

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - ECOLE DE MÉDECINE

Travail de maîtrise

Cartographie des fréquences dominantes
dans la fibrillation atriale persistante

N° 4160

Par **ALAIN PITHON**

2017

Prof. E. Pruvot, tuteur

Dr. J-M.Vesin, expert

En collaboration avec Adrian Luca, Andréa Buttu

Table des matières

1. Introduction.....	2
1.1 Définition	2
1.2 Epidémiologie.....	2
1.3 Symptômes	2
1.4 Diagnostic et détection	2
1.5 Types de FA.....	3
1.6 Evolution de la FA	4
1.7 Facteurs de risque et conditions associées à la FA	4
1.8 Conséquences de la FA	4
1.9 Physiopathologie de la FA.....	5
1.9.1 Initiation.....	5
1.9.2 Maintenance	6
1.10 Prise en charge	6
1.10.1 Prévention thromboembolique.....	6
1.10.2 Amélioration des performances cardiaques.....	7
2. Contexte étude	9
2.1 Objectif étude.....	9
3. Méthode	9
3.1 Population étudiée	9
3.2 Procédure	9
3.2.1 Acquisition et étude électrophysiologique.....	9
3.2.2 Signal processing.....	11
3.2.3 Ablation	13
3.3 Suivi.....	14
3.4 Analyses statistiques.....	14
4. Résultats	14
4.1 Procédure d'ablation	14
4.1.1 Population étudiée	14
Analyse des fréquences dominantes.....	18
4.2 Suivi clinique	21
4.2.1 Maintien en rythme sinusal.....	21
4.2.2 Analyse des fréquences dominantes selon récives	24
5. Discussion.....	25
5.1 Restauration et maintien du rythme sinusal.....	25
5.2 Types de récives	26
5.3 Caractéristiques clinico-biologiques et résultats après procédure.....	26
5.4 Caractéristiques clinico-biologiques et maintien du rythme sinusal.....	26
5.5 Fréquences dominantes.....	26
6. Conclusion	27
7. Limitations	27
8. Conflits d'intérêts	27
9. Remerciements	27
10. Bibliographie.....	28

1. Introduction

1.1 Définition

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble du rythme supraventriculaire caractérisé par des contractions rapides et irrégulières des oreillettes. Cette arythmie mène à une perte de leur activité mécanique contractile. A l'ECG, les ondes P disparaissent et sont remplacées par des ondes oscillatoires de FA dites ondes f. Les ondes f oscillent rapidement, de manière irrégulière et à des amplitudes variables. La fréquence de dépolarisation des oreillettes en FA se situe ainsi entre 300 et 600 bpm.

1.2 Epidémiologie

La FA est l'arythmie chronique la plus fréquente et touche aujourd'hui près de 2% de la population. En Suisse, la FA touche environ 100'000 personnes. La prévalence de la FA augmente de manière exponentielle avec l'âge, passant de 0.5% à 40-50 ans à près de 10-15% à 80 ans. La FA peut demeurer longtemps silencieuse et asymptomatique. De nombreux patients avec une FA ne seront jamais hospitalisés ; elle tend donc à être sous-diagnostiquée et sa prévalence est ainsi sous-estimée. Les hommes sont plus souvent affectés que les femmes. Le risque de développer une FA au cours de la vie s'élève à 25% pour ceux qui ont atteint l'âge de 40 ans, indépendamment du sexe (1). La FA est le type d'arythmie conduisant le plus souvent à une hospitalisation (2–4). La fondation Suisse de cardiologie estime que la FA est la cause d'environ 1/3 des hospitalisations pour cause de troubles du rythme cardiaque. D'autres études nord-américaines suggèrent que les coûts liés à une hospitalisation sont trois fois plus élevés pour les patients avec que pour ceux sans FA (3,5,6). Le nombre d'hospitalisation en lien avec une FA s'est intensifié au cours des dernières années dans tous les groupes d'âges. La croissance constante d'admissions aux urgences pour FA engendre donc des coûts non négligeables pour les systèmes de santé et représente un défi majeur pour les différents acteurs de la santé. Il est attendu que sa prévalence double au moins d'ici ces 50 prochaines années. Le vieillissement de la population, la prévalence accrue de cas d'hypertension et de syndrome métabolique ainsi que l'amélioration de la prise en charge de maladies cardiaques, comme l'infarctus ou l'insuffisance cardiaque, sont des facteurs pouvant expliquer cette augmentation (1).

1.3 Symptômes

Les symptômes de la FA fluctuent. Le patient peut traverser des périodes aussi bien symptomatiques qu'asymptomatiques. La FA se manifeste le plus souvent par une sensation de palpitations. La dyspnée, les vertiges ou encore la fatigue constituent aussi d'autres présentations cliniques classiques. L'apparition de ces symptômes doit motiver la recherche d'une FA ou autres troubles du rythme au moyen d'un enregistrement ECG.

1.4 Diagnostic et détection

La difficulté à diagnostiquer la FA réside dans sa nature intermittente, silencieuse et infraclinique. Plusieurs études ont démontré que la plupart des épisodes de FA demeurent asymptomatiques. Il y a aussi une faible corrélation entre la symptomatologie (palpitations, dyspnée,...) et les épisodes de FA (7–10). Un diagnostic précoce constitue un point clé de la prise en charge. La mise place d'un traitement rapide permet non seulement d'éviter la survenue de complications, mais limite également la progression d'une FA facilement traitable en une forme réfractaire répondant difficilement aux traitements. Les dernières

recommandations tirées de *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology* (2012) préconisent un screening opportuniste chez les > 65 ans par la mesure du pouls, suivi d'un ECG si ce dernier se révèle irrégulier (11). Une étude anglaise multicentrique basée sur une population de 14'802 patients de >65 ans a mis en évidence qu'un ECG systématique chez tous ces patients ne montre pas de bénéfice par rapport au screening opportuniste chez cette même population (12). L'ECG 12 pistes est donc l'examen paraclinique de première intention pour établir le diagnostic. Un enregistrement prolongé comme un Holter de 24 heures doit être considéré chez les patients restant symptomatiques (syncopes récidivantes, événements thrombo-emboliques idiopathiques, dyspnée persistantes, ...) et chez qui une FA n'a pas pu être mise en évidence à l'ECG. Comme le souligne l'étude CRYSTAL AF (13), un monitoring en continu grâce à un dispositif ECG implantable de type Reveal (Medtronic®) est plus efficace que le Holter de 24 heures pour diagnostiquer la FA. L'étude suédoise de Engdahl et al. a montré qu'un grand nombre de FA est manqué par dépistage unique. Cette étude prospective portait sur une ville de 60'000 personnes et s'adressait aux habitants âgés de 75 à 76 ans. Ils ont été invités par courrier à pratiquer un ECG 12 pistes de dépistage en ambulatoire. Deux tiers ont accepté de prendre part à cette étude, ce qui a permis de diagnostiquer une FA chez 1.2% de la population. Les personnes ayant un ECG dans la norme, sans antécédent de FA et remplissant les critères d'anticoagulation, ont été invitées à réaliser pendant 2 semaines un auto-enregistrement ECG à domicile de 30 sec à deux reprises par jour ou en cas de palpitations. Une FA a ainsi été diagnostiquée chez 7.4% de personnes supplémentaires (14). Avec une sensibilité proche des 100%, cette étude témoigne donc des avantages que peuvent apporter les dispositifs implantables dans la détection de FA (15,16). En comparaison, les dépistages intermittents présentent une sensibilité variant de 30 à 70%, avec des valeurs prédictives négatives plutôt faibles situées aux alentours des 30% (13).

Le diagnostic formel de FA repose sur des critères d'enregistrement ECG d'une durée d'au moins 30 sec où l'on observe :

1. un intervalle RR irrégulièrement irrégulier.
2. une absence d'onde P remplacée par des ondes f.
3. une activité atriale (i.e. intervalle entre 2 activations atriales) souvent variable et de <200 ms (>300 bpm).

Les patients sous traitements antiarythmiques peuvent présenter des cycles atriaux plus lents durant leur accès de FA. Le diagnostic différentiel de la FA inclut d'autres troubles du rythme supraventriculaire comme les flutters, les tachycardies nodales ou encore les tachycardies auriculaires ectopiques. En général, ces tachyarythmies supraventriculaires présentent un rythme auriculaire plus lent que la FA, inférieur en général à 300 bpm. Une réponse ventriculaire rapide peut compliquer la mise en évidence d'une FA à l'ECG. Les méthodes freinant le nœud AV comme la manœuvre de Valsalva, le massage du sinus carotidien ou l'injection intraveineuse d'adénosine peuvent se révéler utiles pour démasquer une FA (2).

1.5 Types de FA

Cliniquement, on distingue 5 types de FA selon la classification de la *European Society of Cardiology*. Ces sous-catégories peuvent être interprétées comme étant le spectre d'une même maladie. Cette classification s'établit selon son mode de présentation clinique et selon sa durée :

1. **FA nouvellement diagnostiquée** : désigne un patient présentant pour la première fois une FA, indépendamment de sa durée et de la sévérité des symptômes associés.
2. **FA paroxystique** : la FA est autolimitée dans le temps et se termine de manière spontanée en moins de 48h en général. Les accès de FA paroxystique peuvent cependant durer jusqu'à 7 jours.
3. **FA persistante (FAp)** : la FA est soutenue et d'une durée de plus de 7 jours. Elle nécessite une cardioversion médicamenteuse ou électrique afin de rétablir le rythme sinusal.
4. **FA persistante prolongée** : la FA est soutenue depuis plus de 1 an.
5. **FA permanente** : désigne une FA soutenue acceptée par le patient et son médecin. Les tentatives de contrôle du rythme ont échoué dans cette catégorie et aucune thérapie n'est poursuivie. Toutefois, si une stratégie de rétablissement du rythme sinusal est tentée, la FA est alors considérée comme persistante prolongée.

1.6 Evolution de la FA

La FA débute habituellement par des épisodes rares et de courtes durées devenant de plus en plus fréquents et soutenus, pour finalement devenir persistante. Un grand nombre de FA peut demeurer infra-clinique (8–10), sa présentation peut donc être d'emblée persistante chez certains patients.

1.7 Facteurs de risque et conditions associées à la FA

Un grand nombre de facteurs de risque, modifiables ou non, ont été associés au risque de développer une FA. Une liste non exhaustive se trouve ci-dessous :

- **Age** : augmente le risque de développer une FA.
- **Hypertension** : affection cardiovasculaire la plus fréquente et retrouvée chez la plupart des patients souffrant de FA. L'hypertension est un facteur de risque modifiable du développement et des complications de la FA.
- **Hyperthyroïdie** : peut être l'unique cause de FA et contribue à son développement. Elle est par essence corrigeable.
- **Obésité** : retrouvée chez un quart de la population souffrant de FA. C'est un facteur de risque indépendant de l'installation et de la progression de la FA.
- **Syndrome d'apnées obstructives** : facteur de risque indépendant de FA.
- **Insuffisance cardiaque** : est retrouvée chez 30% des patients avec FA. De plus, environ 30% des patients avec FA souffrent d'une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque est donc à la fois la cause et la conséquence de la FA.

D'autres conditions peuvent également contribuer à la FA tels que la maladie coronarienne, les valvulopathies, les cardiomyopathies, le diabète, la consommation d'alcool et l'insuffisance rénale.

1.8 Conséquences de la FA

La FA est tout d'abord associée à un doublement du taux de décès indépendamment de tout autre facteur prédictif de la mortalité. La perte d'activité contractile secondaire à la FA engendre une stase sanguine dans l'oreillette gauche (OG), plus particulièrement marquée dans l'appendice auriculaire gauche (AAG). Lors de dysfonction contractile de l'AAG, ce qui est fréquent dans la FA, des thrombus peuvent alors se former et emboliser. La FA

augmente donc considérablement le risque d'accidents ischémiques cérébraux et autres événements thrombo-emboliques. Il a été estimé que la FA augmente de 5 fois le risque d'accidents vasculaires cérébraux et que 15 à 20% de ceux-ci sont secondaires à une FA (1,2). Il est aujourd'hui admis que ce risque est comparable entre les FA paroxystiques et permanentes (1,2,17). Comparée à la population saine, la qualité de vie des patients atteints de FA est sensiblement abaissée (18). La FA altérant la mécanique contractile, la fonction ventriculaire est souvent atteinte, pouvant aller de la diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche à la décompensation cardiaque aiguë. Tous ces problèmes conduisent à un nombre élevé d'hospitalisations. Environ un tiers des hospitalisations pour arythmies est secondaire à une FA. La FA est de ce fait l'arythmie conduisant le plus fréquemment à une hospitalisation et engendre des coûts non négligeables pour les systèmes de santé.

1.9 Physiopathologie de la FA

La physiopathologie de la FA n'est pas encore totalement comprise bien que d'énormes progrès ont été réalisés ces dernières décennies (19–23). Globalement, les composantes de la FA peuvent être séparées en deux grandes catégories : les "triggers", responsables de la source électrique initiant la désorganisation atriale et les "substrats" désignant les conditions permettant le maintien de cette tachyarythmie. L'installation et le maintien dans le temps de la FA requièrent donc ces deux mécanismes : le trigger pour l'initiation et les substrats pour le maintien. Ces deux mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent coexister.

1.9.1 Initiation

Il est accepté aujourd'hui que, dans la majorité des cas, les veines pulmonaires jouent un rôle d'initiateur dans l'installation de la FA. Dans une moindre mesure, d'autres structures comme la veine cave supérieure, le sinus coronaire et la paroi postérieure de l'OG peuvent également être impliquées dans l'initiation de la FA. Avec une période réfractaire plus courte et d'importants changements d'orientation de leurs cardiomyocytes, les veines pulmonaires ont un potentiel plus élevé d'initier et de maintenir la FA. L'identification de ces zones d'initiation est importante puisque leur élimination représente une cible thérapeutique possible pour contrôler les accès de FA. Il est présumé que les différentes formes cliniques de FA sont liées entre elles et qu'elles évoluent de l'une à l'autre. La FA se présente initialement sous sa forme paroxystique. Une fois initiée, la FA peut donc se manifester sous forme d'épisodes brefs, spontanément résolutifs. Des études suggèrent que l'évolution naturelle de la FA passe d'abord par une forme paroxystique avant de devenir persistante puis permanente (24,25). Ces transitions s'opèrent via divers mécanismes de maintenance expliqués ci-dessous. La FA paroxystique implique généralement un trigger situé au niveau des cardiomyocytes, autour des ostium d'une veine pulmonaire au moins. La réponse atriale irrégulière à ces triggers (= mécanismes de décharges rapides et continues) peut s'expliquer par la présence de foyers atriaux ectopiques déchargeant continuellement ou par un circuit unique de réentrée tournant sur lui-même tout près des veines pulmonaires et pouvant varier spatio-temporellement. Alternativement, la FA pourrait être maintenue par de multiples circuits de microréentrées instables dans le temps et dans l'espace conduisant à des fronts d'activation. Ces fronts se propagent au sein des oreillettes et se percutent pour donner de nouveaux fronts d'activation, perpétuant ainsi la FA (19–21,26,27).

1.9.2 Maintenance

Le maintien de la FA peut s'expliquer de différentes manières. D'une part, les triggers peuvent persister, agissant donc comme initiateurs et comme facteurs responsables du maintien la FA. D'autre part, la FA peut persister même après disparition ou élimination de ces triggers. La FA, au même titre que les pathologies cardiaques sous-jacentes ou autres tachyarythmies, engendrent à long terme un remodelage atrial électrique et structurel. Le remodelage électrique, essentiellement causé par les tachyarythmies, altère l'expression et la fonction des canaux ioniques au sein des cardiomyocytes, diminuant ainsi la période réfractaire atriale. Une période réfractaire abaissée est un facteur favorisant le développement d'une FA persistante.

Le remodelage structurel, favorisé par la dilatation de l'OG, implique une apoptose de cardiomyocytes, une prolifération fibroblastique et lipidique, et une fibrose. La fibrose entrave la propagation électrique et représente une condition clé dans le développement d'une FA permanente.

1.10 Prise en charge

Le traitement de la FA comprend deux volets : 1) la prévention des complications thromboemboliques 2) l'amélioration de la fonction cardiaque afin d'améliorer la symptomatologie et d'empêcher la survenue d'une insuffisance cardiaque (à la fois conséquence et facteur de risque de FA). L'amélioration des symptômes requiert parfois des mesures additionnelles qui sont discutées plus bas.

1.10.1 Prévention thromboembolique

La majorité des patients atteints de FA doivent être traités par anticoagulants. Le score CHA₂DS₂-VASC [Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 ans (doublé), Diabetes mellitus, Stroke (doublé), Vascular disease, Age 65-74 ans, Sex category (féminin)] est un outil validé pour la stratification du risque thromboembolique dans la FA. Les guidelines de l'ESC 2010 préconisaient une anticoagulation pour un score \geq 2 pour autant qu'aucune contre-indication ne soit présente chez le patient. Les recommandations 2012 de l'ESC préconisent un abaissement du score à 1 pour initier une anticoagulation. L'anticoagulation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 65 ans avec FA isolée sans facteur de risque ni cardiopathie et, ceci, indépendamment du genre. En effet, le sexe féminin augmente à lui seul le risque d'évènements thromboemboliques, sauf si les deux critères "<65 ans" et FA "isolée" sont remplis. Dans une telle situation, le taux d'évènements thromboemboliques reste très bas quelque soit le sexe et il est alors recommandé de ne pas introduire une anticoagulation.

L'anticoagulation peut se faire soit par antivitamine K (AVK) avec un INR cible compris entre 2 et 3, soit par nouveaux anticoagulants oraux (NACO ou NOAC en anglais). Toutes les études faites jusqu'ici ont démontré une non-infériorité, une meilleure sécurité et une réduction du risque d'hémorragies intracrâniennes des NACO par rapport aux AVK. Les nouvelles recommandations 2012 de l'ESC dans la prise en charge de la FA préconisent l'utilisation de NACO comme anticoagulants de 1^{ère} ligne chez la majorité des FA sans valvulopathies. En l'absence d'études comparatives directes, il n'existe pas de recommandations concernant un NACO en particulier. Le choix du NACO doit donc se faire en fonction de diverses considérations comme le prix, la compliance ou le profil d'effets secondaires. L'utilisation de thérapies antiplaquettaires, comme la combinaison Clopidogrel

+ Aspirine ou comme l'Aspirine seule (encore moins efficace qu'en combinaison avec le Clopidogrel), n'est pas recommandée et devrait être réservée exclusivement aux patients refusant un traitement anticoagulant oral.

La fermeture percutanée de l'AAG, considérée comme site principal de la formation de thrombus, se présente comme une alternative à l'anticoagulation orale. L'essai clinique PREVAIL a par exemple démontré la non-infériorité de la fermeture percutanée de l'AAG comparé aux AVK (28). Gangireddy et al. ont aussi souligné dans leur étude que l'occlusion de l'AAG contribue à baisser les événements thromboemboliques de manière comparable aux AVK (29). Cependant, les études sont encore lacunaires et il existe certaines limitations quant à la fermeture de l'AGG. Cette pratique n'élimine par exemple pas entièrement le risque d'AVC puisque tous les AVC ne sont pas d'étiologie cardio-embolique. D'autres lieux de formation de thrombus peuvent encore être présents. Les variations anatomiques de l'AAG et les complications post-opératoires représentent aussi certaines limitations (2,11,30). Pour le moment, l'occlusion de l'AAG ne se présente pas comme une alternative à l'anticoagulation pour diminuer les événements thromboemboliques. Elle est toutefois une alternative intéressante pour les patients avec une contre-indication relative ou formelle aux anticoagulants oraux.

1.10.2 Amélioration des performances cardiaques

L'amélioration de la fonction cardiaque se base sur deux stratégies possibles : le contrôle du rythme ou le contrôle de la fréquence ventriculaire. Diverses études ont démontré que ces deux stratégies ne présentent pas de différence de mortalité toute cause confondue, d'événements thromboemboliques et de morbidité, et ceci même chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (31–33). Dans la plupart des cas, on agit initialement sur le contrôle de la fréquence ventriculaire. Une fréquence cardiaque abaissée permet une augmentation de la diastole et laisse au ventricule gauche le temps de se remplir. Cela améliore la fonction cardiaque, prévient la tachycardiomyopathie et réduit souvent la sévérité des symptômes. Le contrôle du rythme s'applique essentiellement aux patients jeunes, aux sportifs, aux personnes restant symptomatiques malgré le contrôle de la fréquence ventriculaire et aux FA paroxystiques. Il est admis que plus une FA dure dans le temps, plus la restauration du rythme sinusal est difficile (34,35).

1.10.2.1 Contrôle de la fréquence ventriculaire

Le traitement symptomatique et la prévention de l'insuffisance cardiaque sont basés sur le contrôle de la fréquence cardiaque par des antiarythmiques de classe II et IV. La fréquence cible à atteindre est de 60-80 bpm au repos et 90-115 bpm à l'effort. Divers essais cliniques dont RACEII montrent la non infériorité de maintenir une fréquence cardiaque de moins de 110/min au repos (36). Les agents pharmacologiques à disposition sont les β -blockers, les anticalciques non dihydropyridiques, la digitale et dans une moindre mesure l'amiodarone. Ces bloqueurs du noeud atrioventriculaire permettent une amélioration hémodynamique en optimisant le remplissage ventriculaire. Le traitement à adopter dépend de la présence d'une cardiopathie sous-jacente et de l'activité physique. A titre d'exemple, la digitale est un traitement recommandé chez les patients peu actifs. Chez les patients réfractaires à ces traitements, l'utilisation d'antiarythmiques de classes I ou III peut être envisagée dans l'optique d'une stratégie de contrôle de rythme. L'ablation complète du nœud AV avec mise en place d'un pacemaker se présente comme une solution irréversible mais très efficace pour contrôler la fréquence ventriculaire. Ce traitement est à réserver aux patients

réfractaires aux traitements de contrôle de la fréquence ventriculaire ou du rythme et chez qui l'ablation n'est pas indiquée. (2)

1.10.2.2 Contrôle du rythme

Entreprendre un contrôle du rythme chez un patient asymptomatique avec un bon contrôle de la fréquence ventriculaire n'est pas recommandé en général à l'exception des sujets jeunes. Pour les patients réfractaires et symptomatiques sous contrôle de la fréquence, une utilisation d'antiarythmiques de classes I ou III peut être envisagée dans l'optique d'une stratégie de contrôle de rythme. Le but d'un contrôle du rythme est la suppression des symptômes. Divers antiarythmiques existent dont le Sotalol, la Flecainide, la Propafenone, la Dronarone, le Vernakalant (molécule récente) et l'Amiodarone, ce dernier étant le seul antiarythmique pouvant être administré chez les insuffisants cardiaques. Encore une fois, le choix du traitement dépend de la présence de cardiopathie sous-jacente. Il est à noter que le traitement médicamenteux de la FA a ses limites et contre-indications et qu'il demeure d'une efficacité suboptimale dans un bon nombre de cas (2).

La cardioversion électrique est une alternative à la cardioversion pharmacologique. Cette méthode consiste en un choc électrique de plusieurs centaines de joules délivré grâce à des électrodes placées antéropostérieurement. Le patient est généralement sous anesthésie générale. Il est important que le choc soit délivré de manière synchrone au QRS car un choc au milieu de la phase de repolarisation peut déclencher une fibrillation ventriculaire. Avant la cardioversion, il est primordial que le patient ait été anticoagulé efficacement pendant au moins trois semaines ou, le cas échéant, qu'une échographie transoesophagienne ait été effectuée afin d'exclure la présence d'un thrombus dans l'OG.

L'ablation par radiofréquence comme traitement de la FA est apparue au cours des années 90. M. Haïssaguerre et son équipe du CHU de Bordeaux ont été parmi les premiers à démontrer que les foyers ectopiques responsables de l'initiation de la FA (= trigger) se trouvent au niveau des ostium des veines pulmonaires (27) et que leur isolation électrique permettaient une restauration du rythme sinusal. Les triggers ainsi isolés et déconnectés du reste de l'OG ne peuvent plus aller perturber le rythme auriculaire. Cette technique vise donc à supprimer l'arythmie et est largement pratiquée de nos jours. De nombreuses études ont prouvé la supériorité de l'ablation par rapport aux antiarythmiques dans le contrôle de la FA et ceci même en tant que traitement de première ligne. Le succès de ce traitement dépend notamment du type de FA et de l'âge. Les taux de réussite après une, voire deux ablations, varient de 80-90% pour les FA paroxystiques à des taux plus modestes d'environ 30-50% pour les FA persistantes (37-39). Les récurrences proviennent essentiellement d'une reconnexion des veines pulmonaires avec l'OG. L'ablation de la FA persistante est plus complexe. Comme le remodelage électrique et mécanique est en général plus important dans la FA persistante, son traitement s'étend à l'ablation de signaux ou de sites supplémentaires comme les complexes fractionnés électrogrammes (CFAEs) et la réalisation de lignes (toit et isthme mitral). Les CFAEs représentent des sites d'activation atriales de hautes fréquences et de basses amplitudes avec une forte perturbation de la ligne isoélectrique. Ces complexes sont visualisés par l'opérateur avec un certain degré de subjectivité.

Le patient en FA persistante se voit régulièrement proposer plusieurs séances d'ablation. L'ablation est principalement indiquée chez les patients avec FA symptomatique résistante aux traitements médicamenteux. Elle s'impose comme une alternative sûre aux traitements

antiarythmiques. De plus en plus de patients bénéficient d'une ablation comme traitement de première ligne, particulièrement dans la FA paroxystique (11).

2. Contexte de l'étude

Le succès de la restauration d'un rythme sinusal par thermoablation dans la FA persistante est plus faible que dans sa forme paroxystique, le remodelage électro-anatomique y étant en général plus avancé. La fréquence dominante (FD) de l'électrogramme intracardiaque (EGM) est un substitut du remodelage électro-anatomique, où des fréquences dominantes élevées sont représentatives d'un remodelage électro-anatomique significatif.

2.1 Objectif de l'étude

Dans cette étude, nous faisons l'hypothèse que les fréquences dominantes des deux oreillettes (droite et gauche) des patients dont la thermoablation n'a pas pu 1) terminer la FA persistante en rythme sinusal (RS) ou en tachycardie atriale (TA) et 2) restaurer un RS sur le long terme sont significativement plus élevées que celles des patients avec une ablation ayant pu terminer la FA d'une part, et restaurer le RS au long terme d'autre part. Ainsi, après ablation par cathétérisme, chaque patient a bénéficié d'un suivi clinique (détails dans la section *suivi clinique*).

3. Méthode

3.1 Population étudiée

L'étude a inclu 33 patients consécutifs (61 ± 7 ans) souffrant de FA depuis 6 ± 4 ans, persistante depuis 19 ± 11 mois (selon définition de la *European Society of Cardiology*) et résistants à une cardioversion pharmacologique et électrique.

3.2 Procédure

3.2.1 Acquisition et étude électrophysiologique

L'ensemble des patients a été mis au bénéfice d'une anticoagulation orale efficace d'au minimum 1 mois avant l'intervention. Tous les traitements médicamenteux antiarythmiques, à l'exception de l'amiodarone et des bêtabloqueurs, ont été suspendus pour plus de cinq demi-vies avant la procédure. L'intervention s'est déroulée au CHUV et a été réalisée par un seul opérateur (CHUV, Pr. E. Pruvot) afin de préserver l'homogénéité des données. L'intervention s'est déroulée en anesthésie générale et via quatre ponctions veineuses fémorales droites ou gauches, puis par abord transseptal. Les cathéters utilisés lors de la procédure ont été introduits successivement dans la veine fémorale 1) Cathéter d'ablation (Biosense Webster®) 2) Cathéter Lasso composé de 10 électrodes (Biosense Webster®) pour l'acquisition intracardiaque du signal et la reconstruction 3D de l'OG 3) Cathéter dans le sinus coronaire 4) Cathéter dans l'oreillette droite (OD).

La première étape de l'intervention a consisté en une reconstruction tridimensionnelle de l'OG à l'aide du logiciel CARTO®3 (Biosense Webster®). Le système CARTO®3 comprend plusieurs champs magnétiques positionnés sous la table d'opération pour la géolocalisation des cathéters en regard de patches installés préalablement sur le patient (3 sur le torse et 3

dans le dos du patient). L'ensemble du système est relié à un computer permettant d'intégrer les signaux enregistrés par les cathéters. Une reconstruction tridimensionnelle de l'OG permet la création d'une carte anatomique sur laquelle on enregistre l'activité électrique (EGM) des oreillettes. Un exemple d'une OG reconstruite par CARTO[®]3 est illustré dans la Figure 1.

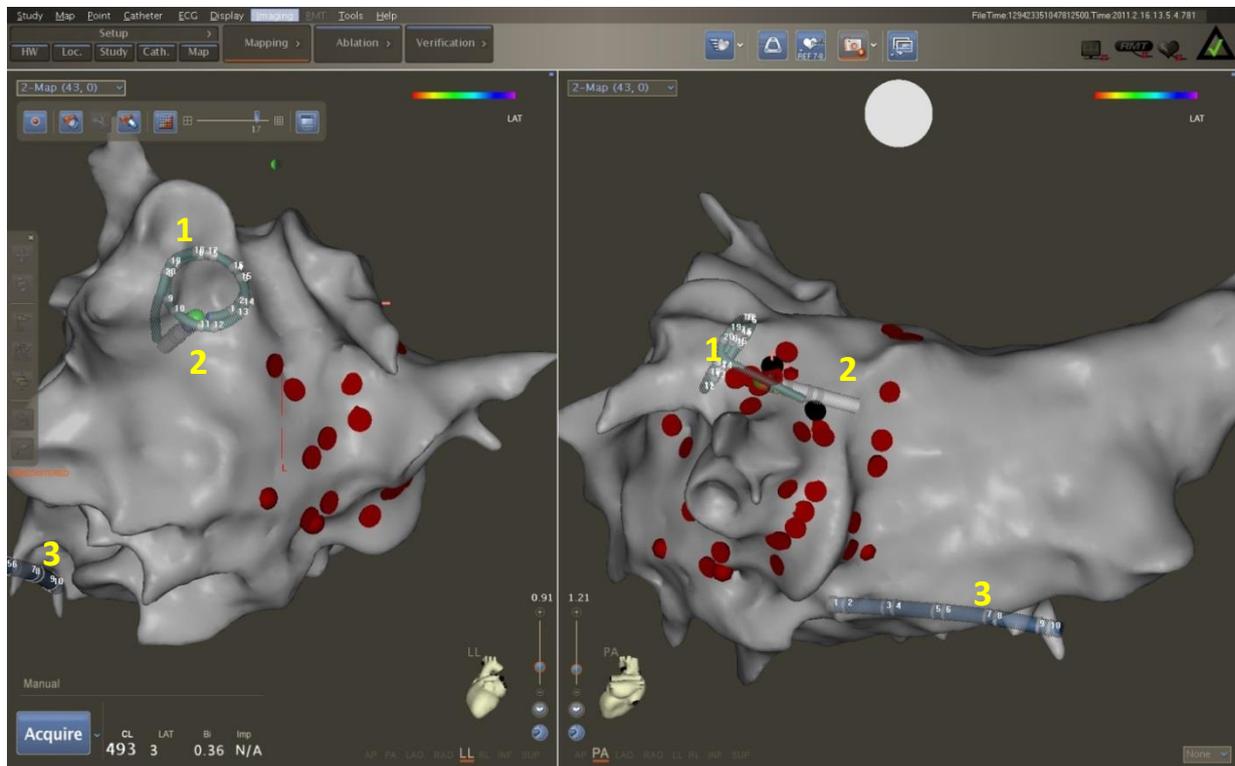


Figure 1 : Représentation CARTO[®]3 lors de l'isolation de la veine pulmonaire supérieure gauche (1) Lasso dans la veine pulmonaire supérieure gauche (2) Cathéter d'ablation dans la veine pulmonaire supérieure gauche (3) Cathéter dans le sinus coronaire. Image de gauche : vue latérale gauche de l'OG. Image de droite : vue postérieure de l'OG.

Une fois l'OG reconstruite, le cathéter Lasso a été placé séquentiellement en différents points de l'OG, de manière stable et en contact de l'endocarde, pour une durée minimum de 20 secondes. Treize sites de l'OG ont été enregistrés comprenant : sommet, milieu et bas du septum interatrial et de la paroi postérieure de l'OG, les quatre veines pulmonaires, l'isthme mitral, la partie antérieure du toit de l'OG et l'appendice auriculaire gauche (AAG), comme l'illustre la Figure 2. Pour chaque site d'enregistrement, les fréquences dominantes (DF, cf. section *Signal processing*) ont été moyennées à partir des 10 dipôles en contact de l'endocarde.

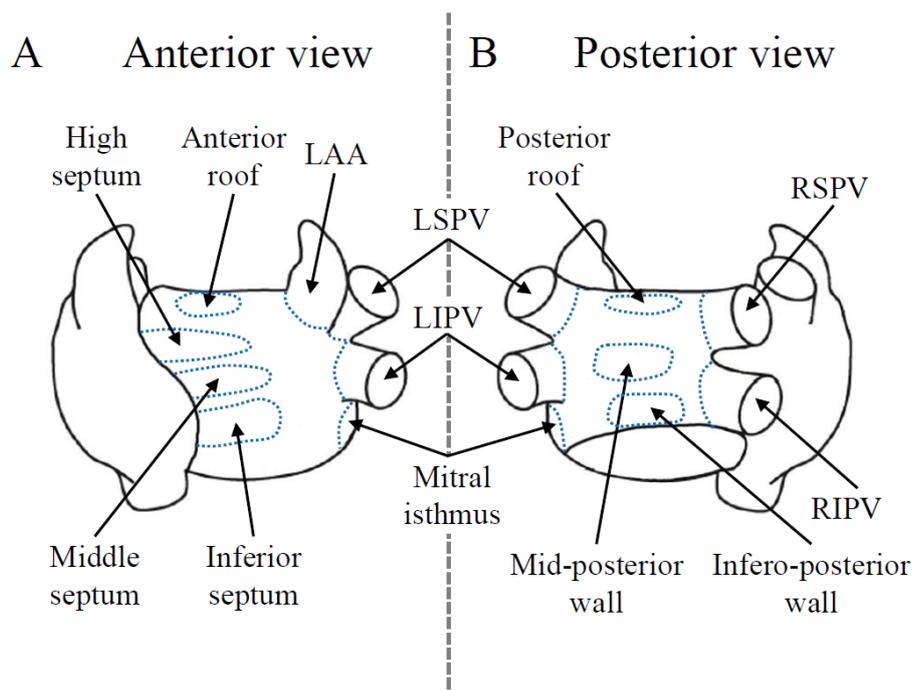


Figure 2 : Site d'EGM de l'OG. Le cathéter Lasso a été placé séquentiellement en différents points de l'OG pour une durée minimale de 20 sec au contact de l'endocarde. L'image A montre une vue antérieure de l'OG et l'image B une vue postérieure. Courtesy : A.Buttu

Un électrogramme intracardiaque de l'appendice auriculaire droite (AAD) a été enregistré de manière synchrone à chaque site de l'OG enregistré avec le cathéter Lasso.

3.2.2 Signal processing

Les caractéristiques électrophysiologiques des patients souffrant de FA persistantes restent encore mal comprises. La FA a longtemps été considérée comme un processus chaotique et aléatoire mais l'hypothèse d'un certain degré d'organisation au sein de la FA émerge depuis quelques décennies. Les électrogrammes de surface et endocavitaires (EGM) de FA sont complexes et ont longtemps constitué une barrière pour l'interprétation. De multiples approches ont été proposées, dont la représentation du signal dans le domaine fréquentiel au lieu du domaine temporel souvent utilisé pour la représentation de tracés d'ECG de surface par exemple (40,41). Dans le domaine temporel, l'axe x représente le temps et l'axe y l'amplitude (en millivolts, mV). Le domaine fréquentiel utilise un axe x représentant la fréquence (en hertz, Hz) et un axe y étant aussi l'amplitude (mV). Ce concept utilise le fait que chaque signal peut être exprimé par une amplitude (force du signal) et une fréquence. Le domaine fréquentiel présente une alternative pour conceptualiser l'électrogramme intracardiaque de FA et estimer la fréquence et la régularité de l'activation.

La transformation de Fourier (FFT) est le processus mathématique permettant la conversion d'un signal du domaine temporel en un signal dans le domaine fréquentiel. Cette transformation s'appuie sur le fait que chaque signal continu peut être décomposé en une somme de fonctions sinusoïdales. L'exemple dans la Figure 3 montre la reconstruction d'une onde carrée à l'aide d'ondes sinusoïdales. La première colonne illustre les différentes ondes sinusoïdales exprimées à l'aide de fréquences et d'amplitudes différentes. La deuxième

colonne montre la sommation des différentes sinusoïdes (de haut en bas). La troisième représente la magnitude (force) de chaque onde sinusoïdale. L'addition de chaque sinusoïde à sa fréquence définie avec la bonne amplitude permet la reconstruction du signal de base. La fréquence de l'onde sinusoïdale la plus représentée, c'est-à-dire avec la plus grande amplitude, est appelée fréquence dominante (FD). Les autres sinusoïdes requises pour la reconstruction du signal ont des fréquences multiples de la fréquence dominante (harmoniques). La FD caractérise donc l'onde sinusoïdale représentant au mieux le signal de l'EGM. A noter que plus le signal enregistré est périodique et de morphologie sinusoïdale, plus la FD est corrélée à la fréquence d'activation du front d'onde de la FA.

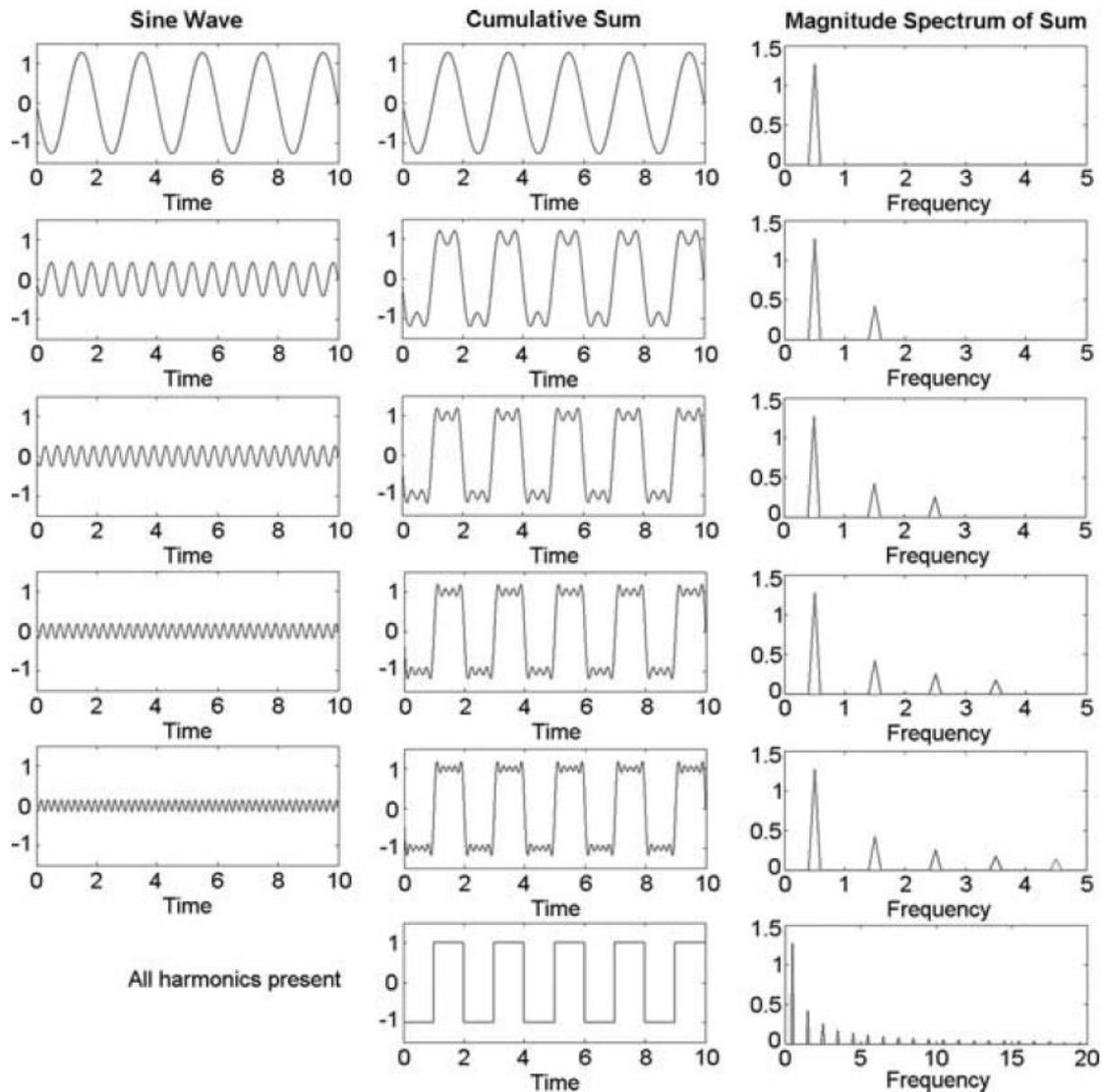


Figure 3 : Reconstruction d'une onde carrée par sommation d'ondes sinusoïdales (colonne du milieu). Le spectre d'amplitude en fonction de la fréquence d'oscillations est représenté à droite.

Source : Ng J, Goldberger JJ. Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* June 2007;18(6):680-5.

Plusieurs étapes du traitement du signal sont nécessaires pour appliquer la transformation de Fourier de manière optimale : 1) Rectification de l'EGM et 2) Filtrage de bande de 1-20 Hz. La rectification transforme le signal biphasique en un signal monophasique (les pics positifs et négatifs de l'EGM tombant dans la partie positive de la sinusoïde). Une valeur absolue du signal est donc calculée. Le filtrage 1-20Hz (filtre Butterworth) limite le spectre fréquentiel des FD dans un intervalle d'activation atriale physiologique en éliminant les fréquences en dessous de 1 Hz et en dessus de 20 Hz. Le domaine fréquentiel du signal est finalement calculé en utilisant la FFT. Dans notre étude, la FD est définie comme le pic présent dans le spectre fréquentiel compris dans un intervalle entre 3 et 15 Hz. Les FD sont calculées sur une période de 10 secondes et sont moyennées à partir des FD de chaque dipôle du cathéter Lasso.

3.2.3 Ablation

Une fois l'OG reconstruite en 3D et l'acquisition des signaux intracardiaques réalisée, l'ablation s'est déroulée selon les étapes sous-mentionnées :

1. Isolation électrique des veines pulmonaires.
2. Ablation des électrogrammes complexes fractionnés (CFAEs).
3. Ablation linéaire comprenant le toit de l'OG et l'isthme mitral.

La procédure a pris fin lorsque la FA a été convertie en rythme sinusal (RS) ou en tachycardie atriale (TA), correspondant à une tachycardie supraventriculaire régulière avec une fréquence de plus de 100/min. Une procédure réussie implique une conversion spontanée de la FA en RS ou en TA. Les cas de FA non terminée par ablation ont été cardioversés électriquement. L'ajout d'une cardioversion électrique signe un échec de l'intervention. Dans tous les cas, l'efficacité de l'isolation des veines pulmonaires et la présence d'un bloc de conduction bidirectionnel entre les lignes d'ablation linéaires ont été vérifiées par manœuvres de pacing de part et d'autre des lignes d'isolation, et ont été complétées si nécessaire.

Les patients ont ensuite été divisés en deux groupes : A) ceux dont la procédure dans l'OG a spontanément converti la FA en RS ou TA (groupe « left terminated », LT) B) ceux pour lesquels une cardioversion électrique a été nécessaire pour rétablir le RS (groupe « not left terminated », NLT). La Figure 4 résume l'ensemble de la procédure.

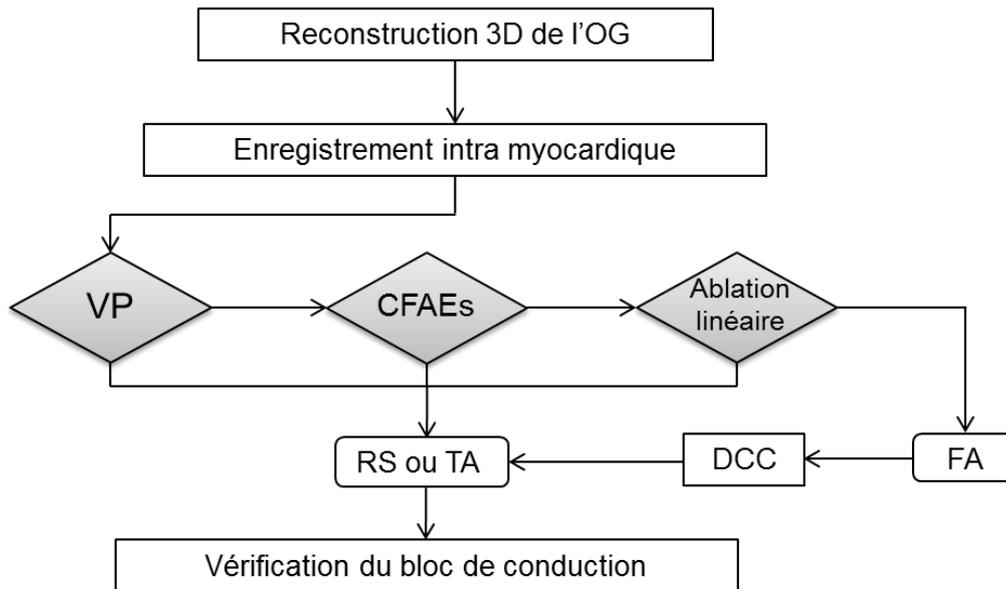


Figure 4 : Résumé de la procédure d’ablation. OG = oreillette gauche, VP = veines pulmonaires, CFAEs = électrogrammes complexes fractionnés, DCC = cardioversion électrique direct, FA = fibrillation atriale, RS = rythme sinusal, TA = tachycardie atriale.

3.3 Suivi

Un suivi clinique incluant une échographie cardiaque, un ECG 12 pistes et un Holter de 48 heures a été effectué à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis une fois par année chez tous les patients. Une récurrence est définie par une tachyrythmie auriculaire symptomatique ou asymptomatique d’une durée de plus de 30 secondes et identifiée sur un ECG 12 pistes ou un Holter.

3.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant « Statview » pour Windows version 5.0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives en nombres absolus et pourcentages. L’analyse statistique des données quantitatives a été effectuée à l’aide d’un test de Student (t-test) et celles des données qualitatives à l’aide d’un test Chi-carré. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative.

4. Résultats

4.1 Procédure d’ablation

4.1.1 Population étudiée

Dans notre collectif de 33 patients, l’ablation a converti avec succès la FA persistante en RS ou TA par thermoablation dans 67% (22/33) des cas (groupe LT), alors que 33% (11/33) des cas (groupe NLT) sont restés en FA à la fin de la procédure et ont nécessité une cardioversion électrique pour rétablir le rythme sinusal. La Figure 5 illustre la distribution des LT vs NLT dans notre population.

AF termination by catheter ablation (%)

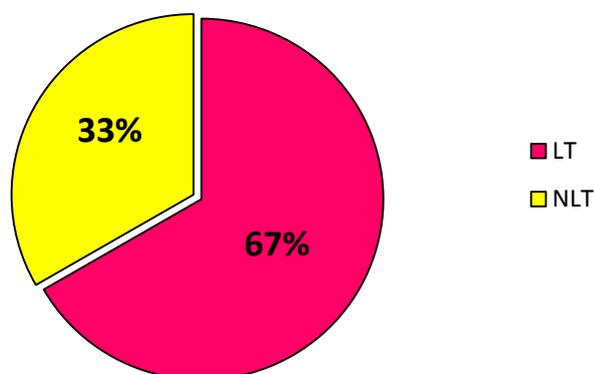


Figure 5 : Taux de conversion de la FA persistante durant la thermoablation dans l'OG (%).
LT = left terminated, NLT = not left terminated.

Le Tableau 1 montre les caractéristiques cliniques de la population étudiée. L'âge moyen de l'échantillon est de 61 ± 7 ans ; il est comparable entre les deux groupes (61 ± 8 ans dans le groupe LT et 60 ± 4 ans chez les NLT). Nous observons une nette prédominance masculine dans l'échantillon avec 2 femmes pour 31 hommes (94% d'hommes). Il n'y a pas de différence significative concernant la durée depuis le 1^{er} épisode de FA qui est de 4 ± 2 ans chez les NLT et 7 ± 5 ans chez les LT). La durée en FA persistante est significativement plus longue ($p < 0.05$) dans le groupe NLT (25 ± 14 mois) comparé au LT (16 ± 8 mois). La population échantillonnée présente un BMI moyen de 30 ± 6 kg/m², la plaçant au dessus du seuil d'obésité. Il n'y a pas de différence significative entre le BMI des 2 groupes (30 ± 6 kg/m² groupe LT vs 29 ± 7 kg/m² groupe NLT). La majorité des patients présentent un SAOS (19/33, 58%). Ce constat est retrouvé au sein des deux sous groupes à des taux comparables (59% des LT, 55% des NLT).

L'hypertension est la comorbidité la plus représentée au sein de l'échantillon avec 24/33 cas (73%). La proportion de patients hypertendus est comparable entre les LT (16/22 (73%)) et les NLT (8/11 (73%)). Une minorité de patients souffrent de diabète avec 6/33 cas (18%). Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les patients des deux groupes LT et NLT (4/22 (18%) et 2/11 (18%) respectivement). Le constat est similaire concernant le tabagisme avec 5/33 cas dans l'échantillon, sans différence entre les deux groupes LT (3/22 (14%)) et NLT (2/11 (18%)). Le reste des variables cliniques est comparable entre les 2 groupes.

En ce qui concerne les variables paracliniques, la fraction d'éjection du ventricule gauche est subnormale avec une valeur à $49 \pm 11\%$ pour l'ensemble des patients, sans différence significative entre les sujets LT et NLT ($47 \pm 11\%$ et $53 \pm 10\%$ respectivement). Le volume de l'OG est fortement augmenté avec une valeur estimée à 174 ± 11 ml, mais elle reste comparable entre les 2 groupes (173 ± 44 ml et 175 ± 47 ml, LT vs NLT). La durée de la thermoablation est significativement plus longue chez les NLT (77 ± 16 min) que chez les LT (61 ± 12 min) en raison de l'absence de terminaison de la FA en RS ou TA durant la procédure. Les cas bénéficiant d'un traitement par antiarythmiques sont comparables entre les deux groupes. La Figure 6 représente la proportion des comorbidités des groupes LT et NLT. La proportion de patients traités par médicaments est illustrée dans la Figure 7.

Clinical Characteristics	All (N = 33)	LT (N = 22, 67%)	NLT (N = 11, 33%)
Age (yrs)	61 ± 7	61 ± 8	60 ± 4
Sex (male/female)	31/2	20/2	11/0
AF duration (yrs)	6 ± 4	7 ± 5	4 ± 2
Duration of sustained AF (mo)	19 ± 11	16 ± 8	25 ± 14*
BMI (kg/m ²)	30 ± 6	30 ± 6	29 ± 7
High Blood Pressure	24 (73)	16 (73)	8 (73)
Valvular disease	5 (15)	4 (18)	1 (9)
Diabetes	6 (18)	4 (18)	2 (18)
Tobacco	5 (15)	3 (14)	2 (18)
Hypercholesterolemia	15 (45)	11 (50)	4 (36)
Coronary artery disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sleep apnea syndrome	19 (58)	13 (59)	6 (55)
Chronic kidney disease	1 (3)	1 (5)	0 (0)
CHA ₂ DS ₂ -VASC score	1.48 ± 1.06	1.68 ± 1.08	1.09 ± 0.94
Dilated cardiomyopathy	12 (36)	9 (41)	3 (27)
Hypertrophic cardiomyopathy	2 (6)	2 (9)	0 (0)
Left ventricular ejection fraction (%)	48.9 ± 10.9	47.0 ± 11.2	52.7 ± 9.6
Left atrial volume (ml)	174 ± 44	173 ± 44	175 ± 45
Cumulative ablation time (min)	66 ± 15	61 ± 12	77 ± 16*
Beta-blockers	25 (76)	18 (82)	7 (64)
Calcium channel blockers	6 (18)	5 (23)	1 (9)
Amiodarone	7 (21)	6 (27)	1 (9)
Other antiarrhythmics	5 (15)	2 (9)	3 (27)
Enzyme conversion inhibitor	8 (24)	5 (23)	3 (27)
ARB	5 (15)	4 (18)	1 (9)
Statins	5 (15)	2 (9)	3 (27)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients des groupes LT et NLT. LT = left terminated, NLT = not left terminated, BMI = Body Mass Index, ARB = Angiotensin receptor blocker.

* LT vs NLT avec p<0.05

Comorbidity and clinical characteristics in LT and NLT groups (%)

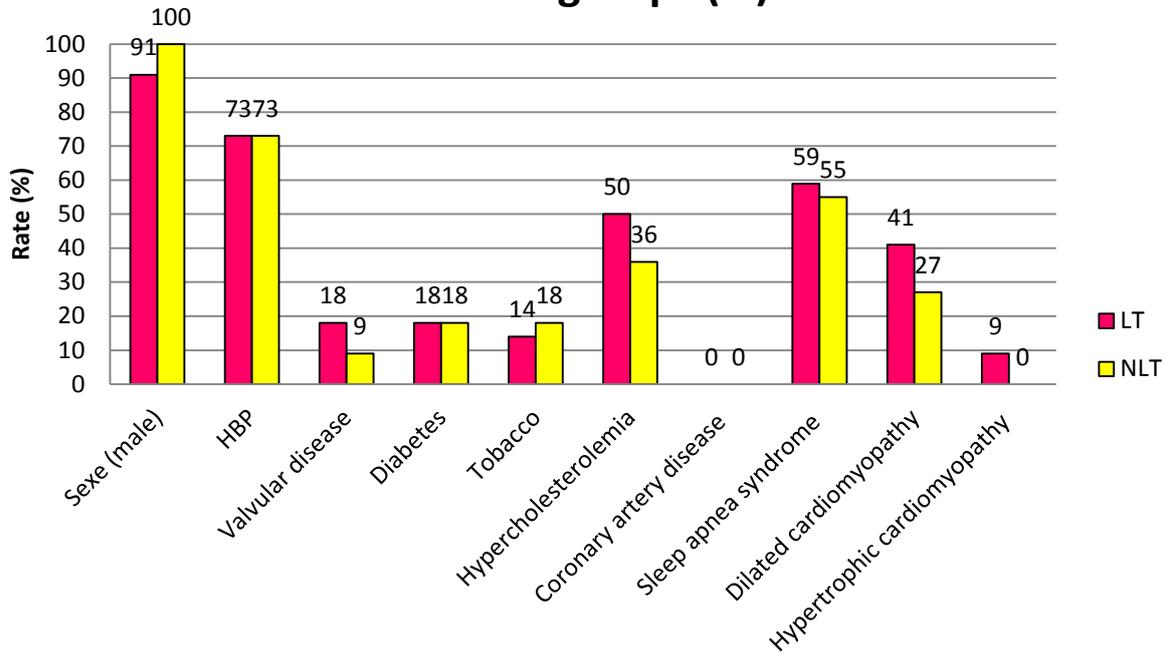


Figure 6 : Caractéristiques cliniques et comorbidités des groupes LT et NLT (%). LT = left terminated, NLT = not left terminated, HBP = High Blood Pressure.

Drugs - LT and NLT groups (%)

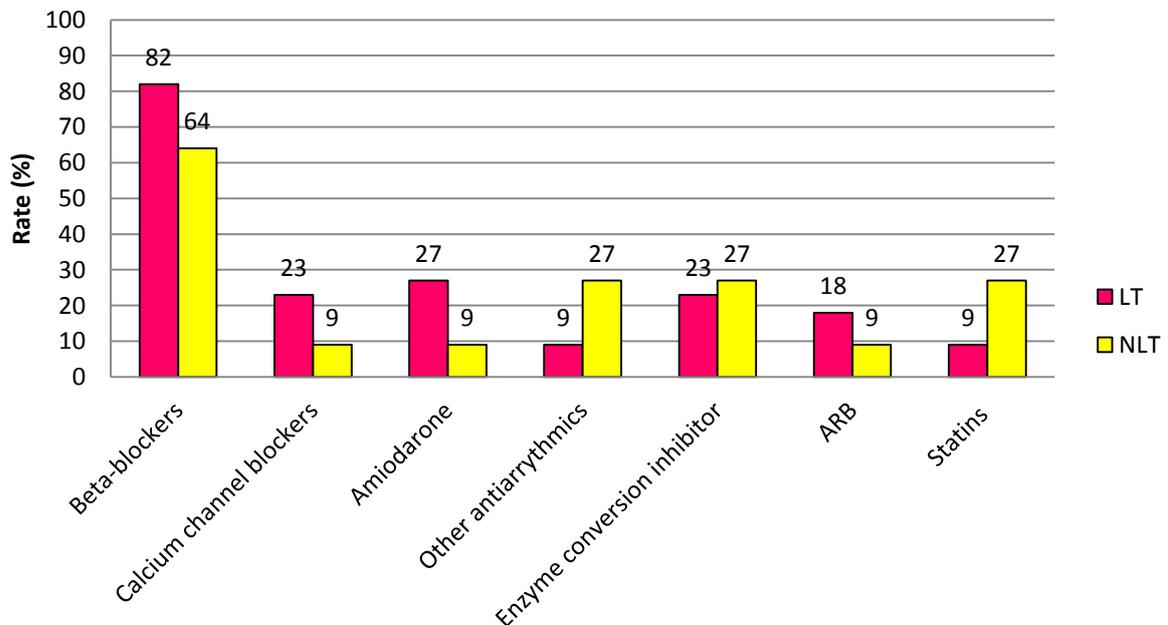


Figure 7 : Traitements médicamenteux des LT et NLT (%). LT = left terminated, NLT = not left terminated, ARB = Angiotensin receptor blocker.

Analyse des fréquences dominantes

La Figure 8 illustre un exemple d'un EGM de 10 sec (à gauche) de l'AAG enregistré à l'aide du cathéter Lasso chez un patient NLT (en haut), LT avec récurrence (au milieu) et LT sans récurrence (en bas). A droite, le spectre fréquentiel correspondant après FFT permettant de calculer la FD.

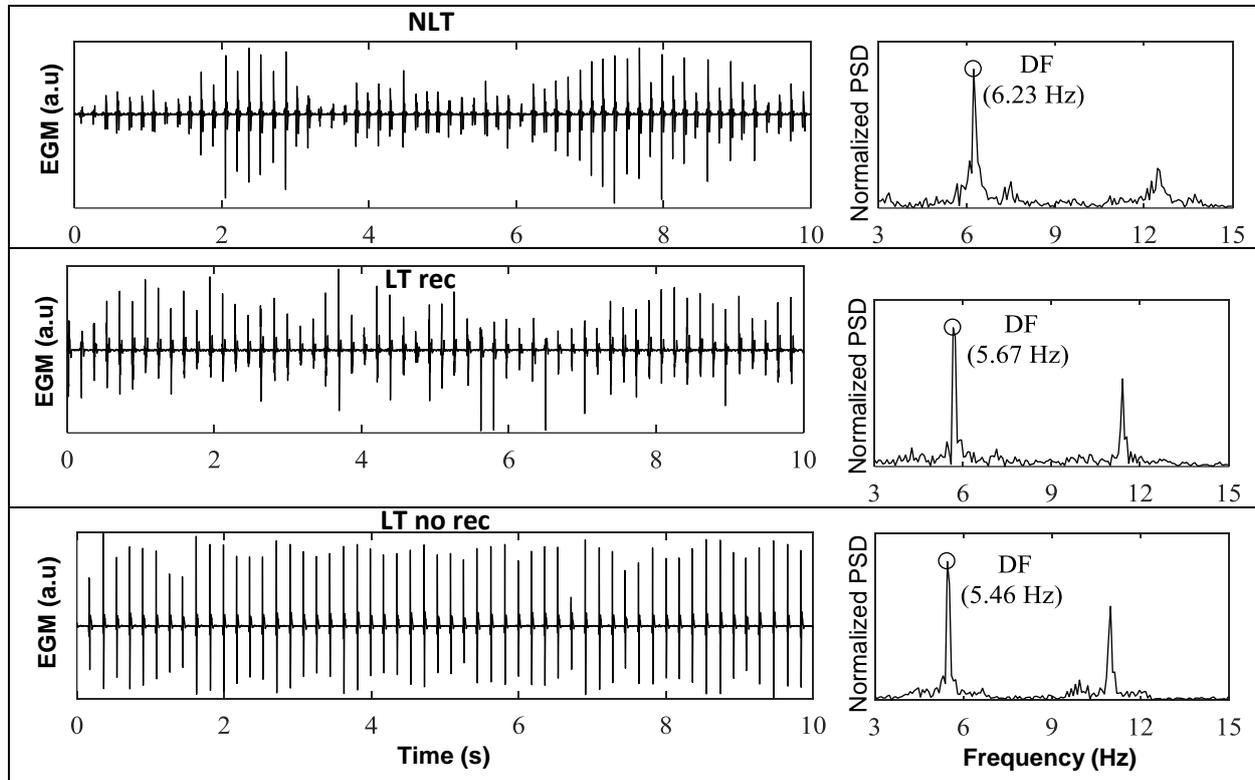


Figure 8 : Exemple illustratif de la fréquence dominante (FD) calculée à partir d'un enregistrement de 10 sec chez un patient NLT (en haut), un patient LT avec récurrence durant le suivi (au milieu, LT rec) et un patient LT sans récurrence durant le suivi (en bas, LT no rec). Les signaux d'EGM au sein de l'OG, enregistrés à partir du cathéter Lasso, sont illustrés sur la gauche. Le spectre fréquentiel correspondant et la FD sont illustrés à droite.

Le Tableau 2 rapporte les DF mesurées dans les 13 sites d'enregistrement de l'OG ainsi que de l'OD chez les patients NLT et LT, avec les DF de 2 sous-groupes LT, à savoir a) LT sans récurrence lors du suivi clinique (LT no rec) b) LT avec récurrence lors suivi clinique (LT rec).

	DF (Hz)			
	NLT	LT	LT rec	LT no rec
LAA	6.49 ± 0.68	5.78 ± 0.66**	5.82 ± 0.75*	5.70 ± 0.52*
LSPV	6.46 ± 0.40	5.72 ± 0.62 [†]	5.78 ± 0.71*	5.60 ± 0.44 [†]
LIPV	6.74 ± 0.35	5.76 ± 0.82**	5.79 ± 0.86*	5.73 ± 0.83*
RSPV	6.42 ± 0.44	5.51 ± 0.74 [†]	5.55 ± 0.74**	5.45 ± 0.80**
RIPV	6.18 ± 0.48	5.48 ± 0.74*	5.51 ± 0.80*	5.43 ± 0.69*
Toit antérieur	6.41 ± 0.56	5.61 ± 0.61 [†]	5.64 ± 0.71*	5.56 ± 0.44 [†]
Toit postérieur	6.38 ± 0.44	5.66 ± 0.65**	5.61 ± 0.73**	5.75 ± 0.52*
Mid postérieur	6.33 ± 0.47	5.62 ± 0.63 [†]	5.71 ± 0.68*	5.42 ± 0.52 [†]
Inf postérieur	6.23 ± 0.53	5.53 ± 0.50 [†]	5.70 ± 0.49* [□]	5.24 ± 0.36 ^{††/□}
Isthme mitral	6.34 ± 0.46	5.57 ± 0.67 [†]	5.58 ± 0.75*	5.55 ± 0.55**
Mid septum	6.05 ± 0.65	5.44 ± 0.64*	5.44 ± 0.68*	5.43 ± 0.61*
Septum sup	6.20 ± 0.55	5.58 ± 0.55**	5.62 ± 0.62*	5.50 ± 0.46*
Septum inf	5.79 ± 0.74	5.39 ± 0.56	5.48 ± 0.56	5.23 ± 0.57
LA	6.26 ± 0.45	5.58 ± 0.58 [†]	5.64 ± 0.64*	5.49 ± 0.47 [†]
RAA	6.58 ± 0.54	5.63 ± 0.69 ^{††}	5.69 ± 0.79 [†]	5.52 ± 0.49 [†]
LAA - RAA	-0.20 ± 0.60	0.28 ± 0.50*	0.34 ± 0.46*	0.19 ± 0.58*

Tableau 2 : Fréquence dominante (en hertz) des 13 sites d'enregistrement de l'OG (LA) (oreillette gauche) chez les patients NLT (not left terminated) et LT (left terminated). LAA = left atrium appendage, LSPV = left superior pulmonary vein, LIPV = left inferior pulmonary vein, RSPV = right superior pulmonary vein, RIPV = right inferior pulmonary vein.

vs NLT : * p < 0.05 ** p < 0.01 † p < 0.005 †† p < 0.001

Dans tous les sites d'enregistrement, à l'exception du septum inférieur, nous observons que des FD plus basses sont associées à une conversion de la FA persistante en RS ou TA durant l'ablation. A l'inverse, les patients chez qui l'ablation n'est pas parvenue à terminer la FA persistante ont tendance à présenter des FD significativement plus élevées. Ainsi, en moyennant l'ensemble des FD des 13 sites enregistrés de l'OG (6.26±0.45 Hz, Figure 9), nous observons que la FD des sujets NLT est significativement plus élevée (p<0.05) que celle des patients LT (5.58±0.58 Hz).

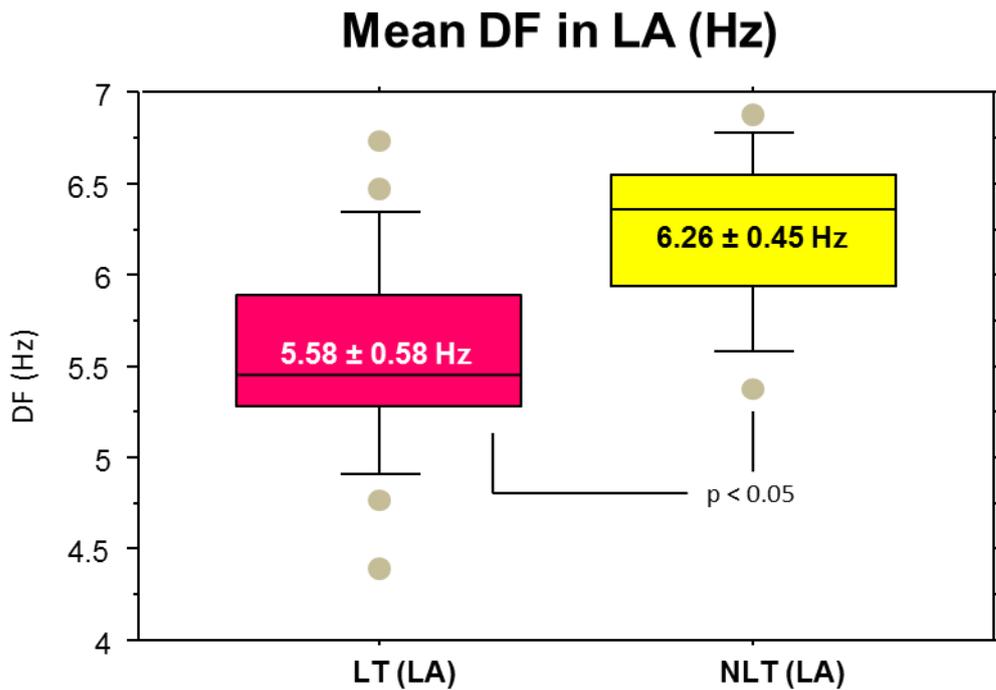


Figure 9 : FD moyenne de l'OG (LA) des patients LT (à gauche en rouge) et NLT (à droite en jaune). LT = left terminated, NLT = not left terminated, DF = dominant frequency, LA = left atrium, Hz = hertz.

De plus, la moyenne des FD de l'AAD des patients NLT (6.69 ± 0.59 Hz) est significativement plus élevée que celle des patients LT (5.55 ± 0.65 Hz), chez qui l'ablation a pu terminer la FA persistante (Figure 10).

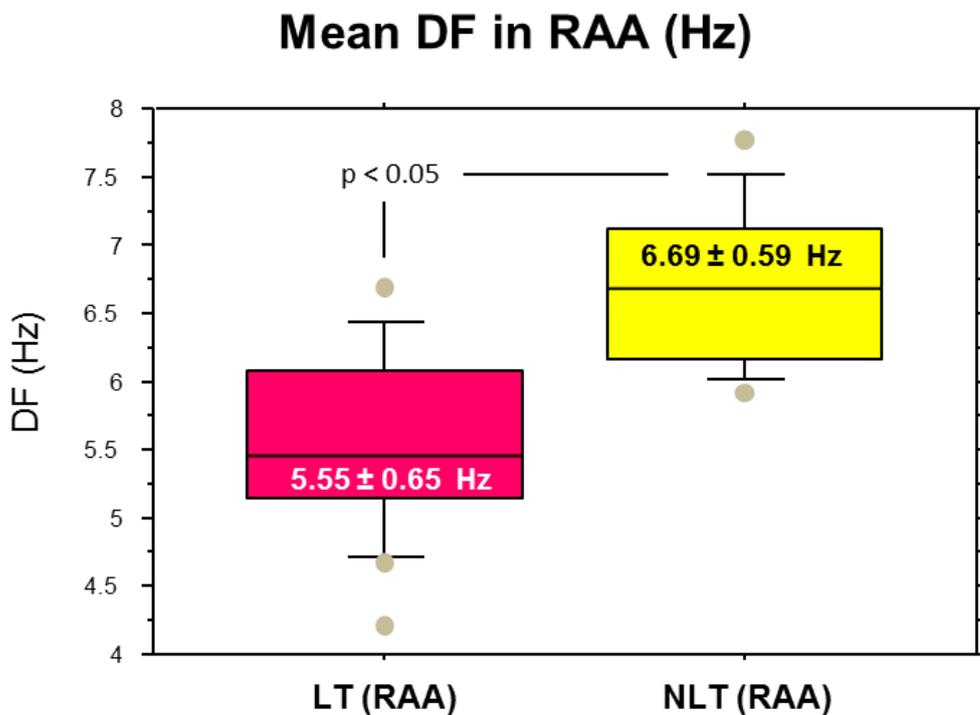


Figure 10 : FD moyenne de l'AAD (RAA) mesurée dans l'OD chez les patients LT (à gauche en rouge) et NLT (à droite en jaune). LT = left terminated, NLT = not left terminated, DF = dominant frequency, RAA =right atrium appendage, Hz = hertz.

Un gradient moyen entre l'OG et l'OD a également été calculé, défini comme la différence entre la moyenne des FD de l'AAG et de l'AAD. Notons que le gradient moyen AAG-AAD des patients NLT est légèrement négatif (-0.2 ± 0.6 Hz) et significativement plus petit ($p < 0.05$) que celui des patients LT dont le gradient est positif ($+0.28 \pm 0.5$ Hz), comme le montre la Figure 11.

DF gradient between LA and RA (Hz)

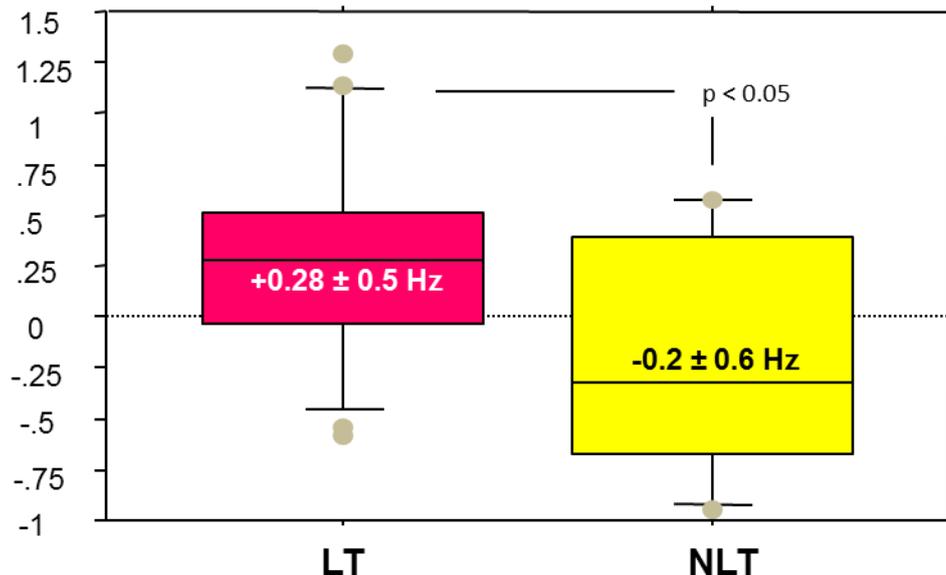


Figure 11 : Gradient de FD calculé comme la différence entre la FD de l'AAG–AAD chez les patients LT (à gauche en rouge) et les patients NLT (à droite en jaune). LT = left terminated, NLT = not left terminated, DF = dominant frequency, LA = left atrium RA =right atrium, Hz = hertz.

4.2 Suivi clinique

Le suivi clinique moyen a duré 34 ± 15 mois avec un suivi minimal de 8 mois. Dans l'échantillon étudié, après une séance de thermoablation, 9/33 cas (27%) n'ont pas récidivé et sont restés en RS alors que 24/33 cas (73%) ont récidivé par une arythmie atriale de plus de 30 sec.

4.2.1 Maintien en rythme sinusal

Nous voyons que 14/22 patients (64%) du groupe LT ont développé une récurrence (groupe LT rec) alors que 8/22 patients (36%) ont maintenu un RS (LT no rec). Dans 11/14 (79%) cas, les récurrences sont des tachycardies auriculaires (TA) ou flutter auriculaire alors que 3/14 cas (21%) ont récidivé sous forme de FA (Figure 12).

Dans le groupe NLT, 10/11 (91%) patients ont récidivé (groupe NLT rec) alors que 1/11 patient (9%) est resté en RS durant le suivi clinique (groupe NLT no rec). Dans le groupe NLT, les récurrences sont une FA dans 2/10 cas (20%) alors que 8/10 cas (80%) ont récidivé sous forme d'une TA (Figure 13).

Il n'y a pas de différence significative entre les types d'arythmies lors de la récurrence entre les groupes LT et NLT.

LT group - recurrence rate (%)

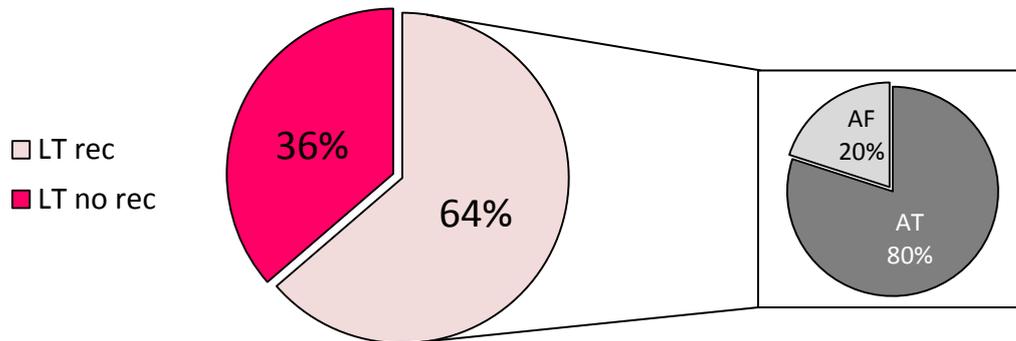


Figure 12 : Proportion des récurrences dans le groupe LT durant le suivi clinique. LT rec = left terminated recurrence, LT no rec = left terminated no recurrence, AF = atrial fibrillation, AT = atrial tachyarrhythmia.

NLT group - recurrence rate (%)

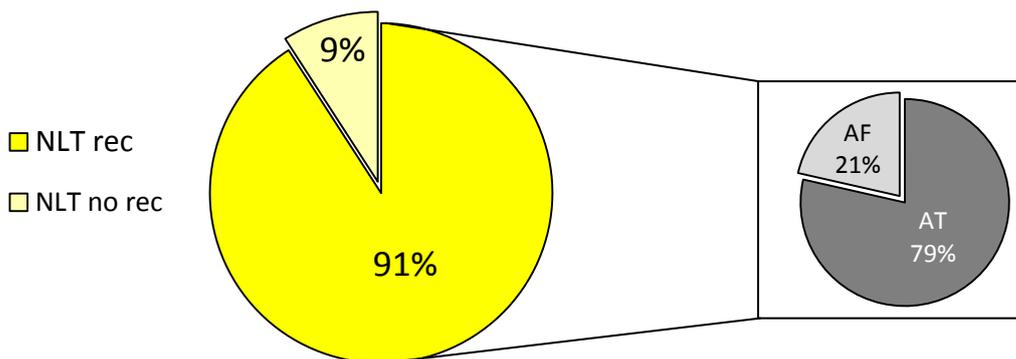


Figure 13 : Proportion des récurrences dans le groupe NLT durant le suivi clinique. NLT rec = not left terminated recurrence, NLT no rec = not left terminated no recurrence, AF = atrial fibrillation, AT = atrial tachyarrhythmia.

Les caractéristiques cliniques des patients LT no rec, LT rec et NLT sont résumées dans le Tableau 3. Il n'y a aucune différence statistiquement significative concernant les caractéristiques clinico-biologiques des deux sous-groupes LT rec et LT no rec, tant au niveau des co-morbidités, que du temps passé en FA et FA soutenue, que de la FEVG ou du volume de l'OG. Ce constat s'applique également aux traitements médicamenteux.

En revanche, lorsque l'on compare les patients LT rec et LT no rec aux NLT, nous observons une différence significative ($p < 0.05$) concernant le temps écoulé depuis le 1^{er} épisode de FA entre le groupe LT no rec et le groupe NLT et une différence significative concernant la durée en FA soutenue entre les groupes LT rec et NLT. La durée de thermoablation est significativement plus longue concernant le groupe NLT comparé aux groupes LT rec et LT no rec, avec la présence d'un gradient de la durée d'ablation moyenne comprenant un temps d'ablation le plus court chez les LT no rec (55 ± 12 min), de durée intermédiaire chez les LT rec (65 ± 11 min) et les temps les plus longs chez les NLT (77 ± 16 min).

Clinical Characteristics	All (N = 33)	LT no rec (N= 8, 24%)	LT rec (N= 14, 43%)	NLT (N = 11, 33%)
Age (yrs)	61 ± 7	60 ± 5	62 ± 9	60 ± 4
Sex (male/female)	31/2	8/0	12/2	11/0
AF duration (yrs)	6 ± 4	8 ± 3*	6 ± 5	4 ± 2*
Duration of sustained AF (mo)	19 ± 11	17 ± 8	15 ± 7**	25 ± 14**
BMI (kg/m2)	30 ± 6	28 ± 3	31 ± 7	29 ± 7
High Blood Pressure	24 (73)	6 (75)	10 (71)	8 (73)
Valvular disease	5 (15)	2 (25)	2 (14)	1 (9)
Diabetes	6 (18)	1 (12)	3 (21)	2 (18)
Tobacco	5 (15)	2 (25)	1 (7)	2 (18)
Hypercholesterolemia	15 (45)	3 (37)	8 (57)	4 (36)
Coronary artery disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sleep apnea syndrome	19 (58)	4 (50)	9 (64)	6 (55)
Chronic kidney disease	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
CHA ₂ DS ₂ -VASC score	1.48 ± 1.06	1.25 ± 0.71	1.93 ± 1.21	1.09 ± 0.94
Dilated cardiomyopathy	12 (36)	2 (25)	7 (50)	3 (27)
Hypertrophic cardiomyopathy	2 (6)	1 (12)	1 (7)	0 (0)
Left ventricular ejection fraction (%)	48.9 ± 10.9	51 ± 8	45 ± 13	52.7 ± 9.6
Left atrial volume (ml)	174 ± 44	171 ± 47	174 ± 45	175 ± 45
Cumulative ablation time (min)	66 ± 15	55 ± 12*	65 ± 11**	77 ± 16*/**
Beta-blockers	25 (76)	6 (75)	12 (86)	7 (64)
Calcium channel blockers	6 (18)	2 (25)	3 (21)	1 (9)
Amiodarone	7 (21)	2 (25)	4 (29)	1 (9)
Other antiarrhythmics	5 (15)	0 (0)	2 (14)	3 (27)
Enzyme conversion inhibitor	8 (24)	2 (25)	3 (21)	3 (27)
ARB	5 (15)	0 (0)	4 (29)	1 (9)
Statins	5 (15)	0 (0)	2 (14)	3 (27)

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des groupes LT no rec, LT rec et NLT. LT = left terminated no recurrence, LT rec = left terminated recurrence, NLT = not left terminated, BMI = Body Mass Index, ARB = Angiotensin receptor blockers.

LT no rec vs NLT: * p<0.05

LT rec vs NLT: ** p<0.05

4.2.2 Analyse des fréquences dominantes selon récidives

Concernant l'analyse des FD, nous observons un gradient de FD dans l'OG et l'AAD avec les valeurs les plus élevées chez les patients NLT, des valeurs intermédiaires chez les patients LT rec et les valeurs les plus basses dans le groupes LT no rec (Tableau 2 et Figures 14 et 15).

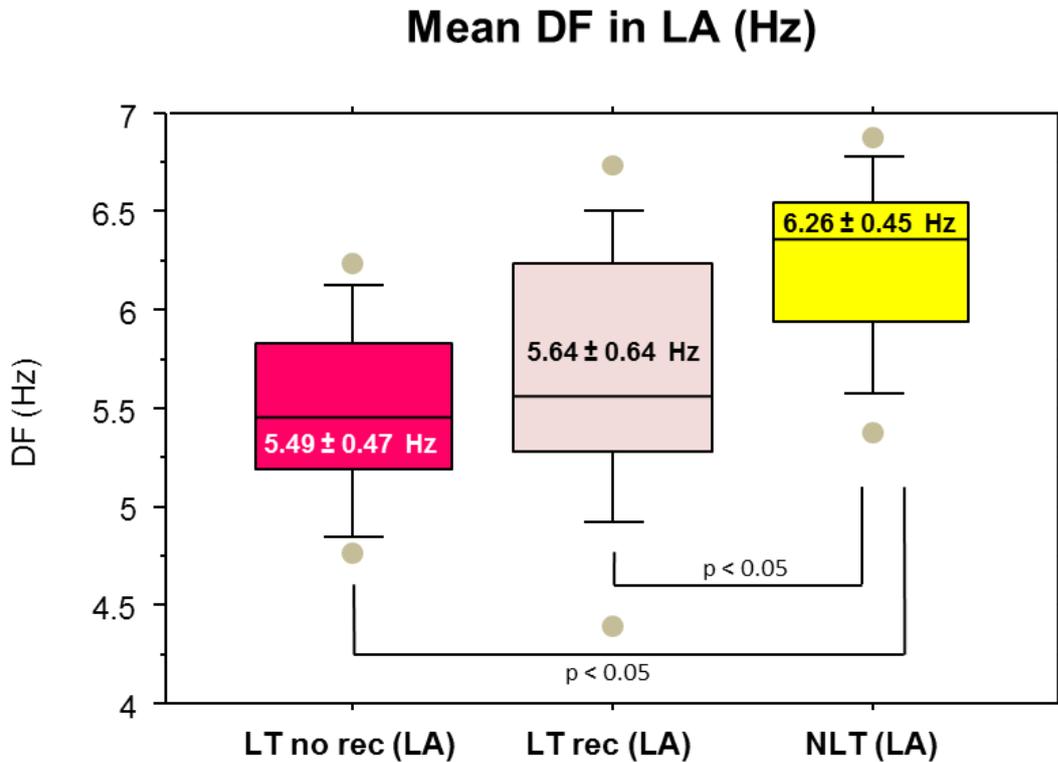


Figure 14 : FD moyenne de l'OG chez les patients LT no rec (à gauche en rouge), LT rec (au milieu en rose) et NLT (à droite en jaune). LT no rec = left terminated no recurrence, LT rec = left terminated recurrence, NLT = not left terminated, DF = dominant frequency, LA = left atrium, Hz = hertz.

vs NLT : * $p < 0.05$

Mean DF in RAA (Hz)

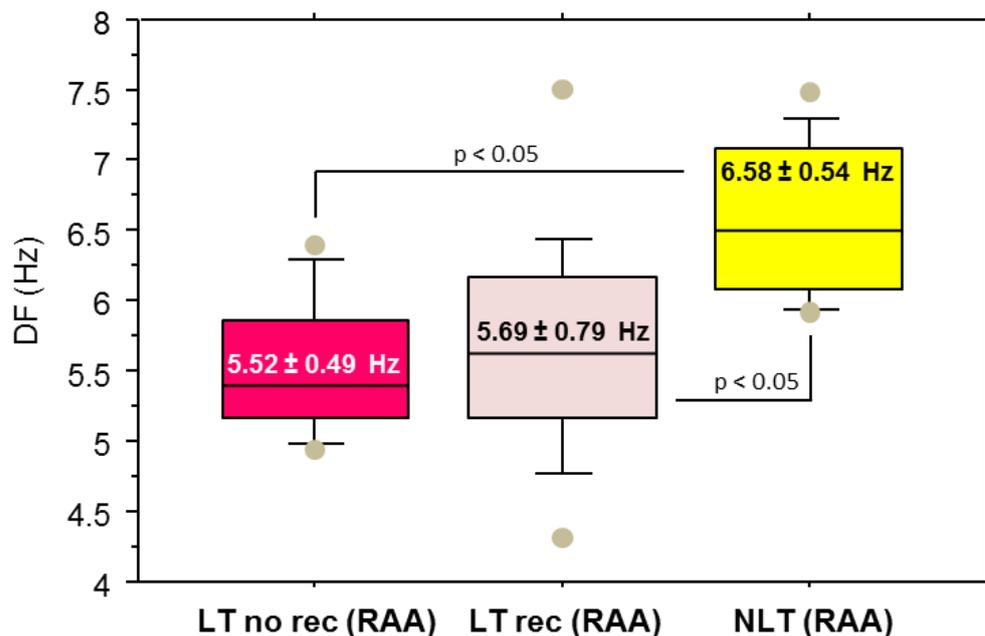


Figure 15 : FD de l'AAD de l'OD chez les patients LT no rec (à gauche en rouge), LT rec (au milieu en rose) et NLT (à droite en jaune). LT no rec = left terminated no recurrence, LT rec = left terminated recurrence, NLT = not left terminated, DF = dominant frequency, RAA = right atrium appendage, Hz = hertz.

* $p < 0.05$ vs NLT

5. Discussion

5.1 Restauration et maintien du rythme sinusal

Notre travail montre que la restauration d'un rythme sinusal après une première tentative de thermoablation chez les patients souffrant d'une FA persistante donne de bons résultats, avec un taux de réussite d'environ 2/3 à la fin de la procédure. En revanche, nous voyons lors du suivi clinique que la quasi-totalité (91%) des patients chez qui une cardioversion électrique a été nécessaire pour restaurer un rythme sinusal en fin de la procédure récidive. A l'opposé, lorsque la thermoablation restaure le rythme sinusal, environ 1/3 des patients ne présentent pas de récurrence durant le suivi, et 2/3 récidivent sous forme d'arythmie atriale. L'incapacité de terminer la FA lors de la fin de procédure est donc un fort prédicteur d'une récurrence de FA, puisqu'il identifie un sous-groupe de patients dont le risque de récurrence est de quasi 100%. Cette hypothèse est retrouvée dans diverses études comprenant un suivi clinique après ablation par cathétérisme de patients souffrant de FA persistante (42–44). Les taux de restauration et maintien du RS au long court dans notre étude sont relativement comparables à ceux présentés par l'équipe du CHU de Bordeaux D. Scherr et al. (42).

5.2 Types de récurrences

Dans la majorité des cas, la récurrence se fait sur forme d'une tachyarythmie auriculaire (de type flutter auriculaire ou tachyarythmie atriale) et non sous forme d'une FA. La réussite de la thermoablation ne semble pas influencer le type d'arythmie lors de récurrence.

5.3 Caractéristiques clinico-biologiques et résultats après procédure

Nous voyons aussi que les caractéristiques cliniques les plus retrouvées au sein de notre échantillon de patients sont par ordre de fréquence : le sexe masculin, l'HTA et le SAOS. Ces facteurs apparaissent comme étant les plus prédictifs pour le développement ou le maintien d'une FA dans sa forme persistante. La durée en FA soutenue représente le facteur le plus prédictif du succès de la restauration du RS au terme de la procédure par ablation.

5.4 Caractéristiques clinico-biologiques et maintien du rythme sinusal

La majorité des caractéristiques cliniques ne semble pas être un élément permettant de prédire le risque de récurrence au long cours. En effet, les différentes comorbidités (comme le tabagisme, le diabète, l'HTA, l'hypercholestérolémie, BMI élevés, les valvulopathies, les coronaropathies, les cardiopathies hypertrophiques ou dilatées, SAOS, l'insuffisance rénale chronique) ne semblent ni influencer le succès immédiat de la procédure, ni le maintien d'un rythme sinusal au long terme. Ce constat concerne également d'autres paramètres biologiques, comme le volume de l'OG, la FEVG ou encore les traitements médicamenteux. Seule la durée en FA persistante constituerait le facteur le plus prédictif tant au niveau de la restauration du RS immédiatement après l'intervention que du maintien du RS au long terme, malgré une différence non significative statistiquement. Dans une étude portant sur un collectif de 150 patients en FA persistante, D. Scherr et al. sont parvenus à la même conclusion et ont mis en évidence que le diamètre de l'OG et la présence d'une cardiopathie structurelle sous-jacente sont également prédictifs de récurrences sur le long terme (42). Schreiber et al. ont observé que le genre féminin est corrélé avec un meilleur maintien du RS au long court (44).

Nous notons aussi la présence d'un gradient de la durée d'ablation entre les 3 groupes. Ainsi, une durée d'ablation relativement courte est corrélée à un taux plus élevé de succès immédiat de la procédure et avec un meilleur maintien du RS au long court, une durée intermédiaire à un plus haut taux d'échec du maintien du RS au long court et une durée élevée à un échec de la conversion de la FA en RS déjà au terme de la procédure d'ablation. Cette hypothèse a déjà été mentionnée dans une étude portant sur un collectif de 575 patients en FA paroxystique et persistante (45).

5.5 Fréquences dominantes

Notre étude montre que les FD sont significativement plus élevées dans les deux oreillettes chez les patients dont l'ablation n'a pas terminé la FA persistante. Cela suggère d'une part que le degré de remodelage électro-anatomique est plus avancé dans cette catégorie de patient, et d'autre part que la fréquence d'activation atriale dans la FA persistante est prédictive du résultat de l'ablation par cathéter. De façon intéressante, les récurrences observées durant le suivi clinique arrivent plus fréquemment chez les patients présentant les FD les plus élevées avant thermoablation. Plusieurs auteurs, dont S. Lazar (modèle humains) (46) et R.P. Martins (modèle ovins) (47), ont démontré la présence d'un gradient significatif allant de l'OG à l'OD dans les formes de FA paroxystiques, qui s'atténue lors de

l'installation d'une forme persistante de FA. Dans notre étude comprenant uniquement des patients en FA persistante, nous mettons également en évidence une différence de gradient moyen OG – OD entre les patients NLT et LT. En effet, le gradient OG - OD apparaît significativement atténué, voire négatif, chez les patients NLT. Cette altération du gradient OG-OD semble prédictif d'un échec de la procédure de thermoablation, observation corroborée par S.Lazar et al. en 2006 (48). Toutefois, le gradient OG – OD n'a pas de valeur prédictive de récurrence durant le suivi dans notre étude. D'un point de vue mécanistique, la perte de gradient OG – OD suggère que la FA persistante devient moins dépendante de l'OG avec le temps et que le remodelage électro-anatomique s'est étendu à d'autres structures, notamment l'OD. Ce phénomène pourrait expliquer les moins bons résultats de la thermoablation lors de FA persistante de très longue durée.

6. Conclusion

Pour conclure, l'utilisation des mesures de la FD peut représenter un élément prédictif pour le résultat immédiat et à plus long terme du rétablissement du rythme sinusal par l'ablation. En pratique, l'acquisition des FD avant ablation semble capable de séparer les patients dont l'ablation est un succès ou un échec. La limitation de cette technique réside dans son caractère invasif, limitant ainsi son utilisation comme outil de screening à plus large échelle.

Des études ultérieures comprenant un échantillon de patients plus important sont nécessaires afin de mieux souligner la différence de FD entre les patients chez qui l'ablation termine la FA et ceux dont ce n'est pas le cas. De telles données permettraient également de mieux comprendre quels facteurs influencent le maintien du rythme sinusal au long court.

7. Limitations

La principale limitation de l'étude est le nombre restreint de l'échantillon avec 33 cas. Une taille d'échantillon plus importante augmenterait la puissance statistique, ce qui permettrait de réaliser une analyse multivariée, et permettraient ainsi de mieux distinguer les tendances mises en évidence dans ce travail.

8. Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

9. Remerciements

Merci Etienne Pruvot pour votre disponibilité sans faille et votre soutien sans lequel ce travail n'aurait pas été possible. Je suis chanceux d'avoir eu un tuteur aussi admirable et pédagogue que vous. Merci Andréa Buttu et Adrian Luca pour tout votre travail, votre aide et vos précieux conseils tout au long du travail. Mes remerciements également à mon expert Jean-Marc Vesin pour sa présence, ses commentaires et la discussion lors de ma présentation orale.

10. Bibliographie

1. 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.
2. (ehra) D with the special contribution of the EHRA, (eacts) E by the EA for C-TS, Members AF, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1 oct 2010;31(19):2369-429.
3. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*. oct 2015;58(2):105-16.
4. Etienne Delacrétaç. Fibrillation auriculaire Apport des nouvelles interventions cardiologiques. *Swiss Med Forum – Forum Méd Suisse*. 27 mai 2015;(22):509-14.
5. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2011;4(3):313-20.
6. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. oct 2006;9(5):348-56.
7. Terrier J, Carballo S. [Screening strategies for atrial fibrillation]. *Rev Médicale Suisse*. 14 oct 2015;11(490):1892, 1894-6, 1898.
8. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hetrick DA, et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. mars 2007;30(3):404-11.
9. Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, Pistelli P, Turri E, Mazza A, et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. janv 2009;32(1):91-8.
10. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. févr 2005;2(2):125-31.
11. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. oct 2012;14(10):1385-413.
12. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 25 août 2007;335(7616):383.
13. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. déc 2006;3(12):1445-52.
14. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 26 févr 2013;127(8):930-7.
15. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42 Suppl 18:5-22.
16. Mittal S, Rogers J, Sarkar S, Koehler J, Warman EN, Tomson TT, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 7 mai 2016;
17. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 27 nov 2007;50(22):2156-61.
18. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. mai 2006;119(5):448.e1-19.
19. Haissaguerre M, Shah AJ, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, et al. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiologic mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol*. févr 2016;n/a-n/a.
20. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 15 nov 2011;124(20):2264-74.
21. Berenfeld O. Ionic and substrate mechanism of atrial fibrillation: rotors and the exitación frequency approach. *Arch Cardiol México*. déc 2010;80(4):301-14.
22. Wakili R, Voigt N, Käåb S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. août 2011;121(8):2955-68.
23. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 10 janv 2002;415(6868):219-26.
24. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. avr 2008;1(1):62-73.
25. 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.

26. Romero J, Gianni C, Di Biase L, Natale A. Catheter Ablation for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* juin 2015;11(2):87-93.
27. 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.
28. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 8 juill 2014;64(1):1-12.
29. Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J.* nov 2012;33(21):2700-8.
30. Noble S, Müller H, Stampfli T, Meier B, Roffi M. [Percutaneous left atrial appendage closure: an alternative in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk?]. *Rev Médicale Suisse.* 30 mai 2012;8(343):1170, 1172-6.
31. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 7 avr 2004;43(7):1201-8.
32. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Rancho AV, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J.* juin 2005;149(6):1106-11.
33. Roy D, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra P, Macle L, et al. Atrial fibrillation and congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol.* janv 2009;24(1):29-34.
34. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbüchel H, Geller CJ, Kirchhof P, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* janv 2008;10(1):21-7.
35. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med.* 2009;7:72.
36. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 15 avr 2010;362(15):1363-73.
37. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* févr 2010;12(2):173-80.
38. 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.
39. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* juin 2010;3(3):237-42.
40. Ng J, Goldberger JJ. Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juin 2007;18(6):680-5.
41. Ng J, Kadish AH, Goldberger JJ. Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* nov 2006;3(11):1295-305.
42. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2015;8(1):18-24.
43. Chilukuri K, Dukes J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Scherr D, et al. Outcomes in patients requiring cardioversion following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* janv 2010;21(1):27-32.
44. Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* avr 2015;8(2):308-17.
45. Shim J, Joung B, Park JH, Uhm J-S, Lee M-H, Pak H-N. Long duration of radiofrequency energy delivery is an independent predictor of clinical recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation: over 500 cases experience. *Int J Cardiol.* 10 sept 2013;167(6):2667-72.
46. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 16 nov 2004;110(20):3181-6.
47. 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.
48. Lazar S, Dixit S, Callans DJ, Lin D, Marchlinski FE, Gerstenfeld EP. Effect of pulmonary vein isolation on the left-to-right atrial dominant frequency gradient in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* août 2006;3(8):889-95.