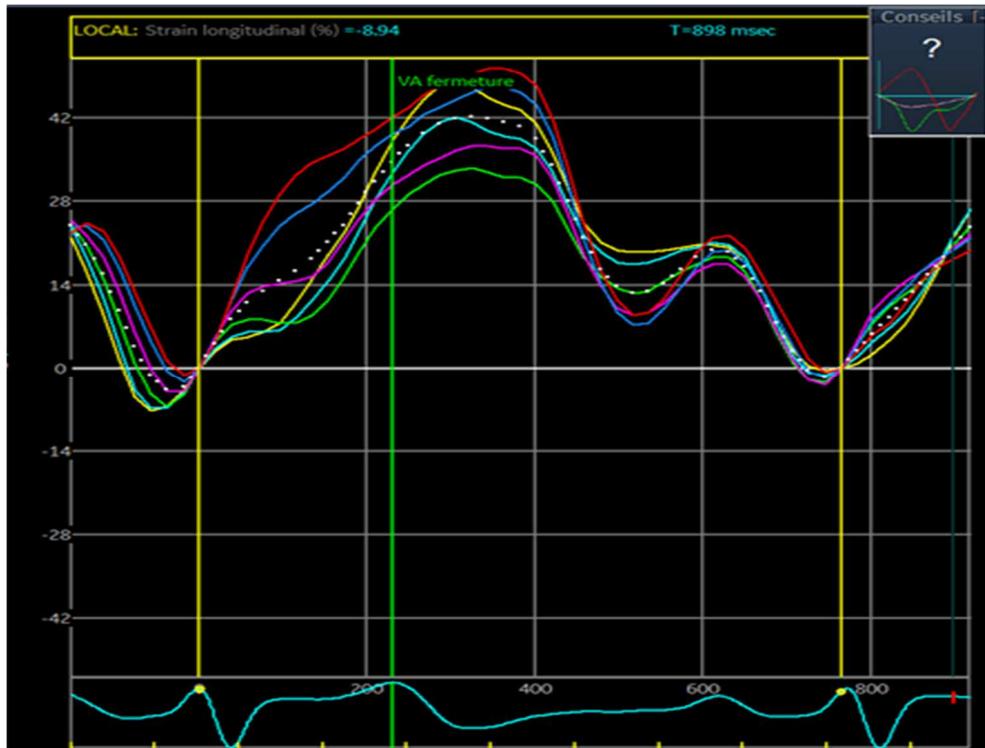
93. Vergara P, Tzou WS, Tung R, Brombin C, Nonis A, Vaseghi M, et al. Predictive Score for Identifying Survival and Recurrence Risk Profiles in Patients Undergoing Ventricular Tachycardia Ablation: The I-VT Score. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(12):e006730.
94. Dretzke J, Chuchu N, Agarwal R, Herd C, Chua W, Fabritz L, et al. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models. *EP Eur* [Internet]. [cité 25 avr 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/europace/article/doi/10.1093/europace/euaa041/5813809>

ANNEXES

Annexe 1 : calcul du score CHA₂DS₂-VASc

C	Insuffisance cardiaque congestive	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S	Evènement cardio-embolique	2
V	Atteinte vasculaire artériel	1
A	Âge 65 - 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

**Annexe 2 : exemples de courbes de strain en rythme sinusal. A même échelle :
courbe normale (en haut) et pathologique (en bas).**



Annexe 3 : en haut, valeurs chiffrées des coefficients de corrélation r entre les paramètres évaluant la cardiomyopathie atriale. En bas, valeur du p calculant la probabilité d'association statistiquement significative.

	Surface AG	Vmax AG indexé	PALS	Surface de bas voltage extra veineux	Surface de bas volage total
Surface AG	1	0,81	-0,33	0,28	0,28
Vmax AG indexé	0,81	1	-0,32	0,38	0,41
PALS	-0,33	-0,32	1	-0,22	-0,27
Surface de bas voltage extra veineux	0,28	0,38	-0,22	1	0,79
Surface de bas volage total	0,28	0,41	-0,27	0,79	1

	Surface AG	Vmax AG indexé	PALS	Surface de bas voltage extra veineux	Surface de bas volage total
Surface AG	0	<0.001	0,002	0,007	0,008
Vmax AG indexé	<0.001	0	0,002	<0.001	<0.001
PALS	0,002	0,002	0	0,04	0,012
Surface de bas voltage extra veineux	0,007	<0.001	0,04	0	<0.001
Surface de bas volage total	0,008	<0.001	0,012	<0.001	0

AUTEUR : Nom : DEFRANCO

Prénom : Thomas

Date de Soutenance : 29 juin 2020

Titre de la Thèse : Evaluation multimodale de la cardiomyopathie atriale et impact sur la récurrence de fibrillation atriale après ablation par radiofréquence

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires

Mots-clés : fibrillation atriale, ablation, cardiomyopathie atriale, strain, voltage, phénotype, arbre de survie.

Résumé :

Contexte : La cardiomyopathie atriale est un modèle admis pour la compréhension de l'histoire naturelle de la fibrillation atriale (FA). Plusieurs modalités d'évaluation ont été décrites. L'impact de ces paramètres sur la récurrence de FA après une ablation reste incertain.

Objectif : Réaliser une évaluation multiparamétrique de la cardiomyopathie atriale chez des patients candidats à une ablation par radiofréquence de FA. Evaluer la corrélation entre les différents paramètres mesurés et leur impact sur la récurrence de FA.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique prospective incluant tous les patients admis au CHU de Lille de mars 2018 à juillet 2019 pour première ablation de FA. Les paramètres mesurés étaient la surface atriale gauche, le volume maximal de l'atrium gauche, les données du strain atrial, ainsi que la proportion de surface en bas voltage endocavitaire recueillie au cours de la procédure. Les patients étaient suivis au minimum 9 mois après l'intervention à la recherche de récurrence de FA documentée. L'association entre paramètres d'atriopathie et risque de récurrence était évaluée grâce à un modèle de Cox puis une analyse en cluster basée sur des arbres de survie.

Résultats : 91 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 59 ± 10 ans, le CHA_2DS_2-VASc moyen était à $2,0 \pm 1,5$; 51% présentaient une FA paroxystique. Quarante pourcents des patients ont présenté une récurrence de FA au cours d'un suivi médian de 500 [352 ; 668] jours. Les paramètres d'atriopathie mesurés étaient modérément corrélés entre eux. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge et le type de FA, seule la proportion de zone de bas voltage était prédictive du risque de récurrence. Une analyse en cluster a permis d'identifier 3 groupes de patients présentant un risque de récurrence différent selon la surface de bas voltage, le strain atrial gauche et le volume atrial. Le pourcentage de bas voltage endocavitaire était le facteur prédictif le plus discriminant avec une valeur seuil de 40%, suivi du strain atrial.

Conclusion : Les différents paramètres appréciant la cardiomyopathie atriale présentent une corrélation modeste entre eux. Une évaluation multiparamétrique permet d'identifier des phénotypes atriaux distincts associés à des risques de récurrence différents. La proportion de zones en bas voltage semble tout de même être le facteur pronostique le plus puissant.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Monsieur le Docteur François BRIGADEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sandro NINNI