

UNIVERSITE PARIS-EST
FACULTE DE MEDECINE HENRI MONDOR

ANNEE 2011

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS-EST

Spécialité « Physiopathologie »

Présentée et soutenue publiquement

Par

M. NICOLAS LELLOUCHE

Le 2011

**FIBRILLATION ATRIALE:
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX
TRAITEMENTS ACTUELS**

Directeur de thèse : Pr Jean-Luc Dubois-Rande

Pr Alain Berdeaux
Pr Jean-Luc Dubois-Rande
Pr Didier Klug
Dr Fabrice Extramiana
Pr Thomas Lavergne
Pr Frédéric Anselme

Président
Directeur
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A ma mère, ma femme et mes enfants qui m'apportent leur soutien quotidien.

Au Professeur Dubois-Rande,

Qui m'a permis de devenir le médecin que je suis, grâce à ses conseils et à sa bienveillance,

Qui m'honore de sa confiance depuis de nombreuses années
et qui me fait le très grand honneur de présider le jury de cette thèse.

Au Professeur Berdeaux,

Qui m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son laboratoire de recherche

Qui m'a initié à l'esprit de rigueur et d'honnêteté que doit avoir tout chercheur

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Au Docteur Extramiana

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse

Qui me fait l'honneur de travailler en collaboration avec notre unité pour mieux comprendre les arythmies et mieux soigner les patients.

Au Professeur Klug

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse

Pour sa gentillesse, sa sympathie et sa grande compétence professionnelle.

Au Pr Lavergne

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse

Pour sa rigueur scientifique reconnue par tous.

Au Pr Anselme

Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse

Pour sa connaissance extrême de l'électrophysiologie.

Au Professeur Jais

Pour sa gentillesse et sa simplicité

Pour son incroyable esprit de synthèse et sa dextérité au travail.

Au Professeur Haissaguerre

Pour sa fulgurance d'esprit

Pour la gentillesse qu'il a eu de m'avoir accepté dans son unité exceptionnelle

Qui a fait que je suis le médecin que je suis aujourd'hui.

Au Professeur Shivkumar

Qui m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son unité de rythmologie

Qui m'a transmis son goût de la rythmologie clinique et de l'innovation.

Au Professeur Boyle

Qui m'a initié aux tracés électrophysiologiques et qui m'honore d'être l'un de ses

Elèves.

Aux Dr Lim et Damy

Avec lesquels j'ai grand plaisir à travailler et partager notre amour de la recherche.

Au Dr Elbaz

Avec qui j'ai le plaisir de travailler au quotidien et dont j'admire la rigueur clinique et

l'honnêteté intellectuelle.

A tous mes collègues de travail au quotidien

A tous mes anciens collègues de travail

Au personnel paramédical du service de cardiologie et des explorations
fonctionnelles de l'hôpital Henri Mondor sans lequel nous ne pourrions pas travailler

A Chantal ma secrétaire

Pour sa gentillesse et qui m'apporte une rigueur au quotidien irremplaçable

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES
TABLE DES FIGURES
GLOSSAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : DONNEES GENERALES SUR LA FIBRILLATION ATRIALE

I. Chapitre Premier : Définition de la Fibrillation Atriale

.I.1 Diagnostic électrocardiographique

.I.2 Classification Clinique

II. Chapitre II : Epidémiologie de la Fibrillation Atriale

.II.1 Prévalence et Incidence de la Fibrillation Atriale

.II.2 Relation entre Hypertension artérielle et Fibrillation Atriale

DEUXIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRILLATION ATRIALE

III. Chapitre III : Le déclencheur de la Fibrillation Atriale

.III.1 Les Veines Pulmonaires

.III.2 Les Foyers Extra-Veineux Pulmonaires

.III.3 Propriétés Electrophysiologiques des Veines Pulmonaires

IV. Chapitre IV : Maintien de la Fibrillation Atriale : les potentiels fragmentés

.IV.1 En Fibrillation Atriale

.IV.2 En Rythme Sinusal

.IV.3 Mécanismes Physiopathologiques

.IV.3.1 La Fibrose

.IV.3.2 L'Anisotropie

IV.3.3 Le Système Nerveux Autonome

V. Chapitre V : Rôle du Système Nerveux Autonome

.V.1 Système Parasymphatique

.V.2 Système Sympathique

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE

VI. Chapitre VI : Traitement Pharmacologique

.VI.1 Généralités

.VI.1.1 Classification de Vaughan- Williams

.VI.1.2 Contre-indications et Effets Secondaires

.VI.2 Prise en Charge Pharmacologique Pratique

.VI.2.1 Traitements permettant la Cardioversion Médicamenteuse

.VI.2.2 Traitements de la Prévention des Récidives

.VI.2.3 Traitements Ralentisseurs

VII. Chapitre VII : L'Ablation de la Fibrillation Atriale

.VII.1 Les Techniques d'Ablation

.VII.1.1 Pour la Fibrillation Atriale Paroxystique

.VII.1.1.1 Isolation des Veines Pulmonaires

.VII.1.1.2 Ablation des Potentiels Fragmentés

.VII.1.1.3 Ablation des Zones Ganglionnaires Parasymphatiques

.VII.1.1.4 Cryoablation

.VII.1.1.5 Ablation par Courant uni-bipolaire de Radiofréquence

.VII.1.2 Pour la Fibrillation Atriale Persistante

.VII.1.2.1 Isolation des Veines Pulmonaires

.VII.1.2.2 Ablation des Potentiels Fragmentés

- .VII.1.2.3 Ablation des Lésions Linéaires
- .VII.2 Les Complications Potentielles
 - .VII.2.1 L'Accident Vasculaire Cérébral
 - .VII.2.2 L'Epanchement Péricardique
 - .VII.2.3 La Sténose de Veine Pulmonaire
 - .VII.2.4 Lésion du Nerf Phrénique
 - .VII.2.5 Fistule Atrio-Oesophagienne
 - .VII.2.6 Complications Vasculaires Locales
 - .VII.2.7 Décès

*QUATRIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES
DES RECIDIVES D'ARYTHMIE POST-ABLATION DE FIBRILLATION ATRIALE*

VIII. Chapitre VIII : Définition des Récidives d'Arythmie

IX. Chapitre IX : Prévalence des Arythmies

X. Chapitre X : Physiopathologie des Récidives

.X.1 Mécanismes Physiopathologiques

.X.1.1 Reconnexion des Veines Pulmonaires

.X.1.2 Récidive sous Forme de Tachycardie Atriale Gauche

.X.2 Mécanismes Tissulaires

.X.2.1 Inflammation

.X.2.2 Fibrose Tissulaire

.X.2.3 Balance du Système Nerveux Autonome

XI. Chapitre XI : Facteurs Pronostiques de ces Arythmies

.XI.1 Type de Fibrillation Atriale

.XI.2 Ancienneté de la Fibrillation Atriale

.XI.3 Taille de l'Oreillette Gauche

.XI.4 Age

.XI.5 Dysfonction Ventriculaire Gauche

.XI.6 Hypertension Artérielle

.XI.7 Signes Electrocardiographiques

.XI.8 Terminaison de l'arythmie pendant la procédure

.XI.9 Inductibilité post-procédure

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Courbes ROC (receiver operating curve) concernant l'efficacité de l'ECG pour le diagnostic de FA, flutter atypique ou flutter commun

Figure 2 : Classification correcte du diagnostic de FA vs. Flutter sur l'ECG lu par 2 experts

Figure 3 : Exemple de tracé ECG pouvant évoquer un flutter correspondant en fait à de la FA

Figure 4 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge et du sexe dans la population générale

Figure 5 : Prévalence prévisionnelle de la FA dans la population générale aux Etats-Unis jusqu'en 2050

Figure 6 : Prévalence prévisionnelle de la FA dans la population générale aux Etats-Unis jusqu'en 2050 en fonction de l'âge et du sexe

Figure 7 : Taux cumulatif de la FA entre l'âge de 40 et 90 ans

Figure 8 : Prévalence en fonction de l'âge du taux d'hospitalisation pour FA comme diagnostic principal ou associé aux Etats-Unis entre 1985 et 1999

Figure 9 : Répartition anatomique des extrasystoles déclenchant la FA

Figure 10 : Quatre mécanismes électrophysiologiques des potentiels fragmentés enregistrés en FA

Figure 11 : Exemples de potentiels fragmentés enregistrés en rythme sinusal et analysés en transformation de Fourier

Figure 12 : Répartition anatomique des ganglions paracardiaques

Figure 13 :

A : Vue anatomique externe du ligament de Marshall (LOM) et de la veine de Marshall (VOM)

B : Vue interne avec rapport anatomique entre LOM, VOM et veines pulmonaires

Figure 14 : Potentiel d'action myocardique avec présence des différentes phases de ce potentiel et les effets des différents anti-arythmiques

Figure 15 : Classification de Vaughan-Williams

Figure 16 : Taux de conversion spontané de FA paroxystique en fonction de l'heure du diagnostic initial

Figure 17 : Recommandations européennes 2010 de la prise de la FA aigue

Figure 18 : Courbe de suivi des récurrences d'arythmie après une procédure d'ablation de FA (patients avec FA paroxystique ou persistante)

Figure 19 : Taux de succès de l'ablation de FA paroxystique en fonction de l'age

Figure 20 : Taux de complications majeure (A) ou mineure (B) de l'ablation de FA paroxystique en fonction de l'age

GLOSSAIRE

FA : Fibrillation Atriale

ECG : Electrocardiogramme

HTA: Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

RS : Rythme Sinusal

FC : Fréquence Cardiaque

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

OG : Oreillette Gauche

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Sa prévalence et son incidence sont en constante augmentation. Une étude de projection montre une augmentation exponentielle de la prévalence de la FA jusqu'en 2050 avec une prévalence estimée à 5,6 millions aux Etats-Unis. Cette maladie représente donc un réel problème de santé publique.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la FA a considérablement progressé notamment du fait du développement de l'exploration endocavitaire des oreillettes des patients souffrant de cette arythmie.

Le traitement de cette pathologie a aussi fortement évolué ces dernières années.

Le traitement pharmacologique représente toujours la thérapeutique de première ligne de cette pathologie. Toutefois les techniques ablatives prennent une place de plus en plus importante dans le traitement de cette pathologie du fait du taux important de récurrences et des nombreux effets secondaires observés avec les anti-arythmiques actuellement utilisés.

Sur le plan physiopathologique il semble aujourd'hui établi que la FA paroxystique est déclenchée dans la majorité des cas par des extrasystoles provenant des veines pulmonaires. Cependant chez les patients souffrant de FA persistante ou chronique il semble qu'en plus de l'activité électrique anormale au niveau de ces veines, des modifications structurelles des oreillettes soient à l'origine d'anomalies électriques intra-atriales responsables de la perpétuation de la FA.

Les mécanismes exacts permettant le maintien de la FA ne sont pas encore complètement élucidés. Pourtant certains potentiels électriques appelés potentiels fragmentés semblent jouer un rôle important. Ces potentiels correspondent à une

activité électrique très rapide plus ou moins continue observée dans les oreillettes des patients en FA. Toutefois la présence de ces potentiels peut être favorisée par la rapidité d'activité des foyers électriques auriculaires observée au cours de l'arythmie. Il semble donc essentiel de pouvoir différencier l'activité électrique vraiment pathologique dont le traitement permettrait de traiter la FA de celle liée uniquement à l'effet fréquence de l'arythmie.

Enfin l'ensemble de ces anomalies électriques observées au cours de la FA est influencé de manière importante par le système nerveux autonome (sympathique ou parasympathique).

Ainsi dans ce travail nous avons réalisé plusieurs études cliniques entrant dans le cadre de la physiopathologie et du traitement de la FA. Par ailleurs nous avons étudié la valeur pronostique de différents marqueurs cliniques concernant plus spécifiquement les résultats de l'ablation de la FA.

Avant de présenter ces différentes études nous analyserons et résumerons les données de la littérature sur la physiopathologie de cette arythmie et sur les traitements actuellement proposés pour traiter cette pathologie. Enfin nous décrirons de manière précise les évolutions de l'ablation de la FA, traitement de plus en plus répandu de cette pathologie.

PREMIERE PARTIE

DONNEES GENERALES SUR LA

FIBRILLATION ATRIALE

I. Chapitre Premier : Définition de la Fibrillation Atriale

.I.1 Diagnostic électrocardiographique

La fibrillation atriale (FA) est une tachycardie supraventriculaire définie par une activation chaotique des oreillettes aboutissant à une mauvaise contraction mécanique atriale. Cette anomalie est diagnostiquée sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface et est caractérisée par une activité atriale oscillante rapide, variable en amplitude et en vitesse.

Toutefois il est intéressant de noter qu'il peut être parfois difficile de différencier une FA d'un flutter auriculaire. Ainsi

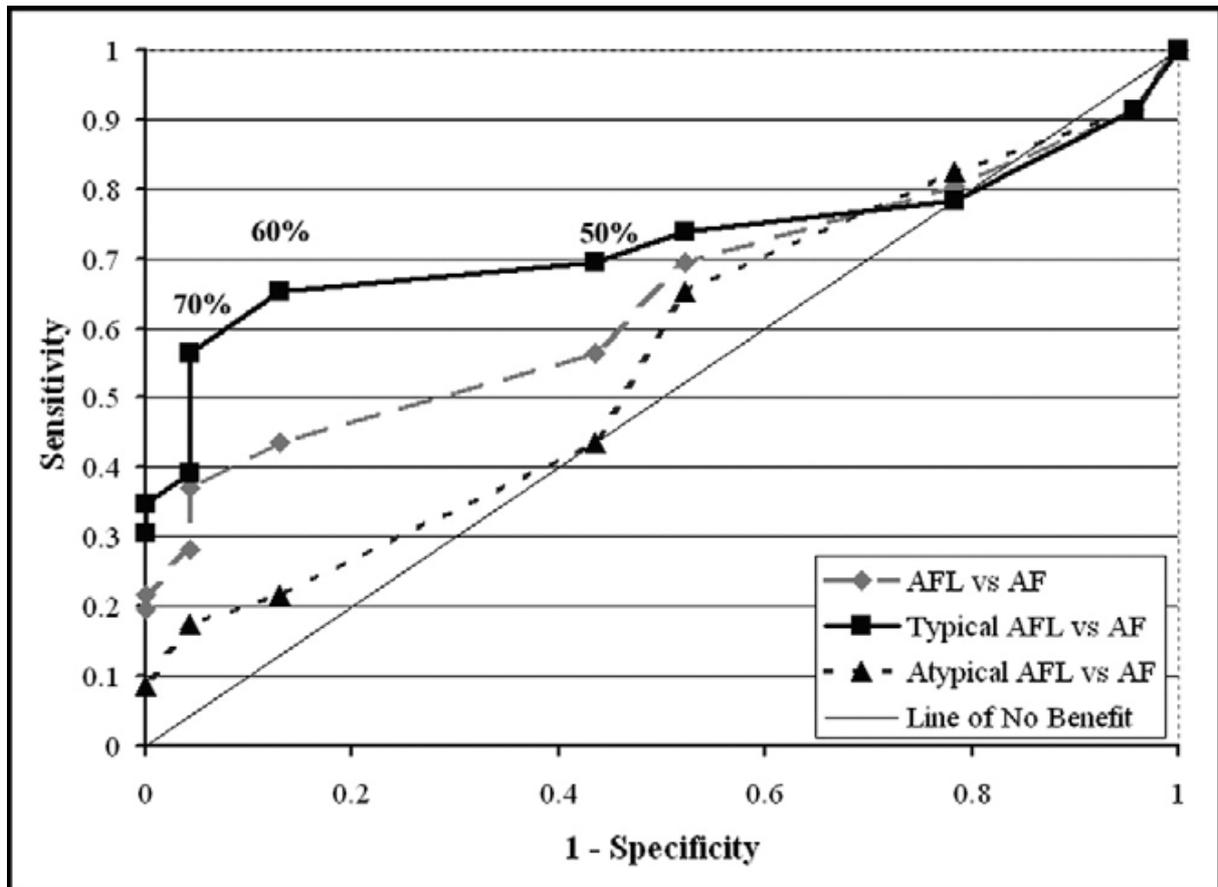


Figure 1 : Trois courbes ROC (receiver operating curve) sont représentées sur cette figure, comparant la capacité de l'ECG à diagnostiquer correctement une FA, un flutter atypique ou un flutter commun. Il est clairement que l'ECG est meilleur pour différencier la FA et un flutter commun que pour différencier un flutter atypique et une FA. Dans ce dernier cas la sensibilité et la spécificité sont proches de 50% (ce qui caractérise les examens sans intérêt) (reproduit d'après Krummen et al).

Krummen et al (1) ont montré que l'irrégularité des cycles était un mauvais discriminant entre la FA et le flutter notamment pour les flutters atypiques. De plus l'aspect électrocardiographique peut parfois être piègeux et il est difficile de différencier une véritable fibrillation d'un flutter atrial. En effet, Hoppe et al ont montré que la sensibilité et la spécificité de l'ECG lu par des experts était de 81% de sensibilité et 83% de spécificité pour le flutter et 83 et 81% pour la FA (2).

(7 Misclassifications)	AF at EPS	AFL at EPS	Total
AF on ECG	15	4	19
AFL on ECG	3	17	20
Total	18	21	39

Figure 2 : Ce tableau montre le taux de diagnostic correct de FA ou flutter sur l'ECG. Ainsi la valeur prédictive de l'ECG est de 79% pour le diagnostic de FA et de 85% pour le flutter commun. Ceci signifie que l'ECG ne conclut pas à une alors qu'elle existe dans 21% des cas (reproduit d'après Hoppe et al).

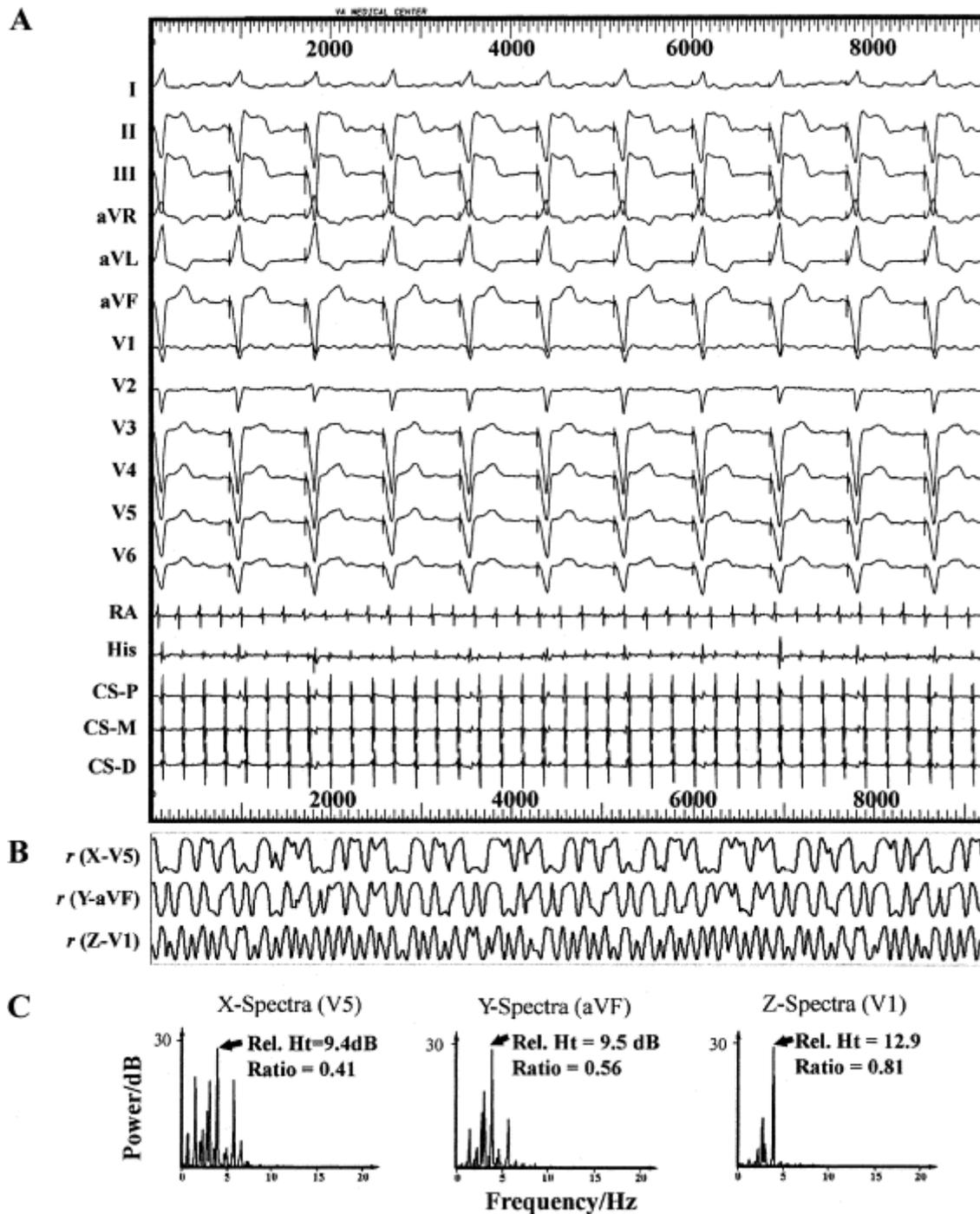


Figure 3 : Cette figure montre **A** : un ECG possiblement compatible avec un aspect de flutter (onde de flutter possiblement individualisable) ; **B** : cependant la reconstruction du signal électrique à partir de moyenne de plusieurs dérivation retrouve un aspect de FA (confirmée en endocavitaire) ; **C** : Transformation de Fourier (fréquence dominante) de ce signal de FA (reproduit d'après Krummen et al).

Enfin l'amplitude des ondes f de fibrillation peut varier et particulièrement la fibrillation atriale « à grosses mailles » peut aussi être difficile à différencier d'un flutter.

Les paramètres cliniques ou électrophysiologiques associés à l'amplitude des ondes fibrillatoires « f » de FA ne sont pas encore clairement élucidés.

Nault et al (3) ont montré que les ondes f « à petites mailles » étaient associées à l'ancienneté de l'arythmie et à la largeur de l'oreillette gauche (OG). Cependant Mutlu et al (4) ont retrouvé que dans une population de patients présentant une FA associée à un rétrécissement mitral, l'amplitude des ondes de FA était liée à une plus grande dysfonction de l'auricule gauche et un risque thromboembolique augmenté.

Le diagnostic de FA reste donc fortement suspecté sur l'ECG puis confirmé par les enregistrements endocavitaires. Cependant les flutters atypiques peuvent parfois être confondus avec de la fibrillation sur l'ECG de surface.

.1.2 Classification Clinique

Dans le cadre du diagnostic de FA on distingue 4 types cliniques de fibrillation:

- Le premier épisode de FA diagnostiqué quelque soit l'ancienneté de cette arythmie ou les symptômes ressenties par le patient

- La FA paroxystique. Par définition il s'agit d'une FA d'au moins 30 secondes qui se termine d'elle-même (sans intervention médicale) le plus souvent dans les 48 heures et jusqu'à 7 jours suivant le début de l'arythmie.

- La FA persistante. Elle est définie par une arythmie durant plus de 7 jours consécutifs ou nécessitant une cardioversion médicamenteuse ou électrique pour être arrêtée.

- La FA chronique ou permanente. Il s'agit d'un diagnostic basé sur l'acceptation de la FA sans volonté de retour en rythme sinusal (RS). Cette définition est donc arbitraire

et dépend des solutions thérapeutiques proposées au patient. Ainsi avec le développement des techniques ablatives il a été possible de rétablir un RS chez des patients autrefois classés comme étant porteur d'une FA chronique. Un cinquième type de FA a donc été récemment individualisé, lors des dernières recommandations européennes, appelé FA persistante de longue durée (>1 an) (5).

Ces classifications sont évidemment limitées par le fait qu'il est souvent difficile de dater le début d'une crise d'arythmie et qu'environ 30% des FA sont asymptomatiques.

II. Chapitre II : Epidémiologie de la Fibrillation Atriale

.II.1 Prévalence et Incidence de la Fibrillation Atriale

La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Go et al (6) ont étudié un registre américain des hôpitaux Kaiser Permanente (hôpitaux réservés aux personnes les moins aisées aux Etats-Unis) de 17974 patients présentant une FA diagnostiquée entre Juillet 1996 et décembre 1997. La prévalence globale de cette arythmie était de l'ordre de 1% de la population. Toutefois cette prévalence est fonction de l'âge. Ainsi chez les patients de moins de 55 ans la prévalence de cette arythmie est inférieure à 0.1%. Toutefois chez les patients de plus de 60% elle était de 4% et chez les plus de 80 ans à 10%. De manière intéressante ces auteurs ont effectué une projection de la prévalence de la FA jusqu'en 2050 aux Etats-Unis en tenant compte des projections de croissance démographique dans ce pays. Ainsi la prévalence va suivre une croissance exponentielle avec une multiplication d'au moins 2.5 fois de la prévalence de la FA jusqu'en 2050. Cette augmentation de la prévalence se fera par

ailleurs probablement principalement sur la tranche des plus de 80 ans comme montré dans le tableau ci dessous.

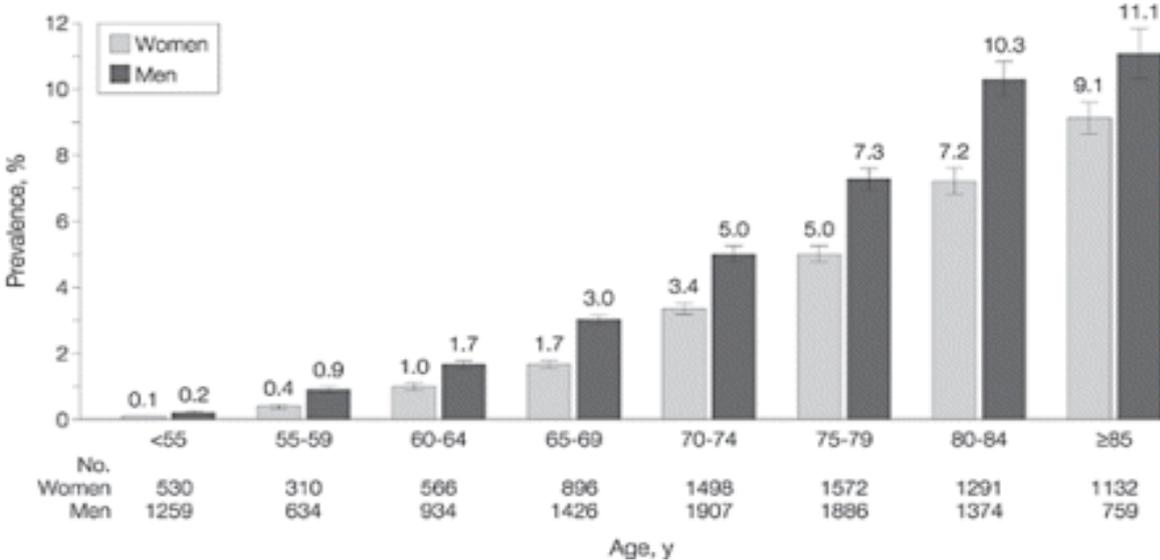


Figure 4 : Cette figure montre l'augmentation de la prévalence de la FA en fonction de l'âge et de manière plus importante chez l'homme (reproduit d'après Go et al).

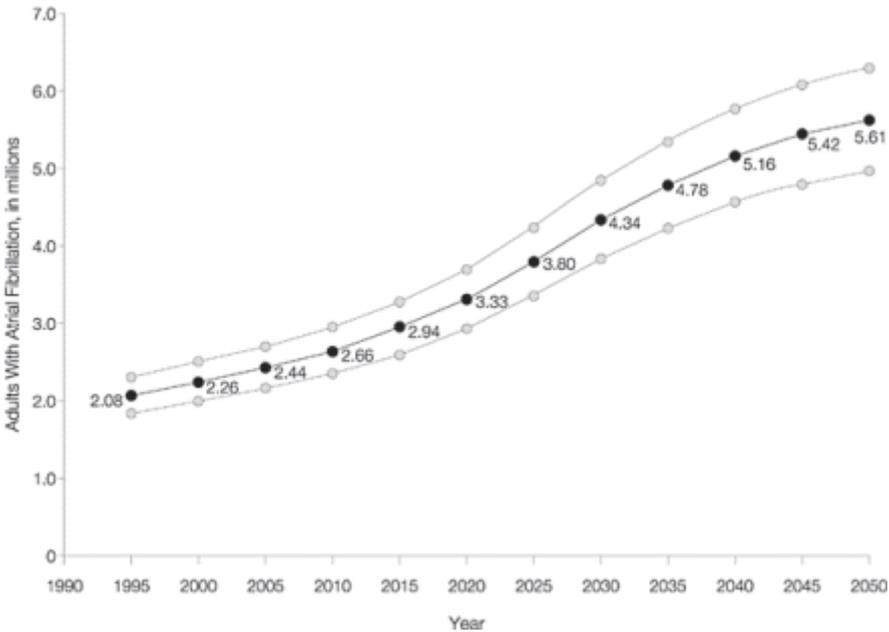


Figure 5: Cette figure montre la forte augmentation prévisionnelle de la prévalence de la FA jusqu'en 2050. Cette maladie pourrait alors atteindre 5.6 millions de personnes aux Etats-Unis (reproduit d'après Go et al).

Table 2. Projected Age and Sex Distribution of Adults With Atrial Fibrillation in the United States Between 2000 and 2050*

	Year		
	2000	2025	2050
Women	48.6	46.3	47.4
Age group, y			
<65	18.0	15.5	11.5
65-79	45.3	48.7	35.9
≥80	36.7	35.8	52.6

*Data are presented as percentage.

Figure 6: Cette figure montre la prévalence prévisionnelle de FA en fonction de l'âge et du sexe jusqu'en 2050. L'augmentation attendue se fait donc principalement chez les patients de plus de 80 ans sans rapport avec le sexe (reproduit d'après Go et al).

Une autre manière d'évaluer l'importance de cette pathologie est de calculer la probabilité sur une vie de développer de la FA. Ainsi Lloyd-Jones et al (7) ont montré sur un suivi de 31 ans (1968-1999) chez 8725 patients de plus de 40 ans extraits de la population de Framingham que la probabilité de développer une FA était globalement de 25% sur une vie entière.

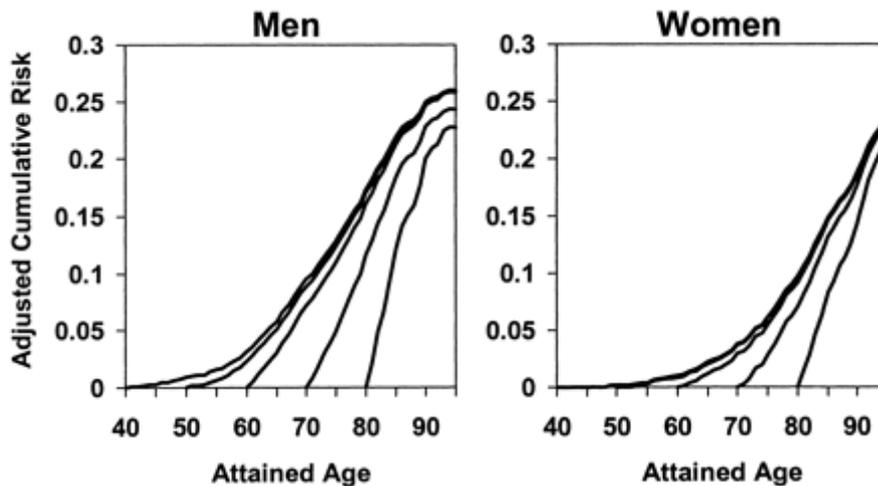


Figure 7: Cette figure montre le taux cumulé de développement d'une FA avec l'âge (entre 40 et 90 ans). Ce taux est quasi-identique chez les hommes et les femmes et est de l'ordre de 25% (reproduit d'après Lloyds-Jones et al).

Enfin Wattigney et al (8) ont recueilli des données sur l'évolution des hospitalisations entre 1985 et 1999 à partir de plusieurs hôpitaux représentatifs de l'ensemble des hôpitaux américains. Ainsi les hospitalisations pour FA comme diagnostic principal ont plus que doublé et la présence de FA comme diagnostic associé a quadruplé durant cette période. Comme le montre ce tableau cette augmentation est surtout importante pour les patients au dessus de 65 ans.

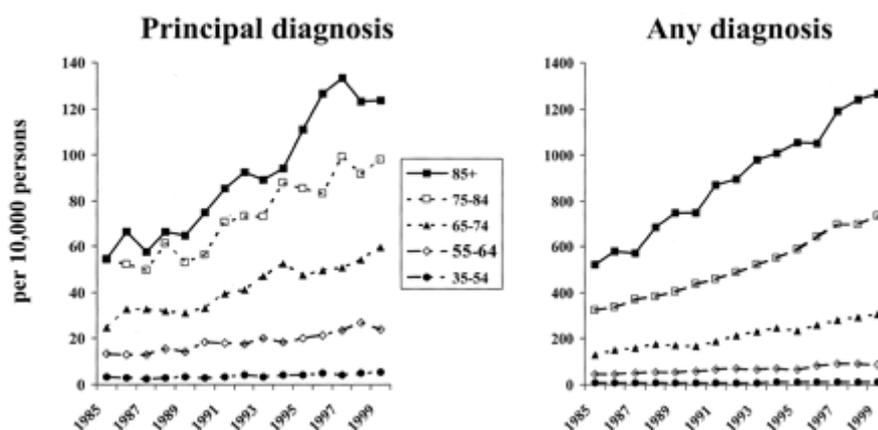


Figure 8 : Cette figure montre le taux d'hospitalisation en fonction de l'âge du patient, pour FA comme diagnostic principal ou associé aux Etats-Unis entre 1985 et 1999. Ce taux est en augmentation linéaire et est forte surtout chez les personnes âgées (>75 ans) (reproduit d'après Wattigney et al).

Les raisons de cette augmentation globale de la FA sont multiples. La principale est l'allongement de la durée de vie compte tenu du fait que la prévalence de la FA est directement liée à l'âge du patient.

Les autres tiennent probablement à l'augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque notamment de l'hypertension artérielle (HTA).

.II.2 Relation entre Hypertension artérielle et Fibrillation Atriale

L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire important dont la prévalence augmente dans les sociétés occidentales. Ce facteur de risque est associé, entre autres, à des complications cardiovasculaires de type athérosclérose mais aussi favorise la survenue de troubles du rythme auriculaire. Ainsi Levy et al (9) ont étudié les caractéristiques et plus particulièrement la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires de 756 patients souffrant d'une FA. L'HTA était le facteur de risque le plus fréquemment présent dans cette population avec une prévalence de 40% alors le diabète n'était présent que chez 11% de cette population. Par ailleurs plusieurs études ont retrouvé que ce facteur de risque était associé à un sur risque indépendant de survenue de FA. Ainsi Benjamin et al (10) ont étudié un sous-groupe de 4731 patients âgés de plus de 55 ans extraits de la population de Framingham avec un suivi moyen de 38 ans. Ils ont trouvé que durant ce suivi 562 patients (12%) avaient développé de la FA. Parmi les facteurs de risque indépendants prédisposant à la survenue de cette arythmie l'hypertension avait un odd ratio de 1.5. Ces

résultats ont été confirmés dans d'autres études mais pas par toutes. Ainsi Lloyd-Jones et al (7) n'ont pas retrouvé que l'HTA était associée à la survenue de FA sur une population de Framingham avec des patients âgés de plus de 40 ans et une période d'étude de 31 ans. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les patients hypertendus sont aussi à risque d'autres complications cardiovasculaires potentiellement létales expliquant qu'ils n'aient pas eu « le temps » de développer de la FA. Enfin le temps entre l'apparition d'une HTA et la survenue de FA peut être long expliquant une possible sous estimation de l'incidence de FA dans ce groupe avec une période d'étude de 31 ans.

Même s'il existe une forte relation entre la présence d'une HTA et la survenue de FA les études sur l'effet bénéfique des traitements anti-hypertenseurs sur la prévention de cette arythmie la fibrillation sont beaucoup plus discordantes.

S'il paraît évident que le traitement hypertenseur réduit le risque de survenue de FA (aucune étude n'étant éthiquement possible pour ce critère spécifique), le type d'antihypertenseur le plus efficace pour prévenir la survenue de FA n'est pas encore clairement déterminé. Ainsi l'étude ALLHAT (11) qui représente la plus large étude publiée prospective ayant comparé toutes les classes d'antihypertenseur n'a pas retrouvé de différence en terme de survenue de FA chez les 4 groupes de traitement antihypertenseur (béta-bloquants, diurétiques thiazidiques, inhibiteur calciques ou inhibiteurs du système rénine angiotensine). Cependant d'autres études ont retrouvé un effet bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en prévention de la survenue de FA mais dans des populations spécifiques. Ainsi l'étude CHARM (12) qui a étudié l'effet du candesartan au cours de l'insuffisance cardiaque systolique a retrouvé une réduction du taux de FA dans le groupe traité par cardesartan versus placebo. Par ailleurs

l'étude LIFE a retrouvé un effet bénéfique du losartan dans la survenue de FA chez des patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche (13). Cependant plusieurs études effectuées chez des patients hypertendus non compliquées n'ont pas retrouvé d'effet favorable des IEC/ARA2 dans la survenue de FA par rapport à d'autres traitements antihypertenseurs (14, 15). Une récente méta analyse de l'effet des IEC/ARA 2 sur la survenue de FA a retrouvé un effet globalement bénéfique de ces traitements avec une réduction globale de 33% de l'incidence de FA (16).

Toutefois cet effet est surtout marqué chez les patients ayant déjà une indication autre aux IEC/ARA2 comme les patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche ou insuffisant cardiaque systolique. De plus la plupart de ces études sont des analyses post-hoc car la FA n'était que rarement mentionnée comme critère en début d'étude. Enfin les méthodes diagnostiques de FA étaient relativement modestes : ECG ou Holter des 24 heures.

Ainsi les IEC/ARA 2 ne peuvent être considérés comme un traitement isolé de la FA mais rentrant dans le cadre d'une autre pathologie type HTA avec complication cardiaque ou insuffisance cardiaque. Enfin des études récentes ont montré des effets contradictoires du traitement par IEC/ ARA 2 dans la prévention des rechutes de FA post-ablation. Ainsi Tayebjee et al (17) ont comparé de manière non randomisée 419 patients traités par ablation de FA qui recevaient ou non un traitement par IEC ou ARA2 avant et après l'ablation. Après un suivi de 1.7 années il n'existait aucune différence en terme de récurrence d'arythmie dans les 2 groupes. De manière opposée Klemm et al (18) ont retrouvé un effet bénéfique de ce type de traitement sur la récurrence d'arythmie post-ablation. Les différences de résultats entre ces différentes études reposent sur des population différentes (FA paroxystique versus persistante ou chronique), sur la méthodologie (rétrospective vs prospective,

randomisée ou non) et sur les critères d'évaluation des récurrences (diagnostic à l'ECG ou Holter systématique).

Ainsi il n'existe actuellement pas suffisamment d'arguments scientifiques pour proposer d'administrer des IEC/ARA 2 ou autres antihypertenseur de manière systématique dans le cadre de la prévention de FA en dehors des indications classiquement reconnues pour ce type de traitement.

DEUXIEME PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA

FIBRILLATION ATRIALE

La compréhension des mécanismes sous-tendant la FA a considérablement progressé ces dernières années notamment grâce aux enregistrements électriques endocavitaires. La physiopathologie de la FA est faite de 3 composantes, comme l'ensemble des troubles du rythme : un déclencheur, un substrat qui permet de maintenir l'arythmie et le système neurovégétatif qui module les 2 paramètres précédents (triangle de Coumel).

Nous étudierons donc successivement ces 3 paramètres.

III. Chapitre III : Le Déclencheur de la Fibrillation Atriale

.III.1 Les Veines Pulmonaires

La FA est déclenchée par des extrasystoles auriculaires. Ces extrasystoles proviennent le plus fréquemment (entre 80 et 90% des cas) des veines pulmonaires. Ainsi Haissaguerre al (19) ont montré sur 45 patients que les extrasystoles qui déclenchaient la FA provenaient dans 94% des cas des veines pulmonaires avec une prédominance pour la veine pulmonaire supérieure gauche (40% des cas). L'élimination de ces extrasystoles par ablation par radiofréquence permettait l'absence de survenue de FA dans 63% des cas après un suivi de 8 ± 6 mois sans traitement anti-arythmique.

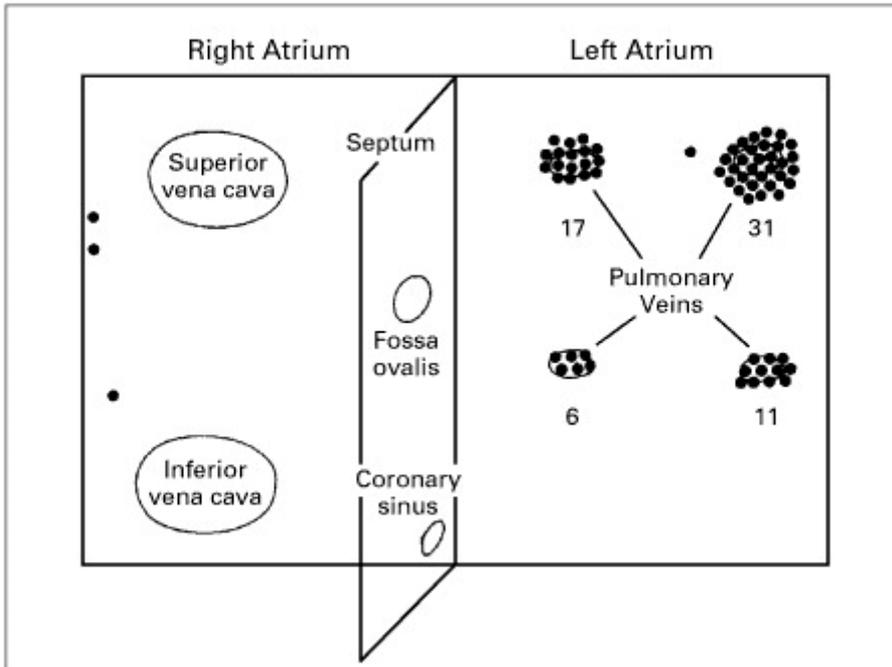


Figure 9 : Cette figure représente la localisation anatomique des extrasystoles atriales déclenchant la FA chez 45 patients. A noter que la plupart des foyers se trouvent au niveau des veines pulmonaires et plus particulièrement de la veine pulmonaire supérieure gauche (reproduit d'après Haissaguerre et al).

Ainsi, si les veines pulmonaires semblent être l'origine la plus fréquente de cette arythmie, d'autres études ont étudié les autres localisations possibles de déclenchement de la FA.

.III.2 Les Foyers Extra-Veineux Pulmonaires

Lin et al (20) ont montré sur 240 patients que l'origine de cette arythmie était en dehors des veines pulmonaires chez 28 % de cette population. Les autres origines les plus fréquentes étaient le mur postérieur de l'OG 38%, la veine cave supérieure 37%, le ligament de Marshall 8%, la crista terminalis 4%, le sinus coronaire et le septum interauriculaire dans 1% des cas. Le traitement de ces extrasystoles par

ablation permettait d'interrompre la FA dans 63% des cas après 22±11 mois de suivi sans anti-arythmique.

Le ligament de Marshall, responsable dans cette étude de 8% des ectopies initiant la FA, est le vestige embryologique de la veine cave supérieure gauche. Toutefois dans 0.3-0.4% de la population cette veine cave surnuméraire reste présente à l'âge adulte et représente un facteur de risque reconnu de FA (21). De plus cette structure anatomique peut émettre une activité électrique propre qui peut être éliminée par ablation mais dont l'ablation présente un risque de complication importante comme Wissner et al l'ont récemment montré (22). Ainsi dans leur série de 7 patients ayant bénéficié de l'ablation de la veine cave supérieure gauche persistante 2 ont présenté des complications sérieuses (une paralysie du nerf phénique gauche et une tamponnade).

Enfin récemment Di Biase et al (23) ont montré que l'auricule gauche pouvait aussi jouer un rôle important dans le déclenchement et la genèse de la FA. Ainsi une activité électrique rapide pouvant générer la FA était retrouvée dans cette population de 987 patients chez 27% des cas. Par ailleurs l'ablation de cette structure de manière ponctuelle ou jusqu'à l'isolation électrique complète de l'auricule permettait de diminuer le taux de récurrence de 75 % chez les patients qui n'ont pas eu d'intervention à ce niveau à 15% chez les patients avec isolation de l'auricule gauche ($p < 0.001$).

.III.3 Propriétés Electrophysiologiques des Veines Pulmonaires

Il existe plusieurs facteurs expliquant que la région des veines pulmonaires soit aussi importante dans le déclenchement de la FA.

Tout d'abord il existe des propriétés électrophysiologiques particulières au niveau de la jonction entre l'OG et les veines pulmonaires. En effet Jais et al ont montré que les patients souffrant de FA avaient des périodes réfractaires effectives très courtes au niveau des veines pulmonaires (185 ± 71 ms) et plus courtes que des patients ne présentant pas de FA (282 ± 45 ms). Ceci peut donc expliquer la rapidité de décharge de ces extrasystoles engendrant la FA (24).

De plus de manière anatomique la jonction OG-veine pulmonaire se caractérise par la présence de manchons musculaires entourant l'origine des veines pulmonaires expliquant la possible arythmogénicité de cette zone. Ainsi Saito et al (25) ont montré sur une série autopsique de 39 patients que ces manchons étaient présents dans 96% des cas et que la largeur de ces manchons était plus grande au niveau de la veine pulmonaire supérieure gauche. De plus ils présentaient en histologie des caractéristiques de fibrose plus grande chez les patients avec antécédents de FA par rapport au groupe sans arythmie.

Ainsi il est possible d'imaginer que sous l'effet de facteur externe type HTA ou autre cardiopathie une fibrose se développe au niveau de ces manchons déclenchant des extrasystoles puis des phénomènes de réentrée locale induisant la FA. Toutefois des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre pourquoi certains patients avec le même facteur déclenchant (HTA, cardiopathie) développeront ou non une FA.

IV. Chapitre IV : Maintien de la Fibrillation Atriale : les potentiels fragmentés

.IV.1 En Fibrillation Atriale

Comme discuté précédemment le déclencheur de l'arythmie a besoin d'un substrat pour maintenir l'arythmie et ceci est particulièrement vrai pour la FA.

Il est tout d'abord possible d'étudier le substrat électrique favorisant la FA. Konings et al (26) ont ainsi individualisé 3 types de signaux électriques enregistrés en FA, en réalisant des cartographies épicaudiques des oreillettes chez des patients adressés pour traitement chirurgical de faisceau accessoire :

- Type I : signal uniforme avec une onde de conduction
- Type II : signal multiple avec 1 ou 2 ondes de conduction non uniformes
- Type III : signal très fragmenté avec au moins 3 ondes de conduction non uniformes.

La même équipe a aussi individualisé 4 types de conduction pouvant expliquer les différents électrogrammes endocavitaires rencontrés au cours de la FA.

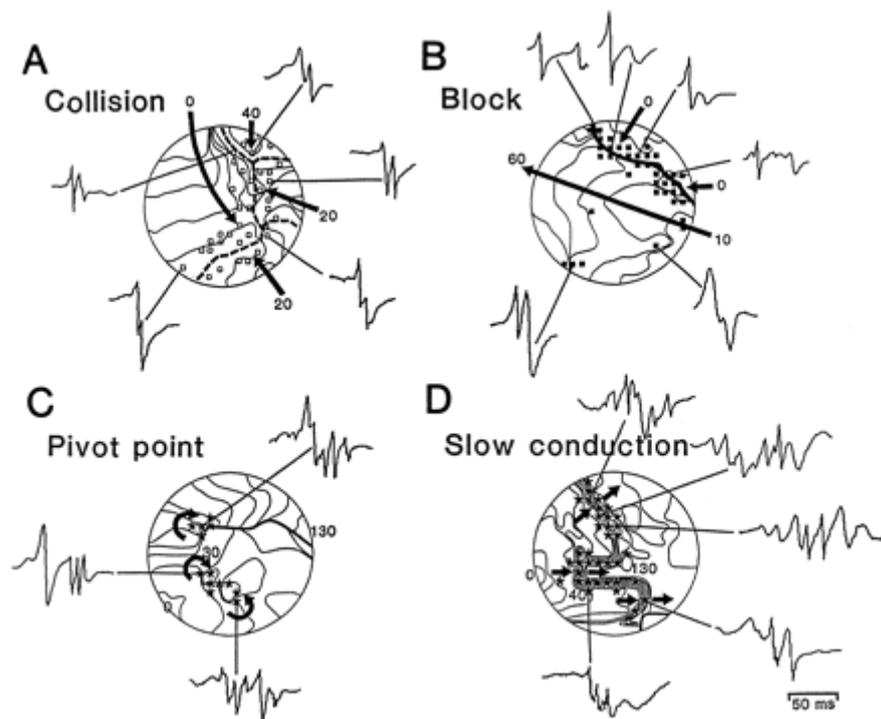


Figure 10: Cette figure illustre les 4 mécanismes de potentiels fragmentés enregistrés au cours de la FA. Il s'agit de mécanismes électrophysiologiques qui peuvent être sous-tendus par des causes particulières type fibrose tissulaire, anisotropie ou activation du système nerveux autonome (reproduit d'après Konings et al).

Cet enregistrement a été effectué grâce à une électrode unipolaire par Konings et al (27). Les 4 types de potentiels observés au cours de la FA sont:

- des potentiels simples
- des potentiels doubles avec délai court
- des potentiels double avec délai long (>10 ms)
- des potentiels fragmentés (cf schéma ci-dessus).

Les analyses cartographiques ont pu montré que 4 mécanismes pouvaient expliquer ces différentes morphologies :

- la collision de plusieurs potentiels
- la présence d'une ligne de bloc
- une rotation du courant électrique
- des zones de conduction lentes

Enfin d'autres auteurs ont essayé de caractériser ces potentiels fragmentés en FA au cours des procédures d'ablation. Ainsi cette définition est variable suivant les études.

Rostock et al (28) ont défini ces potentiels avec au moins 3 déflexions ou une activité électrique continue et Nademanee et al (29), dont la définition est la plus fréquemment utilisée, ont défini ces potentiels par une activité électrique avec au moins 2 déflexions et un cycle moyen mesuré sur 10 secondes consécutives < 120 ms.

Une autre manière d'analyser ces signaux électriques au cours de la FA est d'étudier ces signaux après réalisation d'une transformation de Fourier qui est obtenue par modélisation sinusoïdale des différents signaux et un recueil des différentes fréquences mesurées en Hertz, appelées aussi analyse spectrale. La fréquence la plus représentée sur les signaux enregistrés est appelée fréquence dominante.

Ainsi Sanders et al (30) ont analysé la distribution anatomique de ces fréquences dominantes. Elles étaient le plus souvent localisées autour des veines pulmonaires chez les patients avec une FA paroxystique alors que ces fréquences sont plus fréquentes dans l'OG et l'oreillette droite dans la FA permanente. De plus chez les patients dont la FA s'est terminée pendant l'ablation 87% se sont arrêtées au niveau de fréquence dominante.

Enfin Kalifa et al (31) ont étudié la relation anatomique entre les complexes fragmentés et les fréquences dominantes. Un mapping endocardique de FA induite chez des moutons a montré que les zones de fréquence dominante étaient associées à peu de complexes fragmentés alors qu'à 3 mm de ces fréquences dominantes se trouvaient le plus de fragmentation électrique. Ces 2 enregistrements (complexe fragmenté et fréquence dominante) ne représentent donc pas la même chose sur le plan physiopathologique et électrophysiologique.

De plus les blocs de collision évoqués comme un des mécanismes possibles des potentiels fragmentés par Konings et al (27) pourraient donc générer des potentiels fragmentés « fonctionnels » sans anomalie organique sous jacente uniquement à cause de la rapidité des signaux électriques en FA. Ainsi il est peu probable que l'élimination de ces potentiels anormaux mais fonctionnels soit importante dans le traitement endocavitaire de la FA.

.IV.2 En Rythme Sinusal

Un moyen possible de s'affranchir de l'effet de la fréquence rapide auriculaire observée au cours de la FA serait d'étudier ces potentiels en RS. Ainsi Pachon et al (32) ont caractérisé la présence de potentiels fragmentés en RS au niveau des oreillettes de patients souffrant de FA. Ces potentiels sont définis par de nombreuses

déflexions sur l'électrogramme endocavitaire et la présence de plusieurs fréquences enregistrées en transformation de Fourier.

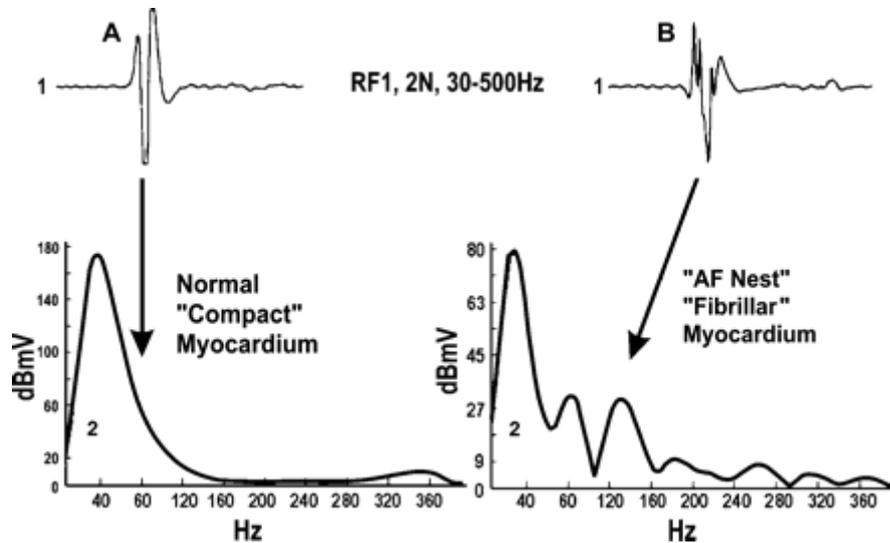


Figure 11 : Exemples de potentiels enregistrés en rythme sinusal et converti en fréquence par transformation de Fourier. A gauche potentiel normal et à droite potentiel fragmenté (reproduit d'après Pachon et al).

La localisation de ces potentiels était à la fois l'OG et droite surtout au niveau des veines pulmonaires, du toit de l'OG, du septum interatrial et de la veine cave supérieure. Enfin l'application de courant de radiofréquence sur ces zones permettait d'éviter la survenue d'arythmie chez 94 % des 34 patients après 10 ± 5 mois de suivi.

Finalement la physiopathologie de ces complexes fragmentés (en FA ou en RS) reste encore peu claire. Toutefois plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer les différents types de potentiels observés par Konings et al (27).

.IV.3 Mécanismes Physiopathologiques

.IV.3.1 La fibrose

La présence de fibrose tissulaire peut être à l'origine de bloc de conduction ou de conduction lente expliquant ces potentiels fragmentés atriaux. Gardner et al (33) a montré que sur des préparations perfusées de ventricule post-infarctus la présence de fibrose était associée à l'enregistrement de potentiels fragmentés. De plus il est clairement démontré sur des modèles animaux que la présence de fibrose est hautement associée à la survenue de FA (34, 35). Enfin chez l'homme Marcus et al (36) ont retrouvé chez des patients souffrant de FA des zones dans l'OG (particulièrement la paroi postérieure et le septum) présentant des potentiels électriques à faible voltage évocateur de fibrose.

.IV.3.2 L'Anisotropie

L'anisotropie est définie par une distribution anatomique inhomogène des fibres musculaires du myocarde aboutissant à une modification des vitesses de conduction de ces fibres purement en fonction de leur orientation (longitudinal ou transversal). De plus Spach et al (37) ont montré expérimentalement que cette anisotropie était plus marquée dans les tissus myocardiques âgés et qu'elle était à l'origine de modifications locales des périodes réfractaires prédisposant à la survenue d'arythmie notamment de type réentrée. Dillon et al (38) ont aussi montré sur un modèle d'infarctus canin que l'anisotropie pouvait être à l'origine de troubles du rythme ventriculaire dans la zone bordante de séquelle d'infarctus. Cette anisotropie peut donc être aussi une cause de la fragmentation des potentiels électriques au cours de la FA.

.IV.3.3 Le Système Nerveux Autonome

L'activation excessive du système sympathique ou parasympathique peut aussi être à l'origine de modifications des périodes réfractaires tissulaires induisant des arythmies notamment de type réentrée. Il est en effet clairement démontré sur le plan expérimental et chez l'homme que l'activation du système parasympathique joue un rôle important dans la genèse et le maintien de la FA (ceci sera plus amplement discuté dans le chapitre suivant). Ainsi l'acétylcholine active certains canaux potassiques conduisant à une hyperpolarisation tissulaire, une diminution de l'excitabilité et des blocs de conduction locaux favorisant l'arythmie (39). De plus l'acétylcholine pourrait réduire les connexions intercellulaires en inhibant la phosphorylation de certaines connexines aboutissant à des phénomènes de conduction lente locale pouvant expliquer la fragmentation de potentiels électriques (40, 41). Cette hypothèse a été confirmée par Lu et al (42). Ces auteurs ont en effet montré expérimentalement que la présence de complexes fragmentés était augmentée à l'endroit où était appliquée une activation vagale, que ces complexes diminuaient lorsque l'activation vagale était diminuée et que l'ablation par radiofréquence des ganglions plexiques diminuait la présence de complexes fragmentés.

V. Chapitre V : Rôle du système nerveux autonome

Comme évoqué auparavant il existe de nombreuses preuves de l'implication du système nerveux autonome dans la genèse et le maintien de la FA.

.V.1 Système parasympathique

Comme décrit précédemment l'effet de l'acétylcholine sur la conduction électrique favorise la survenue de FA. Ainsi sur le plan expérimental 2 techniques sont utilisées classiquement pour induire la FA : la stimulation électrique à haute fréquence (Grass stimulation) des ganglions parasympathiques (par voie épicardique ou endocardique) (43, 44) ou l'injection d'acétylcholine dans la graisse péricardique atriale (45).

La distribution anatomique des ganglions plexiques parasympathiques cardiaques (Figure 12) montre que ces ganglions sont répartis de manière préférentielle autour des structures vasculaires cardiaques (veines pulmonaires, sinus coronaire ou veines caves). De manière intéressante, ces structures (surtout les veines pulmonaires) sont aussi impliquées, comme expliqué précédemment, dans le déclenchement et le maintien de la FA. Ainsi Po et al (45) ont démontré sur un modèle de chien que l'activation électrique la plus rapide au cours de la FA, déclenchée par activation vagale, se localisait au niveau des veines pulmonaires. De plus Lu et al (46) ont montré sur le même modèle que la veine cave supérieure pouvait aussi être le siège d'activation électrique très rapide maintenant la FA au cours d'une stimulation parasympathique.

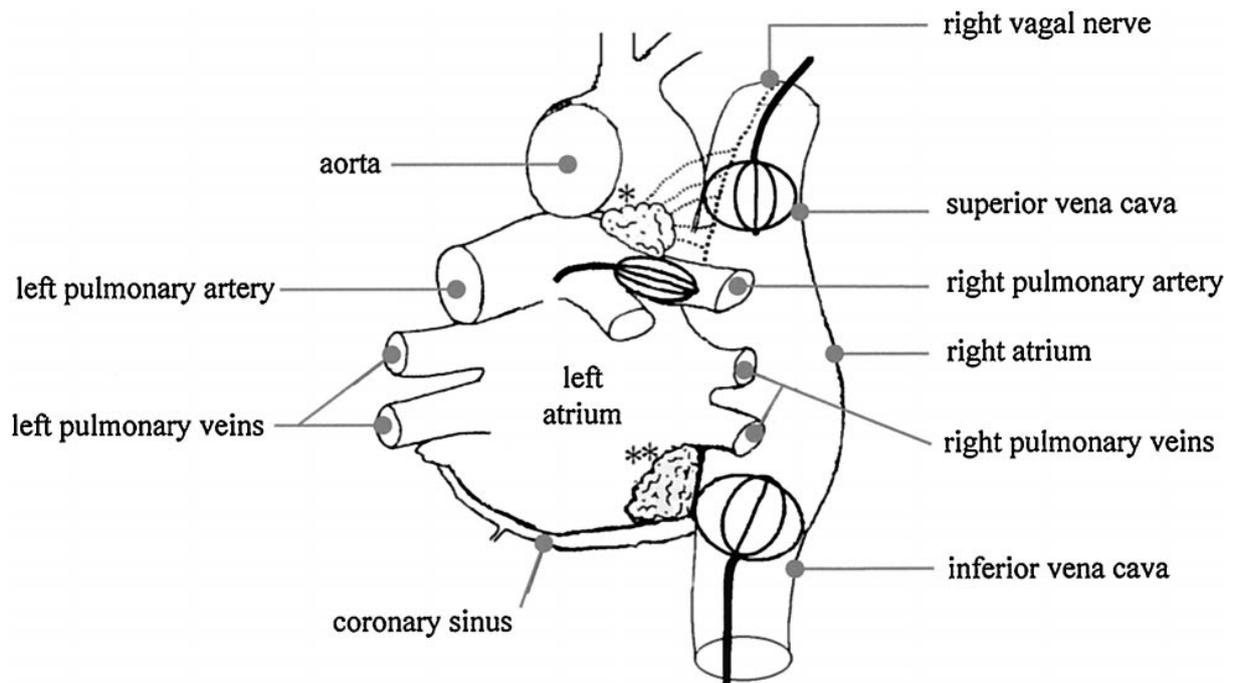


Figure 12 : Répartition anatomique des ganglions du système nerveux autonome para cardiaques. A noter de manière intéressante que la plupart des ganglions sont localisés autour des structures vasculaires du thorax. Ces mêmes structures vasculaires sont le plus souvent à l'origine de la FA (reproduit d'après Lin et al).

Ces auteurs ont aussi montré que ces différentes structures étaient connectées les unes aux autres formant un véritable réseaux nerveux et pouvant par exemple expliquer l'interdépendance de l'activité électrique des veines pulmonaires les unes aux autres (47).

Ces données expérimentales ont été confirmées chez l'être humain. Ainsi Chen et al (48) ont montré sur une population de 50 patients que les patients présentant une FA paroxystique présentait une activation vagale plus importante, mesurée sur la réponse au baroreflexe vagal et à la variabilité sinusale mesurée au Holter des 24 heures.

Une autre preuve de l'influence de ce système parasympathique sur la FA est l'effet bénéfique de l'ablation de ce système parasympathique sur la survenue de cette arythmie. Ainsi sur le plan expérimental Schauerte et al (49) ont montré que l'ablation

par radiofréquence des ganglions plexiques parasympathiques effectuée le long de l'oreillette droite et au niveau de l'artère pulmonaire abolissait le déclenchement de la FA. Ces données ont été confirmées récemment par Lu et al (44) qui ont retrouvé une abolition de l'induction acétylcholinergique de la FA par l'ablation par radiofréquence des ganglions situés au niveau des veines pulmonaires.

Chez l'homme Pappone et al (50) ont montré qu'il était possible d'observer une réponse vagale (définie par un ralentissement significatif de la fréquence cardiaque (FC) < 40/min ou la présence d'une asystolie de plus de 3 secondes) au cours de tirs de radiofréquence lors de l'ablation par radiofréquence de la FA. De plus l'abolition de ces réflexes vagues par l'ablation était associée à une diminution de survenue de récurrence d'arythmie dans le suivi des patients.

Notre première étude a évalué la relation entre les potentiels fragmentés enregistrés en RS et l'activation du système nerveux parasympathique.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée :

Functional characterization of atrial electrograms in sinus rhythm delineates sites of parasympathetic innervation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Publiée dans The Journal of American College of Cardiology (2007 Oct 2;50(14):1324-31),

Par Lellouche N, Buch E, Celigoj A, Siegerman C, Cesario D, De Diego C, Mahajan A, Boyle NG, Wiener I, Garfinkel A, Shivkumar K.

INTRODUCTION

La physiopathologie des complexes fragmentés enregistrés en FA est complexe et est probablement sous-tendue par la présence de fibrose, d'activation du système nerveux autonome et d'anisotropie au niveau du tissu atrial. Toutefois la fréquence

rapide de l'activité atriale en FA peut à elle seule être responsable de blocs électriques fonctionnels entraînant des complexes fragmentés.

Nous avons donc caractérisé les complexes fragmentés atriaux enregistrés en RS chez des patients porteurs de FA. De plus nous avons étudié l'effet de l'ablation par radiofréquence de ces potentiels sur l'activation du système nerveux parasympathique. De plus nous avons étudié l'effet de l'injection d'un agent parasympathomimétique dans l'OG de patients. Enfin nous avons étudié l'effet de l'acétylcholine sur la fragmentation d'un électrogramme virtuel créé par simulation mathématique.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude comprenait donc 3 parties :

-Une partie clinique étudiant des patients adressés pour ablation de FA paroxystique.

Nous avons caractérisé tous les électrogrammes atriaux gauches ablatés chez ces patients en mesurant leur amplitude, durée et nombre de déflexions. De plus nous avons étudié pendant les tirs de radiofréquence la présence d'une réponse vagale, définie par une diminution de la FC > 20% ou un allongement de l'intervalle AH de plus de 10 ms.

-Une partie expérimentale chez l'humain qui a évalué l'effet de l'injection d'un agent parasympathomimétique sur des électrogrammes enregistrés grâce à une sonde 20 pôles placée dans l'oreillette droite puis gauche de patients adressés pour exploration électrophysiologique (ne souffrant pas de FA).

-Une partie expérimentale mathématique qui a consisté en une modélisation d'un potentiel d'action normal et qui a étudié l'effet de l'application de propriétés mimant l'action de l'acétylcholine sur cette modélisation mathématique.

RESULTATS

-La première partie de notre étude a montré que 3 types d'électrogrammes étaient enregistrés en RS dans l'OG de patients porteurs d'une FA :

-un potentiel normal biphasique, rapide et homogène

-un potentiel fragmenté de plus de 4 déflexions, de haute amplitude (> 0.7 mV) et de durée de plus de 40 ms (HAFE, high amplitude fractionated electrograms)

-un potentiel fragmenté de plus de 4 déflexions, de faible amplitude (< 0.7 mV) et de plus de 40 ms (LAFE, low amplitude fractionated electrograms)

L'application de radiofréquence sur ces HAFE était particulièrement associée à l'activation du système vagal.

De plus après injection d'adénosine les potentiels atriaux, chez des patients sains présentaient une fragmentation plus importante reproduisant parfois ces HAFE.

Enfin ces HAFE étaient aussi reproduits mathématiquement après application des propriétés électriques de l'acétylcholine sur un potentiel électrique normal.

COMMENTAIRES

Notre étude montre qu'il existe plusieurs types de potentiels fragmentés en RS chez des patients souffrant de FA. Les potentiels fragmentés à haute amplitude sont possiblement causés par une activation vagale locale. Les potentiels à faible amplitude pourrait être due à de la fibrose locale.

Cette étude a permis d'étendre nos connaissances sur ces potentiels fragmentés avec pour objectif de mieux cibler les zones importantes à ablater pour traiter le substrat permettant de maintenir la FA.

Cette étude doit être complétée par une évaluation de la corrélation anatomique entre les potentiels fragmentés en FA et en RS ainsi que l'évaluation du substrat atrial de manière anatomique par IRM par exemple.

Functional Characterization of Atrial Electrograms in Sinus Rhythm Delineates Sites of Parasympathetic Innervation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

Nicolas Lellouche, MD, Eric Buch, MD, Andrew Celigoj, BS, Carin Siegerman, PHD, David Cesario, MD, PHD, Carlos De Diego, MD, Aman Mahajan, MD, PHD, Noel G. Boyle, MD, PHD, Isaac Wiener, MD, Alan Garfinkel, PHD, Kalyanam Shivkumar, MD, PHD
Los Angeles, California

Objectives	This study sought to characterize left atrial (LA) sinus rhythm electrogram (EGM) patterns and their relationship to parasympathetic responses during atrial fibrillation (AF) ablation.
Background	The mechanistic basis of fractionated LA EGMs in patients with paroxysmal AF is not well understood.
Methods	We analyzed 1,662 LA ablation sites from 30 patients who underwent catheter ablation for paroxysmal AF. Pre-ablation EGM characteristics (number of deflections, amplitude, and duration) were measured in sinus rhythm. Parasympathetic responses during radiofrequency application (increase of atrial-His interval by ≥ 10 ms or decrease of sinus rate by $\geq 20\%$) were assessed at all sites. We also prospectively studied the effect of adenosine, a pharmacological agent mimicking acetylcholine signaling in myocytes, on LA EGMs. Finally, we performed mathematical simulations of atrial tissue to delineate possible mechanisms of fractionated EGMs in sinus rhythm.
Results	A specific pattern of pre-ablation sinus rhythm EGM (deflections ≥ 4 , amplitude ≥ 0.7 mV, and duration ≥ 40 ms) was strongly associated with parasympathetic responses (sensitivity 72%, specificity 91%). The sites associated with these responses were found to be located mainly in the posterior wall of the LA. Adenosine administration and mathematical simulation of the effect of acetylcholine were able to reproduce a similar EGM pattern.
Conclusions	Parasympathetic activation during AF ablation is associated with the presence of pre-ablation high-amplitude fractionated EGMs in sinus rhythm. Local acetylcholine release could potentially explain this phenomenon. (J Am Coll Cardiol 2007;50:1324-31) © 2007 by the American College of Cardiology Foundation

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, yet the underlying mechanisms remain poorly understood. Experimental (1) and clinical (2) studies have shown that parasympathetic activation can induce and maintain AF. Further, parasympathetic denervation during AF ablation has been associated with improved clinical outcomes (3). Studies of intracardiac electrograms (EGMs) in the left atrium (LA) during AF have shown complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) (4), and an abla-

tion strategy targeting these sites to cure AF has been shown to confer clinical benefit (5).

See page 1332

Fractionated LA EGMs also have been observed during sinus rhythm in paroxysmal AF patients (6). These fractionated sites have been targeted during catheter ablation of AF (6). Some investigators have suggested that CFAE may be in part related to parasympathetic innervation (7,8). However, CFAEs recorded during AF are potentially a dynamic phenomenon, and the role of acetylcholine in their genesis requires further investigation.

The aim of our study was first to characterize LA EGM patterns during sinus rhythm in patients with paroxysmal AF. Second, we sought to determine specific EGM patterns during sinus rhythm that predicted parasympathetic responses during

From the UCLA Cardiac Arrhythmia Center, Division of Cardiology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California. Supported by grants from the French Society of Cardiology (to Dr. Lellouche), and the American Heart Association, National Affiliate (grant 0430287N), and National Heart, Lung, and Blood Institute (grant R01HL084261) (to Dr. Shivkumar). Drs. Lellouche and Buch contributed equally to this work.

Manuscript received February 5, 2007; revised manuscript received March 5, 2007, accepted March 14, 2007.

ablation. We also studied the effect of adenosine, which mimics acetylcholine signaling (9), on LA EGMs in humans. Finally, we performed mathematical modeling of atrial tissue with areas simulating acetylcholine effect.

Methods

Patients. We retrospectively studied 30 patients referred to our center for a first paroxysmal AF ablation between January 2003 and January 2006. All patients were in sinus rhythm at baseline and during ablation. Digoxin and antiarrhythmic agents were discontinued for at least 5 half-lives, or 3 months in the case of amiodarone, before the procedure. Exclusion criteria were permanent pacing, recent myocardial infarction, renal failure requiring dialysis, thyroid dysfunction, and previous AF ablation. Our institutional review board approved the study.

LA mapping and ablation. All patients underwent transesophageal echocardiography, no more than 24 h before the procedure, to exclude atrial thrombus. Electrophysiological studies, mapping, and ablation were performed in sinus rhythm. For recording and stimulation, multipolar recording catheters were positioned in the coronary sinus, right atrium (RA), His bundle region, and apex of the right ventricle. Access to the LA was obtained by transseptal puncture, after which systemic anticoagulation was achieved with intravenous heparin to maintain activated clotting time between 250 and 350 s. All procedures were done under general anesthesia using isoflurane or sevoflurane.

Before ablation, patients underwent electroanatomical mapping using the CARTO system and 8-mm-tip Navistar catheter (Biosense Webster, Diamond Bar, California) to define the 3-dimensional anatomy of the LA and pulmonary veins (PVs).

After completing reconstruction of chamber geometry, we performed radiofrequency (RF) ablation in sinus rhythm. The EGMs from ablation sites were recorded using a 12-bit analog-to-digital amplifier at 977 samples/s using a 30- to 500-Hz bandpass filter on a Cardiolab platform (GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin).

The RF applications were delivered with a temperature setting of 50°C and power output of 50 W for 15 to 20 s per ablation site. Power was limited to 30 W in the posterior LA wall. A decrease in EGM amplitude of at least 25% was sought at each site. If this end point was not achieved after 2 RF applications, further energy application was not attempted at those sites. All patients underwent wide-area circumferential ablation encircling PVs (corresponding to the antrum region) and an ablation line from the left inferior PV to the mitral isthmus. The locations of sites associated with parasympathetic response were recorded.

EGM analysis. At each ablation site, we measured the following parameters just before RF application: heart rate, atrial-His (A-H) interval (defined as the time from earliest reproducible rapid atrial deflection in the His bundle catheter to onset of the His deflection) (10), and characteristics

of the atrial EGM (duration, amplitude, and number of deflections). Duration was defined as the time from the earliest local electrical activity to the point of final return to baseline. Amplitude was the voltage difference between highest and lowest deflections of each EGM. Number of deflections was determined by counting the number of turning points (positive to negative direction or vice versa) in each EGM.

A significant parasympathetic response during RF application was defined as $\geq 20\%$ decrease of heart rate (10) or ≥ 10 ms increase of A-H interval (11). Each measurement was taken as the average of 3 stable cardiac complexes. If multiple RF applications were delivered at the same anatomical site, only the first was included in the analysis. Two independent experts measured intervals with online calipers.

Adenosine and LA EGMs. Eight patients referred for electrophysiology study and catheter ablation between April 2004 and February 2006 were included in this prospective part of the study. Inclusion criteria were age ≥ 18 years, need for LA access, and sinus rhythm during ablation. Exclusion criteria were asthma, permanent pacing, and prior atrial ablation procedures. Antiarrhythmic drugs were discontinued before the procedure. All patients provided written informed consent, and our institutional review board approved the study.

Electrophysiological catheters were placed in the right ventricle, coronary sinus, and His bundle. Multipolar recording catheters, containing either 5 or 10 pairs of closely spaced bipolar electrodes (St. Jude Medical, Minnetonka, Minnesota), were placed in the RA and the LA along the posterior wall via the transseptal approach. The EGMs were recorded immediately before and during adenosine administration, with catheter stability confirmed by biplane fluoroscopy. Adenosine was infused in a central venous bolus, with complete AV dissociation used as an end point to indicate drug effect. The EGMs were recorded and analyzed as described above.

Mathematical simulation. The single atrial cell action potential was simulated using the Jacquemet modification (12) of the original Courtemanche model (13). Cells were resistively coupled to each other in a 5×5 -cm-square sheet. To simulate fibrosis, longitudinal areas of conduction block were added, forcing the wavefront to propagate in a zigzag manner. To simulate parasympathetic innervation, regions with acetylcholine were assigned an additional outward potassium current, I_{KACb} (14), which is also activated by adenosine, as well as a lower diffusion coefficient, resulting

Abbreviations and Acronyms

AF	= atrial fibrillation
A-H	= atrial-His
CART	= classification and regression tree
CFAE	= complex fractionated atrial electrogram
EGM	= electrogram
HAFE	= high-amplitude fractionated electrogram
LA	= left atrial/atrium
LAFE	= low-amplitude fractionated electrogram
PV	= pulmonary vein
RA	= right atrial/atrium
RF	= radiofrequency

Table 1 Baseline Characteristics of Overall Study Population (n = 30)	
Age (yrs)	54 ± 15
Male (%)	77
Structural heart disease (%)	20
Hypertension (%)	20
Diabetes (%)	0
Failed antiarrhythmic drugs (n)	2.5 ± 1
AF duration before ablation (yrs)	7.8 ± 4.7
LA diameter (mm)	39.5 ± 5.5
LVEF (%)	57 ± 7
ACE inhibitors or ARB (%)	20
Beta-blockers (%)	47
Calcium channel blockers (%)	7
Amlodarone (%)	10
Digoxin (%)	13
Antiarrhythmic class I (%)	27

ACE = angiotensin-converting enzyme; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin receptor blocker; LA = left atrial; LVEF = left ventricular ejection fraction.

in slower conduction. All simulations used point stimulation with cycle length 400 ms. The EGMs were computed from the integral of the transmembrane potential. Further details of the mathematical simulation methods can be found in the Online Appendix.

Statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation, except in figures, where they are shown as mean ± standard error of the mean. Categorical variables are expressed as numbers or percentages. Comparisons were 2-tailed, and p < 0.05 was considered statistically significant. The EGM analysis was performed using classification and regression tree (CART) methodology (15). The CART model identified variables allowing EGMs to be classified successively into subsets, which best predicted occurrence of parasympathetic response during ablation. A 5-fold cross-validation was carried out on the CART results. A random person effects logistic model was used to estimate the degree of within-subject correlation among multiple observations from the same patient. The number of EGM deflections before and after adenosine administration was compared by the nonparametric Wilcoxon signed rank test.

Results

Thirty patients (54 ± 15 years, 77% male) were included for ablation EGM analysis. Patient characteristics are described in Table 1.

EGM characteristics and parasympathetic response. We analyzed 1,754 ablation sites, an average of 59.1 per patient. Ninety-two ablations were excluded because the A-H interval could not be measured. The remaining 1,662 sites were included in the final analysis. Parasympathetic responses were observed at a total of 184 (11.1%) sites. These responses corresponded with increased A-H interval in 71% of sites, decreased sinus rate in 23%, and both in 6%. Twenty-nine patients (97%) showed at least 1 site with a parasympathetic response during AF ablation.

Using CART analysis, we found that the best single predictor of parasympathetic response was the number of EGM deflections at the ablation site (Fig. 1). The presence of at least 4 EGM deflections was the first branch of the prediction tree for parasympathetic response. For the 956 sites with ≥ 4 deflections, the next most useful predictor was EGM amplitude ≥ 0.7 mV. Sites with amplitude above this cutoff were more likely to be associated with a parasympathetic response. Finally, for the 289 sites with ≥ 4 deflections and amplitude ≥ 0.7 mV, the last branch of the tree was EGM duration ≥ 40 ms, which was the weakest predictor. The EGM characteristics that best predicted parasympathetic response during ablation, in order of importance, were number of deflections ≥ 4, amplitude ≥ 0.7 mV, and duration ≥ 40 ms.

We defined a fractionated atrial EGM during sinus rhythm as an EGM with ≥ 4 deflections and duration ≥ 40 ms, in accordance with the results of the CART model for predicting parasympathetic response. By further classifying EGMs according to amplitude, we distinguished 3 main types of LA EGMs in sinus rhythm, as shown in Figure 1: 1) normal EGM: number of deflections < 4 or duration < 40 ms (n = 732); 2) low-amplitude fractionated EGM (LAFE): number of deflections ≥ 4 and amplitude < 0.7 mV (n = 667); 3) high-amplitude fractionated EGM (HAFE): number of deflections ≥ 4, amplitude ≥ 0.7 mV, and duration ≥ 40 ms (n = 263).

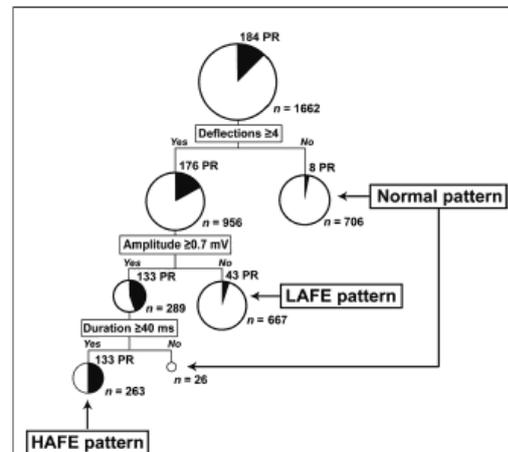


Figure 1 Classification and Regression Tree Model

Likelihood of parasympathetic response (PR) according to pre-ablation electrogram characteristics. The total number of ablation sites (n = 1,662) is represented by the pie diagram at the top. The shaded area of each pie diagram is proportional to the number of sites in that group showing a parasympathetic response to ablation. According to this tree analysis, we defined 3 electrogram patterns: normal, low-amplitude fractionated electrogram (LAFE), and high-amplitude fractionated electrogram (HAFE).

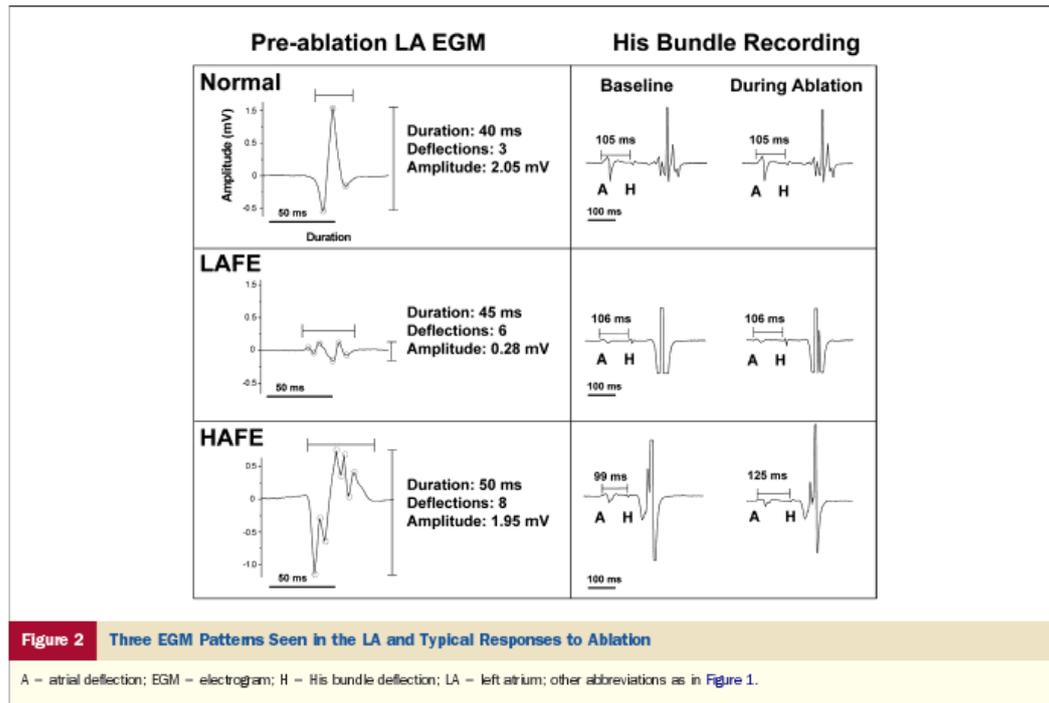


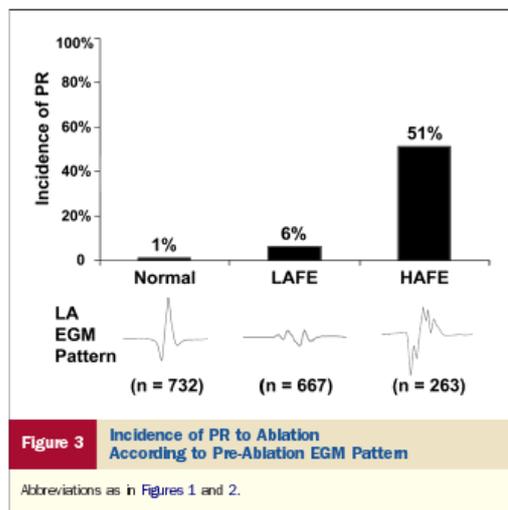
Figure 2 shows each of these patterns and shows examples of observed responses to ablation. As shown in Figure 3, the HAFE pattern was associated with a higher incidence of parasympathetic response during ablation compared with LAFE and normal patterns (51%, 6%, and 1%, respectively). The HAFE

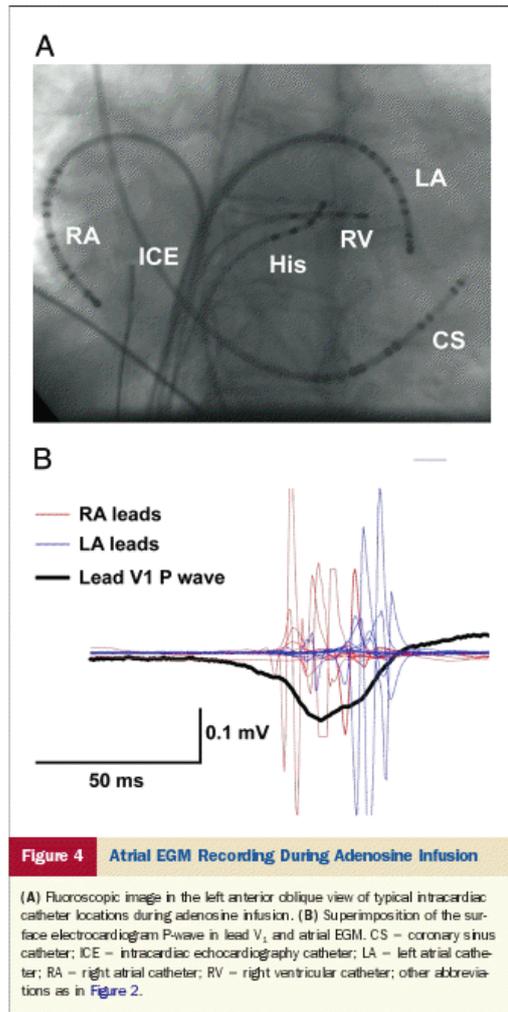
pattern before ablation predicted parasympathetic response during ablation with nominal sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of 72%, 91%, 51%, and 96%, respectively.

The 5-fold average cross-validated sensitivity was 71.9%, with a 95% confidence interval of 49.4% to 94.5%. The 5-fold average cross-validated specificity was 91.0%, with a 95% confidence interval of 85.2% to 97.2%. Because the CART analysis assumed that all EGM characteristics were independent, we used a random person effects logistic model to compute the within-subject correlation. This value was 0.0293, indicating that our assumption was reasonable.

After ablation, 17% of LA EGMs classified as HAFE at baseline became normal, 30% remained HAFE, and 53% became LAFE. The number of deflections significantly decreased at HAFE sites after ablation, from 5.5 ± 1.5 ($p < 0.001$).

Ablation site location and parasympathetic response. The locations most commonly associated with A-H prolongation were the junction between the LA and the left superior PV (31%), the posterolateral wall of the LA (18%), and the junction between the LA and the right superior PV (16%). Other sites resulting in A-H prolongation included the septal LA wall (11%), the left inferior PV (7%), and the anterior aspect of the mitral valve annulus (6%). Heart rate reduction was more often seen with ablations near the junction of the LA and left superior PV.





Effect of adenosine on atrial EGMs. Eight patients (54 ± 11 years, 75% male) with a history of either drug-refractory paroxysmal AF (n = 6) or tachycardia involving an accessory pathway (n = 2) participated in this part of the study. Figure 4 shows catheter locations and atrial EGMs spanning the majority of the surface P-wave for a typical patient. Atrial EGMs were recorded from a total of 55 sites in the LA and 55 sites in the RA. Six sites from each atrium were excluded because of poor signal quality. The EGMs from the remaining 49 LA and RA sites then were analyzed.

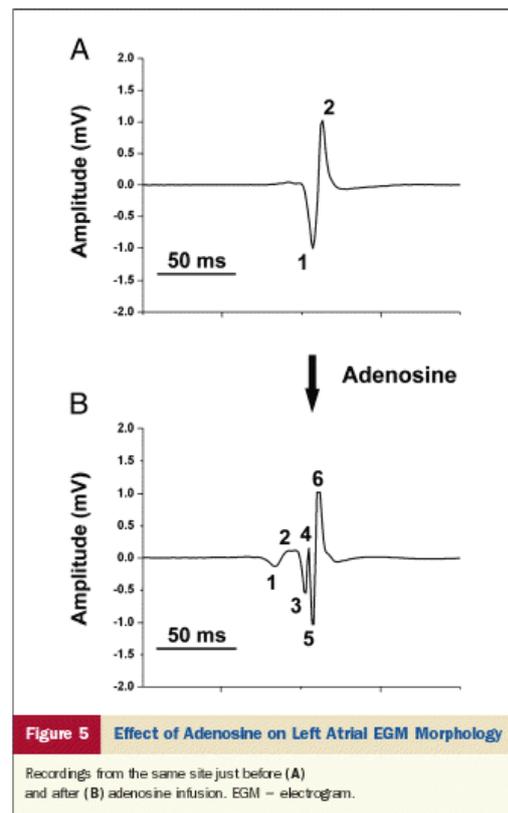
All patients developed transient AV block at adenosine doses of 12 to 36 mg. With adenosine infusion there was no change in surface P-wave duration or intra-atrial conduction time. In 2 patients (25%), AF was induced at the time of

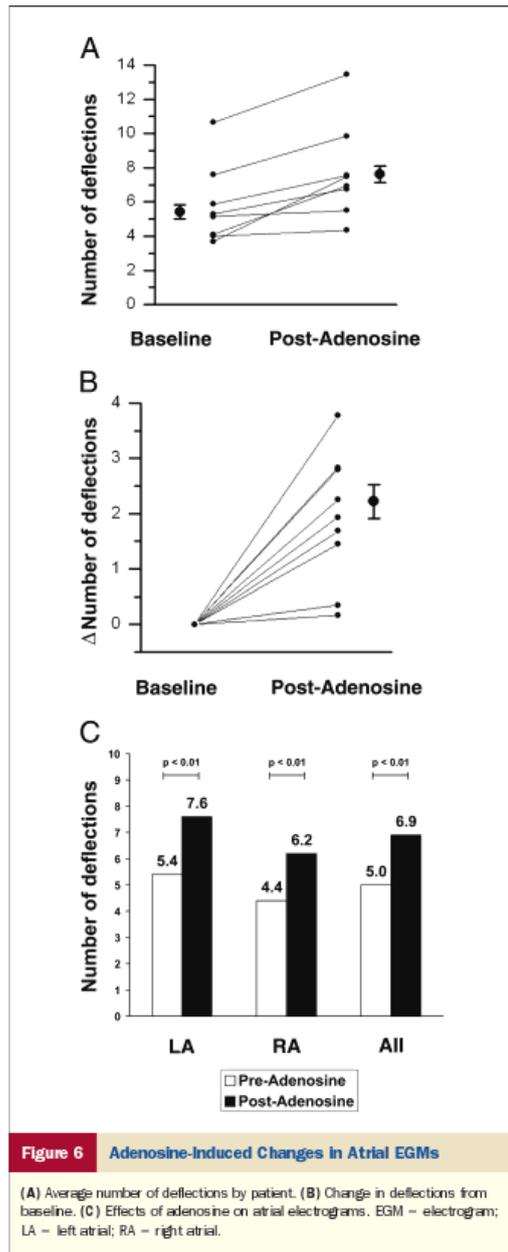
adenosine administration. At some sites a striking change in EGM morphology was observed immediately after adenosine infusion (example shown in Figure 5).

Immediately after adenosine infusion, the number of LA EGM deflections increased from 5.4 ± 3.0 to 7.6 ± 3.4 ($p < 0.01$), as shown in Figures 6A and 6B. The mean EGM duration (43 ± 9 ms vs. 40 ± 14 ms, $p = \text{NS}$) and amplitude (0.99 ± 0.88 mV vs. 0.86 ± 0.78 mV, $p = \text{NS}$) were not significantly different. As shown in Figure 6C, the average number of EGM deflections also increased significantly in the RA, from 4.4 ± 2.2 to 6.2 ± 3.1 ($p < 0.01$).

Baseline LA EGMs were classified according to the normal, LAFE, and HAFE patterns. Before adenosine, 35%, 34%, and 31% of the EGMs were normal, LAFE, and HAFE, respectively. After adenosine, 13%, 45%, and 42% were normal, LAFE, and HAFE, respectively.

Mathematical simulation of atrial EGMs. Mathematical simulations of a small 2-dimensional patch of tissue were performed to provide additional insights into mechanisms underlying EGM fractionation. In normal tissue, the stimulus delivered at the top right corner propagates smoothly to the bottom left corner. The resulting EGM shows a positive





deflection from depolarization of the tissue, followed by a negative deflection from repolarization (Fig. 7A). Simulation of fibrosis caused zigzag conduction of the wavefront, resulting in an EGM similar to the LAFE pattern (Fig. 7B). Simulation of areas with acetylcholine effect (IKACH and

lowered diffusion) caused an EGM similar to the HAFE pattern (Fig. 7C) (see Online Videos).

Discussion

The first finding of the present study is that 3 main patterns of LA EGMs were seen during sinus rhythm in patients with paroxysmal AF: normal, LAFE, and HAFE. Second, the HAFE pattern was associated with a parasympathetic response during RF ablation. Most of the ablation sites associated with a parasympathetic response were located near LA-PV junctions, the LA posterolateral wall, or the interatrial septum. Finally, EGMs similar to the HAFE pattern were reproduced experimentally with adenosine and in a mathematical model simulating the effect of acetylcholine.

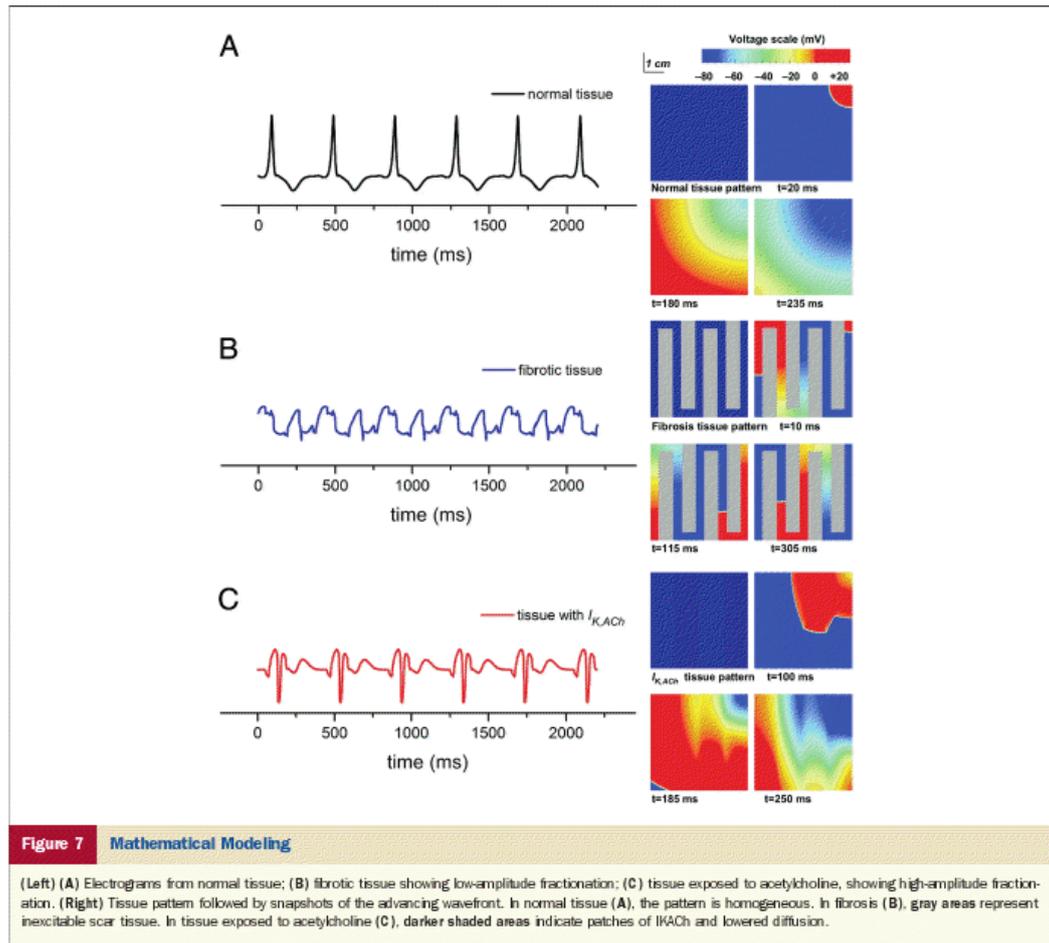
Previous studies have described CFAE in the LA during AF (4) and investigated their mechanisms and role in the maintenance of AF (16). However, different definitions of CFAE during AF have been proposed. Nademanee et al. (5) defined LA CFAE as having at least 2 deflections and an average cycle length of <120 ms. In contrast, Rostock et al. (17) defined CFAE as showing at least 3 deflections or potentials with continuous electrical activity.

Similarly, there is no consistent definition of fractionated atrial EGMs in sinus rhythm. The definition proposed by Sanders et al. (18) was a duration >50 ms. In contrast, Pachon et al. (6) described fractionation in sinus rhythm by a particular pattern on fast Fourier transform analysis.

We characterized LA EGMs with CART analysis, a statistical method using available dependent variables to determine cutoffs that best separate parasympathetic response from nonresponse. In our data, the number of deflections (≥ 4) was the strongest predictor of parasympathetic response, followed by amplitude (≥ 0.7 mV) and EGM duration (≥ 40 ms).

Although the precise mechanisms underlying each of these patterns (normal, LAFE, and HAFE) are not known, some hypotheses can be considered. The first pattern is probably the normal EGM seen in healthy atrial tissue. Conduction is rapid and uniform, creating a simple and sharply inscribed EGM (19).

The LAFE pattern may be caused by atrial fibrosis. Fibrosis is a known cause of fractionated, low-amplitude EGMs in the ventricle, and this substrate can predispose to arrhythmias (20). Low-amplitude LA EGMs also have been seen in patients with paroxysmal AF (21). Current evidence suggests that the cellular mechanism relating fibrosis and low-amplitude EGMs is poor tissue coupling and discontinuous conduction (22). Consistent with this, we observed a similar pattern in mathematical simulations of atrial tissue with fibrotic characteristics. Another potential explanation for LAFE in our study is poor tissue-electrode contact. However, we used fluoroscopy, electroanatomical mapping, intracardiac echocardiography, and impedance monitoring to ensure good contact.



The origin of the HAFE pattern remains unclear. In our study, this pattern was associated with a parasympathetic response during AF ablation. Moreover, adenosine produced similar EGMs in the LA posterior wall. Finally, mathematical simulation of an acetylcholine effect on atrial tissue yielded EGMs with the HAFE pattern. Therefore, one explanation for the HAFE pattern could be local effects of acetylcholine in LA tissue.

The parasympathetic system has been recognized to play a role in AF initiation and maintenance (3,23). Parasympathetic activity may promote AF by shortening the atrial refractory period (24) and inducing rapid ectopic activity in the PVs (25). Recently Po et al. (7) suggested that CFAE during AF may be an epiphenomenon of high-frequency PV activity. However, we have shown that fractionated EGMs also are seen during sinus rhythm, presumably in the absence of high-frequency PV or LA activation.

There are several possible mechanisms by which parasympathetic innervation could cause EGM fractionation. Acetylcholine stimulates a potassium current in atrial myocytes, causing hyperpolarization (26), reduced excitability (27), and possibly conduction block between adjacent fiber bundles. Further, acetylcholine can reduce intercellular coupling by inhibiting connexin 43 phosphorylation (28,29). Consistent with this, our mathematical simulation of acetylcholine reproduced the HAFE pattern when the model included both reduced myocyte coupling and shortened action potential duration. Finally, the presence of intercalated parasympathetic nerves also could play a role in the origin of fractionated LA EGMs, as proposed by Pachon et al. (8).

Study limitations. The location of sites associated with a parasympathetic responses in our study was a function of where ablation was performed, limiting the value of these data. Additionally, some ablation sites with the HAFE

pattern were not associated with a parasympathetic response. Ablation at these sites could have been incomplete, and therefore unable to induce a parasympathetic response. Alternatively, mechanisms unrelated to acetylcholine, such as tissue anisotropy and fibrosis, also could cause sinus rhythm fractionation (22,30). Histopathologic and more extensive modeling studies are needed to precisely delineate mechanisms of fractionation not related to parasympathetic innervation. The spatial extent of myocardium that contributes to a given EGM signal is not known, and it is likely that the 8-mm-tip electrode used in this study includes some far-field data. However, the effect of RF is most concentrated at the site of myocardial tissue contact, and therefore the parasympathetic responses elicited at those sites can still be interpreted. Finally, our study was retrospective, and a formal prospective validation of the results has not yet been carried out.

Conclusions

High-amplitude fractionated EGMs are associated with parasympathetic activation during AF ablation. One potential cause of this EGM pattern is local tissue effects of acetylcholine. Sites eliciting a parasympathetic response were found to be located in specific areas of the LA, mainly in the posterior wall and septum. Further studies are needed to show whether an ablation strategy targeting these specific sites will be additive to current approaches.

Acknowledgment

The authors thank Jeffrey A. Gornbein, DrPH, for valuable statistical assistance with the preparation of this manuscript.

Reprint requests and correspondence: Dr. Kalyanam Shivkumar, UCLA Cardiac Arrhythmia Center, Division of Cardiology, Department of Medicine, 47-123 CHS, David Geffen School of Medicine at UCLA, 10833 Le Conte Avenue, Los Angeles, California 90095-1679. E-mail: kshivkumar@mednet.ucla.edu.

REFERENCES

1. Wang Z, Page P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1992;71:271–87.
2. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:732–8.
3. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327–34.
4. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997;95:1231–41.
5. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–53.
6. Pachon MJ, Pachon ME, Pachon MJ, et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace* 2004;6:590–601.
7. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006;3:201–8.

8. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation"—new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace* 2005;7:1–13.
9. Belardinelli L, Giles WR, West A. Ionic mechanisms of adenosine actions in pacemaker cells from rabbit heart. *J Physiol* 1988;405:615–33.
10. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretation*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1993.
11. Reddy CP, Damato AN, Akhtar M, et al. Time dependent changes in the functional properties of the atrioventricular conduction system in man. *Circulation* 1975;52:1012–22.
12. Jacquemet V, Virag N, Ihara Z, et al. Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S172–9.
13. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 1998;275:H301–21.
14. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res* 2002;90:E73–87.
15. Breiman L. *Classification and Regression Trees*. Belmont, CA: Wadsworth International Group, 1984.
16. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113:626–33.
17. Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:27–34.
18. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, et al. Electrophysiological and electroanatomical characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation* 2004;109:1514–22.
19. Hughes HC, Furman S, Brownlee RR, DelMarco C. Simultaneous atrial and ventricular electrogram transmission via a specialized single lead system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:1195–201.
20. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomical basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596–611.
21. Marcus GM, Yang Y, Varosy PD, et al. Regional left atrial voltage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:138–44.
22. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58:356–71.
23. Schauer P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2774–80.
24. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1378–93.
25. Schauer P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:592–9.
26. Pott L. On the time course of the acetylcholine-induced hyperpolarization in quiescent guinea-pig atria. *Pflügers Arch* 1979;380:71–7.
27. Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2005;2:316–24.
28. Duncan JC, Fletcher WH. Alpha 1 connexin (connexin43) gap junctions and activities of cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C in developing mouse heart. *Dev Dyn* 2002;223:96–107.
29. George EE, Romano FD, Dobson JG Jr. Adenosine and acetylcholine reduce isoproterenol-induced protein phosphorylation of rat myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:749–64.
30. Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988;63:182–206.

APPENDIX

For accompanying videos and detailed mathematical simulation methods, please see the online version of this article.

.V.2 Système sympathique

L'activation du système sympathique peut lui aussi participer au déclenchement voire au maintien de cette arythmie. Sur le plan physiopathologique l'activation du système sympathique va entraîner une augmentation du calcium intracellulaire facilitant l'augmentation de l'activité électrique spontanée du myocarde notamment au niveau de la jonction entre l'OG et les veines pulmonaires comme Chou et al (51) l'ont démontré expérimentalement. Ainsi l'isoprotérénol (agent sympathomimétique) est souvent utilisé sur le plan expérimental ou clinique pour déclencher la fibrillation auriculaire.

Au niveau anatomique Doshi et al (52) ont montré que le ligament de Marshall est une structure richement innervée et une source catécholergique importante. Ainsi ces auteurs ont démontré que, sur des chiens, l'origine du déclenchement de la FA induite par injection d'isoprotérénol se faisait au niveau de Ligament de Marshall. Ceci pourrait expliquer que cette structure soit à l'origine de la FA dans 8% des cas (20) .

Sur le plan clinique les bêta-bloquants sont utilisés de manière courante dans le traitement de la FA. De plus sur le plan interventionnel, Valderrabano et al (53) ont montré qu'il était possible de « brûler » le ligament de Marshall par une alcoolisation locale. L'effet de cette alcoolisation sur les récurrences d'arythmie n'a pas encore été démontré.

Enfin Lin et al (47) ont récemment montré qu'il existait des connexions entre le ligament de Marshall et les ganglions parasympathiques péricardiques. En effet sur un modèle de chien l'ablation par radiofréquence de ce ligament réduisait la réponse

vagale liée à l'activation du ganglion parasympathique au niveau de la veine pulmonaire supérieure gauche.

Ainsi l'ensemble de ces structures anatomiques par lesquels s'exerce l'action du système nerveux autonome réalise un véritable réseau autour du cœur, jouant un rôle fondamental dans la genèse et le maintien de la fibrillation auriculaire.

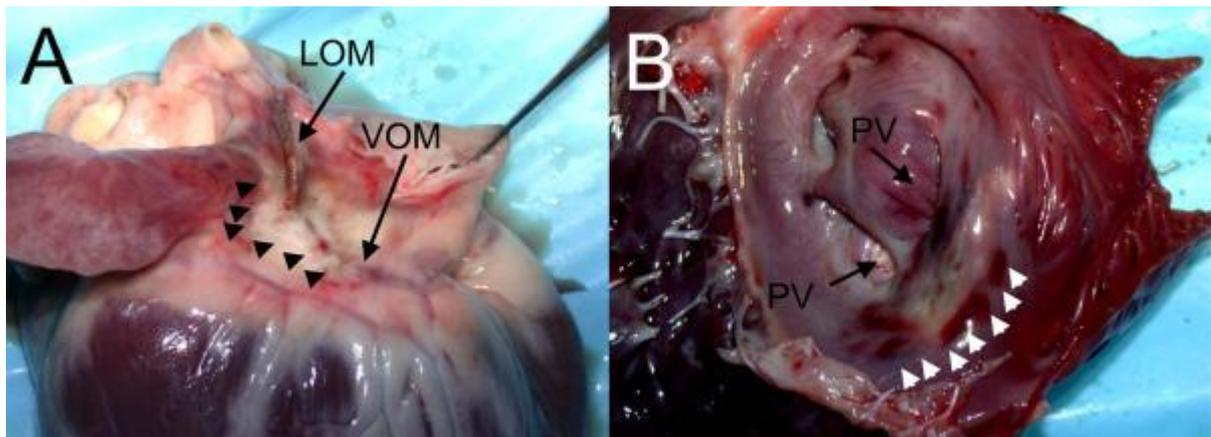


Figure 13: **A:** vue anatomique cardiaque externe du ligament de Marshall (LOM) et de la veine de Marshall (VOM). La veine de Marshall est le reliquat embryonnaire de la veine cave supérieure gauche qui relie le sinus coronaire et la veine sous clavière gauche. La veine de Marshall est donc une veine atriale gauche épicaudique et remonte souvent vers la veine pulmonaire inférieure gauche. Ce trajet correspond à la ligne suivie pour effectuer une ablation de ligne mitrale ; **B :** visualisation interne de ces structures et leur rapport avec les veines pulmonaires gauches (reproduit d'après Valderrabano et al).

TROISIEME PARTIE

TRAITEMENT DE LA

FIBRILLATION ATRIALE

VI. Chapitre VI : Traitement Pharmacologique

Le traitement pharmacologique est basé sur l'utilisation des drogues anti-arythmiques.

.VI.1 Généralités

.VI.1.1 Classification de Vaughan- Williams

Les anti-arythmiques sont des substances qui agissent en diminuant l'excitabilité et la conduction du myocarde et du tissu de conduction normal.

La classification des anti-arythmiques la plus connue est celle de Vaughan-Williams qui comprend 4 classes. Les anti-arythmiques sont classés en fonction de leurs propriétés électrophysiologiques sur le potentiel d'action. Toutefois une molécule anti-arythmique peut avoir plusieurs propriétés anti-arythmiques et c'est son action principale qui donnera son appartenance à une classe spécifique d'anti-arythmique (54).

Le potentiel d'action myocardique comporte 4 phases :

-La phase 0 qui correspond à la dépolarisation cellulaire marquée par l'entrée de sodium dans la cellule. Les substances bloquant cette phase correspondent à la classe 1 de Vaughan-Williams.

-La phase 1 correspond à une repolarisation partielle liée à l'activation de canaux potassiques (essentiellement le canal Ito)

-La phase 2 correspond à une dépolarisation cellulaire liée à l'activation des canaux calciques. Les substances bloquant cette phase appelés inhibiteurs calciques correspondent à la classe 4 de Vaughan-Williams.

-La phase 3 correspond à la phase de repolarisation cellulaire avec l'activation de nombreux canaux potassiques (I_{kr} , I_{kur} , I_{ks} ,...). Les substances bloquant cette phase correspondent à la classe 3 de Vaughan-Williams.

-La phase 4 correspond à la phase de dépolarisation diastolique lente responsable de l'automaticité cellulaire cardiaque activée par différents canaux dont le canal I_f . De plus la classe 2 de Vaughan-Williams est représentée par les bêta-bloquants qui diminuent l'activation adrénergique sur ce potentiel d'action agissant de manière indirecte sur celui-ci.

Enfin la classe 1 est elle-même divisée en 3 sous-types (Ia, Ib, Ic) en fonction de la localisation d'action des produits et leur propriétés électrophysiologiques spécifiques. Ces différences sont la conséquence de différences de cinétique de dissociation et de modification de conductance sur les canaux ioniques. Ainsi les anti-arythmiques de classe Ia et Ic agissent sur l'oreillette et le ventricule alors que les anti-arythmiques de classe Ib agissent plus spécifiquement sur le ventricule. De plus les agents de classe Ib ont peu d'action sur la phase 0 du potentiel d'action mais raccourcissent plutôt la repolarisation (55).

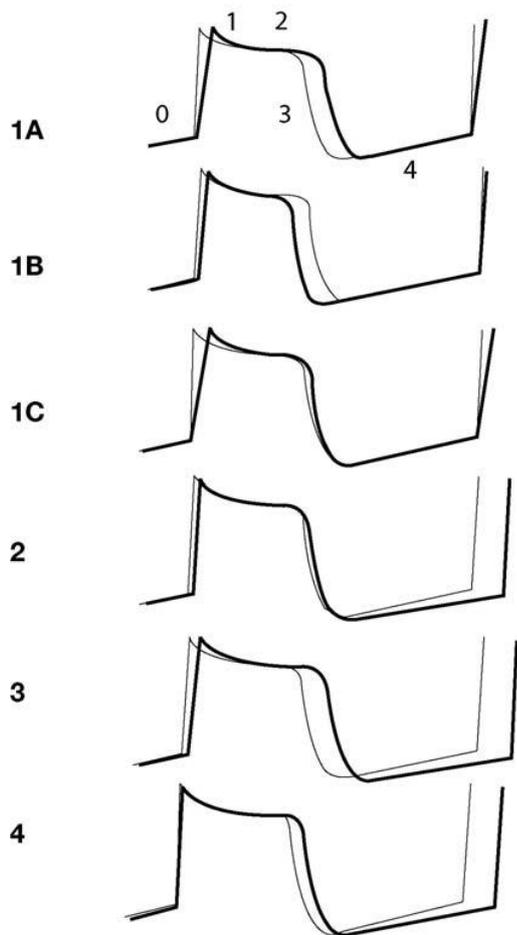


Figure 14 : Cette figure représente un potentiel d'action myocardique normal avec ses différentes phases (0, 1, 2, 3, 4) (tracé gris) et l'effet de toutes les classes d'anti-arythmiques (classe 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4) sur ce potentiel (tracé noir) (reproduit d'après Fauchier et al).

Une mention particulière revient à la digoxine qui est utilisée dans le cadre du traitement de la FA. Cette molécule inhibe la sous unité alfa de la pompe d'échange sodium-potassium. Ce blocage aboutit à une augmentation du calcium intracellulaire avec un effet inotrope positif et bathmotrope positif qui sont contrebalancés par une hypertonie vagale. Cette augmentation du tonus vagal est alors responsable d'un effet chronotrope et dromotrope négatif au niveau myocardique expliquant son intérêt dans le traitement du ralentissement de la FA.

Il est intéressant de noter qu'un médicament anti-arythmique possède dans la plupart des cas plusieurs effets de la classification de Vaughan-Williams. Ainsi l'amiodarone

qui est classée dans les anti-arythmiques de classe 3 possède en plus une activité de classe 2 et 4. Une molécule est donc classée en fonction de son action principale sur le potentiel d'action.

Classification de Vaughan- Williams	A
Ia	Quinidine Disopyramide
Ib	Lidocaine Mexiletine
Ic	Flecainide, Propafénone Cibenzoline
II	Bisoprolol, Atenolol, Celiprolol,
III	Amiodarone, Dronedarone, Sotalol
IV	Verapamil Diltiazem
Autres	Digoxine ATP

Figure 15 : Classification des différents anti-arythmiques selon la classification de Vaughan-Williams.

.VI.1.2 Contre-indications et Effets Secondaires

Ces médicaments sont caractérisés par un index thérapeutique faible c'est à dire que la marge entre l'effet bénéfique du médicament et le risque d'effets secondaires est faible.

L'ensemble de ces traitements anti-arythmiques présente de nombreuses contre-indications et effets secondaires liés principalement à leurs effets cardiaques :

-Ainsi les anti-arythmiques de classe I sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique du fait de leur effet inotrope négatif lié au blocage de la dépolarisation cellulaire. De plus ils sont contre-indiqués chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique. En effet les études CAST et CAST 2 (56, 57) ont retrouvé une surmortalité chez les patients présentant un ATCD d'infarctus du myocarde et des extrasystoles ventriculaires traitées par anti-arythmique de classe I versus placebo.

De plus cette classe de médicament en monothérapie est contre indiquée dans le traitement des flutters atriaux. En effet en allongeant le cycle de l'arythmie atriale ces drogues favorisent la conduction des flutters en 1/1 avec des fréquences ventriculaires pouvant aller jusqu'à 200-220/min. Il faut donc systématiquement associé un ralentisseur du noeud auriculo-ventriculaire à ces anti-arythmiques dans le traitement des flutters.

Enfin les anti-arythmiques de classe Ia ont la propriété d'allonger le segment QT sur l'ECG en bloquant certains canaux potassiques (notamment I_{kr} et plus modestement I_{to}) avec un risque de torsade de pointes (cf anti-arythmique de classe 3).

-Les anti-arythmiques de classe 3 en allongeant la repolarisation ont tous en commun d'allonger l'intervalle QT avec risque de torsade de pointes. Toutefois la capacité à induire une torsade de pointes est différente suivant les drogues utilisées. Ainsi Antzelevitch (58) a montré que les potentiels d'action n'étaient pas uniformes à l'ensemble du myocarde et qu'ils variaient suivant la couche myocardique (endocarde, cellules M et épicarde) et suivant le ventricule droit ou gauche. Ainsi les drogues les plus à risque de donner une torsade de pointes sont celles qui entraînent

le plus de dispersion de repolarisation myocardique comme le sotalol ou la quinidine.

A l'inverse l'amiodarone allonge l'intervalle QT en prolongeant la repolarisation de manière homogène dans le myocardique n'induisant que très peu de risque de torsades de pointes.

Cependant l'amiodarone est à l'origine de nombreux effets secondaires extracardiaques liés à l'accumulation de cette molécule dans les graisses de l'organisme (produit très lipophile). Ces principaux effets secondaires sont : troubles thyroïdiens (hyper ou hypothyroïdie), fibrose pulmonaire, hépatite chronique, neuropathie, atteinte cutanée, oculaire....On estime qu'environ 10% des patients traités par amiodarone présentent des effets indésirables graves.

De plus la dronedarone, nouvel anti-arythmique de classe 3 a montré que son utilisation entraînait une surmortalité chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique classe 3 ou 4 de la NYHA (59).

Les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques présentent moins d'effets secondaires que les anti-arythmiques précédents. Il s'agit surtout d'effets liés aux effets chronotropes, inotropes et dromotropes négatifs de ces produits : risque de bradycardie, trouble de conduction cardiaque et insuffisance cardiaque.

Les bêta-bloquants sont aussi contre-indiqués chez les patients asthmatiques.

.VI.2 Prise en Charge Pharmacologique Pratique

Le traitement pharmacologique de la FA peut être divisé en 3 parties :

- les traitements permettant la réduction de la FA en RS
- les traitements permettant de maintenir le RS pour éviter les récives d'arythmies

-les traitements ralentissant la cadence ventriculaire chez les patients porteurs d'une FA chronique

.VI.2.1 Traitements permettant la cardioversion médicamenteuse de la FA

Plusieurs molécules anti-arythmiques ont été testées pour essayer de réduire la FA. Le premier a été la digoxine qui a été utilisée pendant de nombreuses années pour réduire cette arythmie. Cependant l'étude DAAF publiée en 1997 a clairement démontré que l'administration intra-veineuse de digoxine ne permet pas le retour en RS plus fréquemment qu'un placebo (60) .

La quinidine a aussi été utilisée pour réduire cette arythmie et testée dans plusieurs études. Ces études sont cependant différentes dans les populations incluses (FA d'ancienneté différente) et dans leur méthodologie. Le taux de cardioversion est compris entre 30 et 90%. Une méta analyse publiée par Miller (61) incluant 36 études a retrouvé un taux modéré de conversion avec la quinidine avec un odd ratio à 2.9.

Toutefois l'utilisation de ce produit est très limitée par la survenue d'effets secondaires potentiellement graves (cf effets secondaires des anti-arythmiques).

Ainsi le taux de diminution ou d'arrêt de ce traitement est compris entre 40 et 60% suivant les études. Cette drogue n'a donc pas été retenue comme traitement de réduction d'une FA aigue dans les dernières recommandations européennes.

La propafénone a été évaluée dans différentes études pour la réduction de cette arythmie par voie intra-veineuse ou per-os. Ainsi le taux de cardioversion après administration IV était variable suivant les études entre 40-90%. La propafénone est métabolisée par le foie et un de ses métabolites (5-hydroxy-propafénone) participent aussi à l'effet anti-arythmique de cette molécule. Ceci explique que le taux maximal

de cardioversion survient au bout d'une heure après l'injection. La voie orale permet un taux de conversion entre 45-55% 3 heures après administration et de 69-78% 8 heures après administration du produit (62).

La Flécaïnide, aussi anti-arythmique de classe Ic, présente à peu près le même taux de succès de cardioversion et peut aussi être administré par voie IV ou per-os (63, 64). Ces 2 anti-arythmiques sont donc recommandés pour une éventuelle cardioversion médicamenteuse de FA mais ils présentent des contre-indications importantes comme mentionnées ci-dessus. Notamment ces produits sont contre-indiqués chez les patients insuffisant cardiaque ou chez un patiente présentant un trouble conducteur de haut degré (dysfonction sinusale ou BAV) non appareillé. Enfin ces produits peuvent faciliter la survenue de flutter atrial conduisant en 1/1.

L'amiodarone est le produit le plus utilisé en France et en Europe pour la cardioversion médicamenteuse d'une FA. Son taux de succès varie suivant les séries entre 30 et 90%. Cependant cette molécule se caractérise par un fort métabolisme hépatique et une grande lipophilie expliquant une efficacité relativement décalée dans le temps après administration orale ou injection intra veineuse. Une méta analyse de Chevalier et al (65) a retrouvé un taux de réduction similaire entre le placebo et l'amiodarone dans l'heure suivant l'administration IV puis une meilleure efficacité de ce produit à partir de la 6ème heure (56 vs 43%) se confirmant à 24 heures (82 vs 56%). Ce produit est donc comparable aux anti-arythmiques de classe Ic concernant le taux de cardioversion en aigu mais il présente surtout une meilleure efficacité pour l'absence de récurrence à moyen terme. De plus cette drogue présente l'avantage de ne pas avoir de contre-indication pour une administration aiguë et en fait le traitement de référence des accès aigus de FA. Enfin le solvant de l'amiodarone, le polysorbate 80, est inotrope négatif conduisant à une surveillance

particulière chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque systolique et recevant ce produit en intra-veineux.

L'ibutilide, anti-arythmique de classe 3, a aussi démontré une efficacité dans la cardioversion aigue de la FA (66) mais n'est pas commercialisé en France.

Enfin un nouvel anti-arythmique appelé le vernakalant est aussi recommandé depuis peu dans cette indication. Il s'agit d'un anti-arythmique bloqueur des canaux sodiques atriaux et ventriculaires mais dont l'effet est d'autant rapide que la fréquence est élevée et donc plus spécifique de l'oreillette en FA. Il a en plus une action inhibitrice sur certains canaux potassiques de type I_{K1} et I_{Kr} . Trois études randomisées ont prouvé l'efficacité de ce traitement administré par voie intra-veineuse versus placebo (67-69). Le taux de conversion est d'environ 50% avec une efficacité obtenue au maximum 8 minutes après l'injection et une stabilité de l'efficacité à 24 heures. Ce produit a enfin peu de contre-indications et d'effets secondaires. La seule contre-indication retenue est la présence d'une insuffisance cardiaque en classe 4 de la NYHA. Des études sont en cours pour évaluer l'effet de ce produit pour prévenir la survenue de récurrences à distance de la réduction aigue. Enfin il est à noter que le taux spontané de réduction d'un patient découvert en FA est relativement élevé puisqu'il peut atteindre 83 % dans certaines études à 48 heures de l'admission en hospitalisation et sans traitement anti-arythmique (figure 16) (70).

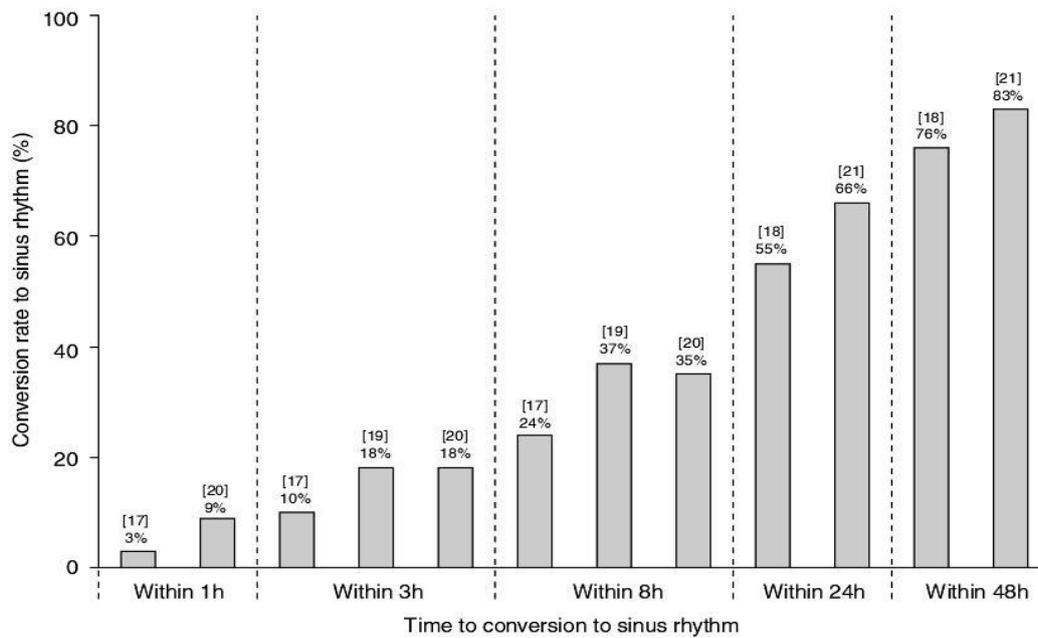


Figure 16 : cette figure montre le taux de conversion spontanée d'une FA paroxystique depuis le début de sa prise en charge. De manière intéressante ce taux est très élevé jusqu'à 80 % dans les 48 heures. Ce taux pose la question de l'intérêt d'utiliser des anti-arythmiques dans cette circonstance. Toutefois il semble probable que cette utilisation soit associée à une réduction plus rapide de l'arythmie (reproduit d'après Danias et al).

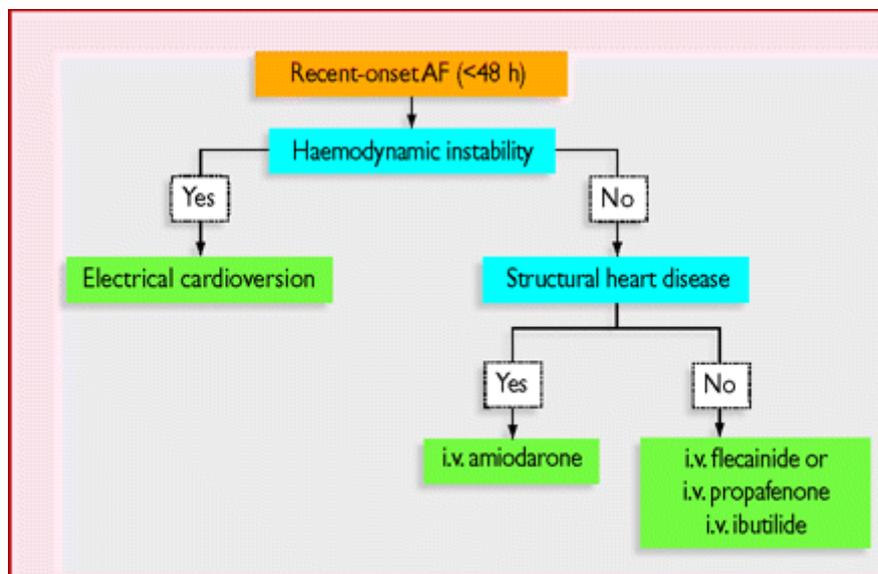


Figure 17 : recommandations européennes 2010 de la prise en charge aiguë de la FA. A noter qu'un choc électrique externe est recommandé en aiguë s'il existe une mauvaise tolérance clinique. En fait cette situation est extrêmement rare en pratique clinique et souvent rencontrée chez des patients porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche très sévère. Par ailleurs, en pratique, le traitement médicamenteux le plus souvent utilisé est la cordarone du fait de son efficacité et son absence d'effets secondaires en dose aiguë (reproduit d'après les recommandations européennes 2010).

.VI.2.2 Traitement de la prévention des récurrences

Dans ce cas le but essentiel est de maintenir le RS après réduction de l'arythmie, que ce soit spontanément, après traitement médicamenteux ou choc électrique externe (FA paroxystique ou persistante). Les anti-arythmiques de classes Ic et III sont les traitements de choix dans cette indication.

De nombreuses études ont comparé l'effet de la flécaïne ou la propafénone par rapport au placebo dans le maintien du RS (71, 72). Ainsi le taux de maintien en RS après cardioversion sous placebo est variable suivant les études de 20-40% à 1 an. En moyenne le taux de maintien en RS chez des patients sous flécaïne ou propafénone double par rapport au placebo. Le sotalol présente un taux de maintien en RS comparable à celui des anti-arythmiques de classe Ic. L'amiodarone par contre semble plus efficace que les autres anti-arythmiques avec des taux de maintien en RS de l'ordre de 20% plus élevé que les précédents anti-arythmiques pour le maintien en RS (73). Enfin la dronédarone a montré une efficacité dans cette indication comparable à la flécaïne ou au sotalol mais moindre que l'amiodarone (74; 75).

Il existe plusieurs limitations importantes dans ces différentes études :

- La plupart des études ont inclus des patients présentant de la FA paroxystique ou persistante. Hors il a été clairement démontré que le taux de récurrences chez les patients porteurs d'une FA persistante est plus élevé que dans la FA paroxystique.
- Le diagnostic de récurrence de FA était le plus fait sur des ECG systématiques ou des Holters des 24 heures. Cependant ces méthodes ont une faible valeur diagnostique compte tenu de la forte prévalence de la FA asymptomatique (de l'ordre de 30%).
- Enfin comme mentionné précédemment, les effets secondaires de ces anti-arythmiques sont nombreux et une méta analyse de ces études (76) a retrouvé un

taux important d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables et un effet pro-arytmique cliniquement significatif concernant la flécaïne et le sotalol. De plus les anti-arythmiques de classe la augmentaient la mortalité globale de manière significative.

.VI.2.3 Traitements Ralentisseurs

Il existe 3 classes d'anti-arythmiques permettant de ralentir le nœud auriculo-ventriculaire chez les patients porteurs d'une FA :

-Les bêta-bloquants ont montré dans plusieurs études leur efficacité pour ralentir la fréquence ventriculaire en FA. Par ailleurs ces anti-arythmiques sont associés à une diminution de mortalité chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une FA (77).

-La digoxine présente aussi un effet ralentisseur au niveau du nœud auriculo-ventriculaire mais plus modeste que les bêta-bloquants. De plus ce traitement ne diminue pas la mortalité des patients en FA avec insuffisance cardiaque (78).

-Les inhibiteurs calciques ralentisseurs (diltiazem et verapamil). Ces traitements ont une efficacité comparable à la digoxine. Par ailleurs le diltiazem administré par voie intra-veineuse présente une efficacité plus grande que la digoxine pour ralentir la FC (79).

Ces 3 classes d'anti-arythmiques sont recommandées pour le ralentissement de la FC dans la FA et il est possible d'associer 2 de ces médicaments ralentisseurs (en respectant les contre-indications) pour ralentir le fréquence ventriculaire si un seul des traitements n'est pas efficace. Il est à noter que ces traitements ralentisseurs ont beaucoup moins d'effets indésirables que les anti-arythmiques permettant le maintien en RS (80).

Enfin la dronédarone a montré une efficacité moyenne sur le ralentissement de la FC en FA (diminution de 11 battements en moyenne) mais cette molécule n'est pour l'instant pas recommandée dans cette indication (81).

La FC recherchée chez un patient en FA est de moins de 80/min au repos et de moins de 110/min pour un effort modéré. Cependant une étude récente (RACE2) a montré qu'une stratégie de ralentissement strict avec ces critères, n'améliorait pas la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire par rapport à une stratégie de ralentissement modéré (FC < 110/min au repos). Ces résultats nécessitent d'autres études pour être confirmés (82).

Une question importante chez un patient porteur d'une FA persistante est de savoir s'il vaut mieux respecter la FA en la ralentissant ou s'il vaut mieux rétablir le RS avec les anti-arythmiques permettant le maintien en RS. Cette question a fait l'objet de nombreuses études randomisées qui ont toutes retrouvées une absence de différence en terme de mortalité globale, cardiovasculaire et morbidité entre les 2 stratégies (83, 84).

Cependant Corley et al (85) ont bien montré que le RS était associé à une diminution de la mortalité de 46% alors que l'usage des traitements anti-arythmiques pour

maintenir le RS était associé à un sur risque de mortalité de 41%. Ces résultats sont concordants avec les études précédemment effectuées concernant l'utilisation de ces anti-arythmiques. Les anti-arythmiques représentent donc une stratégie thérapeutique de première intention mais qui est marquée par une efficacité moyenne au prix d'effets secondaires parfois sévères.

VII. Chapitre VII : L'Ablation de la Fibrillation Atriale

Le développement des techniques ablatives concernant la fibrillation atriale est lié à une meilleure compréhension des mécanismes de cette arythmie. Par ailleurs le fait d'aller éliminer directement les foyers d'arythmies responsables de la FA pourrait permettre de diminuer voire d'arrêter les traitements anti-arythmiques pour aboutir à une véritable « guérison de cette pathologie ».

.VII.1 Les techniques d'ablation

.VII.1.1 Pour la FA paroxystique

.VII.1.1.1 Isolation des veines pulmonaires

Comme cela a été montré précédemment, dans la plupart des cas (80-95%) la FA est initiée par des extrasystoles atriales originaires des veines pulmonaires.

L'ablation des foyers électriques autour des veines pulmonaires est particulièrement efficace pour les patients souffrant de FA paroxystique. Cependant plusieurs techniques d'ablation ont été décrites.

La première correspond à l'isolation segmentaire de chaque veine pulmonaire. Cette isolation électrique est obtenue en mettant un lasso décapolaire à la jonction entre la veine pulmonaire et l'OG. L'obtention de potentiels de veines pulmonaires permet d'aller brûler ces potentiels électriques. Cette technique a été décrite initialement par Haissaguerre et al (19). Cette procédure permettait d'obtenir une absence de récurrence de FA dans 62% des cas après une séance d'ablation par radiofréquence. Une autre technique a été développée par Pappone et al (86) qui correspond à un encerclement large et purement anatomique des veines pulmonaires. Grâce à cette technique, dont l'avantage est de ne pas utiliser un lasso décapolaire et qui est donc plus rapide, Pappone et al retrouvait un taux de succès (absence de FA) de 85% avec un suivi moyen de 9 mois. Cependant Hocini et al (87) ont montré qu'en effectuant cette isolation purement anatomiquement le taux d'isolation effectif des veines pulmonaires était seulement de 55%. Ainsi Bertaglia et al (88) a clairement démontré que l'isolation électrique des veines pulmonaires était le seul facteur prédictif indépendant de succès après encerclement anatomique des veines pulmonaires.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de l'isolation segmentaire à l'isolation circonférentielle avec dans les 2 cas une isolation électrique des veines pulmonaires comme but de la procédure. Les résultats des études sont discordants. Ainsi il semble que dans la FA paroxystique ces 2 techniques soient équivalentes en terme de résultats à moyen terme. Par exemple Liu et al (89) ont retrouvé un taux de succès (absence de toute arythmie) similaire (environ 80%) entre ces 2 techniques après 9 mois de suivi. Ceci semble se confirmer avec un plus long suivi. Ces résultats ont été aussi retrouvés dans d'autres études (90) avec un suivi moyen de l'ordre d'un an et même avec un suivi plus long, jusqu'à 3 ans (91). Cependant chez

les patients présentant une dilatation de l'OG l'isolation circonférentielle des veines pulmonaires semble être plus efficace (92). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en plus de l'isolation électrique des veines pulmonaires l'isolation circonférentielle permettrait d'éliminer du substrat atrial pathologique. Ceci semble peu important chez les patients souffrant de FA paroxystique pure mais peut se révéler intéressant chez des patients présentant un substrat atrial pathologique plus important, cette population n'étant pour l'instant pas clairement définie.

Même si la FA paroxystique est déclenchée par des extrasystoles provenant d'une veine pulmonaire il a été clairement démontré (93) qu'une stratégie basée sur l'isolation unique de la veine pulmonaire responsable de la FA était associée à un taux de récurrence plus élevé qu'une isolation systématique des 4 veines pulmonaires. En effet il est concevable que d'autres veines pulmonaires puissent devenir active et entraîner de nouveau une FA à distance de l'isolation de la première veine pulmonaire responsable de cette arythmie.

D'autres stratégies d'ablation ont été proposées pour traiter la FA paroxystique en alternative ou en association à l'isolation des veines pulmonaires.

.VII.1.1.2 Ablation des Potentiels Fragmentés

Nademanee et al ont proposé l'ablation de certains potentiels électriques rapides (< 120 ms) et fragmentés (29). Les résultats de cette étude retrouvaient une absence de récurrence d'arythmie à 1 an dans 91% des cas après une ou 2 ablations.

Cependant seulement la moitié des patients souffrait de FA paroxystique, l'autre moitié de FA persistante.

Cependant ce type d'ablation s'adresse plus aux patients présentant une anomalie structurelle de l'oreillette (substrat), donc plutôt pour les FA persistantes. Khaykin et al (94) ont ainsi montré que chez des patients souffrant de FA purement paroxystique l'addition de l'ablation des potentiels fragmentés à l'ablation circonférentielle des veines pulmonaires comparée à l'isolation électrique pure des veines pulmonaires était associée à un taux de récurrence plus élevé. Enfin l'addition de lésions linéaires atriales gauches à l'isolation électrique des veines est aussi associée à un sur risque de flutter gauche cicatriciel (95).

.VII.1.1.3 Ablation des zones ganglionnaires parasympathiques

Une dernière méthode proposée pour le traitement par radiofréquence de la FA paroxystique est représentée par l'ablation des zones ganglionnaires intra atriale gauche identifiée par stimulation rapide avec réponse vagale. Même si l'activation du système vagal semble important dans la physiopathologie de la FA, l'ablation de ces ganglions parasympathiques ne semble pas être associée à un bon taux de succès. Même s'il est possible de réaliser ce type d'ablation chez l'homme, Katritsis et al (96) ont comparé cette stratégie avec une isolation circonférentielle des veines pulmonaires chez des patients souffrant de FA paroxystique. Ainsi après 1 an de suivi le taux de récurrence chez les patients traités par ablation ganglionnaire pure ont présenté un taux de récurrence 2.5 fois supérieur par rapport à l'autre groupe. L'isolation électrique des veines pulmonaires est donc la pierre angulaire du traitement interventionnel de la FA paroxystique.

.VII.1.1.4 Cryoablation des veines pulmonaires

A coté de l'isolation électrique grâce à la radiofréquence d'autres méthodes physiques sont utilisées pour abolir ces signaux électriques notamment la cryothérapie. Cette technique est basée sur l'application de froid au niveau des tissus électriques pathologiques. Les études anatomopathologiques concernant cet agent physique montre que les lésions induites par la cryothérapie sont plus limitées et moins délabrantes que la radiofréquence (97). Cette technique a donc été utilisée via l'application d'un ballon autour de chaque veine pulmonaire. Les résultats des différentes études cliniques ont retrouvé un taux moyen (98) d'isolation électrique des 4 veines pulmonaires de 90% et un taux d'absence de récurrences d'arythmie avec un suivi moyen de 9 mois d'environ 70%, donc comparable aux études utilisant la radiofréquence. Cependant il n'existe pas d'étude randomisée comparant ces 2 techniques.

La cryoablation présente un avantage majeur qui est le caractère indolore de la procédure pour le patient. Cependant ses inconvénients sont représentés par la survenue possible de lésion du nerf phrénique droit (jusqu'à 10% dans certaines séries) le plus souvent réversible. Le matériel utilisé est beaucoup plus gros que pour la radiofréquence standard (gaine de 15 French pour le passage du cryoballon) induisant un risque probablement plus élevé de complications vasculaires locales. Enfin comme mentionné précédemment il n'est pas toujours possible d'isoler toutes les veines pulmonaires pendant la procédure, entraînant donc la nécessité d'utiliser

un autre cathéter focal d'ablation et donc un surcoût financier important concernant cette technique.

.VII.1.1.4 Ablation par Courant uni-bipolaire de Radiofréquence

Une autre technique d'isolation des veines pulmonaires a été décrite consistant en un lasso qui à la fois enregistre les signaux électriques et peut émettre simultanément un courant bipolaire-unipolaire de radiofréquence (PVAC, Ablation Frontier, Medtronic). Plusieurs études cliniques ont confirmé l'efficacité de cette technique pour la prévention des récurrences d'arythmie. Ainsi Boersma et al (99) ont retrouvé un taux d'absence de récurrence de FA de 83 % après 6 mois de suivi chez des patients présentant une FA paroxystique traité par ce lasso. D'autres études de plus grande envergure et surtout comparant cette technique à la radiofréquence standard sont nécessaires. Enfin ce type d'énergie non irriguée pourrait être associée à un taux d'accident vasculaire cérébral plus important qu'avec la radiofréquence irriguée et la cryoablation (données en cours de publication).

.VII.1.2 Pour la Fibrillation Atriale Persistante

Dans cette forme d'arythmie il existe le plus souvent, en plus, un substrat atrial associé au déclencheur provenant des veines pulmonaires (cf physiopathologie de FA).

.VII.1.2.1 Ablation des Veines Pulmonaires

Oral et al (100) ont comparé chez des patients en FA persistante l'isolation circonférentielle des veines pulmonaires par rapport à un traitement médical anti-arythmique. Ainsi les patients traités par ablation présentaient un taux de maintien en RS de 74% après un an de suivi. Ce taux de succès sur l'isolation simple des veines pulmonaires dans le traitement de la FA n'a pas été retrouvé dans la plupart des autres études. Il est plutôt de l'ordre de 20 à 30%. Ceci est tout à fait logique puisque l'isolation des veines pulmonaires ne permet que d'éliminer le déclencheur de cette arythmie. Ainsi des lésions complémentaires sont nécessaires pour permettre de traiter efficacement ces patients.

.VII.1.2.2 Ablation des complexes fragmentés

Le premier type de lésions complémentaires à effectuer correspond à l'ablation des complexes fragmentés au niveau de l'OG. Cependant comme Rostock et al (101) l'ont démontré il est souvent aussi nécessaire d'effectuer des lésions dans l'oreillette droite puisque dans 26% des cas la FA se terminait lors de tirs dans l'oreillette droite. Enfin le sinus coronaire est souvent le siège de potentiels fragmentés (cf physiopathologie de la FA) qui eux aussi sont éliminés par ablation à l'intérieur du sinus coronaire (19% des cas dans l'étude de Rostock).

L'efficacité de l'utilisation seule de l'ablation des complexes fragmentés a aussi été démontrée par Nademanee et al (29) dans le cadre de l'ablation de FA persistante ou chronique. Cependant comme l'ont démontré Knecht et al (102) la plupart des patients traités uniquement par isolation des veines pulmonaires et ablation des complexes fragmentés (76%) devront avoir recours à des lésions complémentaires de type lésions linéaires.

.VII.1.2.3 Ablation des Lésions Linéaires

Ainsi la dernière étape de cette ablation consiste en la réalisation de lésions linéaires à l'intérieur de l'oreillette gauche et droite. Il s'agit de ligne d'ablation rejoignant 2 structures anatomiques des oreillettes correspondant à gauche à la ligne du toit (rejoignant les 2 veines pulmonaires supérieures) et à la ligne mitrale rejoignant l'anneau mitral à la veine pulmonaire inférieure gauche (103, 104). A droite ces lignes correspondent à l'isthme cavo-tricuspide (entre la veine cave inférieure et l'anneau tricuspide), une ligne septale entre la veine cave supérieure et l'anneau tricuspide et une ligne intercave postérieure reliant les 2 veines caves. Il n'existe pas d'études spécifiques comparant la réalisation d'une ou de combinaisons de ces lignes par rapport à l'autre. Il semble néanmoins comme mentionné précédemment que les 2 lignes au niveau de l'OG soient nécessaires dans le traitement de ces arythmies chroniques. Par ailleurs Calo et al (105) ont montré que la réalisation systématique de lésions linéaires droites était associée à un taux de succès de maintien du RS à distance de l'ablation supérieur par rapport à des patients n'ayant pas ces lignes droites.

Enfin Hocini et al (106) ont récemment montré que la présence d'un gradient de vitesse d'activité (représenté par la mesure du cycle de l'arythmie) dans les auricules droit et gauche permettait de savoir quelle oreillette était la plus importante dans le maintien de la FA. Cette technique permet donc de guider l'ablation de FA persistante entre l'oreillette droite ou gauche.

Malgré ce type d'ablation le taux de succès d'ablation de FA persistante n'est pas de 100%. Il est aux environs de 70-80% avec un suivi de 1 an et nécessite souvent

plusieurs interventions dans le cadre de récurrence de FA ou d'arythmie plus organisée, type flutter cicatriciel gauche ou tachycardie focale.

.VII.2 Les Complications Potentielles

Cette technique d'ablation de FA est associée à des complications qui peuvent survenir pendant la procédure, dans les 48 heures suivant l'intervention (complications précoces) ou à plus long terme. Par ailleurs plusieurs de ces complications peuvent engager le pronostic vital des patients à court ou moyen terme.

.VII.2.1 L'Accident Vasculaire Cérébral

Il s'agit d'une complication grave qui survient le plus souvent pendant la procédure d'ablation ou dans les 48 heures suivant l'intervention. Toutefois de rares cas d'accidents cérébraux ont été décrits jusqu'à 1 mois après l'intervention. Sa prévalence varie suivant les études de 0.5-5% et est directement reliée à la durée de la procédure. Par ailleurs l'utilisation d'une perfusion héparinée de la gaine de transseptal à haut débit a permis de diminuer de manière importante la survenue de cette complication (107). Toutefois il s'agit d'une complication qui peut engager le pronostic vital des patients. Ainsi Cappato et al (108) ont retrouvé qu'un accident cérébral pouvait entraîner le décès dans 5% des cas. Récemment Di Biase et al (109) ont montré que la réalisation de l'ablation sous anti-vitamine K (AVK) pouvait réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) sans sur risque hémorragique. Enfin la prise en charge précoce de ces patients notamment par thrombolyse semble

être fondamental puisque le mécanisme principal de ces AVC est la migration thromboembolique à partir de l'oreillette, d'un caillot sanguin. Il est donc primordial d'effectuer un diagnostic précoce de cette complication pour éviter des séquelles importantes. Ceci nécessite donc que l'ablation de FA soit réalisée chez un patient conscient (pas sous anesthésie générale) pendant tout le temps de la procédure. Enfin il est à noter que la thrombolyse est contre-indiquée chez les patients présentant un INR > 1.8 expliquant que l'attitude de réaliser la procédure sous AVK ne soit pas encore largement répandue.

.VII.2.2 L'Épanchement Péricardique

Deux types d'épanchements péricardiques ont été décrits après la réalisation d'une procédure d'ablation de FA. Le premier type est un épanchement peu important, le plus souvent asymptomatique et dont la prévalence est de l'ordre de 15-25% des procédures (110). Ce type d'épanchement est bénin, se résout le plus souvent spontanément et n'est pas associé à un mauvais pronostic clinique. Le deuxième est représenté par la survenue d'une tamponnade, le plus souvent pendant la procédure d'ablation. La physiopathologie de ce type d'épanchement est complètement différente. Le premier type d'épanchement est probablement lié à une réaction inflammatoire liée à la radiofréquence. Le second est lui lié à une complication traumatique survenant pendant l'intervention, soit lié à une ponction trans-septale difficile ou à une perforation de l'OG lié à l'ablation par radiofréquence.

De plus cette complication qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient survient dans 0.5-5% des cas suivant les séries et est responsable quand elle survient de décès dans 2% des cas (108, 111).

Pour diminuer le risque de complications liées à la ponction trans-septale plusieurs techniques d'imagerie ont été utilisées pendant la ponction trans-septale. Ainsi l'échocardiographie transoesophagienne a été proposée (112). Cette technique permet de bien visualiser le septum pendant la ponction trans-septale mais cet examen nécessite d'être effectué sous anesthésie générale et nous avons mentionné auparavant qu'il était nettement préférable de réaliser cette intervention chez un patient conscient, notamment pour dépister précocément la survenue d'un AVC. La deuxième possibilité est d'utiliser l'échographie intracardiaque par voie intravasculaire pour sécuriser cette ponction (113). Toutefois ce cathéter nécessite une ponction veineuse supplémentaire, doit être utilisé par un médecin sur le champ opératoire et représente surtout un surcoût important pour la procédure. Nous avons testé l'hypothèse que l'utilisation de cette sonde intracardiaque par voie oesophagienne pouvait être utilisée chez les patients conscients sans nécessité d'anesthésiants pendant la ponction trans-septale et son utilité pour la prévention de complication de type tamponnade.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée :

Transseptal puncture using minimally invasive echocardiography during atrial fibrillation ablation.

Publiée dans *Europace* (2010;12:1435-8),

Par Mitchell-Heggs L, Lellouche N, Deal L, Elbaz N, Hamdaoui B, Castanié JB, Dubois-Randé JL, Guéret P, Lim P.

INTRODUCTION

L'ablation est un traitement efficace de la FA. Cependant sa réalisation est liée à des risques de complications dont potentiellement certaines sont mortelles. Ainsi la

tamponnade est une complication grave pouvant survenir au cours de cette intervention. Pour prévenir cette complication une ponction trans-septale sûre est nécessaire. Pour cela une aide de repérage anatomique est apportée par l'échographie intracardiaque. Toutefois l'utilisation intravasculaire unique est associée à un surcoût de procédure intolérable. Nous avons donc d'étudier la faisabilité de l'utilisation de cette petite sonde par voie oesophagienne permettant au patient d'être conscient pendant l'intervention et réduisant le coût de l'utilisation de cette sonde.

METHODES

Nous avons étudié la faisabilité de cette technique et la survenue de complications chez 79 patients adressés dans notre centre pour ablation de FA.

RESULTATS

Cette technique a été applicable chez tous nos patients sans nécessité d'anesthésie. Cette sonde permet de visualiser le septum interatrial (lieu de la ponction trans-septale) dans tous les cas et toutes les ponctions trans-septales ont pu être effectuées. Aucune complication (notamment tamponnade) n'est survenue au cours ou après l'intervention chez ces patients. Enfin chaque sonde peut être au moins utilisée pour 30-40 procédures réduisant de manière importante le coût de cette sonde.

COMMENTAIRES

L'utilisation de petites sondes intracardiaques est possible par voie oesophagienne. Par ailleurs elle aide de manière importante à la réalisation d'une ponction trans-septale sécurisée permettant donc probablement de diminuer le risque de tamponnade ou perforation d'organe adjacent.

Cela permet aussi de réaliser cet examen sans nécessité d'anesthésie chez un patient conscient (ceci permet de détecter des complications précoces type AVC plus facilement que si le patient est maintenu sous anesthésie générale).

Enfin cette technique est simple et actuellement réalisée par nos infirmiers sous le contrôle d'un médecin électrophysiologiste.

Il est enfin à noter que la survenue d'une tamponnade pendant une ablation de FA nécessite un drainage le plus souvent percutané et présente une évolution favorable.

Transseptal puncture using minimally invasive echocardiography during atrial fibrillation ablation

Laurens Mitchell-Heggs[†], Nicolas Lellouche[†], Leslie Deal, Nathalie Elbaz, Brahim Hamdaoui, Jean-Bernard Castanié, Jean-Luc Dubois-Randé, Pascal Guéret, and Pascal Lim*

Department of Cardiovascular Medicine, APHP, Henri Mondor Hospital, 51 av. De Lattre de Tassigny, 94 010 Creteil, France

Received 26 April 2010; accepted after revision 8 July 2010; online publish-ahead-of-print 7 August 2010

Aims	To assess the usefulness of miniature transoesophageal echocardiography using a 10 F intracardiac probe (ICE–TEE) for transseptal catheterization during atrial fibrillation (AF) ablation.
Methods and results	Intracardiac echocardiography probe was used transoesophageally in 79 consecutive patients (56 ± 11 years, 73% male) referred for AF ablation (60% paroxysmal and 38% persistent) to guide transseptal puncture. Transseptal catheterization monitored by ICE–TEE was well tolerated and successfully performed in all patients without any sedation. No mechanical oesophageal complication was noted. Moreover, the mean duration between ICE–TEE probe insertion and successful transseptal puncture was 4.5 min and the mean time of ICE–TEE was 10 min. Finally, no tamponade occurred during the AF ablation procedure.
Conclusion	Intracardiac echocardiography–TEE is safe and well tolerated for the guidance of transseptal catheterization during AF ablation. Moreover, this technique was performed without requiring any anaesthesia.
Keywords	Atrial fibrillation-transseptal catheterization • Transoesophageal echocardiography

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. Catheter ablation for the treatment of AF is a safe and recognized therapy.¹ This technique is based on pulmonary vein isolation, and extensive left atrium (LA) radiofrequency may be necessary for persistent AF ablation.² Transseptal puncture is needed for LA access before performing AF ablation.

However, serious complications such as cardiac tamponade (1.3%) or aortic perforation can occur, particularly when transseptal puncture is performed only under fluoroscopy,³ and can lead to death (0.15%). To reduce the incidence of these complications, the transseptal puncture guidance can be done under transoesophageal echocardiography (TEE) or intracardiac echocardiography (ICE) guidance. However, TEE in these settings necessitates a higher level of sedation, whereas ICE requires an additional

apprenticeship, as well as another femoral vein puncture and exhibits a fairly poor cost-benefit ratio. Furthermore, AF ablation morbidity could be decreased when using low levels of sedation.⁴ To overcome these issues, we proposed the use of ICE catheter through oesophageal route (ICE–TEE) to guide transseptal puncture during AF ablation procedures.

Methods

Patients

We prospectively included 79 patients who were referred in our centre between September 2008 and December 2009 for AF ablation. The study was approved by our local ethic committee, and all patients gave informed consent to participate in the study.

[†] These authors contributed equally to this work.

* Corresponding author. Tel: +33 149 812 814; fax: 33 149 812 809, Email: pascal.lim@hmn.aphp.fr

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2010. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Electrophysiological study

All patients received effective anticoagulation therapy for 1 month before ablation and underwent a standard transoesophageal echocardiography (TEE) prior to the procedure to exclude atrial thrombus and to identify a patent foramen ovale. All antiarrhythmic drugs, with the exception of amiodarone, were discontinued before the procedure. Before transeptal catheterization, a steerable decapolar catheter (Xtrem; Sorin Group, Le Plessis-Robinson, France) was positioned via the right femoral vein within the coronary sinus at 4–5 o'clock along the mitral annulus in the left anterior oblique projection.

Transeptal catheterization

Intracardiac echocardiography–TEE was performed using a 10 F AcuNav catheter (Sequoia system, Acuson) with preferential setting at 7.5 MHz. The probe was introduced through the nasal route without any sedation. The nasal route was preferred to oral route because insertion resembled much that of a nasogastric probe with a natural passage to the oesophagus without need of Guedel cannula for protection of the integrity of the probe. Close monitoring during the positioning of the transeptal needle was performed, with particular attention on keeping a sufficient security distance between the aorta and the left auricle posterior and lateral wall when tenting the interatrial septum. The echocardiographer's role was to warn the interventional cardiologist in the case of acute tamponade or thrombus-related catheter. The ICE probe was withdrawn after transeptal catheterization and control of the positioning in the LA of the ablation catheters. We did not attempt to visualize other cardiac structures such as LA appendage or pulmonary veins because ICE–TEE is a mono-planar approach and allows only to visualize superior pulmonary veins and partly LA appendage.

Atrial fibrillation ablation procedure

After successful puncture, a circumferential mapping catheter (Lasso; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) was introduced following transeptal access and stabilized using a long sheath (SLO sheath; St Jude Medical) continuously perfused with heparinized glucose, and a 4 mm externally irrigated-tip ablation catheter (Celsius Thermocool; Biosense Webster) used for mapping and ablation. Following transeptal access, a single bolus of 100 IU/kg body weight of heparin was administered and repeated only if ACT was < 300 ms. Surface electrocardiogram and bipolar endocardial electrogram were continuously monitored and recorded on a computer-based digital amplifier/recorder system for off-line analysis (Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA). Atrial fibrillation ablation was performed as described previously. Briefly pulmonary vein isolation was performed for paroxysmal AF ablation,⁵ whereas a stepwise approach was used for the persistent AF ablation procedure.⁶

Follow-up

Patients' follow-up was performed every 3 months after the procedure, a 24 h Holter monitoring at 1 year. Antiarrhythmic medication was continued for 1–3 months following the procedure, and anticoagulation treatment was continued for at least 3 months.

Results

Patients

During the inclusion period, 79 patients (56 ± 11 years, 73% male) underwent AF ablation in our centre. Baseline characteristics of this population are shown in Table 1. Atrial fibrillation was

Table 1 Baseline characteristics

Baseline patient characteristics	
Age \pm SD (years)	56 ± 11
Male (%)	58 (73)
Diabetes mellitus (%)	10 (13)
LVEF \pm SD (%)	55 ± 9
Hypertension (%)	34 (43)
Heart disease (%)	23 (29)
Atrial fibrillation characteristics	
Paroxysmal	48 (61%)
Associated Flutter	34 (43%)
CHADS ² score \pm SD	0.78 ± 0.83
Amiodarone	26 (33%)
Concomitant SVT ablation	21 (7%)

mainly paroxysmal (60%). Pulmonary vein isolation was successfully performed in all patients. For persistent AF ablation, conversion to atrial tachycardia and atrial flutter occurred in 23 and 30% of cases, respectively (14 and 55%, respectively, were ablated).

Intracardiac echocardiography–transoesophageal echocardiography

Intracardiac echocardiography–TEE introduction was well tolerated in all patients without requiring sedation. Intracardiac echocardiography–TEE image quality was satisfactory in all cases that allowed a successful monitoring of transeptal procedure. Interatrial septum in a standard aortic long-axis view was obtained after probe introduction without requiring manoeuvre (Figure 1). A two-chamber apical view was obtained by the contra-clockwise rotation of the probe, allowing access to direct viewing of the pericardium. Clockwise rotation of the probe permitted visualization of descending aorta in a long-axis view. Correct positioning of the transeptal needle with confirmation of a satisfactory tenting of the interatrial septum was perfectly monitored by ICE–TEE (Figure 1), and in all patients, the echocardiographer was able to confirm the presence of security distance between ascending aorta and needle placement site before transeptal puncture. During the study period, five different ICE probes were used alternatively. One probe exhibited a dysfunction due to excessive sheath folding.

Intracardiac echocardiography–transoesophageal echocardiography and characteristics of interatrial septum

In four patients, interatrial septum exhibited either major distensibility or increased thickness bringing excessive closeness between the transeptal needle and the lateral wall of left auricle. In these patients, radiofrequency was applied to facilitate transeptal puncture.⁷ Finally, ICE–TEE diagnosed three patients with patent foramen ovale missed by pre-AF ablation TEE.

Follow-up patients

None of the patients experienced tamponade or stroke during the AF ablation procedure (Table 2). After 8 ± 3 months follow-up, patients

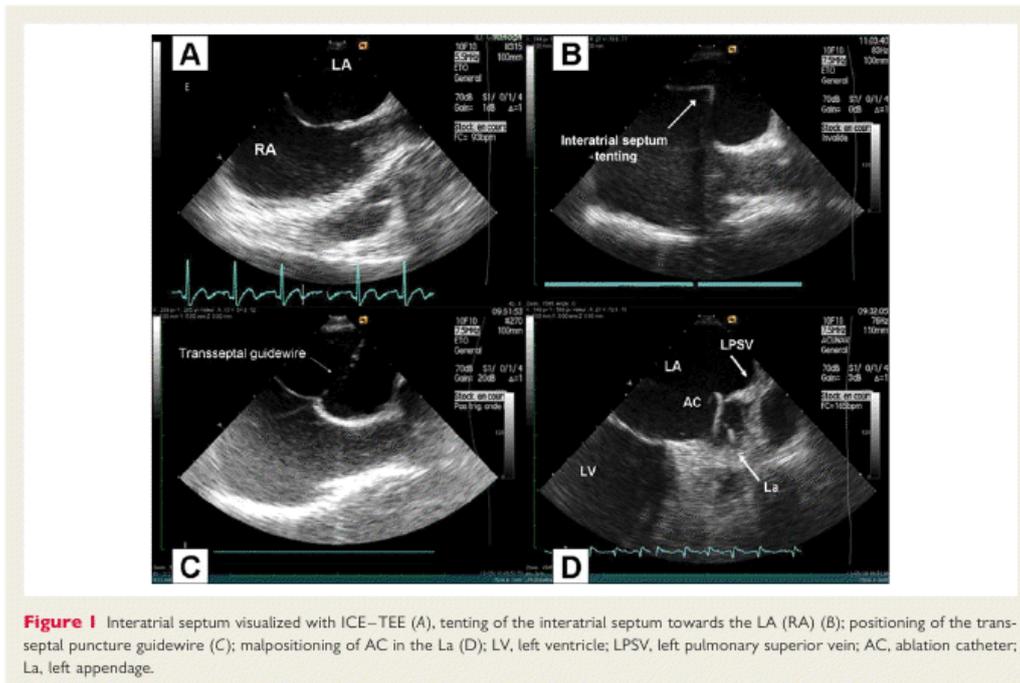


Figure 1 Interatrial septum visualized with ICE-TEE (A), tenting of the interatrial septum towards the LA (RA) (B); positioning of the transseptal puncture guidewire (C); malpositioning of AC in the La (D); LV, left ventricle; LPSV, left pulmonary superior vein; AC, ablation catheter; La, left appendage.

Table 2 Procedural complications

Procedural complications	
Acute	
Local complications	8 (10%)
Pericarditis	6 (8%)
Stroke/peripheral embolism	0
Myocardial infarction	0
Late	
Atrio-oesophageal fistula	0
Pneumonia	0
Stroke	0
Tamponade	0

with paroxysmic and persistent AF remained in normal sinus rhythm in 72 and 68% of cases, respectively. Importantly, in our series, no patient required pericardiocentesis or experienced major complication (atrio-oesophageal fistula, pneumonia, or death).

Discussion

We demonstrated that ICE catheter can be used transoesophageally to guide transseptal puncture for AF ablation. This technique is safe, well tolerated, uncostly, and can be performed without any sedation. No major transseptal puncture complication occurred using this technique.

Risk of standard transoesophageal echocardiography

Atrial fibrillation ablation has seen its indications increased and guidelines now recommend this procedure in the case of recurrence with a first-line antiarrhythmic therapy.⁸ However, transseptal catheterization is mandatory and can sometimes be challenging particularly in patients with cardiomyopathy and alterations in interatrial septum anatomy.⁹ To guide transseptal catheterization, fluoroscopy is historically the first monitoring technique but does not allow a direct visualization of cardiac structures. This can be misleading and enhance the risk of accidental puncture of the ascending aorta or of the left auricular wall in the case of excessive plasticity of the septum. To further address this issue, TEE offers an excellent anatomical view of the environment of the transseptal catheter. However, TEE usually requires general anaesthesia and orotracheal intubation, which exposes patients to undetected acute stroke, pneumonia, or severe oesophageal lesions.^{4,10}

Intracardiac echocardiography vs. intracardiac echocardiography-transoesophageal echocardiography

Intracardiac echocardiography was developed to overcome limitations of TEE during such invasive procedures.⁹ Introduction of the probe by the intravascular route has the potential advantage of providing an excellent image quality in the hands of an experienced operator without requiring orotracheal anaesthesia.

Nonetheless, femoral access increases the risk of femoral hematoma (up to 12% of bilateral femoral vein puncture),¹¹ the cost of a single-use probe, and the necessity of a specific learning curve for the operator, usually the electrophysiologist. In Europe, this has limited the widespread use of this technique. As demonstrated in our study, ICE-TEE does not necessitate any anaesthesia and is very easy to perform as views obtained in ICE-TEE are close to the standard TEE. Finally, considering the global effort to reduce the cost of such procedures in all health systems, cost-effectiveness improvement is an important issue. In our study, we expect that ICE-TEE is less costly than regular ICE because catheter reprocessing is possible for at least 20 patients.¹²

Limitations

The absence of temperature monitoring in intravascular probes can be a matter of concern. This has been addressed in an early study with the concomitant measurement of intra-oesophageal temperature during ICE-TEE in newborns.¹³ This study showed no potential overheating with maximal temperatures not exceeding those described in the standard TEE. Likewise, the introduction of a highly manoeuvrable small-tipped catheter in the oesophagus could potentially produce traumatic lesions. In our experience, maximal deflections of the probe were not necessary to obtain adequate image quality. At our knowledge, no case of such a complication has been reported.^{13–18} Another limitation of ICE-TEE may be the need of a trained echocardiographer. In our experience, however, the use of ICE-TEE to visualize interatrial septum does not require a specific learning curve and can be performed by a non-specialist, including nurses, as actually tested in our centre.

Conclusion

Intracardiac echocardiography-TEE is safe for transseptal puncture in patients addressed for AF ablation. This technique is well tolerated and is done without any sedation. Low cost-effectiveness of ICE-TEE could contribute to a large diffusion of this technique particularly in Europe regarding the exponential number of AF ablation procedures.

Conflict of interest: None declared.

References

- Jais P, Sanders P, Hsu LF, Hocini M, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart* 2005;**91**:7–9.
- Brooks AG, Stiles MK, Laborde J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;**7**:835–46.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:32–8.
- Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, Vacca M, Elayi CS, Barrett CD et al. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:108–12.
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**102**:2619–28.
- Yao Y, Zheng L, Zhang S, He DS, Zhang K, Tang M et al. Stepwise linear approach to catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;**4**:1497–504.
- Capulzini L, Paparella G, Sorgente A, de Asmundis C, Chierchia GB, Sarkozy A et al. Feasibility, safety, and outcome of a challenging transseptal puncture facilitated by radiofrequency energy delivery: a prospective single-centre study. *Europace* 2010;**12**:662–7.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;**8**:651–745.
- Hung JS, Fu M, Yeh KH, Wu CJ, Wang P. Usefulness of intracardiac echocardiography in complex transseptal catheterization during percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Mayo Clin Proc* 1996;**71**:134–40.
- Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:2107–10.
- Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell AR, Wilson N, Ormerod OJ. Safety and feasibility of day case patent foramen ovale (PFO) closure facilitated by intracardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2009;**131**:438–40.
- Alboliras ET, Hijazi ZM. Comparison of costs of intracardiac echocardiography and transesophageal echocardiography in monitoring percutaneous device closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol* 2004;**94**:690–2.
- Bruce CJ, O'Leary P, Hagler DJ, Seward JB, Cabalka AK. Miniaturized transesophageal echocardiography in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:791–7.
- Greim CA, Brederlau J, Kraus I, Apfel C, Thiel H, Roewer N. Transnasal transesophageal echocardiography: a modified application mode for cardiac examination in ventilated patients. *Anesth Analg* 1999;**88**:306–11.
- Orsini AN, Kolas TJ, Strellich KR, Armstrong WF. Feasibility of transesophageal echocardiography with a ten-French monoplane probe. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;**16**:682–7.
- Brosnan RB, Crowley AL, Russo CA, Jollis JG. Transesophageal assessment of left atrial thrombus using a 3.3-mm monoplane probe. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;**18**:1381–4.
- Greco C, Chiavari PA, Campolongo G, Mariani S, Messa F, Tallarico D et al. Transnasal transesophageal echocardiography: a new approach for the PFO occlusion in awake patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**72**:538–41.
- Mitchell-Heggs L, Lim P, Bensaid A, Kloeckner M, Monin JL, Castanie JB et al. Usefulness of trans-oesophageal echocardiography using intracardiac echocardiography probe in guiding patent foramen ovale percutaneous closure. *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:394–400.

.VII.2.3 La Sténose de Veine Pulmonaire

Cette complication est liée à la réalisation de tirs de radiofréquence à l'intérieur des veines pulmonaires. La prévalence de cette complication varie de 0.5-7% des cas suivant les séries publiées (111). Toutefois la réalisation de l'isolation des veines pulmonaires de manière circonférentielle a diminué de manière importante la survenue de cette complication. Le diagnostic de sténose de veine pulmonaire est suspecté devant les signes cliniques suivants : dyspnée, toux persistante, hémoptysie ou douleur thoracique atypique (114). Des occlusions aiguës de veine pulmonaire ont été décrites pendant la procédure d'ablation (108). Lorsque plusieurs occlusions surviennent la survenue de décès a été rapportée dans 16% des cas. Enfin une sténose isolée peu sévère (entre 50 et 75% de réduction de la lumière de la veine) est le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic est confirmé au scanner thoracique injecté (rarement l'IRM) et à l'angiographie avec mesure de pression au niveau des veines pulmonaires (gradient d'au moins 5 mmHg). Packer et al (114) ont montré que ces sténoses de veines pulmonaires symptomatiques pouvaient être traitées par angioplastie avec pose ou non d'un stent. Toutefois le taux de resténose était de 57% avec nécessité de ré intervention itérative. Enfin l'utilisation de la cryoablation est elle aussi associée à un risque de sténose mais qui semble moins élevé que celui avec la radiofréquence. Selon l'étude STOP-AF dont les résultats préliminaires ont été présentés mais pas encore publiés, le taux de sténose veineuse pulmonaire est de l'ordre de 3% avec la cryothérapie.

.VII.2.4 Lésion du Nerf Phrénique

Il est possible de léser le nerf phrénique gauche au cours de tirs réalisés au niveau de l'auricule gauche. A droite le nerf phrénique peut être lésé au cours de l'isolation de la veine pulmonaire supérieure droite (plus rarement inférieure) et de tirs au niveau de l'oreillette droite (veine cave supérieure ou oreillette droite latérale lors de la défragmentation de l'oreillette droite).

Sacher et al (115) ont retrouvé qu'une lésion du nerf phrénique survenait dans 0.5% des cas lors d'une ablation par radiofréquence. Une récupération de l'activité nerveuse était complète dans 66% des cas et partielle dans 17% des cas. La cryothérapie, elle, est associée à un sur risque de lésion phrénique notamment droite probablement du fait du l'étirement exercé sur les veines pulmonaires qui les rapproche notamment du nerf phrénique droit. L'incidence avec cette technique de paralysie phrénique est de l'ordre de 13.5% avec une régression dans la plupart des cas et un taux de paralysie non récupérée de l'ordre de 2.5%.

Il s'agit donc d'une complication mineure de cette ablation.

.VII.2.5 Fistule Atrio-Oesophagienne

La paroi postérieure de l'OG est très proche anatomiquement de la paroi antérieure de l'œsophage (116). Ainsi des lésions de radiofréquence appliquées sur la paroi postérieure de l'OG peuvent être à l'origine d'une fistule atrio-oesophagienne (117). Il s'agit d'une complication redoutable qui met directement en jeu la vie du patient. Sa prévalence est extrêmement faible (0.02% dans la série de Cappato) mais son pronostic est catastrophique avec un taux de décès de l'ordre de 70% (108). La présentation clinique de cette complication est représentée par un tableau septique sévère survenant dans les 5 jours suivant l'intervention. Sa prise en charge rapide

est nécessaire avec un traitement associant antibiothérapie et chirurgie thoracique. La prévention de cette complication passe par l'utilisation de plus faible énergie au niveau du mur postérieur de l'OG, à l'arrêt des tirs en cas de douleurs importantes au cours de tirs sur ce mur postérieur en per-procédure et possiblement à l'utilisation de sondes thermiques oesophagienne per-procédure (118). Cependant Good et al (119) ont bien montré que l'œsophage était mobile durant l'ablation de FA rendant difficile sa localisation sauf en cas d'opacification per-procédure. Il est aussi possible que l'utilisation de sondes d'échographie transoesophagienne puisse aussi engendrer des lésions oesophagiennes favorisant la survenue de cette complication. L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons est possible pour prévenir cette complication mais aucune étude ne permet de recommander de manière systématique ce traitement.

Enfin sur le plan pratique lorsque les patients présentent des douleurs thoraciques importantes pendant l'ablation du mur postérieur il est probable qu'il s'agisse de douleurs en rapport avec la présence de l'œsophage. Ceci entraîne un arrêt des tirs dans ces régions et cela souligne l'importance toute particulière de réaliser cette ablation chez un patient conscient.

.VII.2.6 Complications Vasculaires Locales

Il s'agit de complications très fréquentes, le plus souvent bénignes. Elles surviennent de manière plus fréquentes au cours des cryoablations du fait de la taille importante des gaines de trans-septal. Ces complications sont favorisées par l'utilisation d'héparine à fortes doses pendant l'intervention. Sa prévalence varie de 1-5% suivant les études (111). Elles sont représentées par des hématomes, anévrisme

fémoral ou fistule artério-veineuse. Elles ne requièrent de traitement chirurgical que dans environ 5-10% des cas et n'est pas associé à un sur risque de mortalité. Elles peuvent être potentiellement prévenues par l'utilisation continue d'AVK (pour éviter les fortes doses d'héparine) (120) ou l'utilisation de sulfate de protamine à la fin de la procédure d'ablation.

.VII.2.7 Le Décès

Cappato et al ont rapporté un taux global de 0.1% de décès associée aux procédures d'ablation de FA (108). Il s'agit d'une étude internationale portant sur plus de 45000 procédures effectuées dans 162 centres entre 1995 et 2006. Les principales causes de décès ont été citées précédemment : AVC, tamponnade, fistule oesophagienne,... Cette étude pose le problème de l'indication de cette intervention le plus souvent effectuée chez des patients peu malades et dont l'objectif principal est de diminuer les symptômes. Néanmoins il est probable que cette mortalité tende à diminuer avec le temps (patients inclus depuis 1995) grâce aux progrès technologiques, une meilleure prévention et un meilleur traitement de ces complications. Récemment Dagues et al (121) ont étudié la prévalence des complications dans un centre ayant effectué 1000 ablations de FA entre octobre 2005 et janvier 2008. Le taux global de complication était de 3.8% (comparé aux 6% dans l'étude mondiale de Cappato) avec un taux d'AVC de 0.4%, de fistule oesophagienne de 0.2%, de 1.3% de tamponnade et 1.1% de complications vasculaires. Aucun décès du à la procédure n'a été recensé. Cette étude indique donc que même si cette procédure est toujours associée à des complications graves,

un traitement adapté de ces complications permet une récupération complète dans quasiment tous les cas.

QUATRIEME PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE ET

FACTEURS PRONOSTIQUES DES

RECIDIVES D'ARYTHMIES POST-

ABLATION DE FIBRILLATION

ATRIALE

Le problème essentiel de l'ablation de FA est que le taux de succès n'est pas identique aux autres ablations d'arythmie type flutter commun ou faisceau accessoire qui est de l'ordre de 90-95%. En effet après une séance d'ablation de FA paroxystique le taux de succès est de l'ordre de 70% sans anti-arythmique. De plus le taux de succès d'ablation d'une FA persistante avec ou sans anti-arythmique est de l'ordre de 50% après une intervention et un an de suivi. Il monte jusqu'à 70-80% après 2 voire 3 interventions. Ces taux de récurrences importants nécessitent, pour les faire diminuer, une meilleure compréhension de la physiopathologie des récurrences d'arythmie après ablation.

VIII. Chapitre VIII : Définition des Récidives d'Arythmie

Les arythmies survenant après une ablation de FA sont classées suivant 2 critères :

- La date de survenue de cette arythmie par rapport à l'ablation et le type d'arythmie récidivant.
- Le type d'arythmie qui peut soit de la FA mais aussi des atrhythmies organisées type flutter ou tachycardie atriale focale.

Ainsi on distingue les récurrences d'arythmie précoce ou tardive. La définition de la récurrence précoce varie dans la littérature. La « Blanking Period » est définie dans les recommandations internationales de 2007 (122) comme une période suivant l'ablation de FA pendant laquelle des arythmies « précoces » peuvent survenir sans prédiction de succès futur et pas d'indication à une reprise pour une deuxième procédure. Cependant la définition des arythmies précoces varie dans la littérature. Ainsi Oral et al (123) ont défini les récurrences précoces comme survenant dans les 15 jours suivant la procédure. Cette limite était de 1 mois pour Lee et al et de 9 mois

pour O'Donnell et al (124). Récemment Koyama et al (125) ont proposé de diviser ces récurrences précoces en récurrences ultra-précoces, c'est-à-dire survenant dans les 3 jours suivant l'ablation et les récurrences précoces survenant entre 4 jours et 1 mois après la procédure. Toutes ces définitions sont arbitraires car les questions qui reposent derrière cette définition est la valeur prédictive de ces arythmies précoces dans la suite du suivi du patient et quel est le meilleur délai pour ré intervenir en cas de récurrence d'arythmie.

Nous avons donc évalué la relation entre la survenue de récurrences d'arythmies précoces (< 1 mois après ablation de FA) et tardives chez des patients traités par ablation de FA. Par ailleurs nous avons évalué l'effet d'une nouvelle ablation précoce (<1 mois post-ablation) chez les patients présentant une récurrence précoce d'arythmie.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée :

Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation.

Publiée dans The Journal of Cardiovascular Electrophysiology (2008 Jun;19(6):599-605),

Par Lellouche N, Jaïs P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Haïssaguerre M.

INTRODUCTION

La survenue d'une récurrence d'arythmie dans le mois suivant une ablation de FA est relativement fréquente. Son taux varie de 35 à 45%. La valeur pronostique de ces arythmies précoces sur la survenue d'arythmie tardive est controversée. Cependant les recommandations suggèrent d'attendre 3 mois au minimum avant de proposer une nouvelle intervention car ces arythmies précoces peuvent ne pas être suivies d'arythmies tardives.

Nous avons étudié la valeur pronostique de ces arythmies précoces sur la survenue d'arythmie tardive. Par ailleurs nous avons évalué l'effet d'une nouvelle ablation précoce (dans le mois suivant la récurrence) sur le pronostique des patients.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié de manière rétrospective 302 patients traités par ablation de FA. Par mi ces 302 patients 50% ont présenté une récurrence précoce dans le mois qui a suivi l'intervention. Par ailleurs 61 de ces patients ont bénéficié d'une ablation précoce.

RESULTATS

Chez les patients ayant présenté une récurrence précoce et pas de ré ablation précoce le taux de récurrence tardive était de 90%.

Le fait d'effectuer une ré ablation précoce était associé à un taux de récurrence tardive plus faible de 51% après 1 an de suivi moyen. Cependant au total les patients présentant une ablation précoce auront un nombre plus grand d'ablations au cours de leur suivi (2.5 ± 0.7 vs. 2.2 ± 0.6 , $p=0.02$).

COMMENTAIRES

Cette étude montre que la plupart des patients présentant une récurrence dans le premier mois suivant l'intervention aura une récurrence tardive d'arythmie. Elle remet donc en cause le concept de « Blanking Period » de 3 mois durant laquelle aucune nouvelle intervention n'est recommandée. Cependant du fait de phénomènes inflammatoires importants post-ablation immédiate il est nécessaire d'atteindre un certain délai, qui n'est pas encore clairement défini, avant une nouvelle intervention. Enfin nous avons montré qu'une nouvelle ablation dans le mois suivant l'intervention était possible, aboutissait à un certain succès mais au prix d'un nombre de procédures plus important.

Early Recurrences After Atrial Fibrillation Ablation: Prognostic Value and Effect of Early Reablation

NICOLAS LELLOUCHE, M.D., PIERRE JAÏS, M.D., ISABELLE NAULT, M.D.,
 MATTHEW WRIGHT, M.B.B.S., Ph.D., MICHELA BEVILACQUA, M.D.,
 SÉBASTIEN KNECHT, M.D., SEIICHIRO MATSUO, M.D.,
 KANG-TENG LIM, M.D., FREDERIC SACHER, M.D.,
 ANTOINE DEPLAGNE, M.D., PIERRE BORDACHAR, M.D.,
 MÉLÈZE HOCINI, M.D., and MICHEL HAÏSSAGUERRE, M.D.

From the Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque and the Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, France

Effect of Early Reablation After Atrial Fibrillation Ablation. *Introduction:* Early arrhythmia recurrences are common within the first month after atrial fibrillation (AF) ablation. The long-term consequences of these early recurrences (ER) are controversial. We investigated whether ER were predictive of late recurrences and the impact of early reablation on clinical outcome.

Methods: Three hundred two consecutive patients with paroxysmal or persistent AF were studied. Arrhythmia recurrence was defined as documented episode of AF or atrial tachycardia. Of 151 patients with ER, a subset of 61 patients had reablation within the first month following the index ablation (early reablation). In the remaining 90 patients, a repeat procedure was only performed for later arrhythmia recurrences occurring beyond 1 month. Patients were followed with clinical interview and ambulatory 24 hours monitoring.

Results: Patients with and without early reablation had similar baseline characteristics including echocardiographic parameters and type of AF. During a mean follow-up of 11 ± 11 months, 82 patients (91%) without early reablation experienced late clinical recurrences. In contrast, patients with early reablation had lower rate of clinical recurrences (51% vs 91%, $P < 0.0001$) and fewer additional procedures (36% vs 91%, $P < 0.0001$). However, the total number of procedures over the entire follow-up was greater in those patients with early reablation (2.5 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.6 , $P = 0.02$).

Conclusion: An overwhelming majority of patients with recurrences within the first month after ablation have late recurrences. An early reablation reduces the incidence of further recurrences. However, the overall number of procedures is higher in the medium-term follow-up. The optimal timing for the second procedure remains to be defined. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 19, pp. 599-605, June 2008.)

atrial fibrillation, mapping, catheter ablation, atrial tachycardia, antiarrhythmic drugs, early recurrences

Introduction

Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is a successful treatment for patients with both paroxysmal and long-lasting persistent AF.^{1,2} Despite the medium and long-term success of this procedure, arrhythmia recurrences are common within the first month following AF ablation^{3,4}; however, the significance of such early recurrences (ER) are controversial.^{5,6} Many investigators consider that ER should be treated by antiarrhythmic drugs until atrial remodeling has taken place and any inflammation from the procedure has settled. Consistent with this the recent consensus document on catheter and surgical ablation of AF has suggested a uniform "blanking period" of 3 months.⁷

A majority of patients with long-lasting persistent AF⁸ and around 30% of patients with paroxysmal AF will require at least two procedures⁹ to treat arrhythmia recurrences that occur outside this blanking period. The effect of early reablation in patients with early recurrences is unknown. This study investigated the prevalence and the significance of ER after a first AF ablation. In addition, the impact of a repeat ablation performed within 1 month of the initial procedure in patients with ER on long-term freedom of atrial arrhythmia and the need of further ablation were assessed.

Methods

Patients

Data from 302 consecutive patients who had their first AF ablation from January 2004 to September 2007 were analyzed. Recurrences were defined as documented atrial arrhythmias after the index AF ablation lasting at least 3 minutes.¹⁰

The arrhythmia recurrences were characterized as follows: AF—defined as chaotic and uncoordinated activity of the atrium⁷ and AT—defined as a monomorphic atrial activity on the 12-lead surface ECG or incessant atrial ectopic beats.

Sébastien Knecht is supported by the Belgian Fund for Cardiac Surgery.

Address for correspondence: Nicolas Lellouche, Service de Rythmologie, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Avenue de Magellan, 33004 Bordeaux-Mérignac, France. Fax: 33-557-05-6-509; E-mail: nicolelloche@yahoo.com

Manuscript received 29 February 2008; Revised manuscript received 7 March 2008; Accepted for publication 10 March 2008.

doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01188.x

Electrophysiological Study

All patients received effective anticoagulation therapy (target international normalized ratio of 2 to 3) for at least 1 month before ablation and underwent transesophageal echocardiography prior to the procedure to exclude atrial thrombus. All antiarrhythmic drugs, with the exception of amiodarone, were discontinued five half-lives before the procedure was performed. Oral anticoagulation was stopped 2 days before the procedure and low molecular weight heparin was started. The electrophysiological study was performed under conscious sedation using midazolam and morphine. The following catheters were introduced via the right femoral vein for electrophysiological study: (i) a steerable decapolar catheter (Xtrem; Ela Medical, Le Plessis-Robinson, France) was positioned within the coronary sinus positioned at 4–5 o'clock along the mitral annulus in left anterior oblique projection; (ii) a circumferential mapping catheter (Lasso; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) was introduced following transseptal access and stabilized using a long sheath (Preface multipurpose; Biosense Webster) continuously perfused with heparinized glucose; and (iii) a 4 mm externally irrigated-tip ablation catheter (Celsius Thermocool; Biosense Webster) used for mapping and ablation. Following transseptal access, a single bolus of 50 IU/kg body weight of heparin was administered and repeated only if the procedure lasted more than 4 hours. Surface electrocardiogram and bipolar endocardial electrogram were continuously monitored and recorded on a computer-based digital amplifier/recorder system for off-line analysis (Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA). Intracardiac electrogram were filtered from 30 to 500 Hz and measured at sweep speed of 100 mm/s.

Ablation of Paroxysmal AF

For paroxysmal AF ablation, pulmonary veins (PV) were isolated and cavotricuspid isthmus was ablated as described previously.⁹ Inducibility was tested with 10-second burst pacing at an maximum current output (20 mA) starting at a cycle length of 250 ms decreasing down to refractoriness with AF considered inducible if it persisted for >1 minute and sustained if it persisted for >10 minutes, as described previously.⁹ If AF terminated after less than 1 minute, induction was repeated at least three times from each site (right atrium, coronary sinus, and left atrial appendage). If AF became sustained, additional ablation was performed consisting of targeting continuous electrical activity. Finally, linear ablations in the left atrium (LA) were performed as a last step if AF persisted despite PV isolation and electrogram-based ablation. Radiofrequency energy was delivered with power up to 30 W using irrigation rates of 20 mL/min (0.9% saline via Cool Flow, Biosense-Webster) or more to achieve the desired power delivery. Temperature was limited to 50°C. The procedure was considered successful when AF was noninducible or nonsustained (lasting <10 minutes).⁹

Ablation of Persistent AF

Ablation of persistent AF was performed sequentially as previously described¹¹ and involved pulmonary vein isolation, electrogram-based ablation, and linear ablation, with termination of AF via catheter ablation being the endpoint.

PV isolation was performed as the initial ablation step and did not differ from the technique and endpoint described above for paroxysmal AF. Isolation of the pulmonary veins was confirmed after restoration of sinus rhythm.

Following PV isolation, left atrial ablation was performed at all sites displaying any of the following electrogram features potentially representing arrhythmogenic tissue: (i) complex fractionated atrial electrograms, especially continuous electrograms¹²; (ii) sites with a significant electrogram offset between the distal and proximal recording bipoles of the mapping catheter (gradient of activation) suggesting a local reentrant wavefront; (iii) regions with a cycle length shorter than the mean LAA AF cycle length (frequency gradient); and (iv) areas demonstrating centrifugal propagation to the surrounding tissue. Ablation at all of these atrial sites was performed for 20–60 seconds to achieve organization and local prolongation of cycle length.

Linear ablations in the left atrium were performed as a last step of this sequential ablation technique if AF persisted despite PV isolation and electrogram-based ablation. Roof-line ablation, between the right and left superior PVs, and mitral isthmus line ablation, from the mitral annulus to the left inferior PV, were performed as previously described.^{13,14} The endpoint of application during AF was the abolition of local electrograms along the lines. Following restoration of sinus rhythm, conduction block across the lines was assessed as using standard pacing maneuvers,^{13,14} with additional ablation as necessary. Procedural success was defined as termination of AF by radiofrequency ablation, either by direct conversion to sinus rhythm or via one or more intermediate atrial tachycardias that were subsequently ablated.

Follow-Up

Patients were hospitalized for one day at 1, 3, 6, 9, and 12 months for clinical interview and 24 hours ambulatory monitoring. They also had routine follow-up by their referring cardiologist. One year after the last procedure, they were followed every 6 months by their referring cardiologist who performed 24 hours monitoring within the last 3 months of follow-up for this study. All patients had antiarrhythmic therapy including flecainide and beta-blockers continued for 1 month. If patients had early recurrences, the antiarrhythmic therapy was continued for more than 1 month. If patients continued to be symptomatic at 3 months, antiarrhythmic therapy was continued until further ablation. Oral anticoagulation treatment was restarted one day following the procedure and was continued for at least 3 months.

PV Reconnection and Integrity of Cavotricuspid Isthmus Line

In all patients who needed a second ablation, PVs were checked for reconnection and the cavotricuspid isthmus was checked for block with additional ablation, if necessary. Moreover, the need for LA substrate ablation and subsequent mitral and roof line ablation were noted.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD and statistical significance was assessed using the unpaired Student's *t*-test or Mann-Whitney test, if necessary.

Categorical variables, expressed as numbers or percentages, were analyzed with the chi-square test or Fisher's exact

test. All tests were 2-tailed and a P-value < 0.05 was considered statistically significant. Cumulative event rates (clinical recurrences or further ablation procedure) were calculated according to the Kaplan-Meier method.

Results

Population

Three hundred two consecutive patients were referred for their first AF ablation from January 2004 to September 2007. Among these 302 patients, 158 (52%) experienced ER. Overall characteristics of the study population are described in Table 1. Patients with and without early recurrences had similar baseline characteristics including age, type of AF, prevalence of structural heart disease, and radiofrequency energy duration. Patients with early recurrences had a significantly lower LVEF (60.6 ± 13.8% vs 65.2 ± 11.5%, P = 0.006) and a longer duration of AF (87 ± 13 months vs 61 ± 54 months, P = 0.001) compared with patients without ER.

In the group with ER, seven patients were excluded due to insufficient follow-up (less than 3 months). The remaining 151 patients were included in the analysis.

Characteristics of Patients with Early Recurrences with or without Early Reablation

A subset of 61 (40%) patients with ER underwent an early reablation within the first month after the first AF ablation on the basis of insurance coverage and/or distant geographic origin.

The characteristics of patients with or without early reablation are shown in Table 2. No significant differences regarding underlying structural heart disease and the distribution of paroxysmal versus persistent AF were observed between these two groups. Baseline transthoracic echocardiography parameters (LVEF, left ventricular end diastolic diameter and LAd) were similar in the two groups (59.2 ± 11.7% vs 62.4 ± 12.6%; 54 ± 7 mm vs 54 ± 7 mm, 46 ± 7 mm vs 45 ± 8 mm, respectively, P = NS) and procedural

TABLE 1
Baseline Characteristics of Patients with or without Early Recurrences (n = 302)

	Early Recurrences (n = 158)	No Early Recurrences (n = 144)	P-Value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (y ears)	55 ± 9	55 ± 13	0.90
Male (%)	82	77	0.33
Hypertension (%)	16	15	0.76
Paroxysmal AF (%)	53	63	0.10
Number of AAD (n)	2.8 ± 1.1	2.8 ± 1.0	0.68
Amiodarone (%)	30	37	0.27
Structural heart disease (%)	18	16	0.66
LVEF (%)	60.6 ± 13.8	65.2 ± 11.5	0.006
LVEDd (mm)	54 ± 7	53 ± 9	0.19
LVD (mm)	3	4	0.92
LA dimension (mm)	45 ± 8	44 ± 7	0.12
Duration of AF (months)	87 ± 13	61 ± 54	0.001
Procedure time (min)	199 ± 92	199 ± 85	0.94
RF total duration (min)	70 ± 36	59 ± 29	0.08

AAD = antiarrhythmic drug; AF = atrial fibrillation; LA = left atrium; LVEDd = left ventricle end diastolic dimension; LVEF = left ventricle ejection fraction; LVD = left ventricle hypertrophy; RF = radiofrequency.

TABLE 2
Baseline Characteristics of Patients with Early Recurrence According to an Early Second Ablation

	Early Reablation (n = 61)	No Early Reablation (n = 90)	P-Value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (y ears)	54 ± 10	55 ± 9	0.25
Male (%)	85	79	0.32
Hypertension (%)	13	19	0.32
Number of AAD (n)	2.6 ± 1.1	3.0 ± 1.1	0.07
Amiodarone (%)	36	44	0.43
Paroxysmal AF (%)	47	50	0.37
LVEF (%)	59.2 ± 11.7	62.4 ± 12.6	0.22
LVEDd (mm)	54 ± 7	54 ± 7	0.78
LA dimension (mm)	46 ± 7	45 ± 8	0.57
Structural heart disease (%)	21	15	0.39
LVD (%)	2	4	0.34
Procedure time (min)	199 ± 111	204 ± 80	0.75
Fluoroscopy time (min)	73 ± 38	69 ± 31	0.61
RF total duration (min)	76 ± 40	69 ± 33	0.52
Termination of AF during ablation (%)	58	69	0.10
Duration of AF (months)	90 ± 69	88 ± 78	0.87

AAD = antiarrhythmic drug; AF = atrial fibrillation; LA = left atrium; LVEDd = left ventricle end diastolic dimension; LVEF = left ventricle ejection fraction; LVD = left ventricle hypertrophy; RF = radiofrequency; SR = sinus rhythm.

parameters during the index ablation (fluoroscopy time, procedure time, termination of AF during ablation, and RF total duration) were also comparable.

Incidence of Late Recurrences and Further Ablation in Patients with and without Early Reablation

After a follow-up of 11 ± 11 months among the 61 patients who had early reablation, 30 (49%) had no further recurrence. In comparison, among the 90 patients without early reablation, only eight (9%) had no recurrence of any atrial arrhythmia (P < 0.001) (Fig. 1). Of the 61 patients who had an early reablation, only 22 (36%) required a subsequent ablation procedure. In comparison, 82 (91%) patients who had not had an early reablation required an additional procedure (P < 0.001) (Fig. 2).

Incidence of Subsequent Ablation in Patients with an Early Recurrence

Of the 90 patients with ER, eight patients did not experience late recurrences (six paroxysmal AF and two persistent AF). The 82 remaining patients had late clinical recurrences and required a second ablation. We compared the need for a third ablation in patients with second ablation performed within (n = 61) or after 1 month (n = 82) of the first ablation.

As previously shown, among the 61 patients with early reablation, 39 (64%) did not require a subsequent procedure. Similarly, 55 (67%) of the 82 patients who had a late second ablation remained free of an other ablation (P = 0.78) (Fig. 3).

Finally, the total number of ablation procedures needed in patients with early second procedure was significantly higher compared with patients without early second ablation (2.5 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.6, P = 0.02).

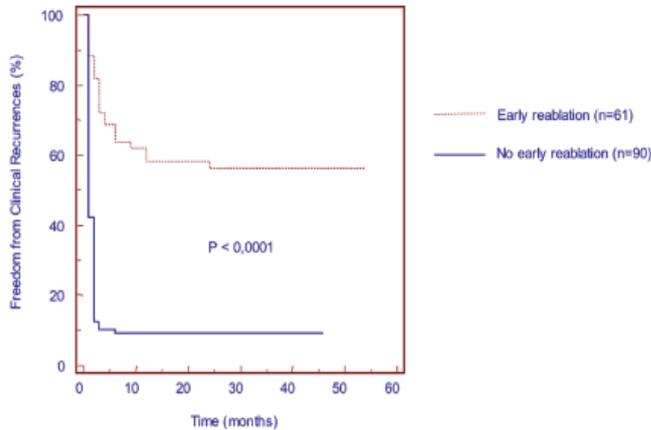


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of long-term freedom from recurrent arrhythmias in patients with and without early reablation.

Indication for Second Ablation

In our study, 143 patients had a second ablation due to AF in 50%, atrial tachycardia in 46% and incessant atrial ectopy in 4% of cases (Table 3). At least one PV was reconnected in 59% of cases and cavotricuspid isthmus recovered in 19%. A mean of 1.6 ± 1.3 PVs were reconnected when checked at the second ablation procedure. Continuous electrical activity ablation, mitral isthmus, and a roof line were performed or completed during the second procedure in 37%, 32%, and 34% of cases, respectively.

Discussion

Major Findings

This study demonstrates that a vast majority (91%) of patients with early recurrences will have late recurrences. Moreover, an early reablation reduced the incidence of further recurrences; however, the ideal timing for a second procedure remains to be identified.

Definition of Early Arrhythmia Recurrences

The definitions of recurrences vary in the literature according to the timing and the type of arrhythmias documented after

the first AF ablation procedure. Oral *et al.* defined ER as a sustained episode of AF within 15 days after the procedure.⁵ However, Lee *et al.* defined ER by a sustained episode of AF within 1 month after the procedure,⁶ while O'Donnell *et al.* defined ER as a recurrence of AF within 9 months after the ablation procedure.¹⁵

The optimal time to define ER has not been specifically studied. In this study, ER were defined as within 1 month of the index procedure as in other studies.^{6,16} This is thought to correspond with an unstable state due to the initial inflammatory process following the ablation.^{17,18}

The type of arrhythmia defining ER is similarly controversial. Many studies included only AF episodes in their definition of recurrences following AF ablation.^{5,19,20} In a previous study, we have demonstrated that when using a stepwise ablation approach, the predominant arrhythmia encountered following persistent AF ablation was atrial tachycardia.²¹ Patients are often more symptomatic with AT than AF, due to the longer cycle length and the ability to conduct to the ventricle in a 1:1 manner. In addition, these atrial tachycardias tend to be sustained and are often resistant to pharmacological therapy and require curative catheter ablation. Finally, therapeutic anticoagulation is still required in the management of these arrhythmias. Therefore, in this study recurrences due to atrial tachycardia, as well as AF, were included.

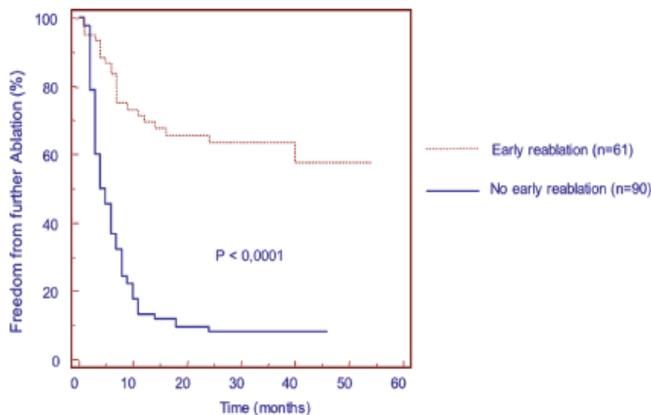


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of long-term freedom from further ablation in patients with and without early reablation.

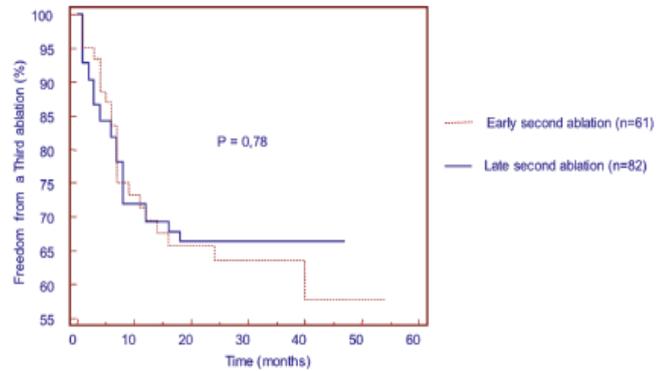


Figure 3. Kaplan-Meier analysis of long-term freedom from a third ablation in patients with early or late second ablation.

Prevalence and Significance of Early Recurrences

The prevalence of ER varies from 35% to 45% in published studies.^{5,6,19} In this study, the higher prevalence of ER (52%) was probably due to the inclusive definition of ER (any atrial arrhythmias lasting 3 minutes or more within the first month following the first AF ablation).

Whether ER are indicative of late recurrences is disputed in the literature. Other studies reported that up to 60% of patients with an early recurrence did not go on to have late recurrences.^{16,19,22} In a study by Oral *et al.*, only 30% of patients with an early recurrence did not go on to have a late recurrence.⁵ The data from this study demonstrate that only a small minority of patients (9%) with ER will not experience a late recurrence requiring treatment.

The discrepancy between the previous studies and the data presented in this study may be explained by the definition of ER, the type of AF, and the follow-up protocol.

None of these studies included atrial tachycardia as recurrences following AF ablation, while atrial tachycardia represented approximately 45% of our ER.

Vasamreddy *et al.* found that 45% of patients with ER experienced long-term success following AF ablation; but if patients with asymptomatic recurrences were included, this reduced to only 20% of patients.¹⁶

Although a mixed population of patients with paroxysmal and persistent AF were included in previous studies,^{16,20} Klemm *et al.* included only patients with paroxysmal AF.²² This may account for the lower rate of recurrence in this study, compared with this study.

In this study, all patients had 24 hours ambulatory monitoring at 1, 3, 6, 9, and 12 months following the procedure. In comparison, Oral *et al.*⁵ only performed 24 hours monitoring once and this was immediately after the AF ablation, whereas Lee *et al.* only performed 24 hours monitoring in symptomatic patients.⁶ The more intensive protocol in this study may account for the higher rate of recurrences, compared with previous studies.

The overwhelming high rate of late recurrences after ER highlights the importance of patient monitoring within the first month after the first procedure.

Mechanism of Early Recurrences

The pathophysiology of ER after AF ablation has not been elucidated. In patients with ER, 50% were due to AF while 46% were due to AT, and only 4% due to incessant, symptomatic atrial ectopy. Radiofrequency ablation has a proinflammatory effect leading to cellular dysfunction and is potentially proarrhythmogenic.²³ Moreover, AF ablation modifies the autonomic nervous system²⁴ by reducing vagal activity and increasing sympathetic activity that may explain these ER after the procedure,²⁵ due to changes on the atrial substrate.

Although 9% of our population with ER had no further long-term recurrence, the reason why these people did not go on to develop subsequent arrhythmia is unclear. Some investigators suggest that a delayed beneficial effect of radiofrequency ablation secondary to scar consolidation may explain this phenomenon.²⁰⁻²⁸ This, however, does not explain why such a small percentage of patients are effected by this beneficial effect.

Further studies are needed to understand the mechanisms of ER and how to prevent these arrhythmias.

Effect of Early Second Procedure

This study is the first to investigate the effect of an early reablation on the long-term outcome of patients with ER. Contrary to current thinking, early reablation within the first month is not deleterious, as there are fewer clinical recurrences compared with patients without early reablation. In all patients who have a second procedure, whether early or late, the rate of further ablation for clinical recurrences was the same; however, the total number of needed ablation was significantly higher in patients with early reablation.

Indication for redo ablation	
AF (%)	50
AT (%)	46
Incessant ectopies (%)	4
PV reconnection (%)	59
Mean number of reconnected PV (n)	1.6
CTI reconnection (%)	19
Continuous electrical activity ablation (%)	37
Mitral line (%)	32
Roof line (%)	34

AF = atrial fibrillation; AT = atrial tachycardia; PV = pulmonary veins; CTI = cavo-tricuspid isthmus.

The first month following an AF procedure does not appear to be the optimal time to perform a repeat ablation procedure in terms of overall number of procedures necessary. The beneficial effect of catheter ablation appears to be maintained even in the acute inflammatory phase following a previous procedure. When an early second ablation is performed, the patients are markedly less symptomatic; and for some patients, this improved quality of life may be worth the risk of additional procedures in the future, compared to remaining in AF for a prolonged period. The first month does not seem to correspond to the best timing for a reablation.

The explanation for these surprising findings is unknown. We can hypothesize that the acute proinflammatory phase following AF ablation could favor sources maintaining AF that if not ablated will maintain AF. In the longer term, alternative sources may be responsible for arrhythmia recurrence, possibly due to lesion recovery. Conversely, scar consolidation in the medium term may be proarrhythmic, as it could favor reentry.

An early reablation could target sources generated by the inflammatory milieu created at the time of the ablation, whereas a later ablation may target sources that were present at the early time period and sources that develop subsequent to these, explaining the higher number of needed procedures among patients having an early reablation.

Study Limitations

This is a retrospective study that needs prospective confirmation. Moreover, most of the patients with early second procedure were reablated on the basis of insurance coverage and/or distant geographic origin, introducing a possible bias in the interpretation of our data. The optimal timing for a second ablation could not be assessed due to the small sample size of our groups. Finally, the precise mechanisms of ER and their potential treatment were not investigated and require further study.

Conclusion

Patients experiencing an early recurrence of an atrial arrhythmia following catheter ablation of AF are highly likely to develop later recurrences. An early second procedure (within the first month after the first AF ablation) reduces recurrent arrhythmia; however, the total number of needed ablation was higher in patients with early reablation. The optimal timing to perform a second ablation procedure still needs to be determined.

References

- Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F: Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
- Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clémenty J, Jaïs P: Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1138-1147.
- Jiang H, Lu Z, Lei H, Zhao D, Yang B, Huang C: Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;15:157-163.
- Bertaglia E, Stabile G, Scatone G, Zoppo F, Turco P, Amellone C, De Simone A, Fazzari M, Pasotto P: Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:366-371.
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greencastle R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F: Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-104.
- Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Yu WC, Huang JL, Ueng KC, Cheng JJ, Ding YA, Chen SA: Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:221-226.
- Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, Mc Carthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Schemin RJ: Heart Rhythm Society: European Heart Rhythm Association: European Cardiac Arrhythmia Society: American College of Cardiology: American Heart Association: Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9:335-379.
- O'Neill MD, Lim KT, Jais P, Matsuo S, Kacet S, Arantes L, Takahashi Y, Jonsson A, Kodali S, Sacher F, Clémenty J, Hocini M, Derval N, Klein G, Haissaguerre M: Chronic AF termination by catheter ablation is associated with a better clinical outcome. *Heart Rhythm* 2007;4:S66 (Abstract).
- Jaïs P, Hocini M, Sanders P, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Clémenty J, Haissaguerre M: Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm* 2006;3:140-145.
- Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Waldo AL, Ruskin J, Hocini M, O'Neill MD, Clémenty J, Haissaguerre M: Atrial fibrillation ablation vs. antiarrhythmic drugs: A multicenter randomized trial. *Heart Rhythm* 2006;3:S1-S460.
- Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jaïs P, Sanders P, Rostock T, Rotter M, Sacher F, Laffite S, Roudaut R, Clémenty J, Haissaguerre M: Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1306-1314.
- Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-2053.
- Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haissaguerre M: Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2990-3002.
- Hocini M, Jaïs P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Sacher F, Reuter S, Clémenty J, Haissaguerre M: Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Circulation* 2005;112:3688-3696.
- O'Donnell D, Farniss SS, Danuville A, Bourke JP: Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 91:83-85.
- Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, Dickfeld T, Berger R, Calkins H: Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:692-697.
- Grubman E, Pavri BB, Lyle S, Reynolds C, Deaofrio D, Kocovic DJ: Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:330-342.
- Tanno K, Kobayashi Y, Kurano K, Kikushima S, Yazawa T, Babu T, Inoue S, Mukai H, Katagiri T: Histopathology of canine hearts subjected to

IX. Chapitre IX : Prévalence des Arythmies

La prévalence de ces arythmies précoces varie dans la littérature entre 35-55% selon différents critères. Tout d'abord cela varie suivant le délai pris pour définir ces arythmies. De plus elle varie suivant le type d'arythmie considéré comme récurrence. En effet par exemple Oral et al (123) ou Lee et al (126) ont considéré que seuls les récurrences de FA étaient considérées comme des récurrences. Hors il est fréquent d'observer d'autres types de tachycardie après une procédure d'ablation de FA notamment de type tachycardie atriale gauche. Lorsque ces arythmies ne sont pas prises en compte cela sous-estime le taux de récurrence précoce post-ablation. La proportion de ces arythmies gauches organisées post-ablation de FA dans l'ensemble des arythmies précoces varie de 20-30%.

La valeur prédictive de ces arythmies est elle aussi controversée.

La plupart des études ont retrouvé un taux d'arythmie précoce plus élevé que celui des arythmies tardives. Par exemple Themistoclakis et al (127) ont étudié une cohorte de 1298 patients porteurs d'une FA et traités par ablation. Le taux d'arythmie précoce était de 40% alors que le taux d'arythmie tardive n'était que de 22%. De plus Oral et al (123) ont trouvé que 30% des patients présentant une récurrence précoce n'avait pas de récurrence tardive. Enfin la plupart des études sont concordantes pour trouver que la survenue d'une arythmie précoce est hautement prédictive de la survenue d'une récurrence tardive (128, 129).

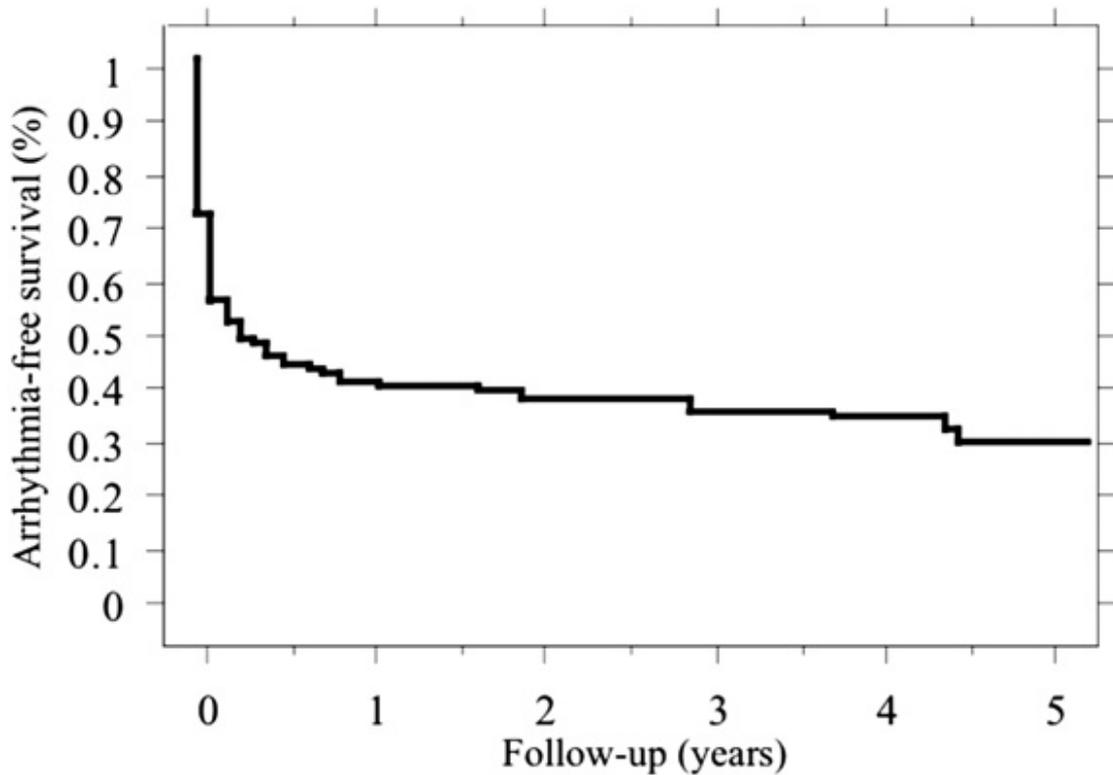
Il n'existe pas actuellement de critères permettant de prédire les patients présentant une arythmie précoce qui développeront une arythmie tardive ou non. Cependant Koyama et al (125) ont montré que le taux de récurrence tardive chez les patients présentant une récurrence ultra-précoce (dans les 3 jours) était de 24% alors qu'il était

de 70% dans le groupe des patients présentant une récurrence précoce entre 3 jours et 1 mois après ablation. D'autres critères sont nécessaires pour individualiser plus précisément cette population.

Les récurrences tardives étaient initialement définies comme des récurrences non précoces. En fait il s'agissait principalement de résultats obtenus après environ 1 an de suivi, compte tenu de la nouveauté de cette technique d'ablation. Les résultats à plus long terme commencent ainsi à être publiés. Ces arythmies survenant entre 1 an et 5 ans après ablation sont appelées récurrences très tardives. Ainsi Cheema et al (130) ont retrouvé un taux de récurrences après une seule procédure d'ablation de 60% après un suivi moyen de 26 mois sur une population de patients présentant pour moitié une FA paroxystique et l'autre une FA persistante.

Shah et al ont retrouvé avec un suivi identique un taux de succès beaucoup plus élevé (91%) sur une population quasi-exclusive de FA paroxystique.

Enfin Weerasooriya et al (131) ont retrouvé un taux global à 5 ans de suivi de succès de l'ablation de seulement 35% après une seule procédure avec 63% de FA paroxystique. De manière intéressante la grande majorité de ces arythmies survenaient dans la première année suivant la procédure et la ré-intervention chez les patients présentant une récurrence permettait d'observer un taux de succès de 70% de cette procédure.



Number at risk	100	36	33	31	29	10
-----------------------	------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Figure 18 : Cette figure représente le taux cumulé de récurrences d'arythmie après une ablation de FA paroxystique ou persistante après 5 ans de suivi. Le taux de récurrence est particulièrement élevé de l'ordre de 70%. Ceci justifie les reprises d'ablation nécessaires en cas de récurrences d'arythmie. Par ailleurs ce taux est inacceptable et nécessite, pour être réduit, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces récurrences (reproduit d'après Weerasooriya et al).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la survenue de ces arythmies est donc importante pour le traitement de ces patients.

X. Chapitre X : Physiopathologie des récurrences

Dans le cadre des récurrences d'arythmie post-ablation de FA nous individualiserons les mécanismes électrophysiologiques sous tendant la survenue de ces arythmies puis les mécanismes tissulaires et physiopathologiques pouvant expliquer la survenue de ces anomalies.

.X.1 Mécanismes Electrophysiologiques

.X.1.1 Reconnexion des Veines Pulmonaires

Comme expliqué ci dessus la pierre angulaire de l'ablation de FA est l'isolation électrique des veines pulmonaires de manière segmentaire ou circonférentielle. De plus cette intervention est particulièrement efficace pour traiter la FA paroxystique. Dans ce cas deux situations peuvent se présenter dans le cadre d'arythmie post-ablation: soit l'arythmie est effectivement due à un foyer autour des veines pulmonaires et la récurrence clinique est liée à une reconnexion électrique au niveau des veines pulmonaires ; soit la FA n'est pas liée à un foyer veineux pulmonaire et cette récurrence est en rapport avec d'autres lésions : foyers déclencheurs ectopiques ou substrat anormal au niveau de l'oreillette gauche ou droite. Cependant il faut rappeler que 80-90% des foyers électriques concernant la FA paroxystique naissent des veines pulmonaires.

La reconnexion des veines pulmonaires est un phénomène très fréquent.

Cette reconnexion est un phénomène qui peut se produire immédiatement après l'isolation des veines pulmonaires pendant la procédure ou à distance une fois la procédure terminée.

Plusieurs études ont recherché le délai de reconnexion des veines après obtention d'une isolation initiale complète pendant la procédure. Ainsi le taux de reconnexion 30 minutes après isolation varie de 20 à 40%. Le taux de reconnexion entre 30 et 60 minutes est de l'ordre de 10-20% ce qui fait un taux global de reconnexion aigue après 60 minutes de l'ordre de 40-50% des veines pulmonaires. Si l'on considère ce

taux de reconnexion par patient on estime qu'environ 50-60% des patients ablatés ont au moins une veine pulmonaire présentant une reconnexion aigue (130; 132) après l'isolation initiale des veines pulmonaires.

Plusieurs de ces études ont clairement retrouvé que la veine pulmonaire supérieure gauche était la veine présentant le plus fréquemment de reconnexion aigue.

Par ailleurs la physiopathologie de ces reconnexions aigue est peu claire. Le mécanisme le plus souvent proposé est celui d'une inflammation locale avec un œdème tissulaire régressant et induisant une reconnexion électrique. L'autre explication avancée, d'ailleurs possiblement complémentaire avec la précédente, est celle de facteurs anatomiques locaux induisant une difficulté de stabilisation du cathéter d'ablation à l'origine de lésions partielles et donc réversibles des faisceaux électriques.

Enfin Sauer et al (133) ont étudié les facteurs cliniques prédictifs associés à la survenue de reconnexions précoces. Ainsi l'âge, une dilatation de l'OG, l'HTA ou la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil sont des facteurs associés à ces reconnexions.

L'un des problèmes pratiques posé par ces reconnexions est de savoir s'il faut attendre 60 minutes après l'isolation électrique des veines pulmonaires. Ainsi pour ne pas attendre ce temps plusieurs équipes ont proposé de démasquer les reconnexions aigues de veines pulmonaires par l'injection d'adénosine en fin de procédure et de vérifier des reconnexions électriques éventuelles. Comme l'ont montré Datino et al (134) l'adénosine hyperpolarise de manière sélective les cellules électriques des veines pulmonaires. Cette hyperpolarisation restore l'excitabilité de ces cellules en inhibant le blocage de canaux sodiques voltage dépendant.

Par ailleurs sur le plan clinique Matsuo et al (135) ont montré que l'administration d'adénosine permettait de révéler la présence d'une conduction électrique dans au moins une veine pulmonaire alors que la veine pulmonaire est à l'état basale silencieuse chez environ 60% des patients testés. Par ailleurs la veine pulmonaire la plus souvent reconnectée est encore la veine pulmonaire supérieure gauche (136). Enfin l'ablation de ces veines reconnectées est associée à un taux à distance de récurrence de FA plus faible (137). Enfin le suivi des patients sans reconnexion post-adénosine et de celui des patients avec reconnexion aigue mais ablaté est identique en terme de survenue de FA ultérieure (136).

Le taux de reconnexion globale à distance de l'intervention est méconnu. Il est en effet éthiquement difficile de reconstruire les connexions électriques des veines pulmonaires chez des patients asymptomatiques sur le plan clinique. Le taux de reconnexion des veines pulmonaires est donc connu chez les patients présentant des récurrences d'arythmie motivant une nouvelle séance d'ablation. Ce taux par patient est extrêmement élevé puisqu'il varie de 85 à 100% (138; 139) . Dans ce cas une nouvelle isolation des veines pulmonaires est effectuée avec un taux de succès à moyen terme pouvant atteindre 90% de succès pour la FA paroxystique.

.X.1.2 Récidive sous Forme de Tachycardie Atriale Gauche

La reconnexion des veines pulmonaires est le plus souvent à l'origine de récurrence d'arythmie sous forme de FA, et le plus fréquemment des FA paroxystiques.

Toutefois il est possible d'observer après ablation de FA la survenue d'arythmie organisée qui correspondent le plus souvent à des tachycardies atriales gauches.

On distingue 3 types d'arythmie organisée pouvant survenir après ablation de FA :

- Une macroréentrée gauche qui correspond à un flutter du toit ou un flutter périmitral (plus rarement une macroréentrée droite à type de flutter péritricuspidien)
- Une réentrée locale correspondant à un circuit de réentrée sur une petite surface anatomique avec une zone de conduction lente focale
- Tachycardie atriale gauche focale

Dans le cas de la FA paroxystique il a été clairement démontré que l'isolation circonférentielle des veines est associée à un taux d'arythmie organisée gauche élevé (140-142). Ceci s'explique par le fait que l'isolation large des veines crée un substrat anatomique qui favorise les macroentrées gauches (flutter du toit et périmitral) et que l'ablation de tissu atriale est associée à la survenue de réentrée locale au niveau des zones de circonférence autour des veines pulmonaires. Ainsi le taux de ce type d'arythmie post ablation de FA paroxystique est extrêmement variable variant de 3 à 30% (143, 144). Récemment Choi et al (145) ont montré que la présence d'une récurrence précoce (> 3 mois après l'ablation) sous forme de tachycardie atriale gauche était associée à un taux de récurrences tardives d'arythmie (FA ou tachycardie organisée) de 41% et était 4 fois plus élevée que les patients ne présentant pas de récurrence précoce. Ceci confirme les données de précédentes études ayant inclus à la fois la FA et les tachycardies atriales organisées dans la définition des récurrences précoces.

Cependant la plupart de ces tachycardies atriales gauches se rencontrent à la suite d'ablation de FA persistante (146). En effet dans de cas il est nécessaire d'effectuer des lésions intra atriales importantes correspondant à la destruction du substrat responsable du maintien de l'arythmie.

Ces arythmies peuvent survenir pendant l'ablation de FA persistante qui se transforme en tachycardie organisée ou à distance de l'intervention. Il est de plus

possible d'avoir plusieurs tachycardies organisées simultanément ou se révélant à la suite de l'ablation de l'arythmie rendant ces interventions particulièrement complexes (147).

Il n'est pas clair de savoir si ces tachycardies sont secondaires aux lésions intra-atriales effectuées durant l'ablation ou si elles existaient au sein de la FA mais étaient masquées par la fibrillation qui est une arythmie beaucoup plus rapide et désorganisée.

-Le diagnostic précis du mécanisme de la tachycardie organisée post-ablation de FA se fait pendant une exploration électrophysiologique qui inclut une carte d'activation de l'arythmie, l'utilisation du post-pacing interval (manœuvre d'entraînement), l'irrégularité du cycle de l'arythmie et la reconstitution complète du circuit dans les cavités droites ou gauches (148).

Le diagnostic le plus simple est celui de macroréentrée de type flutter tricuspide, périmitral ou du toit de l'OG. Si le diagnostic est confirmé des lésions linéaires sont effectuées pour arrêter ces arythmies. Il est important de noter que le blocage électrique des lésions linéaires doit être bien vérifié au risque d'avoir un taux élevé de récurrences de cette arythmie surtout si un trou dans la conduction électrique existe au sein de cette lésion linéaire.

S'il ne s'agit pas d'une macroréentrée il est nécessaire de rechercher une origine focale à la tachycardie qui peut être soit liée à un foyer ectopique (rare mais facilement diagnostiqué après une carte d'activation) ou à une zone de conduction lente responsable d'une « réentrée focale ». Dans ce dernier cas le site d'ablation intéressant est repéré par la présence de potentiel électrique de longue durée (au moins 30% de la totalité du cycle de la tachycardie) enregistré au bout de la sonde d'ablation. Le taux de succès de ces arythmies est élevé de l'ordre de 90-100%. Le

risque de récurrence à distance est faible de l'ordre de 10% après 12 mois de suivi en moyenne (140, 148).

La fréquence de ces arythmies est en augmentation compte tenu du nombre croissant d'ablation de FA persistante, posant le problème déjà évoqué auparavant d'effectuer une ablation la plus précise possible pour ne pas brûler des zones atriales « saines » qui peuvent devenir proarythmiques (149).

.X.2 Mécanismes Tissulaires

.X.2.1 Inflammation

L'ablation de FA est une ablation extensive particulièrement pour les FA persistantes. La radiofréquence est la technique de référence et est responsable d'une inflammation tissulaire importante. De plus cette ablation est associée à une activation importante du système inflammatoire systémique. Ainsi Weber et al (150) ont décrit 4 cas d'œdème pulmonaire lésionnel (et non hémodynamique) nécessitant une ventilation assistée après ablation de FA. Il n'y pas d'études spécifiques tissulaires corrélant la présence d'une inflammation locale avec les mécanismes de récurrences électriques évoqués auparavant. Cependant les constatations cliniques d'une période instable sur le plan rythmique suivant l'ablation de la FA sont en faveur d'une participation importante de l'inflammation dans ces mécanismes. L'effet de cette inflammation sur l'arythmie est paradoxal. En effet, l'inflammation aiguë est à l'origine de phénomènes de cicatrisation chronique qui peuvent aboutir soit à une extension des lésions cicatricielles et est probablement responsable de l'effet bénéfique anti-arythmique retard bien connu depuis de nombreuses années.

Cependant l'œdème initial crée par l'inflammation locale, disparaissant avec le temps, peut être à l'origine de récurrences électriques plus ou moins précoces après l'ablation et est un des mécanismes suspectés dans les reconnections aiguës des veines pulmonaires post-ablation (cf chapitre précédant). Cet effet aurait donc pour conséquence de masquer de possibles récurrences d'arythmie au cours de l'intervention.

L'effet de l'inflammation sur les récurrences cliniques d'arythmie précoce ou tardive est controversé. En effet il existe d'une part l'état inflammatoire préexistant du patient établi par la mesure de la CRP ultrasensible et dont le taux augmenté est clairement associé à un sur risque cardiovasculaire et de survenue de FA (151). Ce taux est aussi associé aux récurrences d'arythmie post-ablation de FA (152,153).

Par ailleurs plusieurs études ont montré que les patients revenant en RS après ablation de FA présentaient une diminution de leur taux de CRP ultrasensible, ce qui est compatible avec l'hypothèse que l'arythmie par elle-même puisse induire une élévation de CRP ultrasensible (154).

Enfin il y a l'inflammation générée par l'ablation elle-même dont les effets sur les arythmies futures sont peu clairs.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée :

Usefulness of C-reactive protein in predicting early and late recurrences after atrial fibrillation ablation.

Publiée dans *Europace* (2009 May;11(5):662-4).

Par Lellouche N, Sacher F, Wright M, Nault I, Brottier J, Knecht S, Matsuo S, Lomas O, Hocini M, Haïssaguerre M, Jaïs P.

INTRODUCTION

Les patients présentant un taux de CRP ultrasensible élevé ont un plus haut risque de développer une FA. L'ablation de FA génère par elle-même une activation importante du système inflammatoire. Nous avons étudié l'ampleur et la cinétique d'élévation de la CRP après ablation de FA. Par ailleurs nous avons corrélé ce dosage avec la survenue de récurrences précoces ou tardives d'arythmie.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié 125 patients ayant bénéficié d'une ablation de FA. Pour chacun de ces patients la CRP avant et les 3 jours suivant l'intervention a été dosée. Par ailleurs nous avons évalué la relation entre le taux de CRP post-ablation et la survenue de récurrence précoce ou tardive post-ablation.

RESULTATS

Le taux de CRP était significativement augmenté après ablation de FA avec un pic observé 48 heures après la procédure (40 ± 32 mg/L).

Par ailleurs 61% des patients de notre population ont présenté une récurrence d'arythmie précoce. Ces patients présentaient un taux de CRP plus faible par rapport aux patients n'ayant pas de récurrence précoce (32 ± 22 mg/L vs. 49 ± 52 mg/L, $p=0.02$). Aucune différence n'était observée entre les patients présentant une récurrence tardive ou pas au niveau du taux de CRP.

COMMENTAIRES

Ces résultats confirment une activation importante du système inflammatoire après ablation de FA et un effet sur les récurrences, notamment précoces, post-procédure. Toutefois ces résultats sont contradictoires avec l'hypothèse impliquant l'inflammation comme un facteur pro-arythmogène post-ablation. Cependant il peut être évoqué que cette activation inflammatoire entraîne des lésions extensives (donc

plutôt anti-arythmiques) avec une régression secondaire au cours de la phase de cicatrisation.

Usefulness of C-reactive protein in predicting early and late recurrences after atrial fibrillation ablation

Nicolas Lellouche^{1*}, Frederic Sacher², Matthew Wright², Isabelle Nault², Jean Brottier³, Sébastien Knecht², Seichiro Matsuo², Oliver Lomas², MèLèZe Hocini², Michel Haïssaguerre², and Pierre Jais²

¹Hôpital Henri Mondor Fédération de Cardiologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université de Médecine Paris XII, Créteil, France; ²From the Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque and the Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, France; and ³Service de Biochimie Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque and the Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, France

* Corresponding author. Tel: +33149812111, Fax: +33149814224, Email: nicollellouche@yahoo.com

Received 27 November 2008; accepted after revision 11 March 2009

We studied the C-reactive protein level and its predictive value for early and late arrhythmia recurrences after atrial fibrillation (AF) ablation. We analysed data from 125 consecutive patients (52% with paroxysmal AF) who underwent a first AF ablation. C-reactive protein level was determined at baseline and at Days 1, 2, and 3 post-AF ablation. An early recurrence (ER) was defined as any arrhythmia occurring within the first month following the index ablation. Sixty-eight patients (54%) experienced ER. Twenty-nine patients were re-ablated for ER within the first month and were not included for the long-term follow-up analysis. Of the remaining 96 patients, 59 (61%) experienced late recurrences. C-reactive protein level increased significantly after AF ablation with a peak (40 ± 32 mg/L) occurring 2 days after the index procedure. Patients without ER had a significant higher C-reactive protein level (49 ± 52 vs. 32 ± 22 mg/L, $P = 0.02$) compared with patients without ER. However, the C-reactive protein level was similar in patients with or without late recurrences. C-reactive protein level was the only independent predictor of ERs ($P = 0.03$). C-reactive protein level increased significantly after AF ablation. High C-reactive protein level was associated with fewer early arrhythmia recurrences. No relationship was found between C-reactive protein level and late arrhythmia recurrences.

Atrial fibrillation (AF) is commonly associated with conditions that result in a systemic inflammatory response.¹

The aim of the present study was to investigate the systemic inflammatory response, as measured by serum C-reactive protein levels, related to catheter ablation of AF and its role in early and later arrhythmia recurrences.

Data from 125 consecutive patients who had their first AF ablation at our centre from July 2005 to April 2007 were analysed retrospectively.

Atrial fibrillation ablation was performed as previously described for paroxysmal AF² and persistent AF.³

Early recurrences (ERs) were defined by arrhythmia recurrences occurring within the first month after AF ablation, whereas late recurrences were defined by arrhythmia recurrences occurring after the first month following the index procedure.

The arrhythmia recurrences were characterized as followed: AF-defined as chaotic and uncoordinated activity of the atrium, atrial tachycardia-defined as a monomorphic atrial activity on the 12-lead surface ECG or incessant atrial ectopic beats.

Serum C-reactive protein (Roche Modular, Meylan, France) was measured pre-procedure, and on Days 1, 2, and 3 post-operatively. Patients with C-reactive protein >5 mg/L prior to ablation were excluded from our analysis to avoid any misinterpretation of C-reactive protein level following AF ablation. Reference values are <5 mg/L, the lower limit of detection for this assay is 1 mg/L, and the highest is 258 mg/L.

Troponin Ic (normal range, 0.5 ng/mL) (Immulate) was systematically evaluated on Days 1, 2, and 3 following the procedure.

The characteristics of the study population are described in Table 1.

C-reactive protein level reached a peak at Day 2 post-ablation (40 ± 32 mg/L) and decreased by Day 3 following the ablation (13 ± 7 mg/L). There was a poor correlation between total radiofrequency time and the C-reactive protein peak level ($r = 0.12$, $P = 0.22$).

At 1 month, 68 of 125 patients (54%) of our population experienced early arrhythmia recurrences.

The characteristics of patients with or without ERs are shown in Table 2.

C-reactive protein level was significantly lower in patients experiencing early arrhythmia recurrences compared with patients without ERs (32 ± 22 vs. 49 ± 52 mg/L, $P = 0.02$), although the C-reactive protein level was similar in patients with and without late recurrences (53 ± 21 vs. 55 ± 33 mg/L, $P = NS$). Multivariate analysis revealed that C-reactive protein was the only independent predictor of early arrhythmia recurrences. Among the 125 patients included in our study, a re-ablation within the first month for early arrhythmia recurrence was performed on 29 patients. The remaining 96 patients were analysed for late recurrences after the first AF ablation. After a mean follow-up of 14 ± 13 months, 59 (61%) patients experienced arrhythmia recurrences more than 1 month after the first AF ablation. Table 3 shows the characteristics of patients with or without late recurrences. No independent predictor was found for the occurrence of late arrhythmia recurrences in our population.

Service de Rythmologie, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Avenue de Magellan, 33604 Bordeaux-Pessac, France.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Table 1 Baseline characteristics of the overall population (n = 125)

Age (years)	54 ± 11
Male (%)	78
Hypertension (%)	14
Paroxysmal AF (%)	52
Number of AAD (n)	2.6 ± 1.0
Heart disease (%)	21
LVEF (%)	62 ± 12
LVEDd (mm)	54 ± 8
LVH (%)	3
LA dimension (mm)	44 ± 8
Duration of AF (months)	64 ± 55
Procedure time (min)	186 ± 81
Fluoroscopy time (min)	69 ± 40
Weight (kg)	85 ± 20
RF total duration (min)	59 ± 30

AAD, antiarrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LVEDd, left ventricle end-diastolic dimension; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVH, left ventricle hypertrophy; RF, radiofrequency.

Table 2 Baseline characteristics of patients with or without early recurrences

	Early recurrences (n = 68), mean ± SD	No early recurrences (n = 57), mean ± SD	P-value
Age (years)	54 ± 10	55 ± 12	0.87
Male (%)	78	79	0.89
Hypertension (%)	14	16	0.75
Number of AAD (n)	2.4 ± 1.0	2.8 ± 1.0	0.03
Paroxysmal AF (%)	51	53	0.90
LVEF (%)	60 ± 14	64 ± 10	0.09
LVEDd (mm)	54 ± 6	54 ± 9	0.78
LA dimension (mm)	45 ± 8	43 ± 8	0.17
Heart disease (%)	22	17	0.57
LVH (%)	2	4	0.46
Procedure time (min)	179 ± 70	194 ± 92	0.32
Fluoroscopy time (min)	66 ± 32	73 ± 47	0.48
RF total duration (min)	61 ± 33	56 ± 26	0.66
Troponin I _c peak (ng/mL)	7.8 ± 5.1	9.3 ± 5.8	0.16
Weight (kg)	83 ± 16	87 ± 23	0.54
Duration of AF (months)	71 ± 60	55 ± 47	0.12
C-reactive protein level (mg/L)	32 ± 22	49 ± 52	0.02

AAD, antiarrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LVEDd, left ventricle end-diastolic dimension; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; RF, radiofrequency.

Atrial fibrillation is associated with an activation of the systemic inflammation cascade. Several biomarkers of systemic inflammation, including C-reactive protein, are increased in patients with AF.⁴

Our study demonstrated that the systemic inflammation generated during AF ablation was associated with fewer early arrhythmia recurrences.

The pathophysiology of our findings is unknown. One can argue that patients with post-ablation high C-reactive protein level could have more tissue damages due to longer duration of LA radiofrequency. However, in the present study, C-reactive protein level was

Table 3 Baseline characteristics of patients with or without late recurrences

	Late recurrences (n = 59), mean \pm SD	No late recurrences (n = 37), mean \pm SD	P-value
Age (years)	53 \pm 11	56 \pm 12	0.38
Male (%)	85	69	0.08
Hypertension (%)	18	14	0.68
Number of AAD (n)	2.8 \pm 0.9	2.7 \pm 1.0	0.65
Paroxysmal AF (%)	47	61	0.20
LVEF (%)	61 \pm 13	64 \pm 11	0.17
LVEDd (mm)	54 \pm 7	54 \pm 10	0.99
LA dimension (mm)	46 \pm 9	41 \pm 7	0.01
Heart disease (%)	16	15	0.83
LVH (%)	5	0	0.17
Procedure time (min)	207 \pm 89	164 \pm 73	0.02
Fluoroscopy time (min)	79 \pm 52	62 \pm 34	0.18
RF total duration (min)	53 \pm 21	55 \pm 33	0.90
Weight (kg)	85 \pm 25	86 \pm 13	0.87
Troponin I _c peak (ng/mL)	8.6 \pm 5.3	8.4 \pm 5.9	0.81
Duration of AF (months)	64 \pm 56	48 \pm 34	0.17
C-reactive protein level (mg/L)	53 \pm 21	55 \pm 33	0.88

AAD, antiarrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LVEDd, left ventricle end-diastolic dimension; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; RF, radiofrequency.

poorly correlated with total radiofrequency time during the procedure. Then it seems that other factors such as the location of the RF application or the depth of the radiofrequency lesion may be implicated in this systemic inflammation response.

Another possible mechanism could be that radiofrequency inducing acute local tissue inflammation generates an initial increase of the extent of the tissue lesion leading to a lower rate of early arrhythmia. This transient phenomenon could also explain the absence of relationship between C-reactive protein level and the occurrence of late recurrences once this initial inflammatory phase is finished. This mechanism has been previously described during accessory pathway ablation to explain medium-term recurrences of accessory pathway after successful ablation.⁵

However, the limitations of our study are multiple: this is a retrospective study that needs to be confirmed prospectively. No other systemic inflammation markers such as collagen peptide fragments or white count cell were performed as these are not performed routinely in our laboratory and we did not measure ultra-sensitivity C-reactive protein level to assess the prediction of future AF recurrences according to pre-ablation C-reactive protein measurement. Finally, we did not evaluate the correlation between the local tissue inflammation and the systemic inflammation induced by AF ablation.

Conflict of interest: none declared.

Funding

S.K. is supported by the Belgian Foundation of Cardiac Surgery.

References

- Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**:2021–8.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopy beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**:659–66.
- Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jais P et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**:1306–14.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001; **104**:2886–91.
- Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, El-Atassi R, Leon A et al. Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**:1588–96.

Récemment Koyama et al ont montré que l'administration de corticoïdes pendant 3 jours suivant l'ablation de FA réduisait de manière importante les arythmies ultra-précoces survenant dans les 3 jours suivant la procédure (155). Aucun effet n'était retrouvé pour les arythmies précoces survenant entre 4 jours et 1 mois après l'intervention puis les auteurs retrouvent une diminution significative des arythmies tardives survenant après 1 mois. Il est peu clair de savoir si une corticothérapie plus prolongée ou d'autres anti-inflammatoires type AINS seraient plus efficaces. Cependant cette étude montre que l'inflammation générée par l'ablation présente une relation avec la survenue d'arythmies post-ablation.

.X.2.2 Fibrose Tissulaire

Plusieurs études ont clairement montré que la fibrose tissulaire atriale (quelque soit sa cause) était reliée à la survenue de FA (cf chapitre physiopathologie). Cependant dans le cadre des survenues de récurrences d'arythmie il est probable que la présence de fibrose soit aussi responsable de certaines d'entre elles. En effet la plupart des facteurs favorisant la présence d'une cardiopathie (HTA, SAS, diabète,...) sont reconnus comme des facteurs associés à des récurrences cliniques d'arythmie post-ablation de FA. De plus la fibrose induite par l'ablation elle-même peut être responsable de récurrences d'arythmie comme cela a été expliqué dans le chapitre sur les tachycardies atriales post-ablation de FA. Cependant l'ablation reste clairement un traitement anti-arythmique et son potentiel effet pro-arythmogène reste un effet latéral de cette technique.

.X.2.3 Balance du Système Nerveux Autonome

Comme pour l'inflammation le rôle du système nerveux autonome dans les récurrences d'arythmie post-ablation est probable mais son mécanisme est peu clair.

Il a été montré que l'ablation de FA était associée à une modification de la balance neurovégétative. Ainsi Hsieh et al (156) ont montré que les patients bénéficiant d'une isolation des veines pulmonaires présentaient une modification de la balance sympathique/parasympathique avec une élévation de la FC de base une augmentation du ratio basse fréquence/haute fréquence et une diminution de la variabilité sinusale. Ces modifications peuvent être à l'origine de récurrences d'arythmie post-ablation. Cependant Pappone et al (50) a montré que les patients présentant une réponse vagale importante pendant ablation associée à une dénervation par procédure présentait un taux de récurrence plus faible. De manière similaire Yamada et al (157) ont montré que les patients présentant des signes de dénervation vagale confirmée sur le Holter des 24 heures avaient un taux de récurrences tardives d'arythmie plus faible que les autres patients. Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces résultats cliniques restent à élucider.

XI. Chapitre XI : Facteurs Pronostiques de ces Arythmies

De nombreuses études cliniques ont essayé d'individualiser les facteurs pronostiques de réussite de l'ablation de la FA. L'intérêt de connaître ces facteurs est d'une part de les traiter si cela est possible pour diminuer le risque de récurrence et aussi de sélectionner les patients pour individualiser une sous population de patients chez lesquelles l'ablation de FA ne devrait pas être proposée. Enfin certains facteurs

prédictifs peuvent être intéressants pour réaliser des ablations plus extensives chez des patients à plus haut risque de récurrence à distance.

.XI.1 Type de Fibrillation Atriale

Comme cela a déjà été mentionné précédemment il a clairement été démontré que le taux de succès de l'ablation de FA était plus élevé chez les patients porteurs d'une FA paroxystique par rapport aux patients porteurs d'une FA persistante (127, 130). Ceci s'explique par le fait que les patients présentant une FA paroxystique ont des circuits anormaux autour des veines pulmonaires et possèdent de plus un substrat atrial arythmogène faible. Par ailleurs l'effet potentiellement proarythmogène des ablations longues de FA persistante a déjà été mentionné.

.XI.2 Ancienneté de la Fibrillation Atriale

Il faut dans ce cas distinguer l'ancienneté de l'histoire de la FA d'avec la durée en FA pour les FA persistantes. L'ancienneté de l'histoire de la FA est un facteur peu fiable compte tenu de la possibilité de FA asymptomatique et du délai entre l'apparition et le diagnostic de la maladie. La durée de FA en continue est un critère majeur de succès de l'intervention.

De nombreux travaux ont montré que l'ancienneté de la FA était prédictive négativement avec le maintien en RS après choc électrique externe (158, 159). Par ailleurs l'ancienneté de l'arythmie est directement liée à la taille de l'OG et donc au substrat arythmogène intra atrial (160). Ainsi plus la FA est ancienne plus le substrat atrial est important, plus l'ablation est difficile et plus, comme cela a été montré, le

taux de récurrence d'arythmie est élevé (et plus souvent le patient bénéficie de l'ablation). De nombreuses études ont retrouvé que l'ancienneté de la FA était un facteur prédictif indépendant de récurrences d'arythmie précoce et tardive (161-163). Cette constatation plaide donc pour une intervention précoce chez les patients porteurs d'une FA paroxystique dans le but potentiel de prévenir la survenue à distance de FA persistante. Cependant aucune étude évaluant cette question spécifique n'a été effectuée.

.XI.3 Taille de l'Oreillette Gauche

Comme mentionné précédemment la taille de l'OG a aussi été retrouvée comme un facteur prédictif de récurrence de FA post cardioversion (159). Elle est aussi le reflet du substrat arythmogène atrial et plusieurs études ont retrouvé ce facteur comme prédictif de manière indépendante de récurrences d'arythmie post-ablation (127, 130, 164). Plusieurs paramètres ont été mesurés : le diamètre mesuré en coupe parasternal grand axe, la surface de l'OG en coupe 4 cavités et le volume de l'OG. Aucune étude spécifique ne permet de retenir de manière certaine une limite de taille pour ne pas réaliser une ablation de FA. Cependant la plupart des études sur l'efficacité de l'ablation de la FA ont exclu les patients présentant une taille de l'OG > 55 mm en diamètre antéropostérieur et cette taille paraît être une limite supérieure raisonnable pour ne pas proposer cette intervention.

.XI.4 Age

La plupart des patients inclus dans les études sur l'ablation de la FA ont en moyenne entre 49 et 65 ans. Cependant la plupart des études n'ont pas retrouvé que l'âge était un facteur de risque indépendant de récurrence d'arythmie. Par ailleurs Zado et al (165) ont récemment montré que le taux de succès de l'ablation de FA paroxystique était identique chez les patients > 75 ans avec un taux de complication non supérieur.

Cette étude plaide donc pour une absence de limite d'âge pour réaliser cette intervention. Toutefois compte tenu de l'importante prévalence de cette pathologie et du peu de médecins formés pour la réaliser il est difficile d'étendre cette procédure par exemple aux patients de plus de 80 ans.

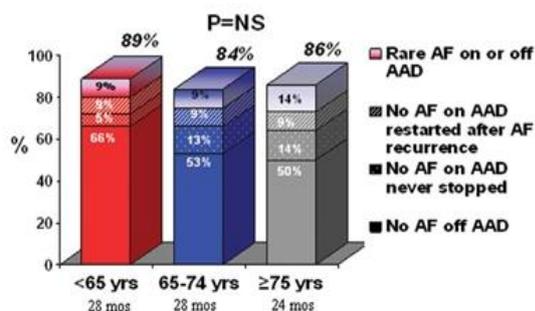


Figure 2. Long-term AF control after AF ablation therapy based on age with and without the presence of adjuvant drug therapy. Mean follow-up in months is noted. Although recurrence of AF warranting antiarrhythmic drug therapy to reestablish AF control was similar in the three groups, there was a tendency to allow older patients to be maintained on antiarrhythmic drugs despite not having arrhythmia recurrence.

Figure 19 : Taux de succès de l'ablation de FA paroxystique selon l'âge du patient. De manière intéressante ce taux est identique même pour les patients âgés de plus de 75 ans (reproduit d'après Zaldo et al).

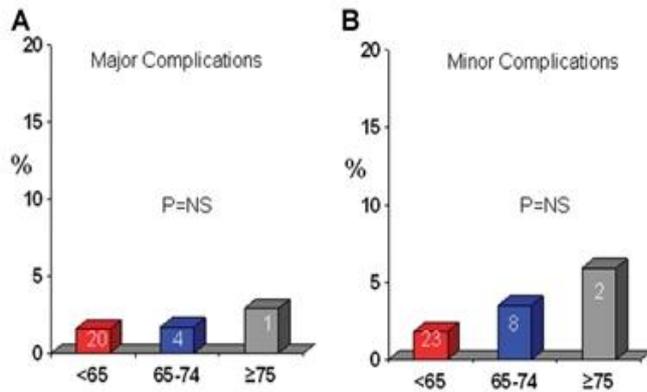


Figure 1. Incidence and number of complications in the three age groups. Group 1, <65 years in red; group 2, 65 to 74 years in blue; and group 3, ≥75 years in gray. See also Table 2 for characterization of major (A) and other (B) complications.

Figure 20 : Cette figure montre l'absence de différence en taux de complication majeure (A) ou mineure (B) post-ablation de FA quelque l'âge des patients (même > 75 ans) (reproduit d'après Zaldo et al).

.XI.5 Dysfonction Ventriculaire Gauche

De nombreuses études ont analysé le lien entre la fonction ventriculaire gauche et la récurrence d'arythmie post-ablation de FA. La plupart des études n'ont pas retrouvé de lien indépendant entre la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et les récurrences d'arythmies. Ceci s'explique probablement par le fait que les patients avec dysfonction VG ont d'autres facteurs prédictifs associés confondant tels que la taille de l'OG, l'ancienneté de la FA,....Cependant plusieurs études ont montré un effet bénéfique de l'ablation de la FA sur la fonction VG. Particulièrement Hsu et al (166) ont montré que les patients en FA persistante avec une FEVG < 45% avaient une augmentation de FEVG en moyenne de 21% même si les patients présentaient une autre cardiopathie notamment ischémique. Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle majeur de la FA dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque quelque soit la cardiopathie sous jacente.

.XI.6 Hypertension Artérielle

Comme discuté auparavant il est clairement démontré que l'HTA est un facteur de risque de FA. Cependant la plupart des études n'ont pas retrouvé que ce facteur était indépendamment associé aux récurrences d'arythmie. Un bon contrôle de la pression artérielle est néanmoins nécessaire chez les patients ayant bénéficié d'une ablation de FA.

.XI.7 Signes Electrocardiographiques

Compte tenu du taux relativement élevé de récurrence d'arythmie suivant une procédure d'ablation de FA des marqueurs non invasifs de prédiction de succès sont importants à individualiser.

Même s'il paraît difficile d'analyser l'activité atriale sur l'ECG chez les patients en FA plusieurs études ont essayé de caractériser l'activité atriale ECG en FA par la mesure du cycle de la FA et l'amplitude des ondes en fibrillation.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée:

Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for

Publiée dans The Journal of American College of Cardiology (2009 Aug;54(9):788-95).

Par Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, Lim KT, Arantes L, O'Neill MD, Platonov PG, Carlson J, Sacher F, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M.

INTRODUCTION

Le taux de récurrence de l'ablation de FA persistante est important. Par ailleurs plusieurs facteurs tels que l'HTA, la taille de l'OG ont été associés à des récurrences d'arythmie post-procédure. Enfin plus l'ancienneté de la FA est importante et plus le taux de succès de cette intervention est faible.

Nous avons étudié particulièrement si le cycle de vitesse de la FA mesuré sur l'ECG de surface était un bon prédicteur clinique de succès de cette procédure.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié 90 patients porteurs d'une FA persistante traités par ablation. Sur l'ECG le cycle de la FA était mesuré par le moyennage de 10 complexes atriaux mesurés en V1. Cette mesure a été corrélée avec des mesures de cycle endocavitaire. D'autres facteurs cliniques associées à la récurrence d'arythmie (taille de l'OG, ancienneté de la FA, HTA,..) ont été aussi étudiés.

Nous avons donc corrélé ces facteurs avec la terminaison de la FA pendant la procédure et la survenue d'arythmie tardive post-ablation.

RESULTATS

Le cycle de FA mesuré sur l'ECG était le seul facteur prédictif indépendant de terminaison de la FA per procédurale. Par ailleurs cette mesure et l'ancienneté de la FA étaient les 2 meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'arythmie tardive. Un cycle de FA < 142 ms et une ancienneté de FA > 21 mois étaient les meilleurs seuils de prédiction de récurrences d'arythmie tardive post-ablation.

COMMENTAIRES

Cette étude permet de discriminer de manière relativement simple les meilleurs patients candidats pour une ablation de FA persistante. Toutefois ces facteurs sont purement liés à l'arythmie elle-même et d'autres facteurs notamment échographiques (taille de l'OG) ou cliniques (présence d'une HTA) doivent être pris en compte.

Clinical Predictors of Termination and Clinical Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation

Seiichiro Matsuo, MD,* Nicolas Lellouche, MD,* Matthew Wright, MBBS, PHD,* Michela Bevilacqua, MD,* Sébastien Knecht, MD,* Isabelle Nault, MD,* Kang-Teng Lim, MD,* Leonardo Arantes, MD,* Mark D. O'Neill, MB, BCH, DPHIL,* Pyotr G. Platonov, MD, PHD,† Jonas Carlson, MSC, PHD,† Frederic Sachet, MD,* Méléze Hocini, MD,* Pierre Jais, MD,* Michel Haïssaguerre, MD*

Bordeaux, France; and Lund, Sweden

Objectives	This study evaluated the role of pre-procedural clinical variables to predict procedural and clinical outcomes of catheter ablation in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation (AF).
Background	Catheter ablation of persistent AF remains a challenging task.
Methods	Catheter ablation was performed in 90 patients (76 men, age 57 ± 11 years) with long-lasting persistent AF. The history of AF, echocardiographic parameters, presence of structural heart disease, and surface electrocardiogram (ECG) AF cycle length (CL) were assessed before ablation and analyzed with respect to procedural termination and clinical outcome. Mean follow-up was 28 ± 4 months.
Results	Persistent AF was terminated in 76 of 90 patients (84%) by ablation. The duration of continuous AF was shorter ($p < 0.0001$), the surface ECG AFCL was longer ($p < 0.0001$), and the left atrium was smaller ($p < 0.01$) in patients in whom AF was terminated by catheter ablation. The surface ECG AFCL was the only independent predictor of AF termination ($p < 0.01$). Maintenance of sinus rhythm was associated with a shorter duration of continuous AF ($p < 0.0001$), a longer surface ECG AFCL ($p < 0.001$), and a smaller left atrium ($p < 0.05$) compared with those with recurrent arrhythmia. In multivariate analysis, the surface ECG AFCL and the AF duration predicted clinical success of persistent AF ablation ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively).
Conclusions	The surface ECG AFCL is a clinically useful pre-ablation tool for predicting patients in whom sinus rhythm can be restored by catheter ablation. The duration of continuous AF and the surface ECG AFCL are predictive of maintenance of sinus rhythm. (J Am Coll Cardiol 2009;54:788-95) © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Atrial fibrillation (AF) accounts for almost one-third of all admissions to a hospital for a cardiac rhythm disturbance. Catheter ablation targeting isolation of the pulmonary veins (PVs) has evolved over the past decade and has become the treatment of choice for drug-resistant paroxysmal AF. The use of ablation for treatment of persistent AF has been expanding, with more centers now offering the procedure. Catheter ablation can terminate persistent AF and can result in maintenance of sinus rhythm, at least in the medium term (1-5). The AF

cycle length (CL) measured from the left atrial appendage (LAA) has been used as a predictor of procedural termination of persistent AF (5); however, this can only be performed at the

See page 796

time of the procedure. The purpose of this study was to investigate which clinical variables, including a noninvasive measurement of AFCL from the surface electrocardiogram (ECG), are predictive of a successful procedural and medium-term clinical outcome using a sequential catheter ablation approach in patients with persistent AF.

Methods

Patient population. Of a total of 92 consecutive patients, 90 patients who underwent first-time radiofrequency cath-

From the *Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque and the Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, France; and the †Department of Cardiology, Lund University Hospital, Lund, Sweden. Dr. Knecht is supported by the Belgian Foundation for Cardiac Surgery. Dr. Platonov is supported by governmental funding of clinical research within the Swedish National Healthcare System and The Crafoord Foundation.

Manuscript received October 15, 2008; revised manuscript received December 2, 2008; accepted January 8, 2009.

eter ablation for long-lasting persistent AF were included in the present study, with 2 patients excluded because of low-amplitude fibrillatory waves (minimal voltage <0.01 mV) that precluded accurate measurement of AFCL from the surface ECG. Long-lasting persistent AF was defined as continuous AF lasting longer than 1 month, resistant to either electrical or pharmacological cardioversion. All patients gave written informed consent.

Electrophysiological study. All patients had effective anticoagulation therapy (target international normalized ratio of 2 to 3) for more than 1 month, and atrial thrombus was excluded by transesophageal echocardiography before the procedure. All antiarrhythmic drugs, with the exception of amiodarone, were discontinued 5 half-lives before the procedure. The electrophysiological study was performed in the fasting state under mild sedation using midazolam and morphine. The following catheters were introduced via the right femoral vein: 1) a steerable decapolar catheter (Xtrem, Sorin Group, Le Plessis-Robinson, France) was positioned within the coronary sinus; 2) a circumferential mapping catheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, California) was introduced after transeptal access; and 3) a 4-mm externally irrigated-tip ablation catheter (Thermocool, Biosense Webster) was used for mapping and ablation. After transeptal access, a single bolus of 50 IU/kg body weight of heparin was administered and repeated only for procedures lasting more than 4 h. Surface ECG and endocardial electrograms were continuously monitored and recorded for off-line analysis (Bard Electrophysiology, Lowell, Massachusetts).

Measurement of the AFCL from surface ECG and intracardiac electrograms.

The surface ECG AFCL was compared with the endocardial AFCL obtained simultaneously from the intracardiac recordings at both the LAA and the right atrial appendage (RAA) before ablation. In all patients, the surface ECG AFCL was manually measured from 10 unambiguous fibrillatory waves on lead V₁ (minimal voltage >0.01 mV) that were not fused with QRST segments (Fig. 1) at a paper speed of 50 mm/s and a gain setting of 20, 40, or 80 mm/mV.

The mean LAA CL and RAA CL were calculated using custom software (Bard Electrophysiology) with manual verification (5).

In the first 30 patients, intraobserver and interobserver error of the surface ECG AFCL from 10 CL was assessed. The surface ECG AFCL from 10 CL was measured on 2 different days and using 2 independent experts, respectively. The mean surface ECG AFCL from 10 CL was compared with that from 30 CL (manually measured) and with the mean AFCL using automated time frequency analysis (TFA) of 60 s of simultaneous surface ECG recording as

Abbreviations and Acronyms	
AF	= atrial fibrillation
CI	= confidence interval
CL	= cycle length(s)
ECG	= electrocardiogram
LA	= left atrium
LAA	= left atrial appendage
PV	= pulmonary vein
RAA	= right atrial appendage
ROC	= receiver-operator characteristic
TFA	= time frequency analysis

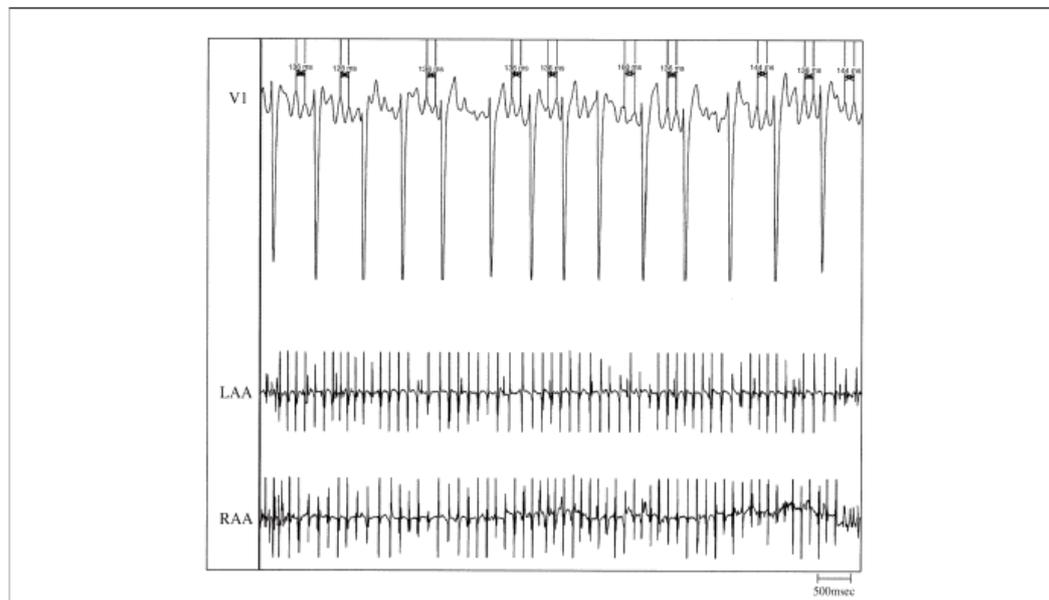


Figure 1 Measurements of AFCL

Simultaneous measurements of the atrial fibrillatory (AF) cycle length (CL) from surface electrocardiogram (ECG) and the left and right atrial appendages (LAA and RAA). The AFCL from surface ECG, the LAA, and the RAA in this case were 139, 144, and 145 ms, respectively.

previously described (6,7). Digital measurement of fibrillatory rates using TFA was disqualified because of poor signal quality in 4 patients.

Ablation of long-lasting persistent AF. In all patients, sequential stepwise ablation was performed as previously described (5), involving PV isolation, electrogram-based ablation, and linear ablation. Ablation around the PVs was performed with the aid of a Lasso catheter. The end point of this step was the elimination or dissociation of the PV potentials as determined by a Lasso catheter in all veins. Isolation of the PVs was confirmed after restoration of sinus rhythm. After this, electrogram-based ablation was performed at sites in the left atrium (LA) showing any of the following electrogram features: continuous electrical activity, complex rapid and fractionated electrograms, and a gradient of activation (a temporal gradient of at least 70 ms between the distal and proximal bipoles on the roving distal ablation electrode, potentially representing a local circuit). Linear ablation in the LA was performed if AF persisted after electrogram-based ablation. A roof line was performed joining the right and left superior PVs, and if AF continued, a mitral isthmus line from the mitral annulus to the left inferior PV was performed as previously described (5). After restoration of sinus rhythm, assessment of conduction block across the lines was performed in all patients with supplementary ablation, if necessary, to achieve block (8). A cavotricuspid isthmus line was performed in all patients with an end point of bidirectional block.

Procedural end point of long-lasting persistent AF ablation. The procedural end point was termination of long-lasting persistent AF by catheter ablation, either by conversion directly to sinus rhythm or via one or more atrial tachycardias, which were subsequently mapped and ablated (5). When AF was not terminated by ablation, it was terminated by electrical cardioversion (procedural failure). After cardioversion, if necessary, supplemental radiofrequency energy was delivered to establish PV isolation and conduction block of any linear lesion.

Clinical outcome of long-lasting persistent AF ablation. Success was defined as maintenance of sinus rhythm without antiarrhythmic drug treatment more than 12 months after the final procedure. Failure was defined as documented recurrence of AF or atrial tachycardia lasting for more than 3 min.

Follow-up. Patients were hospitalized for between 3 and 5 days post-procedure and seen at 1, 3, 6, and 12 months for clinical interview, echocardiography, and 24-h ambulatory monitoring in addition to routine follow-up by the referring cardiologist. One year from the last procedure, patients were seen every 6 months by their referring cardiologist. All patients underwent 24-h Holter monitoring within the last 3 months of follow-up. Antiarrhythmic medication was continued for 1 to 3 months after the index procedure, and anticoagulation treatment was continued for at least 6 months. A repeat ablation procedure was undertaken in the event of a recurrence of AF or atrial tachycardia lasting more than 3 min.

Statistical analysis. Linear regression analysis was used to test the association between the surface ECG AFCL from

10 CL and 30 CL, TFA of a 60-s sample window, LAA AFCL, RAA AFCL, and procedure time. A Bland-Altman plot was generated to examine the precision between the RAA CL and the surface ECG AFCL from 10 CL, 30 CL, and TFA. To evaluate intraobserver and interobserver variability, the Pearson correlation coefficient (*r*) was calculated for the surface ECG AFCL from 10 CL.

Continuous variables are expressed as mean ± SD or median with interquartile range where indicated. Statistical significance was assessed using the unpaired Student *t* test or Mann-Whitney *U* test if necessary. Categorical variables, expressed as numbers or percentages, were analyzed using the chi-square test or Fisher exact test. To analyze independent predictive factors of termination of AF during ablation and independent factors of clinical success, univariate factors presenting *p* < 0.1 were analyzed using logistic regression (multivariate analysis). The receiver-operator characteristic (ROC) curve was determined to evaluate the performance of the best independent predictor of AF termination by catheter ablation. The optimal cutoff point was chosen as the combination with the highest sensitivity and specificity. All tests were 2-tailed, and *p* < 0.05 was considered significant. Cumulative event rates (recurrence of arrhythmia) were calculated according to the Kaplan-Meier method.

Results

Patient population. The baseline characteristics of the overall study population are shown in Table 1. The mean age was 57 ± 11 years (median 56 years, interquartile range 50 to 64 years); 84% (76) were male. The mean duration of continuous AF was 28 ± 31 months (median 19 months, interquartile range 9 to 36 months), and 28% (25 of 90) of patients took amiodarone within 3 months of the procedure. Patients were followed up for a mean of 28 ± 4 months (median 27 months, interquartile range 24 to 30 months) after the first ablation procedure. Patients were later categorized according to whether or not persistent AF was terminated by catheter ablation and whether or not atrial arrhythmia recurred after the final ablation procedure.

Table 1 Patient Characteristics of the Overall Population Study (n = 90)

Age (yrs)	55.5 ± 10.5
Sex (male/female)	76/14
Duration of AF (months)	27.8 ± 31.1
Hypertension	24
Structural heart disease	25
LAD (mm)	48.4 ± 7.9
LVEF (%)	59.4 ± 13.5
Number of AAD	2.7 ± 1.0
Administration of amiodarone	25
Number of DCC	1.7 ± 2.1
Surface ECG AFCL (ms)	150.0 ± 18.5

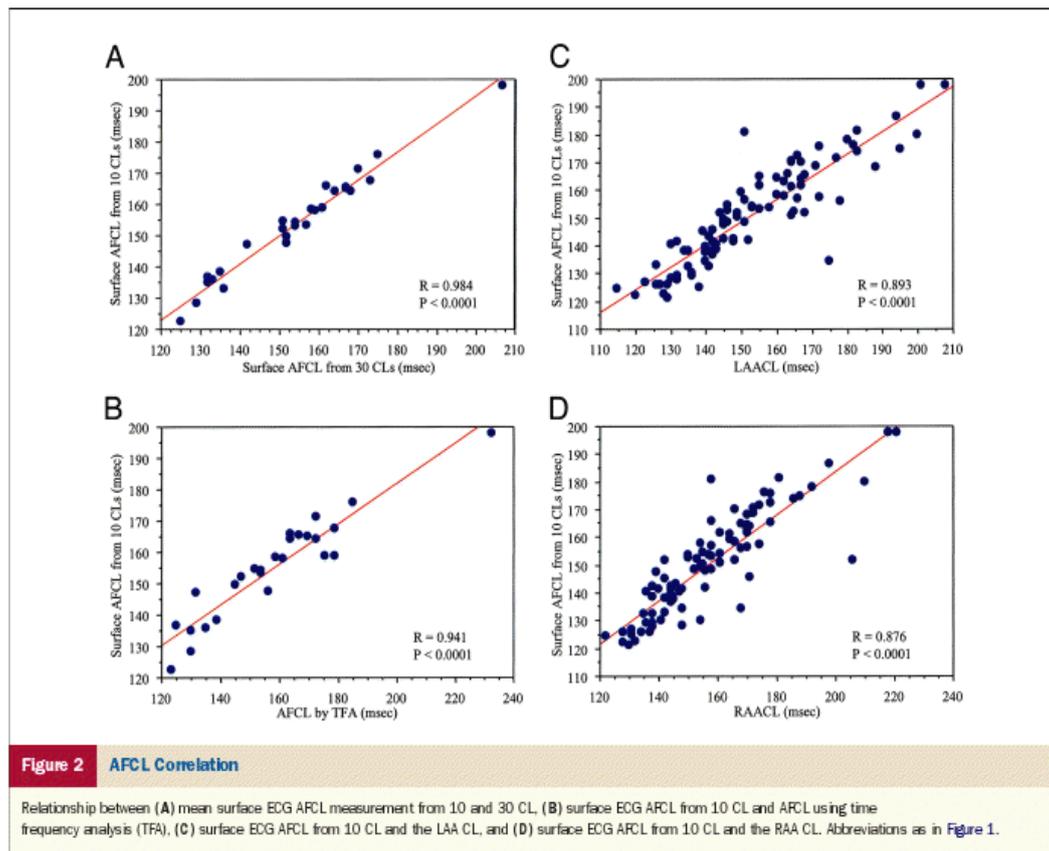
AAAD = antiarrhythmic drug; AF = atrial fibrillation; AFCL = atrial fibrillatory cycle length; DCC = direct cardiac compression; ECG = electrocardiogram; LAD = left atrial dimension; LVEF = left ventricular ejection fraction.

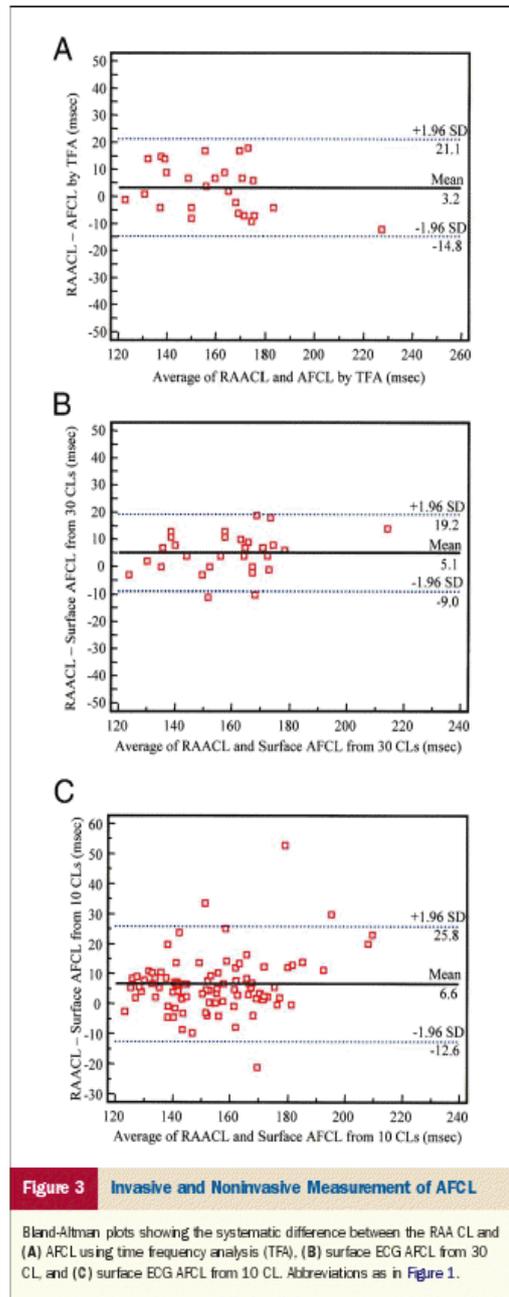
Validation of surface ECG AFCL from 10 fibrillatory waves. Intraobserver and interobserver correlations were high in the measurement of the AFCL from the surface ECG using 10 CL ($R = 0.97$ and $R = 0.98$, respectively). In first 30 patients, surface ECG AFCL was calculated using manual measurement of 10 and 30 CL and the use of TFA analysis of a 60-s simultaneous recording window. There was a strong correlation between the AFCL from the surface ECG measured with 10 and 30 CL ($R = 0.984$, $p < 0.0001$) (Fig. 2A) and between the surface ECG AFCL calculated manually using 10 CL and digital measurement using TFA ($R = 0.941$, $p < 0.0001$) (Fig. 2B).

Correlation of surface AFCL and intracardiac AFCL. The mean surface ECG AFCL from 10 CL and LAA and RAA AFCL of the total population were 150 ± 19 ms, 153 ± 20 ms, and 157 ± 20 ms, respectively. The mean surface ECG AFCL was longer in patients taking amiodarone (163 ± 18 ms vs. 146 ± 16 ms, $p < 0.0001$). The mean differences between the surface ECG AFCL from 10 CL and the endocardial AFCL in the LAA and RAA were 7 ± 6 ms and 8 ± 8 ms, respectively. The surface ECG AFCL from 10 CL was strongly correlated with both the LAA CL ($R = 0.893$, $p < 0.0001$) and the RAA CL ($R = 0.876$, $p < 0.0001$) (Figs. 2C and 2D).

Additionally, Bland-Altman plots show good agreement between the RAA CL versus the AFCL from TFA (Fig. 3A), the RAA CL versus the manual measurement surface ECG AFCL from 30 CL (Fig. 3B), and the RAA CL versus the manual measurement surface ECG AFCL from 10 CL (Fig. 3C).

Clinical variables and procedural termination of persistent AF. Long-lasting persistent AF was terminated by ablation in 76 of 90 patients (84%), with a mean procedure time of 245 ± 70 min. Pre-procedural clinical variables were compared in patients in whom AF was terminated by ablation versus in those who were not (Table 2). Compared with patients in whom AF was not terminated, patients with AF termination had a significantly shorter duration of continuous AF (22 ± 24 months vs. 60 ± 44 months, $p < 0.0001$), a longer surface ECG AFCL (154 ± 17 ms vs. 132 ± 10 ms, $p < 0.0001$), and a smaller LA dimension (47 ± 7 mm vs. 54 ± 11 mm, $p < 0.01$). Using multivariate analysis (Table 3), the surface ECG AFCL was the only independent predictor of AF termination by catheter ablation ($p = 0.005$). There was a trend toward duration of continuous AF predicting AF termination ($p = 0.08$), but LA dimension was not an independent predictor.





The ROC curve for the surface ECG AFCL as a predictor of termination of long-lasting persistent AF showed an area under the curve of 0.880 (95% confidence interval [CI]: 0.795 to 0.939, $p < 0.0001$) (Fig. 4). A cutoff point of 142 ms of the AFCL (Fig. 4, arrow) had a specificity of 92.9% and a sensitivity of 69.7% in predicting procedural termination of persistent AF. The positive and negative predictive value of the AFCL >142 ms were 98.1%

Table 2 Comparison Characteristics Between Patients With and Without AF Termination

	AF Termination (n = 76)	Non-AF Termination (n = 14)	p Value
Duration of AF (months)	22 ± 24	60 ± 44	<0.0001
Surface ECG AFCL (ms)	154.3 ± 10.9	131.7 ± 9.5	<0.0001
LAD (mm)	47.4 ± 6.9	53.8 ± 10.5	<0.01
Age (yrs)	55.2 ± 10.7	58.1 ± 10.0	0.52
Sex (male/female)	64/12	12/2	0.88
LVEF (%)	59.1 ± 14.2	61.1 ± 9.5	0.61
Hypertension	21	3	0.53
Structural heart disease	23	2	0.21
Number of AAD	3.0 ± 0.8	2.7 ± 1.0	0.26
Administration of amiodarone	21	4	0.94
Number of DCC	1.8 ± 1.4	1.8 ± 2.2	0.93

Abbreviations as in Table 1.

and 36.1%, respectively, for procedural termination of persistent AF. There was an inverse relationship between procedural time and the surface ECG AFCL ($R = -0.55$, $p < 0.0001$).

For the association between the duration of continuous AF and procedural termination, the area under the ROC curve was calculated to be 0.844 (95% CI: 0.752 to 0.912, $p < 0.0001$) (Fig. 4). The optimal cutoff point for the duration of continuous AF was 21 months for AF termination (specificity 92.9%, sensitivity 61.8%). The combined cutoff using a surface ECG AFCL >142 ms and a duration of continuous AF <21 months had 100.0% specificity in predicting procedural termination of persistent AF (sensitivity 39.5%, positive predictive value 100.0%, negative predictive value 23.3%).

Clinical variables and clinical outcome. After the final procedure (mean number of procedures 1.8 ± 0.8 [1 to 4]), 84% (76 of 90) of patients were in sinus rhythm without antiarrhythmic drug treatment during follow-up of 18 ± 6 months (median 18 months, interquartile range 12 to 24 months). The clinical characteristics are shown in Table 4. There was no difference in total number of procedures between patients with and without recurrence (1.8 ± 0.8 vs. 1.9 ± 0.9 , $p = NS$). The duration of continuous AF (57 ± 54 months vs. 23 ± 21 months, $p < 0.0001$) and the surface ECG AFCL were longer (154 ± 18 ms vs. 136 ± 11 ms, $p < 0.001$) in patients with recurrence of arrhythmia than in those who maintained sinus rhythm without antiarrhythmic drugs. The dimension of the LA was smaller (48 ± 8 mm vs. 53 ± 8 mm, $p < 0.05$) in patients with a successful medium-term outcome. There was a trend toward lower left

Table 3 Multivariate Analysis of Predictors of AF Termination

	p Value	95% Confidence Interval
Surface ECG AFCL	0.005	1.04-1.28
Duration of AF	0.08	0.84-1.01
LAD	0.22	0.86-1.04

Abbreviations as in Table 1.

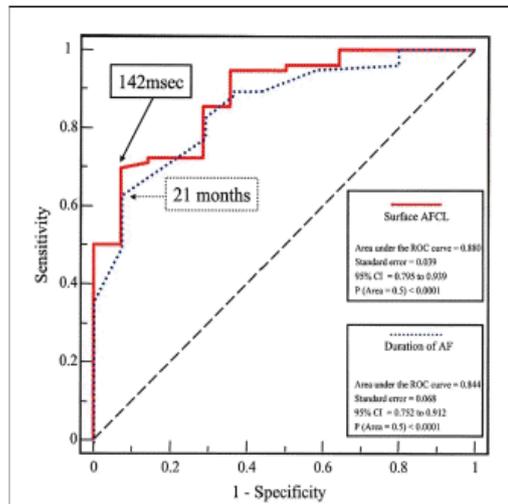


Figure 4 Termination of Persistent AF and AFCL/Duration of AF

The receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis of the AFCL from surface ECG (solid red line) and duration of persistent AF (dotted blue line) according to termination of persistent AF by catheter ablation. Arrows indicate optimal cutoff point for sensitivity and specificity. CI = confidence interval; other abbreviations as in Figure 1.

ventricular ejection fraction in patients with arrhythmia recurrence after the final ablation ($53 \pm 10\%$ vs. $60 \pm 14\%$, $p = 0.08$). In multivariate analysis, the surface ECG AFCL and the duration of continuous AF independently predicted clinical outcome of persistent AF ablation ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) (Table 5). Patients with a surface ECG AFCL < 142 ms had a significantly higher rate of recurrent arrhythmia ($p = 0.001$, hazard ratio: 6.0, 95% CI: 2.0 to 18.5) (Fig. 5A). Additionally, arrhythmia recurrence after the final ablation was frequently observed in patients with duration of continuous AF > 21 months compared with those with persistent AF lasting < 21 months ($p = 0.002$, hazard ratio: 0.13, 95% CI: 0.06 to 0.51) (Fig. 5B).

Table 4 Comparison Characteristics Between Patients With and Without Recurrence of Arrhythmia

	No Recurrence (n = 76)	Recurrence (n = 14)	p Value
Duration of AF (months)	23 ± 21	57 ± 54	<0.0001
Surface ECG AFCL (ms)	153.5 ± 17.7	135.3 ± 11.1	<0.001
LAD (mm)	47.5 ± 7.5	53.0 ± 8.1	0.02
Age (yrs)	55.9 ± 11.0	59.4 ± 8.2	0.27
Sex (male/female)	64/12	12/2	0.88
LVEF (%)	60.6 ± 13.9	53.6 ± 9.7	0.08
Hypertension	21	3	0.53
Structural heart disease	23	2	0.21
Number of AAD	2.8 ± 1.0	2.5 ± 0.9	0.35
Administration of amiodarone	23	2	0.22
Number of DCC	1.8 ± 2.2	1.5 ± 1.1	0.77

Abbreviations as in Table 1.

Table 5 Multivariate Analysis of Predictors of Clinical Outcome

	p Value	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Surface ECG AFCL	0.009	0.93	0.88-0.98
Duration of AF	0.047	0.95	0.90-0.99
LAD	0.22	1.01	0.95-1.08
LVEF	0.51	1.01	0.95-1.02

Abbreviations as in Table 1.

Procedural termination and clinical outcome. Recurrence of arrhythmia after the index procedure was observed in 69% (62 of 90) of patients. Recurrence of AF after the

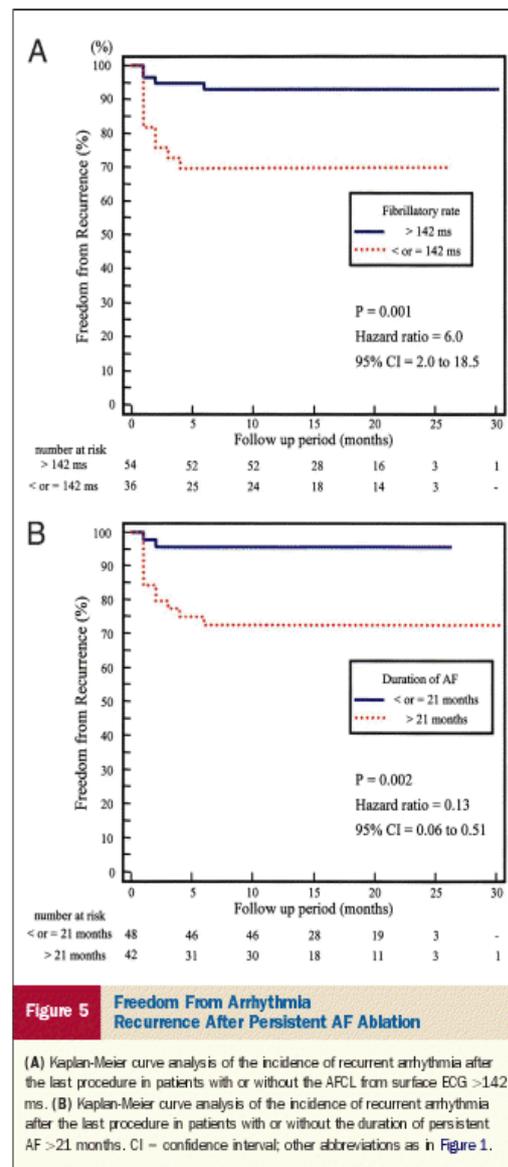


Figure 5 Freedom From Arrhythmia Recurrence After Persistent AF Ablation

(A) Kaplan-Meier curve analysis of the incidence of recurrent arrhythmia after the last procedure in patients with or without the AFCL from surface ECG > 142 ms. (B) Kaplan-Meier curve analysis of the incidence of recurrent arrhythmia after the last procedure in patients with or without the duration of persistent AF > 21 months. CI = confidence interval; other abbreviations as in Figure 1.

index procedure was observed more frequently in patients with clinical failure compared with those with clinical success (93% [13 of 14] vs. 4% [3 of 76], $p < 0.0001$). In the remaining patients with recurrent arrhythmia, atrial tachycardia was observed and was terminated during the repeat ablation procedure. Additionally, procedural AF termination during the index procedure was associated with clinical success (92% [70 of 76] vs. 43% [6 of 14], $p < 0.0001$).

Discussion

Main findings. The present study evaluated the relationship between clinical variables and the procedural and clinical outcomes of catheter ablation for long-lasting persistent AF. Multivariate analysis showed that the surface ECG AFCL independently predicts procedural termination using the sequential stepwise approach. Furthermore, patients with a longer surface ECG AFCL and a shorter duration of continuous AF have a better outcome of catheter ablation.

Validation of AFCL from surface ECG. The surface ECG AFCL manually assessed from 10 CL correlated well with the AFCL recorded by intracardiac catheters in the LAA and RAA, and using TFA, confirming previous studies that have shown that AFCL can reliably be assessed from lead V₁ on the surface ECG (Fig. 2) (6,7). The absolute difference between the surface AFCL and the intracardiac CL (both LAA CL and RAA CL) was similar to that of a previous study using digital signal processing (6).

Clinical variables and ablation results. The procedural end point in this study was termination of persistent AF, and this was achieved in the majority of patients. This study shows that a longer surface ECG AFCL, a shorter duration of continuous AF, and a smaller LA dimension are predictive of procedural AF termination. A shorter surface ECG AFCL was associated with longer procedural times, suggesting that the results are not caused by operator bias, but by an increased complexity of AF. The complexity of AF and its association with the AFCL has been suggested by previous studies (9). In a canine model of AF, a shorter AFCL was observed in chronic AF compared with acute AF and there was a significant reduction in the endocardial atrial effective refractory period (10). In that study, the mean AFCL was correlated with the local epicardial refractory period and the marked changes in atrial architecture, such as fiber disarray and early hypertrophy, which could contribute to the maintenance of AF. Cryoablation directed to sites of the shortest local AFCL resulted in termination of sustained AF after prolongation of AFCL in that study (11). Although AFCL measured from the LAA is correlated with procedural outcome (5), AFCL calculated from the surface ECG is noninvasive and can be performed at the initial consultation.

Pre-procedural clinical variables and clinical outcome. In patients with persistent AF, restoration and maintenance of sinus rhythm can be attempted by drug treatment and/or electrical cardioversion. Previous studies have shown that the energy requirements, rate of AF recurrence, and long-term

efficacy of antiarrhythmic treatment can be predicted from the surface ECG AFCL (12-14). The present study shows that an AFCL < 142 ms predicts the outcome of catheter ablation. The agreement between these studies suggests that surface ECG AFCL is a powerful predictor of clinical outcome.

The durations of continuous AF and LA dimensions are predictive of maintenance of sinus rhythm after DC cardioversion (15-17). Although it has previously been reported that atrial electrical remodeling can develop quickly (18), anatomical remodeling resulting in enlargement of the LA continues for a long period (19). The importance of LA size in the development of AF and in determining the long-term result of cardioversion has long been known (20). In the present study, the duration of continuous AF was independently predictive of arrhythmia recurrence after catheter ablation, whereas LA dimension and the presence of hypertension were not, in contrast to a previous study (21). This may be attributable to patient selection and the definition of success. In this study all patients had persistent AF lasting for more than 1 month, compared with 39% in the earlier study. Additionally, atrial tachycardia as well as AF was included as a recurrent arrhythmia in the present study. Finally, the success rate of catheter ablation to treat persistent AF ranges from 60% to 90%, depending on the patient's series and ablation strategies (3-5,22,23). The different success rate according to strategy to treat persistent AF patients may result in different predictors of arrhythmia recurrence after catheter ablation.

Effects of amiodarone on the surface ECG AFCL and ablation results. In the present study, although the surface ECG AFCL was longer in patients taking amiodarone compared with those not, the ablation results (procedural termination and maintenance of sinus rhythm after ablation) did not differ between the 2 groups. Atrial fibrillation has been shown to shorten the action potential duration and the atrial effective refractory period (electrical remodeling) while administration of antiarrhythmic agents such as amiodarone lengthen the atrial effective refractory period (24). A previous study has shown that the degree of complexity of endocardial atrial activation during AF was reflected on the surface ECG (25). A longer surface ECG AFCL in patients taking amiodarone could be led by prolongation of the atrial refractory period, resulting in organization of AF. However, the underlying progression of the electrical remodeling in patients with amiodarone may be masked and underestimated.

Clinical implications. Currently there is an inability to offer AF ablation for all patients with persistent AF, and the optimal selection for catheter ablation has yet to be determined. This study suggests that it may be prudent to refer patients with persistent AF of < 2 years' duration. However, when the duration of continuous AF is more than 2 years or the duration is unclear, the surface ECG AFCL can help the physician decide whether or not to recommend ablation therapy in the outpatient clinic.

Study limitations. This was a retrospective study, and the data may only apply to patients in whom a stepwise ablation approach is performed. Repeat procedures were performed

in these patients with the aim of returning the patient to sinus rhythm without the need for antiarrhythmic medication. We measured the surface ECG AFCL using a computer-based system that allows modification of gain and sweep speed. It is sometimes difficult to assess the AFCL on the surface ECG using conventional settings, and therefore we recommend that multiple settings are used to get unequivocal f waves on the surface ECG. There were only 2 patients in whom the AFCL was unable to be calculated from the surface ECG, and the findings are only relevant when the AFCL can be calculated.

We did not analyze other potential predictors for AF recurrence after ablation, especially intraoperative parameters including procedural termination of long-lasting persistent AF, because we were aware that it would have been difficult to examine all possible risk factors, and we focused on clinical factors that can be assessed before ablation. Another limitation was the small sample size and the multiple variables entered into the multivariate model. Therefore, the findings might be influenced by the confounding effects of measured or unmeasured clinical variables. Additionally, in the present study the patients were followed up for only a midterm period; further research is required to evaluate our results for long-term clinical outcome.

Finally, we did not assess quality of life in this study. Although this study shows that sinus rhythm can be restored and maintained by ablation, further studies are required to determine whether this results in an improved quality of life in this population.

Conclusions

This study confirms that long-lasting persistent AF can be terminated and potentially cured by catheter ablation. The surface ECG AFCL independently predicts procedural termination of persistent AF, and both the surface ECG AFCL and the duration of continuous AF are predictive of clinical outcome. The measurement of the surface ECG AFCL and the duration of continuous AF could help with patient selection for catheter ablation of long-lasting persistent AF.

Reprint requests and correspondence: Dr. Seiichiro Matsuo, Service de Rythmologie, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Avenue de Magellan, 33604 Bordeaux-Messac, France. E-mail: mattsuu@tc4.so-net.nc.jp.

REFERENCES

1. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
2. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.
3. Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation* 2005;112:3038-48.
4. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:464-74.
5. O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, et al. The stepwise ablation approach for long-lasting persistent atrial fibrillation—evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;16:153-67.
6. Holm M, Pehrson S, Ingemansson M, et al. Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: introducing, validating and illustrating a new ECG method. *Cardiovasc Res* 1998;38:69-81.
7. Stridh M, Sörnmo L, Meurling CJ, Olsson SB. Sequential characterization of atrial tachyarrhythmias based on ECG time-frequency analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:100-14.
8. Jais P, Hocini M, O'Neill MD, et al. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm* 2007;4:803-9.
9. Fujiki A, Sakabe M, Nishida K, et al. Drug-induced changes in fibrillation cycle length and organization index can predict chemical cardioversion of long-lasting atrial fibrillation with bepridil alone or in combination with aprindine. *Circ J* 2004;68:1139-45.
10. Sih HJ, Zipes DP, Barbari EJ, Adams DE, Olgin JE. Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:924-31.
11. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
12. Bollmann A, Mende M, Neugebauer A, Pfeiffer D. Atrial fibrillatory frequency predicts atrial defibrillation threshold and early arrhythmia recurrence in patients undergoing internal cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1179-84.
13. Holmqvist F, Stridh M, Waktare JE, Sörnmo L, Olsson SB, Meurling CJ. Atrial fibrillatory rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:2201-7.
14. Bollmann A, Kanuru NK, McTeague KK, Walter PF, DeLurgio DB, Langberg JJ. Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. *Am J Cardiol* 1998;81:1439-45.
15. Dethy M, Chassat C, Roy D, Mercier LA. Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am J Cardiol* 1988;62:723-6.
16. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-6.
17. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.
18. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
19. Wozakowska-Kaplon B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol* 2005;101:47-52.
20. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976;53:273-9.
21. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
22. Willems S, Klemm H, Rostock T, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 2006;27:2871-8.
23. Nakagawa H, Antz M, Wong T, et al. Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:136-44.
24. Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998;97:2331-7.
25. Rothinger FX, Sippens-Groenewegen A, Karch MR, Steiner PR, Ellis WS, Lesh MD. Organized activation during atrial fibrillation in man: endocardial and electrocardiographic manifestations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:451-61.

Key Words: atrial fibrillation ■ catheter ablation ■ predictor.

Cette étude a fait l'objet d'une publication intitulée:

Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation.

Publiée dans The Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2009
Oct;26(1):11-9.

Par Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim KT, Sacher F, Platonov P, Deplagne A, Bordachar P, Derval N, O'Neill MD, Klein GJ, Hocini M, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M.

INTRODUCTION

L'amplitude de l'onde de FA mesurée a été associée à la présence d'un substrat permettant le maintien de la FA. Toutefois les travaux sont contradictoires pour savoir si une grande amplitude d'onde est associée à un substrat important ou au contraire à un substrat faible.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mesuré l'amplitude de l'onde de FA mesurée sur l'ECG de surface dans les dérives V1 et D2 sur 10 cycles d'arythmie avant la procédure. Ce paramètre ainsi que les autres reconnus pour être associés à une récurrence d'arythmie post-procédure ont été étudiés et corrélés avec la terminaison de l'arythmie et la survenue de récurrences tardives.

RESULTATS

Les patients présentant une terminaison de l'arythmie per procédure (76% de notre population) avait une amplitude de l'onde fibrillation plus importante que les autres.

Les patients présentant une récurrence d'arythmie tardive avait aussi une amplitude de l'onde fibrillation plus importante que les autres.

Une amplitude d'onde > 0.07 mV prédisait une terminaison de l'arythmie avec une sensibilité de 82% et 68% de spécificité.

COMMENTAIRES

Cette étude retrouve qu'une amplitude élevée des ondes de FA est associée à un meilleur taux de succès de l'ablation de la FA per et post-procédural. Ces résultats sont en faveur du fait que plus l'amplitude de la FA est importante plus la FA est « organisée » et donc plus facile à ablater.

Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation

Isabelle Nault · Nicolas Lellouche · Seiichiro Matsuo · Sébastien Knecht · Matthew Wright · Kang-Teng Lim · Frederic Sacher · Pyotr Platonov · Antoine Deplagne · Pierre Bordachar · Nicolas Derval · Mark D. O'Neill · George J Klein · Méléze Hocini · Pierre Jaïs · Jacques Clémenty · Michel Haïssaguerre

Received: 27 December 2008 / Accepted: 11 March 2009 / Published online: 30 April 2009
© Springer Science + Business Media, LLC 2009

Abstract

Purpose We postulated that amplitude of fibrillatory (F)-wave in patients with persistent AF would correlate with clinical characteristics and outcome in patients undergoing catheter ablation for AF.

Method Maximal and mean amplitude of F-waves were measured in V1 and lead II in 90 patients prior to ablation for persistent AF. F-wave amplitudes were correlated to clinical, echocardiographic variables, and outcome.

Results F-wave ≥ 0.1 mV in lead II and V1 was correlated with younger age and shorter AF history, and in lead II only was correlated with a smaller left atrium. Higher F-wave amplitude at baseline predicted AF termination during ablation. Maximal amplitude of ≥ 0.07 mV predicted AF termination by ablation with 82%/79% sensitivity and 68%/

73% specificity in V1/lead II respectively. An association between F-wave amplitude and AF recurrence was observed. Forty-three percent of patients with mean f wave amplitude < 0.05 in lead V1 had AF recurrence compared to 12% of those with F-wave ≥ 0.05 ($p=0.004$).

Conclusion Longer AF duration, older age and larger LA size are associated with fine AF amplitude. High F-wave amplitude predicts procedural termination of arrhythmia in patients with persistent AF and freedom from AF upon follow-up.

Keywords Arrhythmia · Atrial fibrillation · Electrocardiogram · Fibrillatory wave amplitude · Catheter ablation · Coarse atrial fibrillation

Abbreviations

AF	Atrial Fibrillation
AT	Atrial Tachycardia
DF	Dominant Frequency
F-wave	Fibrillatory wave
LA	Left atrium
LAA	Left atrial appendage
LV	Left ventricle
LVEF	Left ventricular ejection fraction
ROC	Receiver operator correlations

I. Nault · N. Lellouche · S. Matsuo · S. Knecht · M. Wright · K.-T. Lim · F. Sacher · A. Deplagne · P. Bordachar · N. Derval · M. D. O'Neill · M. Hocini · P. Jaïs · J. Clémenty · M. Haïssaguerre
Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque, Bordeaux-Pessac, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

P. Platonov
Lund University,
Lund, Sweden

G. J Klein
University of Western Ontario,
London, ON, Canada

I. Nault (✉)
Hôpital Cardiologique Haut-Lévêque,
Avenue de Magellan,
33 604 Bordeaux-Pessac cedex, France
e-mail: isabellenault@gmail.com

1 Introduction

Ablation of AF in patients with persistent AF is now an accepted therapy [1]. Nonetheless, appropriate patient selection remains important and published data about mid

and long term outcome underscore the fact that results vary according to patient characteristics and co-morbidities [2]. Accordingly, characteristics such as longer AF duration, larger left atrium (LA) and co-morbidities like congestive heart failure predict poorer outcomes by way of more complicated ablation procedures and higher recurrence rate [3, 4]. Finding additional ways of characterizing atrial electromechanical and anatomical properties and ways of predicting subsequent outcome after therapeutic intervention would help in better tailored therapy selection.

Fibrillatory wave (F-wave) amplitude on the surface ECG is dependent on the magnitude of the underlying voltage which in turn is related to the magnitude of remaining viable atrial muscle. It is simple to measure and has been shown to be repeatable from one ECG to another over 24 h in clinically stable patients [5]. It has been studied in association with LA size, left atrial appendage (LAA) function and embolic risk with variable results [6]. Some reported that patients with fine AF had larger LA, lower LAA velocity, more LAA thrombus and more thromboembolic events as others reported the opposite findings or no association [6–12]. Studies on biatrial mapping showed a relation between discrete and organised atrial activity and a coarse AF pattern on surface ECG [13, 14] but no relationship between the origin of premature atrial beats initiating AF and the morphology of AF on surface ECG [15].

This study sought to determine if F-wave amplitude on the surface ECG was related to clinical and echocardiographic characteristics and whether the fibrillatory wave on surface ECGs could be predictive of AF termination during catheter ablation and maintenance of sinus rhythm during follow-up.

2 Method

2.1 Study population

From September 2006, 90 consecutive patients with persistent AF undergoing a first catheter ablation of AF and with spontaneous AF at the time of the procedure were included in this study. Persistent AF was defined as AF lasting more than 7 days or AF necessitating electrical or pharmacological cardioversion to restore sinus rhythm [1]. All patients provided written informed consent. The presence of any other cardiovascular disease including high blood pressure, the occurrence of thromboembolic event, and the pharmacological history were recorded for every patient. All patients underwent transthoracic and transoesophageal echocardiography with measures of LA and left ventricular (LV) diameter and function, peak LAA velocity and the presence of LAA thrombus.

2.2 Electrocardiographic recording and electrophysiological study

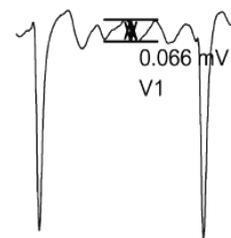
Antiarrhythmic drugs, with the exception of amiodarone, were withdrawn at least five half-lives before the procedure. Oral anticoagulation (target INR, 2–3) was maintained for at least 1 month prior to the procedure, and all patients underwent transesophageal echocardiography within 48 h prior to the procedure to exclude the presence of atrial thrombus.

The electrophysiological study was performed in the fasting state using mild sedation. The following catheters were introduced via the right femoral vein: (i) a steerable decapolar catheter (5-mm electrode spacing, Xtrem, ELA Medical, Le-Plessis-Robinson, France) was positioned within the CS; (ii) a 10-polar circumferential mapping catheter (Lasso, Biosense Webster Diamond Bar, CA, USA) was introduced into the LA and stabilized using a long sheath (SLO, Saint-Jude Medical, MN, USA) which was continuously perfused with heparinized glucose, and (iii) a 3.5-mm externally irrigated-tip ablation catheter (Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) was used for ablation. Access to the LA was achieved by transeptal puncture, following which a single bolus of 50 IU/kg heparin was administered. Surface electrocardiograms and bipolar endocardial electrograms were continuously monitored and stored on a computer-based digital amplifier/recorder system with optical disk storage for off-line analysis (Bard Electrophysiology). Surface ECG was filtered from 0.1 to 10 Hz and voltage range was 2 mV.

2.3 F-wave assessment

The baseline surface ECG recorded in the electrophysiology laboratory prior to ablation was used for measurement. The amplitude of the fibrillatory waves (F-waves) was measured with computer-assisted callipers in 2 leads (V1, II) at sweep speed of 25 mm/s. The signal was amplified 8 to 16 times for better precision. Ten discrete F-waves were selected during a period of slow ventricular rate to avoid superimposition of QRST and were measured manually from peak to trough using electronic callipers. The mean as well as the maximal amplitude were reported (Fig. 1) [16]. Data were first analysed and compiled by a single observer.

Fig. 1 Fibrillatory wave measurement. F-waves were measured manually from peak to trough using electronic callipers



To validate the F-wave measurement method, the mean amplitude of F-wave was calculated over 30 F-waves in 30 patients and was compared to the result obtained with the mean of 10 F-waves. The initial observer and a second cardiologist, both blinded to the results of the first analysis and to the procedural endpoint, reassessed 500 measurements over the same recording period and intra- and interobserver variability were calculated.

2.4 Ablation protocol

Radiofrequency ablation was performed in temperature-control mode with a target tissue temperature not exceeding 45°C. Power of 20 to 35 Watts was used with manual titration of the saline perfusate from 10–60 ml/min to achieve the desired power. Ablation was preferentially performed with the distal electrode parallel to the targeted atrial tissue rather than perpendicular, in order to minimize the risk of steam popping [17]. Ablation was performed sequentially as follows: 1) Pulmonary veins isolation; 2) Electrogram-based ablation; 3) Linear lesions (roof and mitral lines). The procedural endpoint was AF termination [18, 19]. After restoration of sinus rhythm, pulmonary veins isolation was confirmed and the lines previously performed during AF were completed, if necessary, in order to achieve bidirectional conduction block [20–22].

Procedural success was defined as termination of AF by catheter ablation either directly to sinus rhythm or most often through one or more intermediate atrial tachycardia(s) (AT). Atrial fibrillation was defined by beat-to-beat variability in atrial cycle length, electrogram morphology and atrial activation sequence, while AT was defined as an organized atrial rhythm, a consistent endocardial activation sequence in both atria and a monomorphic P wave on surface ECG [23, 24]. Catheter ablation of ATs was performed until restoration of sinus rhythm.

2.5 Follow-up

Patients remained in hospital for 2 days following the ablation procedure. In addition to routine follow-up by the referring cardiologist, patients were hospitalized at three, six, nine and twelve months following the ablation procedure for clinical follow-up and ambulatory 24-hour monitoring. Antiarrhythmic medication was discontinued after the ablation procedure except in the case of arrhythmia recurrence, where the previously ineffective drug was used (or amiodarone in the presence of structural heart disease). A repeat ablation procedure was undertaken after a 3-month blanking period in the event of arrhythmia recurrence that was refractory to drug and external cardioversion. Warfarin anticoagulation was continued for at least six months after the last procedure. When patients had been asymptomatic

and in sinus rhythm for 1 year, they were followed up by their referring cardiologist at 6-monthly intervals. Patients were included in the follow-up analysis of this study only if at least 3 months had elapsed since the last ablation procedure. The clinical endpoint evaluated was freedom from AF.

2.6 Statistical analysis

Data were analysed in two different ways: first, the cohort was divided in 2 groups for comparison: Fine AF was defined by a maximal F-wave <0.1 mV and coarse AF by a maximal F-wave \geq 0.1 mV. This cutoff was chosen to be consistent with previously published data [6–9, 12]. The amplitude was also analysed as a continuous variable for procedural outcomes.

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or median and 25th and 75th percentile. Statistical significance was assessed using the unpaired Student t-test for parametric data and Mann-Whitney test for non-parametric data. Categorical variables are expressed as numbers or percentages and were analysed using the Chi square test or the Fisher exact test. Analysis of variance using One-way Anova was made for categorical data. Sensitivity and specificity and correlation coefficients are expressed as receiver operating characteristic (ROC) curves. Univariate and multivariate analysis of variables was performed. The ROC curve was determined to evaluate the performance of F-wave mean and maximal amplitude in each lead as predictors of AF termination. The optimal cutoff point was chosen as the combination with the highest sensitivity and specificity. A *p* value of <0.05 was considered significant. Intraobserver and interobserver variability was assessed using the Pearson correlation coefficient (*r*) and was calculated independently for mean and maximal F-wave amplitude for each ECG lead. Correlation between means of the 10 and 30 F-waves was also calculated using the Pearson correlation coefficient.

3 Results

3.1 Patient characteristics

The surface ECGs of 90 consecutive patients undergoing catheter ablation for persistent AF were analysed. Table 1 shows the baseline characteristics of the study population. Mean age of the population was 57 \pm 12 years and 83% were males. The mean left atrial diameter was 47 \pm 9 mm and LV ejection fraction was 55 \pm 13%. Twenty-six percent of patients were under amiodarone. Patients were first diagnosed with AF 83 \pm 67 months on average before the procedure and had suffered from persistent AF for 44 \pm 74 months.

Table 1 Baseline characteristics

Males / Females	75 (83%) / 15 (17%)
Age (years)	57±12
Weight (kg)	84±16
Hypertension	21 (23%)
Heart Disease	27 (30%)
LV Hypertrophy	18 (20%)
Ischemic heart disease	8 (9%)
Dilated Cardiomyopathy	14 (16%)
Valvular heart disease	13 (14%)
Prior episode LVF	18 (20%)
Prior emboly	6 (7%)
LVEDd (mm)	54±9
LVESd (mm)	36±9
LVEF (%)	55±13
LA diameter (mm)	47±9
Total AF duration (months)	83±67
Chronic AF duration (months)	44±74
Previous DCC	1.9±2.1
Number AAD failure	2.1±1.1
Amiodarone treatment	23 (26%)

LV Left ventricle, LVF Left ventricular failure, LVEDd Left ventricular end diastolic diameter, LVESd Left ventricular end systolic diameter, LVEF Left ventricular ejection fraction, LA left atrium, AF atrial fibrillation, DCC Direct current cardioversion, AAD Antiarrhythmic drug

3.2 Validation of F-wave measurement

When comparing mean amplitude of F-wave using 10 and 30 F-waves, the correlation coefficient (r) was 0.96 ($p<0.001$). Intraobserver variability calculation showed a correlation coefficient (r) of 0.92 for mean and 0.88 ($p<0.005$) for maximal F-wave measurements. Correlation coefficients obtained for interobserver variability were 0.87 for mean and 0.86 ($p<0.005$) for maximal F-wave.

3.3 Clinical characteristics and F-wave amplitude

Using a criteria of F-wave ≥ 0.1 mV to define coarse AF, 42 patients had coarse AF if measured in lead V1 and 32 patients if measured in lead II. Patients with coarse AF were younger (53 ± 2 vs 61 ± 10 years, $p=0.001$ when F-wave was measured in V1 and 53 ± 12 vs 60 ± 11 years, $p=0.013$ when F-wave was measured in lead II) and had a shorter history of AF (65 ± 62 vs 101 ± 68 months $p=0.037$ when F-wave was measured in V1 and 64 ± 67 vs 97 ± 65 months $p=0.015$ when F-wave was measured in lead II). When F-wave was measured in lead II, a significant difference in weight and echocardiographic parameters was also noted. LA diameter was larger (49 ± 9 vs 44 ± 7 mm $p=0.04$) and LV end diastolic diameter was longer

(56 ± 9 vs 51 ± 7 mm $p=0.019$) in patients with fine AF (F-wave <0.1 mV). The F-wave amplitude measured in V1 was not related to LA or LV size. (Table 2) F-wave amplitude was not correlated with LV ejection fraction or LAA peak velocity.

No significant correlation was observed between F-wave amplitude in either V1 or lead II and the presence of any of the following: hypertension, ischemic heart disease, idiopathic dilated cardiomyopathy, LV hypertrophy, valvular heart disease, prior heart failure or thromboembolism. Amiodarone treatment had no significant influence on F-wave amplitude.

F-wave amplitude was smaller in lead II compared to V1 (maximum amplitude 0.08 [0.06; 0.11] vs 0.09 [0.07; 0.13], $p=0.03$; mean amplitude 0.06 [0.05; 0.08] vs 0.07 [0.05; 0.1], $p<0.001$, for lead II and V1 respectively). Correlation coefficient between leads II and V1 for mean F-wave was 0.58, $p<0.001$ and for maximal F-wave was 0.52, $p<0.001$.

3.4 Procedural results and F-wave amplitude

In 68 patients (76%) AF was terminated during catheter ablation, 12 directly to sinus rhythm and 56 to an intermediate AT. Twenty-two required either drugs and/or direct current cardioversion to terminate AF. Table 3 shows the characteristics of patients in whom AF was terminated compared to those in whom it could not be terminated.

Table 2 Clinical characteristics and maximal F-wave amplitude

	Fine AF Maximal F <0.1 mV	Coarse AF Maximal F ≥ 0.1 mV	p
	V1	V1	
Age (years)	61±10	53±12	<0.01
Weight (Kg)	85±18	82±14	0.30
AF duration (months)	101±68	65±62	0.04
LA size (mm)	47±8	47±9	0.95
LVEDD (mm)	55±10	53±8	0.41
LVEF (%)	53±13	58±13	0.14
	Lead II	Lead II	
Age (years)	60±11	53±12	0.01
Weight (Kg)	87±17	79±14	0.03
AF duration (months)	97±65	64±67	0.02
LA size (mm)	49±9	44±7	0.04
LVEDD (mm)	56±9	51±7	0.02
LVEF (mm)	55±13	57±13	0.55

AF Atrial fibrillation, LA Left atrium, LVEDD Left ventricular end-diastolic diameter, LVEF Left ventricular ejection fraction

Table 3 Baseline characteristics in atrial fibrillation termination vs non termination

	Termination (68)	Non termination (22)	p
Male/Female	57/11	18/4	0.76
Age (years)	55±12	64±10	<0.01
Weight (kg)	82.9±14.4	86.8±22.4	0.37
Hypertension	22%	27%	0.77
LV hypertrophy	21%	18%	1.00
Heart disease	25%	45%	0.12
Ischemic	12,5%	0%	0.11
Dilated cardiomyopathy	12%	27%	0.10
Valvular	13%	18%	0.73
Prior LVF	18%	27%	0.36
Thromboembolism	4%	14%	0.15
LVEDd (mm)	52.3±7.1	58.1±11.6	0.11
LVEF (%)	56.8±13.6	51.6±11.1	0.08
LA diameter(mm)	46.2±7.2	50.1±12.0	0.03
Total AF duration (months)	74.1±66.7	121.7±58.2	0.01
CAF duration (months)	32.4±59.4	79.2±100.4	0.04
Previous DCC	1.7±2.3	2.3±1.6	0.09
Failure AAD	2.2±1.1	1.8±0.8	0.39
Amiodarone	25%	32%	0.58

LV Left ventricle, LVF Left ventricular failure, LVEDd Left ventricular end diastolic diameter, LVEF Left ventricular end systolic diameter, LVEF Left ventricular ejection fraction, LA left atrium, AF atrial fibrillation, DCC Direct current cardioversion, AAD Antiarrhythmic drug

Higher F-wave amplitude was associated with termination of AF by catheter ablation (Table 4). Both mean and maximal amplitudes were significantly lower in patients in whom AF could not be terminated. Receiver operator correlations (ROC curves) were performed and the area under the curve was 0.77 ($p<0.001$) for mean and maximal amplitude in lead V1, 0.78 and 0.77 ($p<0.001$) respectively for maximal and mean amplitude in lead II. Figures 2 and 3 illustrate the ROC curves. The optimal cutpoint values according to the ROC curve analysis was a maximal F-wave amplitude ≥ 0.07 (sensitivity 82% and 79%, specificity 68% and 73% in leads V1 and II respectively) and a mean f wave amplitude ≥ 0.05 mV (sensitivity 83% and 66%, specificity 68% and 81% in V1 and II respectively). A maximal F-wave amplitude of 0.1 mV in V1 had a 40% sensitivity and 82% specificity and in lead II a 37% sensitivity and 86% specificity to predict AF termination by catheter ablation

In a multivariate analysis model, the duration of chronic AF, left atrial size and F-wave amplitude in V1 were

independent predictors of procedural endpoint whereas F-wave in lead II was not an independent predictor.

3.5 F-wave amplitude and follow-up

Among the 90 patients, 38 had more than one ablation procedure. Twenty-seven of these repeat procedures were for AT and 13 were for AF. Eighty-one patients were included for follow-up analysis. After a mean follow-up of 12±7 months after the last procedure and 1.5±0.6 ablation procedures, 21 patients experienced AF recurrence and 8 patients had AT. Thirty-two patients were taking antiarrhythmic drugs, 16 of whom experienced arrhythmia recurrence and 16 who were free of arrhythmia. An association between F-wave amplitude and AF recurrence was observed. Forty-three percent of patients with mean F-wave amplitude <0.05 in lead V1 had AF recurrence compared to 12% of those with F-wave ≥ 0.05 ($p=0.004$), and when considering all arrhythmia recurrences (AF + AT), 33% of patients with mean F-wave amplitude <0.05 in lead V1 had recurrence compared to

Table 4 Fibrillatory wave amplitude and procedural parameters and outcome

	Termination	Non termination	P value
Mean amplitude V1 (mV)	0.08±0.03	0.05±0.03	<0.01
Maximal amplitude V1 (mV)	0.11±0.05	0.07±0.04	<0.01
Mean amplitude D2 (mV)	0.07±0.03	0.05±0.02	<0.01
Maximal amplitude D2 (mV)	0.10±0.04	0.06±0.03	<0.01
Procedure time (min)	217±116	249±124	0.14
Fluoroscopy time (min)	92±33	109±33	0.04
Total RF (min)	68.7±37.9	77.9±42.8	0.37

min minutes, RF Radiofrequency

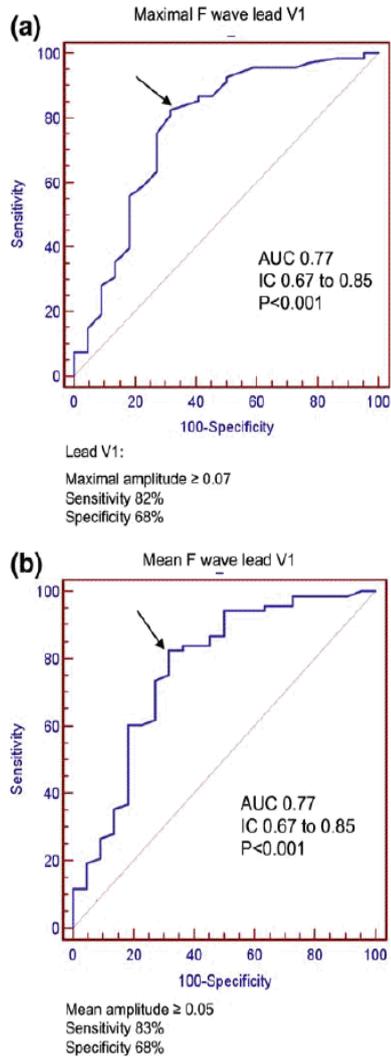


Fig. 2 ROC curve: Maximal (a) and mean (b) F-wave amplitude in lead V1 in predicting atrial fibrillation termination during catheter ablation

12% of those with F-wave ≥ 0.05 ($p=0.04$). No statistically significant difference was observed in lead II or for maximal amplitude in lead V1.

4 Discussion

This study shows that F-wave amplitude is associated with left atrial and ventricular size, duration of AF, AF termination during catheter ablation and clinical outcome after catheter ablation.

4.1 Rationale for lead selection and assessment method

Since the voltage recorded on the ECG is strongly related to muscle mass, it is reasonable to postulate that there may be differences in substrate viability with “coarse” (high voltage) versus “fine” (low voltage) atrial activity. Leads II and V1 have been considered to be optimal to assess atrial activity. Previous publications on F-wave amplitude have classically used maximal amplitude in lead V1 for assessment, and have used a cutoff of 0.1 mV to differentiate coarse versus fine AF [16]. Because of the irregularity in rhythm and signal amplitude, mean ampli-

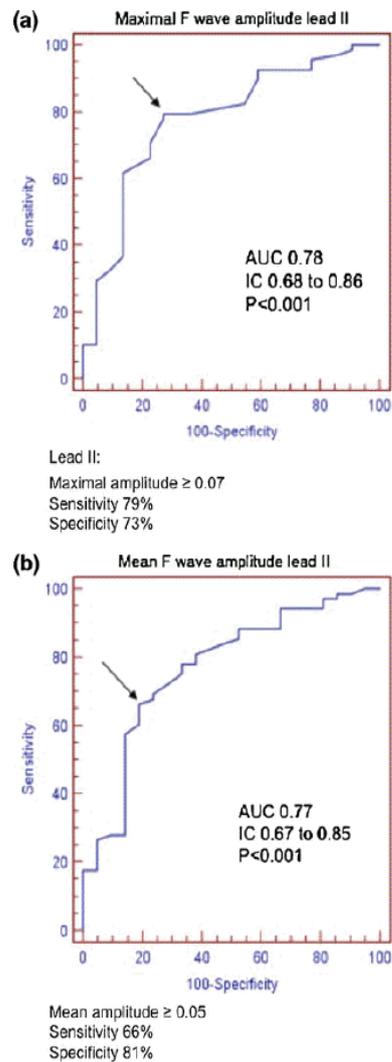


Fig. 3 ROC curve: Maximal (a) and mean (b) F-wave amplitude in lead II in predicting atrial fibrillation termination during catheter ablation

tude was calculated and reported alongside maximal amplitude. Furthermore, 2 leads were analysed in this present study. Validation of the measurement method using 10 F-waves to calculate mean amplitude was made by comparing a mean of 10 to a mean of 30 F-waves in 30 patients with excellent correlation coefficient. Further validation was obtained by assessing intra and interobserver variability to confirm the accuracy of the method.

4.2 F-wave amplitude

Previous studies have analysed F-wave amplitude and correlated it with AF duration, prevalence of thromboembolism, LA size, LAA peak velocity and pulmonary venous flow. Fine AF, defined as F-wave amplitude below 0.1 mV in lead V1, was associated with longer AF duration [6]. Left atrial size, LAA velocity, thromboembolism rate and pulmonary venous flow were inconstantly associated with F-wave amplitude in different studies [6–11]. In one study, biatrial mapping revealed that in 87% of patients with coarse AF on surface ECG upon AF initiation had discrete and organised endocardial atrial electrograms and 88% of those with fine AF showed endocardial chaotic activity [13].

However limitations to surface ECG analysis exist. In one study, biatrial mapping of premature atrial beats initiating AF showed no correlation between the morphology of the premature beat on the surface ECG and its origin recorded endocardially [15] and in another study, changes in endocardial electrogram characteristics following failed direct current cardioversion were not reflected upon the surface recording [25]. In addition, atrial activity recorded in lead V1 has been associated with right atrial activity. In one study, the polarity and amplitude of F-wave in lead V1 have been shown to reflect the direction of organized activation on the trabeculated anterolateral aspect of the right atrium [26]. Dominant frequency (DF) analysis also showed a correlation between DF in lead V1 and DF on the anterolateral right atrium [27]. However, coarse AF patterns have been described in AF episodes originating from the pulmonary veins [28], therefore left atrial activity also affects morphology of the surface ECG. Moreover, right and left atrium often show similar activity in atrial fibrillation (correlation between right and left frequencies $r=0.79$, $p<0.001$ in this study) therefore it is likely that V1 also reflects global atrial activity.

In the era of catheter ablation of persistent atrial fibrillation, the ultimate clinical results of the procedure will be determined in part by the viability of the underlying atrial substrate which may in part be reflected by the amplitude of the atrial fibrillatory activity. This study is the first, to our knowledge, to evaluate the relationship between F-wave amplitude (over 2 ECG leads) and results of AF catheter ablation. Fine AF as measured in lead II was associated with a

larger LA and LV measured by echocardiography. However no correlation was evidenced with echocardiographic parameters and amplitude measured in V1 which could be explained by a cancellation effect on electrical vectors reflected in V1. No statistically significant correlation was found with left atrial appendage velocity and LVEF, thromboembolism history. These findings corroborated the actual divergence in reported results in the literature and may indicate that the relation between these latter parameters and F-wave amplitude, if any, is inconstant.

4.3 Relationship between F-wave amplitude and procedural endpoint

Patients with higher F-wave in leads II and V1 on surface ECG are more likely to experience AF termination during catheter ablation. The criterion of ≥ 0.07 mV for the single highest F-wave in V1 or lead II was the best cut off to predict immediate successful procedure outcome (sensitivity 82%/79% and specificity 68%/73% respectively). As measured in lead V1, F-wave amplitude was independent of age, LA size and AF duration in multivariate analysis, factors which also predicted AF termination. Since F-wave in lead II was associated with LA and LV size, it is possible that these variables are confounders. No conclusion regarding the mechanism of this association can be drawn from the present study. It may be hypothesized that patients exhibiting smaller F-waves have more disorganized atrial activity, with several activation fronts in different directions having a cancellation effect on electrical vectors that translated into smaller summed voltage on the surface ECG. It could also be related to left atrial scar burden: patients in whom AF could not be terminated had larger LA, but smaller F-wave amplitude. It can be hypothesised that these atria have more extensive fibrosis from scar areas and display less voltage amplitude resulting in overall low voltage atrial activity on surface ECG despite increased atrial tissue mass. This hypothesis requires further studying using modern imaging technology or electrico-anatomical mapping techniques.

Maximal and mean amplitude are both accurate independent predictors, and have similar sensitivity and specificity. However, maximal amplitude may be easier to measure in a clinical context, requires less time and exhibited in this study a larger absolute difference between those who terminated (average 0.11 mV) and those who did not (average 0.07 mV).

4.4 Relationship between F-wave amplitude before ablation and mid-term clinical outcome

AF termination during catheter ablation has been shown to be predictive of AF freedom at follow-up [29]. In this

study, higher F-wave amplitude in V1 predicted AF termination (acute procedure success) and was associated with less AF recurrence upon follow-up (long term success). F-wave amplitude in V1 predicted AF termination during ablation independently of other potentially confounding factors, however F-wave amplitude in lead II was not an independent predictor. This observation could potentially reflect a weaker predictive value of F-wave amplitude in lead II for catheter ablation endpoints. However, the weakness of the association between F-wave amplitude and long term outcome precludes any firm conclusion.

4.5 Clinical implications

This study provides useful information for clinicians and confirms that fine AF, as previously felt, is associated with less favorable clinical parameters and more difficult to treat AF. F-wave measurement has the advantage of being simple, cheap and universally available.

4.6 Limitations

The variability of atrial activity over time and over multiple leads in AF is not known. Consequently, the timing of the ECG recording and the leads used may have an impact on the predictive value of the data. In addition, the mechanism for the favourable effect of “coarse” AF is not firmly established. As mentioned earlier, F-wave in lead V1 may reflect right atrial better than left atrial activity. The low amplitude of the measured signal is another limitation. Finally, this study may be underpowered to detect a strong relationship between F-wave amplitude and long term outcome.

5 Conclusion

Fine atrial fibrillation is a marker of longer lasting atrial fibrillation and larger left atrial size compared to coarse AF. A coarse fibrillatory pattern on the surface ECG before ablation is predictive of AF termination during catheter ablation and is predictive of AF freedom at follow-up. Measures should be taken in both V1 and lead II to offer the best accuracy in correlating with clinical characteristics and in predicting the evolution of atrial fibrillation along the ablation procedure and at follow-up.

Disclosures Sébastien Knecht is supported by the Belgian Foundation for Cardiac Surgery.

References

1. Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and European Society of Cardiology Committee for Practice guideline. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*, 854–906.
2. Nademanee, K., Schwab, M. C., Kosar, E. M., Karwecki, M., Moran, M. D., Visessook, N., et al. (2008). Clinical Outcomes of Catheter Substrate Ablation for High-Risk Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*, 843–849.
3. Sauer, W. H., McKernan, M. L., Lin, D., Gerstenfeld, E. P., Callans, D. J., & Marchlinski, F. E. (2006). Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *3*, 1024–1028.
4. Jongnarangsin, K., Chugh, A., Good, E., Mukerji, S., Dey, S., Crawford, T., et al. (2008). Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *19*, 668–672.
5. Xi, Q., Sahakian, A. V., Ng, J., & Swiryn, S. (2004). Atrial Fibrillatory Wave Characteristics on Surface Electrogram: ECG to ECG Repeatability over Twenty-Four Hours in Clinically Stable Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *15*, 911–917.
6. Yamamoto, S., Suwa, M., Ito, T., Murakami, S., Umeda, T., Tokaji, Y., et al. (2005). Comparison of Frequency of Thromboembolic Events and Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Nonvalvular Atrial Fibrillation and Coarse versus Fine Electrocardiographic Fibrillatory Waves. *The American Journal of Cardiology*, *96*, 408–411.
7. Nakagawa, K., Hirai, T., Shinokawa, N., Uchiyama, Y., Kameyama, T., Takashima, S., et al. (2001). Relation of Fibrillatory Wave Amplitude With Hemostatic Abnormality and Left Atrial Appendage Dysfunction in Patients with Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Japanese Circulation Journal*, *65*, 375–380.
8. Bollmann, A., Binias, K.-H., Grothues, F., Sonne, K., Esperer, H.-D., Nikutta, P., et al. (2001). Left Atrial Appendage Flow in Nonrheumatic Atrial Fibrillation: Relationship with Pulmonary Venous Flow and ECG Fibrillatory Wave Amplitude. *Chest*, *119*, 485–492.
9. Li, Y. H., Hwang, J. J., Tseng, Y. Z., Kuan, P., & Lien, W. P. (1995). Clinical significance of fibrillatory wave amplitude. A clue to left atrial appendage function in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest*, *108*, 359–363.
10. Mutlu, B., Karabulut, M., Eroglu, E., Tigen, K., Bayrak, F., Fotbolcu, H., et al. (2003). Fibrillatory wave amplitude as a marker of left atrial and left atrial appendage function, and a predictor of thromboembolic risk in patients with rheumatic mitral stenosis. *International Journal of Cardiology*, *91*, 179–186.
11. Morganroth, J., Horowitz, L. N., Josephson, M. E., & Kastor, J. A. (1979). Relationship of atrial fibrillatory wave amplitude to left atrial size and etiology of heart disease. *An old generalization re-examined*. *American Heart Journal*, *97*, 184–186.
12. Blackshear, J. L., Safford, R. E., & Pearce, L. A. (1996). F-wave amplitude, left atrial appendage velocity, and thromboembolic risk in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke prevention in atrial fibrillation investigators*. *Clinical Cardiology*, *19*, 309–313.
13. Saksena, S., Giorgberidze, I., Mehra, R., Hill, M., Prakash, A., Krol, R. B., et al. (1999). Electrophysiology and endocardial mapping of induced atrial fibrillation in patients with spontaneous

- atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 15;83(2), 187–193.
14. Saksena, S., Skadsberg, N. D., Rao, H. B., & Filipecki, A. (2005). Biatrial and three-dimensional mapping of spontaneous atrial arrhythmias in patients with refractory atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16(5), 494–504.
 15. Saksena, S., Prakash, A., Krol, R. B., & Shankar, A. (1999). Regional endocardial mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in patients with heart disease and refractory atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 15;84(8), 880–889.
 16. Peter, R. H., Morris, L. J., Jr, & McIntosh, H. D. (1966). Relationship of Fibrillatory Waves and P Waves in the Electrocardiogram. *Circulation*, 33, 599–606.
 17. Eick, O. J., Gerritse, B., & Schumacher, B. (2000). Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency ablation: when and why do they occur? *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 23, 253–258.
 18. Haïssaguerre, M., Shah, D. C., Jaïs, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I., et al. (2000). Electrophysiological Breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102, 2463–2465.
 19. Hocini, M., Sanders, P., Jaïs, P., Hsu, L.-F., Takahashi, Y., Rotter, M., et al. (2004). Techniques for Curative Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15, 1467–1471.
 20. Jaïs, P., Hocini, M., Hsu, L.-F., Sanders, P., Scavee, C., Weerasooriya, R., et al. (2004). Technique and Results of Linear Ablation at the Mitral Isthmus. *Circulation*, 110, 2996–3002.
 21. Hocini, M., Jaïs, P., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Rostock, T., et al. (2005). Techniques, Evaluation and Consequences of Linear Block at the Left Atrial Roof in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Study. *Circulation*, 112, 3688–3696.
 22. Shah, D., Haïssaguerre, M., Takahashi, A., Jaïs, P., Hocini, M., & Clémenty, J. (2000). Differential Pacing fir Distinguishing Block from Persistent Conduction Through and Ablation Line. *Circulation*, 102, 1517–1522.
 23. Chen, S. A., Chiang, C. E., Yang, C. J., Cheng, C. C., Wu, T. J., Wang, S. P., et al. (1994). Sustained atrial tachycardia in adult patient. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 90, 1262–1278.
 24. Sanders, P., Hocini, M., Jaïs, P., Hsu, L., Takahashi, Y., Rotter, M., et al. (2005). Characterization of Focal Atrial Tachycardia Using High-Density Mapping. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 2088–2099.
 25. Prakash, A., Saksena, S., Krol, R. B., & Philip, G. (2001). Right and left atrial activation during external direct-current cardioversion shocks delivered for termination of atrial fibrillation in humans. *The American Journal of Cardiology*, 87(9), 1080–1088.
 26. Roithinger, F. X., SippensGroenewegen, A., Karch, M. R., Steiner, P. R., Ellis, W. S., & Lesh, M. D. (1998). Organized activation during atrial fibrillation in man: endocardial and electrocardiographic manifestations. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9(5), 451–461.
 27. Hsu, N. W., Lin, Y. J., Tai, C. T., Kao, T., Chang, S. L., Wongcharoen, W., et al. (2008). Frequency analysis of the fibrillatory activity from surface ECG lead V1 and intracardiac recordings: implication for mapping of AF. *Europace*, 10(4), 438–443.
 28. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., et al. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*, 339(10), 659–666.
 29. Mark O'Neill Kang Teng Lim. (2007). Pierre Jaïs, Seiichiro Matsuo, Sebastien Knecht, Leonardo Arantes, Yoshihide Takahashi, Anders Jonsson, S Kodali, Frederic Sacher, Jacques Clémenty, Méléze Hocini, Nicolas Derval, Georges Klein, Michel Haïssaguerre Chronic AF termination by catheter ablation is associated with a better clinical outcome. *Heart Rhythm*, S66, 4. Abstract.

.XI.8 Terminaison de l'Arythmie Pendant la Procédure

Concernant la FA persistante plusieurs études ont étudié si le fait d'arrêter la FA était prédictif d'un meilleur taux de succès à distance de l'intervention. Les résultats sont contradictoires; En effet, O'Neill et al (167) ont montré que les patients pour lesquels la FA était arrêtée en cours de procédure avaient un taux de récurrence d'arythmie plus faible. Cependant Elayi et al (168) n'ont pas montré de différence entre ces 2 groupes. Cependant et de manière intéressante cette dernière étude a montré que les patients présentant une conversion en tachycardie atriale pendant la procédure avait plus de risque de développer une tachycardie atriale organisée à distance de cette intervention. Enfin l'ablation d'une tachycardie atriale organisée au moment de l'ablation de la FA n'était pas non plus corrélée à un meilleur pronostic en post-ablation. Les critères de succès per-procéduraux de l'ablation de FA persistante nécessitent donc d'être plus finement caractérisés.

.XI.9 Inductibilité Post-Procédure

Il a clairement été démontré que l'inductibilité d'une arythmie en fin de procédure d'ablation de FA était associée à un taux de récurrence plus élevé que si aucune arythmie n'est inducible (169, 170). Cependant compte tenu de la difficulté de l'ablation de FA persistante il n'est pas raisonnable de proposer une réinduction après ablation de FA persistante. La plupart des études ont donc étudié des patients adressées pour ablation de FA paroxystique et ont retrouvé que chez ces patients l'inductibilité de FA (au moins 10 minutes d'arythmie) était associée à un sur risque

de récurrence. Cependant Richter et al (171) ont trouvé que ce marqueur avait une VPP seulement de 54% rendant cet indice insuffisant pour en tenir compte et compléter l'ablation chez ces patients. En effet nous manquons actuellement de marqueurs anatomiques pour repérer précisément les zones importantes dans le maintien de la FA et il est difficile de proposer une vraie ablation de FA persistante à des patients souffrant seulement de FA paroxystique, notamment compte tenu du risque potentiellement pro-arythmique de cette ablation.

Cependant il existe un type de population clinique particulier non mentionné dans les recommandations qui correspond à des patients en RS au moment de l'intervention mais qui ont déjà présenté une cardioversion définissant une FA persistante. Ces patients ont donc déjà un substrat atrial jouant un rôle dans la genèse de la FA mais qui est probablement plus faible que les patients en FA au moment de la procédure. Chez ce type de patients même si une ablation en plus de l'isolation des veines pulmonaires semble nécessaire aucune technique actuelle ne permet de compléter l'ablation de manière focale.

CONCLUSION

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent chez l'homme. Sa prévalence et son incidence sont en augmentation importante. Cette arythmie est responsable d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire indépendant. Son traitement est basé sur les traitements anti-arythmiques. Cependant ces thérapies ont un faible taux de succès et des effets indésirables importants. Le traitement par ablation de cette arythmie est un traitement possible de première intention pour la FA paroxystique ou après un échec médicamenteux pour la FA persistante.

Cette intervention consiste en l'isolation des veines pulmonaires pour la FA paroxystique et en plus à l'ablation du substrat arythmogène atrial associé.

Ce substrat est identifié par la présence de potentiels fragmentés en FA mais une grande partie de ces potentiels sont fonctionnels et liés à l'effet fréquence de la FA.

Une meilleure caractérisation des potentiels réellement impliqués dans le maintien de cette arythmie est nécessaire. Nos travaux ont montré que ces potentiels fragmentés étaient aussi présent en RS chez les patients souffrant de FA et que certains étaient probablement dus à de la fibrose myocardique et d'autres à de l'anisotropie favorisée par une activation vagale locale. Ces résultats pourraient permettre une meilleure caractérisation des zones atriales impliquées dans le maintien de cette arythmie.

Le problème principal de cette thérapeutique est que le taux de succès est de l'ordre de 60-70% après une intervention. Ainsi une meilleure compréhension des mécanismes de récurrences post-ablation est importante. Nous avons ainsi montré que la survenue de récurrences d'arythmie dans le mois suivant l'intervention était hautement prédictive de récurrences à distance. De plus nous avons trouvé que l'ablation de FA générait une importante activation du système inflammatoire systémique et que cette activation diminuait le risque d'arythmie précoce post-intervention. Ces données ouvrent donc la porte d'une meilleure compréhension de

ces arythmies pour en diminuer la fréquence et permettre un meilleur taux de succès pour cette procédure.

Enfin nous avons montré que des patients porteurs d'une arythmie de plus de 21 mois avec un cycle de fibrillation < 142 ms mesuré à l'intérieur des cavités cardiaque ou sur l'ECG de surface avait un taux de succès de cette procédure très faible. De plus les patients présentant une amplitude des cycles fibrillatoires de moins de 0.07 mV avaient aussi un taux d'échec élevé. Ainsi ces patients pourraient ne pas être de bons candidats à l'ablation de la FA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Krummen DE, Feld GK, Narayan SM. Diagnostic accuracy of irregularly irregular RR intervals in separating atrial fibrillation from atrial flutter. *Am. J. Cardiol* 2006 juill;98(2):209-214.
2. Hoppe BL, Kahn AM, Feld GK, Hassankhani A, Narayan SM. Separating atrial flutter from atrial fibrillation with apparent electrocardiographic organization using dominant and narrow F-wave spectra. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005 déc;46(11):2079-2087.
3. Nault I, Lellouche N, Matsuo S, Knecht S, Wright M, Lim K-T, Sacher F, Platonov P, Deplagne A, Bordachar P, Derval N, O'Neill MD, Klein GJ, Hocini M, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009 oct;26(1):11-19.
4. Mutlu B, Karabulut M, Eroglu E, Tigen K, Bayrak F, Fotbolcu H, Basaran Y. Fibrillatory wave amplitude as a marker of left atrial and left atrial appendage function, and a predictor of thromboembolic risk in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int. J. Cardiol* 2003 oct;91(2-3):179-186.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uuetoa H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 oct;12(10):1360-1420.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 mai;285(18):2370-2375.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 août;110(9):1042-1046.

8. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003 août;108(6):711-716.
9. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999 juin;99(23):3028-3035.
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 mars;271(11):840-844.
11. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J. Am. Coll. Cardiol* 2009 nov;54(22):2023-2031.
12. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJV, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J* 2006 juill;152(1):86-92.
13. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005 mars;45(5):712-719.
14. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 févr;353(9153):611-616.
15. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999 nov;354(9192):1751-1756.
16. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010 mai;55(21):2299-2307.
17. Tayebjee MH, Creta A, Moder S, Hunter RJ, Earley MJ, Dhinoja MB, Schilling RJ. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin

- receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010 nov;12(11):1537-1542.
18. Klemm HU, Heitzer T, Ruprecht U, Meinertz T, Ventura R. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2010;117(1):14-20.
 19. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med* 1998 sept;339(10):659-666.
 20. Lin W-S, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsai C-F, Lin Y-K, Tsao H-M, Huang J-L, Yu W-C, Yang S-P, Ding Y-A, Chang M-S, Chen S-A. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003 juill;107(25):3176-3183.
 21. Gaita F, Scaglione M, Ferraris F. Left persistent superior vena cava as a source of focal atrial fibrillation. *Eur. Heart J* 2010 juill;31(14):1689.
 22. Wissner E, Tilz R, Konstantinidou M, Metzner A, Schmidt B, Chun KRJ, Kuck K-H, Ouyang F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with persistent left superior vena cava is associated with major intraprocedural complications. *Heart Rhythm* 2010 déc;7(12):1755-1760.
 23. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Al-Ahmad A, Wang P, Cummings JE, Schweikert RA, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Lewis WR, Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation* 2010 juill;122(2):109-118.
 24. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi K-J, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002 nov;106(19):2479-2485.
 25. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2000 août;11(8):888-894.
 26. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994 avr;89(4):1665-1680.
 27. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997 mars;95(5):1231-1241.

28. Rostock T, Rotter M, Sanders P, Takahashi Y, Jaïs P, Hocini M, Hsu L-F, Sacher F, Clémenty J, Haïssaguerre M. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3(1):27-34.
29. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004 juin;43(11):2044-2053.
30. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu L-F, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005 août;112(6):789-797.
31. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, Pandit S, Vikstrom KL, Ploutz-Snyder R, Talkachou A, Atenza F, Guiraudon G, Jalife J, Berenfeld O. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation* 2006 févr;113(5):626-633.
32. Pachon M JC, Pachon M EI, Pachon M JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RNA, Pachon DQV, Lopez M FJ, Jatene AD. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace* 2004 nov;6(6):590-601.
33. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985 sept;72(3):596-611.
34. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Spence SJ, Davidson NC, Hussin A, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation* 2004 mars;109(12):1514-1522.
35. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004 avr;90(4):400-405.
36. Marcus GM, Yang Y, Varosy PD, Ordovas K, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, Scheinman MM, Olgin JE. Regional left atrial voltage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007 févr;4(2):138-144.
37. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ. Res* 1986 mars;58(3):356-371.
38. Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ. Res* 1988 juill;63(1):182-206.

39. Pott L. On the time course of the acetylcholine-induced hyperpolarization in quiescent guinea-pig atria. *Pflugers Arch* 1979 mai;380(1):71-77.
40. Duncan JC, Fletcher WH. alpha 1 Connexin (connexin43) gap junctions and activities of cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C in developing mouse heart. *Dev. Dyn* 2002;223(1):96-107.
41. Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2005 mars;2(3):316-324.
42. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Ghias M, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Autonomic mechanism for complex fractionated atrial electrograms: evidence by fast fourier transform analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 août;19(8):835-842.
43. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans: a novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation* 2001 nov;104(20):2430-2435.
44. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo J-H, Niu G, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc. Res* 2009 nov;84(2):245-252.
45. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, Geng N, Lazzara R, Jackman WM. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006 févr;3(2):201-208.
46. Lu Z, Scherlag BJ, Niu G, Lin J, Fung K-M, Zhao L, Yu L, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Functional properties of the superior vena cava (SVC)-aorta ganglionated plexus: evidence suggesting an autonomic basis for rapid SVC firing. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2010 déc;21(12):1392-1399.
47. Lin J, Scherlag BJ, Niu G, Lu Z, Patterson E, Liu S, Lazzara R, Jackman WM, Po SS. Autonomic elements within the ligament of Marshall and inferior left ganglionated plexus mediate functions of the atrial neural network. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2009 mars;20(3):318-324.
48. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998 sept;32(3):732-738.
49. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 2000 nov;102(22):2774-2780.

50. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(3):327-334.
51. Chou C-C, Nihei M, Zhou S, Tan A, Kawase A, Macias ES, Fishbein MC, Lin S-F, Chen P-S. Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation* 2005 juin;111(22):2889-2897.
52. Doshi RN, Wu TJ, Yashima M, Kim YH, Ong JJ, Cao JM, Hwang C, Yashar P, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS. Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia. *Circulation* 1999 août;100(8):876-883.
53. Valderrábano M, Chen HR, Sidhu J, Rao L, Ling Y, Khoury DS. Retrograde ethanol infusion in the vein of Marshall: regional left atrial ablation, vagal denervation and feasibility in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 févr;2(1):50-56.
54. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Bharucha DB. Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am. Heart J* 2000 juill;140(1):12-20.
55. Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am. Heart J* 1974 mars;87(3):367-382.
56. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N. Engl. J. Med* 1989 août;321(6):406-412.
57. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N. Engl. J. Med* 1992 juill;327(4):227-233.
58. Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2005 nov;2(2 Suppl):S9-15.
59. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med* 2008 juin;358(25):2678-2687.
60. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur. Heart J* 1997 avr;18(4):649-654.
61. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, Kim N, Robinson KA, Goodman SN, Powe NR, Bass EB. Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm: a meta-analysis of clinical trials. *J Fam Pract* 2000 nov;49(11):1033-1046.

62. Boriani G, Martignani C, Biffi M, Capucci A, Branzi A. Oral loading with propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a review on in-hospital treatment. *Drugs* 2002;62(3):415-423.
63. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am. J. Cardiol* 1992 juill;70(1):69-72.
64. Villani GQ, Rosi A, Piepoli M, Gandolfini A, Groppi F, Groppi M, Arruzzoli S, Dieci G, Gazzola U. [The efficacy of oral treatment with flecainide for paroxysmal atrial fibrillation: correlation with plasma concentration]. *G Ital Cardiol* 1990 juin;20(6):564-568.
65. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003;41(2):255-262.
66. Kowey PR, VanderLugt JT, Luderer JR. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am. J. Cardiol* 1996 oct;78(8A):46-52.
67. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 déc;2(6):652-659.
68. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett ELC, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008 mars;117(12):1518-1525.
69. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf D, Lee J, Vidaillet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beatch GN. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004 déc;44(12):2355-2361.
70. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol* 1998 mars;31(3):588-592.
71. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi RP. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol* 2001 sept;88(6):640-645.
72. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Hynes J, Samii S, Luck J. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am. J. Cardiol* 2003 mars;91(6A):15D-26D.

73. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med* 2000 mars;342(13):913-920.[cité 2011 mars 24]
74. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2009 févr;360(7):668-678.
75. Le Heuzey J-Y, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy J-M. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2010 juin;21(6):597-605.
76. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005049.
77. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am. J. Cardiol* 2009;103(2):248-254.
78. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N. Engl. J. Med* 1997 févr;336(8):525-533.
79. Siu C-W, Lau C-P, Lee W-L, Lam K-F, Tse H-F. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit. Care Med* 2009 juill;37(7):2174-2179; quiz 2180.
80. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004 avr;43(7):1201-1208.
81. Davy J-M, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am. Heart J* 2008 sept;156(3):527.e1-9.
82. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2010 avr;362(15):1363-1373.
83. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of

- rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002 déc;347(23):1825-1833.
84. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002 déc;347(23):1834-1840.
 85. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004 mars;109(12):1509-1513.
 86. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000 nov;102(21):2619-2628.
 87. Hocini M, Sanders P, Jaïs P, Hsu L-F, Weerasoriya R, Scavée C, Takahashi Y, Rotter M, Raybaud F, Macle L, Clémenty J, Haïssaguerre M. Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical ablation for atrial fibrillation: consequences of wide atrial encircling of the pulmonary veins. *Eur. Heart J* 2005 avr;26(7):696-704.
 88. Bertaglia E, Zerbo F, Zoppo F, Trivellato M, Favaro A, Pascotto P. Pulmonary vein isolation predicts freedom from arrhythmia after circumferential antral ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007 nov;8(11):896-903.
 89. Liu X, Dong J, Mavrakis HE, Hu F, Long D, Fang D, Yu R, Tang R, Hao P, Lu C, He X, Liu X, Vardas PE, Ma C. Achievement of pulmonary vein isolation in patients undergoing circumferential pulmonary vein ablation: a randomized comparison between two different isolation approaches. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2006 déc;17(12):1263-1270.
 90. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, Lamprecht K, Barthel P, Luciani E, Schömig A, Schmitt C. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005 juin;111(22):2875-2880.
 91. Fiala M, Chovancík J, Nevralová R, Neuwirth R, Jiravský O, Nykl I, Sknouril L, Dorda M, Januska J, Branny M. Pulmonary vein isolation using segmental versus electroanatomical circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: over 3-year results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol* 2008 juin;22(1):13-21.
 92. Jin Hwang H, Myung Lee J, Joung B, Lee B-H, Kim J-B, Lee M-H, Jang Y, Kim SS. Atrial electroanatomical remodeling as a determinant of different outcomes

- between two current ablation strategies: circumferential pulmonary vein isolation vs pulmonary vein isolation. *Clin Cardiol* 2010 mars;33(3):E69-74.
93. Dilling-Boer D, Van Der Merwe N, Adams J, Foulon S, Goethals H, Willems R, Ector H, Heidbuchel H. Ablation of focally induced atrial fibrillation: selective or extensive? *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2004 févr;15(2):200-205.
 94. Khaykin Y, Skanes A, Champagne J, Themistoclakis S, Gula L, Rossillo A, Bonso A, Raviele A, Morillo CA, Verma A, Wulffhart Z, Martin DO, Natale A. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of electroanatomic circumferential pulmonary vein ablation supplemented by ablation of complex fractionated atrial electrograms versus potential-guided pulmonary vein antrum isolation guided by intracardiac ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 oct;2(5):481-487.
 95. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 juin;3(3):243-248.
 96. Katritsis D, Sougiannis D, Batsikas K, Giazitzoglou E, Mersinias J, Katritsis G, Po SS. Autonomic modulation of complex fractionated atrial electrograms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011 mars.
 97. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay J-F, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003 avr;107(15):2045-2050.
 98. Kühne M, Schaer B, Ammann P, Suter Y, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2010 avr;140(15-16):214-221.
 99. Boersma LVA, Wijffels MCEF, Oral H, Wever EFD, Morady F. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008 déc;5(12):1635-1642.
 100. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2006 mars;354(9):934-941.
 101. Rostock T, Steven D, Hoffmann B, Servatius H, Drewitz I, Sydow K, Müllerleile K, Ventura R, Wegscheider K, Meinertz T, Willems S. Chronic atrial fibrillation is a biatrial arrhythmia: data from catheter ablation of chronic atrial fibrillation aiming arrhythmia termination using a sequential ablation approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008 déc;1(5):344-353.
 102. Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim K-T, Sacher F, Deplagne A, Derval

- N, Bordachar P, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur. Heart J* 2008 oct;29(19):2359-2366.
103. Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Métayer P, Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000 juin;101(25):2928-2934.
 104. Jaïs P, Hocini M, Hsu L-F, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004 nov;110(19):2996-3002.
 105. Calò L, Lamberti F, Loricchio ML, De Ruvo E, Colivicchi F, Bianconi L, Pandozi C, Santini M. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006 juin;47(12):2504-2512.
 106. Hocini M, Nault I, Wright M, Veenhuyzen G, Narayan SM, Jaïs P, Lim K-T, Knecht S, Matsuo S, Forclaz A, Miyazaki S, Jadidi A, O'Neill MD, Sacher F, Clémenty J, Haïssaguerre M. Disparate evolution of right and left atrial rate during ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010 mars;55(10):1007-1016.
 107. Cauchemez B, Extramiana F, Cauchemez S, Cosson S, Zouzou H, Meddane M, d'Allonnes LR, Lavergne T, Leenhardt A, Coumel P, Houdart E. High-flow perfusion of sheaths for prevention of thromboembolic complications during complex catheter ablation in the left atrium. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2004 mars;15(3):276-283.
 108. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009 mai;53(19):1798-1803.
 109. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinhouse GJ, Lakkireddy D, Verma A, Khaykin Y, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Santangeli P, Wang P, Al-Ahmad A, Patel D, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Cummings JE, Schweikert RA, Lewis WR, Natale A. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010 juin;121(23):2550-2556.
 110. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Müller-Burri A, Paparella G, de Asmundis C, Yazaki Y, Kerkhove D, Van Camp G, Brugada P. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace* 2010 mars;12(3):337-341.

111. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005 mars;111(9):1100-1105.
112. Capulzini L, Paparella G, Sorgente A, de Asmundis C, Chierchia GB, Sarkozy A, Muller-Burri A, Yazaki Y, Roos M, Brugada P. Feasibility, safety, and outcome of a challenging transseptal puncture facilitated by radiofrequency energy delivery: a prospective single-centre study. *Europace* 2010 mai;12(5):662-667.
113. Hung JS, Fu M, Yeh KH, Wu CJ, Wong P. Usefulness of intracardiac echocardiography in complex transseptal catheterization during percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Mayo Clin. Proc* 1996 févr;71(2):134-140.
114. Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR Jr. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005 févr;111(5):546-554.
115. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu L-F, Clémenty J, Haïssaguerre M, Ross DL, Packer DL, Jaïs P. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006 juin;47(12):2498-2503.
116. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, Mendonça MC de, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005 sept;112(10):1400-1405.
117. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004 juin;109(22):2724-2726.
118. Sommer P, Hindricks G. Prevention of oesophageal injury during catheter ablation of atrial fibrillation: is monitoring of oesophageal temperature the solution? *Europace* 2010 juill;12(7):911-912.
119. Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Reich S, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005 déc;46(11):2107-2110.
120. Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, Barrett C, Hao S, Patel D, Di Biase L, Martin DO, Kanj M, Arruda M, Cummings J, Schweikert R, Saliba W, Natale A. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation* 2007 nov;116(22):2531-2534.

121. Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2009 sept;20(9):1014-1019.
122. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007 juin;4(6):816-861.
123. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2002 juill;40(1):100-104.
124. O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, Bourke JP. Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol* 2003;91(1):83-85.
125. Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, Machino T, Tajiri K, Zhu XD, Kanemoto M, Sugiyasu A, Kuga K, Aonuma K. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am. J. Cardiol* 2009 mai;103(9):1249-1254.
126. Lee S-H, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsai C-F, Lin Y-K, Tsao H-M, Yu W-C, Huang J-L, Ueng K-C, Cheng J-J, Ding Y-A, Chen S-A. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004 juin;10(3):221-226.
127. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, Wazni O, Burkhardt DJ, Raviele A, Natale A. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 2008 mai;5(5):679-685.
128. Li XP, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Tian Y, Tang RB, Zheng B, Hu FL, Shi LS, He H, Ma CS. Predictive value of early recurrence and delayed cure after catheter ablation for patients with chronic atrial fibrillation. *Circ. J* 2008 juill;72(7):1125-1129.
129. Jiang H, Lu Z, Lei H, Zhao D, Yang B, Huang C. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2006 avr;15(3):157-163.

130. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick K, Sinha S, Scherr D, Almasry I, Halperin H, Berger R, Calkins H. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2007 avr;18(4):387-391.
131. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J. Am. Coll. Cardiol* 2011;57(2):160-166.
132. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, Schilling RJ. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008 déc;31(12):1598-1605.
133. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006 sept;3(9):1024-1028.
134. Datino T, Macle L, Qi X-Y, Maguy A, Comtois P, Chartier D, Guerra PG, Arenal A, Fernández-Avilés F, Nattel S. Mechanisms by which adenosine restores conduction in dormant canine pulmonary veins. *Circulation* 2010 mars;121(8):963-972.
135. Matsuo S, Yamane T, Date T, Lellouche N, Tokutake K-I, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S-I, Nakane T, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K-I, Taniguchi I, Yoshimura M. Dormant pulmonary vein conduction induced by adenosine in patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation. *Am. Heart J* 2011;161(1):188-196.
136. Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Ito K, Narui R, Tanigawa S-ichi, Nakane T, Hama Y, Tokuda M, Yamashita S, Aramaki Y, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Yoshida H, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K-ichi, Taniguchi I, Yoshimura M. Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction. *Am. Heart J* 2010 août;160(2):337-345.
137. Matsuo S, Yamane T, Date T, Inada K, Kanzaki Y, Tokuda M, Shibayama K, Miyanaga S, Miyazaki H, Sugimoto K, Mochizuki S. Reduction of AF recurrence after pulmonary vein isolation by eliminating ATP-induced transient venous re-conduction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2007 juill;18(7):704-708.
138. Lo L-W, Tai C-T, Lin Y-J, Chang S-L, Wongcharoen W, Hsieh M-H, Tuan T-C, Udyavar AR, Hu Y-F, Chen Y-J, Chiang S-J, Tsao H-M, Chen S-A. Characteristics and outcome in patients receiving multiple (more than two) catheter ablation procedures for paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 févr;19(2):150-156.

139. Cappato R, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, Esposito C, Furlanello F, De Ambroggi L. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003 sept;108(13):1599-1604.
140. Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, Schreieck J, Weyerbrock S, Hessling G, Scharf K, Karch MR, Schmitt C. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace* 2006 août;8(8):573-582.
141. Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005 mai;2(5):464-471.
142. Daoud EG, Weiss R, Augostini R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Van Deren JM, Dawson G, Bowman K. Proarrhythmia of circumferential left atrial lesions for management of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2006 févr;17(2):157-165.
143. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin J-F, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007 oct;50(18):1781-1787.
144. Mesas CE, Pappone C, Lang CCE, Gugliotta F, Tomita T, Vicedomini G, Sala S, Paglino G, Gulletta S, Ferro A, Santinelli V. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004 sept;44(5):1071-1079.
145. Choi J-I, Pak H-N, Park JS, Kwak JJ, Nagamoto Y, Lim HE, Park SW, Hwang C, Kim Y-H. Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2010 déc;21(12):1331-1337.
146. Matsuo S, Lim K-T, Haïssaguerre M. Ablation of chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007 nov;4(11):1461-1463.
147. Matsuo S, Lim K-T, Knecht S, Arantes L, Haïssaguerre M. Dual independent atrial tachycardias after ablation of chronic atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 sept;19(9):979-981.
148. Jaïs P, Matsuo S, Knecht S, Weerasooriya R, Hocini M, Sacher F, Wright M, Nault I, Lellouche N, Klein G, Clémenty J, Haïssaguerre M. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2009 mai;20(5):480-491.

149. Shah AJ, Jadidi A, Liu X, Miyazaki S, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Linton N, Xhaet O, Derval N, Sacher F, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M. Atrial tachycardias arising from ablation of atrial fibrillation: a proarrhythmic bump or an antiarrhythmic turn? *Cardiol Res Pract* 2010;2010:950763.
150. Weber R, Minners J, Restle C, Buerkle G, Neumann F-J, Kalusche D, Keyl C, Arentz T. Pulmonary edema after extensive radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 juill;19(7):748-752.
151. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 déc;104(24):2886-2891.
152. Letsas KP, Weber R, Bürkle G, Mihas CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009 févr;11(2):158-163.
153. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K, Kimura R, Okamura A, Koyama Y, Toyoshima Y, Ito N, Fujii K. A pre-existent elevated C-reactive protein is associated with the recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010 sept;12(9):1213-1218.
154. Rotter M, Jais P, Vergnes M-C, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P, Rostock T, Hocini M, Sacher F, Haïssaguerre M. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006 mars;47(6):1231-1233.
155. Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, Machino T, Tajiri K, Zhu XD, Kanemoto-Igarashi M, Sugiyasu A, Kuga K, Nakata Y, Aonuma K. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010 oct;56(18):1463-1472.
156. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 1999 nov;100(22):2237-2243.
157. Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, Okada T, Yoshida Y, Muto M, Inden Y, Murohara T. Vagal modification can be a valid predictor of late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation independent of the pulmonary vein isolation technique. *Circ. J* 2009 sept;73(9):1606-1611.
158. Dethy M, Chassat C, Roy D, Mercier LA. Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am. J. Cardiol* 1988 oct;62(10 Pt 1):723-726.
159. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current

- electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am. J. Cardiol* 1991 juill;68(1):41-46.
160. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976 févr;53(2):273-279.
 161. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur. Heart J* 2006;27(2):216-221.
 162. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 juill;19(7):661-667.
 163. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Méndez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur. Heart J* 2007 avr;28(7):836-841.
 164. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008 déc;118(24):2498-2505.
 165. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2008 juin;19(6):621-626.
 166. Hsu L-F, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié J-L, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med* 2004 déc;351(23):2373-2383.
 167. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur. Heart J* 2009 mai;30(9):1105-1112.
 168. Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, Ching CK, al Aly M, Lucciola M, Bai R, Horton R, Fahmy TS, Verma A, Khaykin Y, Shah J, Morales G, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Arruda M, Schweikert RA, Cummings J, Burkhardt JD, Wang P, Al-Ahmad A, Cauchemez B, Gaita F, Natale A. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010 sept;7(9):1216-1223.

169. Oral H, Chugh A, Lemola K, Cheung P, Hall B, Good E, Han J, Tamirisa K, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation* 2004 nov;110(18):2797-2801.
170. Crawford T, Chugh A, Good E, Yoshida K, Jongnarangsin K, Ebinger M, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Clinical value of noninducibility by high-dose isoproterenol versus rapid atrial pacing after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2010;21(1):13-20.
171. Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gössinger HD. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur. Heart J* 2006 nov;27(21):2553-2559.

TITRE: FIBRILLATION ATRIALE: DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX TRAITEMENTS ACTUELS

RESUME : La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent et dont la prévalence est en constante augmentation. Les extrasystoles déclenchant cette arythmie naissent le plus souvent des veines pulmonaires. Ainsi l'ablation des veines pulmonaires est devenue un traitement important de cette arythmie, surtout quand elle est paroxystique. Cependant le maintien de la FA est assuré par du substrat atrial pathologique. Le traitement endocavitaire de ce substrat comprend essentiellement l'ablation de potentiels fragmentés enregistrés en FA.

Nous avons démontré que ces potentiels fragmentés existent aussi en rythme sinusal et qu'une partie de ces potentiels pouvait être générée par une activation vagale myocardique locale.

Par ailleurs cette ablation de FA présente de nombreuses complications dont certaines sont potentiellement graves comme par exemple la tamponnade.

Nous avons montré que la ponction transseptale nécessaire pour réaliser cette intervention pouvait être effectuée de manière sûre en utilisant un monitoring du septum interatrial par échocardiographie endovasculaire utilisée par voie oesophagienne, diminuant ainsi le risque de tamponnade.

Nous avons aussi montré que la présence d'une récurrence d'arythmie précoce (<1 mois) post-ablation était hautement prédictive d'une récurrence tardive et qu'une réablation précoce dans le mois suivant la première intervention était efficace mais nécessitait un nombre plus important de procédures pour obtenir une efficacité stable dans le temps

Par ailleurs, nous avons montré que l'ablation de FA générait une importante inflammation systémique et que cette inflammation était associée à un taux plus faible de récurrences précoces mais non tardives.

Enfin nous avons montré qu'un cycle fibrillatoire rapide < 142 ms, une ancienneté de la FA > 21 mois et une amplitude de l'onde fibrillatoire < 0.07 mV étaient des facteurs importants d'échec d'ablation de FA persistante.

DISCIPLINE: PHYSIOPATHOLOGIE

MOTS-CLES: Fibrillation atriale; Potentiels fragmentés; Système parasymphatique ; Ablation ; Récurrences précoces ; Inflammation ; Facteurs prédictifs.