



Académie de la fibrillation atriale Fondamentaux et nouvelles perspectives

Rédaction : Dr F. Extramiana

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications du symposium dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

réalités

CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr. H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagege, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Vergès

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : cardio@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

Impression : Léonce Deprez – Arras
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2014

Sommaire

Quelles cibles pour de futurs antiarythmiques ?

3

D'après la communication de S. Nattel

Bases et modèles expérimentaux de la fibrillation atriale

6

D'après la communication de S. Hatem

Génétique de la fibrillation atriale

8

D'après la communication de V. Probst

Modélisation mathématique de la FA

11

D'après la communication de V. Jacquemet

Rotors : science ou fiction

13

D'après la communication de M. Hocini

Sélection du traitement et de la stratégie

16

D'après la communication de H. Crijns

Conclusion

19

Académie de la fibrillation atriale 2014

Fondamentaux et nouvelles perspectives

Compte rendu rédigé par le Dr F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie, Hôpital Bichat, Paris

L'Académie de la fibrillation atriale (FA), présidée par les Professeurs Philippe Mabo de Rennes et Antoine Leenhardt de Paris, a consacré la journée du mercredi 8 janvier 2014 à la Maison des Centraliens à Paris pour faire le point sur les aspects fondamentaux et les perspectives dans la FA.

Six orateurs prestigieux nous ont fait part des derniers développements dans différents domaines d'une recherche très active autour de la FA. Nous allons essayer ici de transcrire le contenu des ces présentations.

Quelles cibles pour de futurs antiarythmiques ?

D'après la communication de S. Nattel (Institut de cardiologie de Montréal, Canada).

Le phénomène de réentrée est fondamental pour la pérennisation de la FA. On sait, depuis les travaux de Mines en 1915, que le maintien d'une réentrée nécessite une adaptation des périodes réfractaires (PR) et de la vitesse de conduction (VC). Le produit $VC \cdot PR$ définit la longueur d'onde du circuit de réentrée (λ). λ correspond à la longueur minimale permettant la réentrée pour la VC et la PR correspondantes. Dans une oreillette de taille et de propriétés électrophysiologiques normales, le nombre de circuits de réentrée possible à un moment donné est trop faible pour permettre un caractère soutenu de la FA. Mais si λ diminue, une oreillette de taille normale pourra maintenir la FA. Dans cette théorie

classique, l'augmentation des périodes réfractaires entraîne un allongement de λ et donc un arrêt de la FA. Cette théorie ne permet cependant pas toujours d'expliquer l'effet des antiarythmiques de classe I sur la FA.

1. Arrêter ou prévenir la récurrence de la FA par allongement des périodes réfractaires

La première approche antiarythmique dans la FA est l'allongement de la durée du potentiel d'action et donc des périodes réfractaires. Les potentiels d'actions atriaux et ventriculaires sont différents avec, en plus des courants repolarisants communs (IKr, IKs, IK1), la présence de courants repolarisants

spécifiques de l'oreillette comme IKur et IKAch (courant potassique ultrarapide et dépendant de l'acétylcholine respectivement). L'effet antiarythmique de classe III est obtenu en clinique par le blocage d'IKr qui entraîne un allongement du potentiel d'action atrial et ventriculaire, avec un allongement de l'intervalle QT et un risque de torsades de pointes qui constitue la limite principale à l'utilisation des produits de cette classe. Une spécificité atriale permettrait d'allonger les périodes réfractaires atriale sans allonger l'intervalle QT et sans risque de torsades de pointes.

>>> **Le courant potassique rectifiant ultrarapide IKur** (sensible à la 4AP) n'est pas enregistré au niveau ventricu-

laire, et c'est un premier candidat pour une spécificité atriale. Son blocage entraîne effectivement un allongement du potentiel d'action atrial sans modifier le potentiel d'action ventriculaire [1]. Dans un modèle de tachystimulation atriale chez le chien, un bloqueur d'IKur (le Xen-D0101) augmente de manière dose-dépendante, à toutes les fréquences de stimulation, les périodes réfractaires atriales, sans effet au niveau ventriculaire [2]. Ce blocage d'IKur augmente la durée du cycle moyen en FA et diminue la vulnérabilité des animaux au déclenchement de la FA [2]. Cette approche est séduisante, mais le blocage d'IKur même spécifique reste associé à un risque théorique de déstabilisation de l'équilibre du plateau du potentiel d'action pouvant favoriser la survenue de post-dépolariations précoces arythmogènes.

>>> **Le courant potassique sensible à l'acétylcholine IK_{ACh}** est un autre candidat pour un effet de classe III spécifique de l'oreillette. Ce courant permet d'expliquer le rôle favorisant de la stimulation vagale dans la FA. Ce courant est présent dans les oreillettes de chien même en l'absence d'acétylcholine, est bloqué de manière très spécifique par la tertiapine [3] et augmenté en cas de tachycardie atriale [4]. Le blocage d'IK_{ACh} par la tertiapine entraîne un allongement du potentiel d'action atrial et l'arrêt de la tachycardie atriale sur un modèle animal [4]. La tertiapine n'est cependant pas utilisable en clinique. Un bloqueur d'IK_{ACh} en développement (le NTC-801) a également un effet d'allongement du potentiel d'action spécifique pour l'oreillette avec une diminution très importante de l'inductibilité de la FA [5] et des conséquences de la stimulation vagale. Malheureusement, ce mécanisme d'action fait craindre des effets périphériques indésirables, en particulier au niveau vésical et digestif.

>>> **Le courant K⁺ dépendant du Ca²⁺ (ISK)** est, lui aussi, spécifique de

l'oreillette ; il est même plus important dans les veines pulmonaires que dans l'OG et augmente dans un contexte de tachystimulation [6]. Son blocage pharmacologique prolonge le potentiel d'action avec des effets plus importants dans les veines pulmonaires que dans l'oreillette gauche et plus important en tachycardie qu'en rythme normal [6]. Le blocage d'ISK supprime la FA *in vivo* sur un modèle animal [6] et semble constituer une approche intéressante et innovante pour le traitement de la FA.

2. Arrêter ou prévenir la récurrence de la FA en modifiant la vitesse de conduction

Selon le modèle classique de réentrée, le blocage sodique devrait favoriser la FA car la diminution de la vitesse de conduction qu'il induit diminue la longueur d'onde du circuit de réentrée. Cependant, les antiarythmiques de classe Ic, qui sont de puissants bloqueurs sodiques, sont efficaces dans la FA soulevant la question soit d'autres mécanismes d'action, soit d'une erreur de la théorie.

Les travaux de l'équipe d'Allessie sur la chèvre ont bien montré que le blocage du courant sodique entraîne une diminution marquée de la vitesse de conduction avec un allongement modéré des périodes réfractaires, est associé à un allongement du cycle atrial en FA et à une augmentation du gap excitable avant l'arrêt de la FA [7] qui aurait dû être favorisée dans ces conditions. Les modélisations mathématiques de myocyte et de tissu atrial de Courtemanche-Ramirez-Nattel [8] retrouvent les mêmes conséquences électrophysiologiques du blocage sodique, avec également une augmentation de la probabilité d'arrêt de la FA avec l'augmentation du blocage du courant sodique [9]. Pour comprendre ces phénomènes, il faut abandonner le modèle de réentrée circulaire

de Mines et utiliser le concept plus récent de réentrée en spirale. Sur un modèle expérimental de FA induite par stimulation cholinergique, le courant sodique va avoir un rôle important pour le maintien des spirales réentrantes. Le blocage sodique (ici par la tétrodoxtine) va entraîner une augmentation de la taille de la spirale et par conséquent la rendre moins stable [9]. On peut utiliser l'analogie de la toupie qui est très stable lorsqu'elle tourne vite et qui devient instable en ralentissant. Le blocage sodique va donc déstabiliser les spirales ou rotors qui seront moins nombreux et qui ne pourront plus se perpétuer [9].

Cependant, l'effet du blocage sodique va dépendre de l'état de la cellule. En particulier, le blocage sodique sera beaucoup plus important aux fréquences rapides pour des concentrations identiques. Cela est la conséquence de la diminution du temps de dissociation drogue/canal aux fréquences rapides. Cette notion ouvre la porte au concept d'un blocage sélectif du canal sodique des cellules en FA. Les modélisations de Markov permettent l'optimisation de l'inhibition d'INa afin d'obtenir une sélectivité atriale [10]. Cette sélectivité sera faible en rythme sinusal mais bien plus forte (20 fois plus forte) en FA lorsque les cellules atriales ont une fréquence beaucoup plus rapide que les cellules ventriculaires. Il est ainsi possible de sélectionner un modèle offrant le rapport efficacité/proarythmie optimal (**fig. 1**).

Deux molécules récentes utilisent ce principe. La première est un bloqueur des composantes lente et rapide du courant sodique avec une dissociation très rapide pour le blocage de la composante rapide. Quelques cas de régularisation de FA ont été rapportés avec cette molécule [11]. L'autre molécule est un bloqueur multicanaux avec une efficacité clinique démontrée qui semble liée également à un

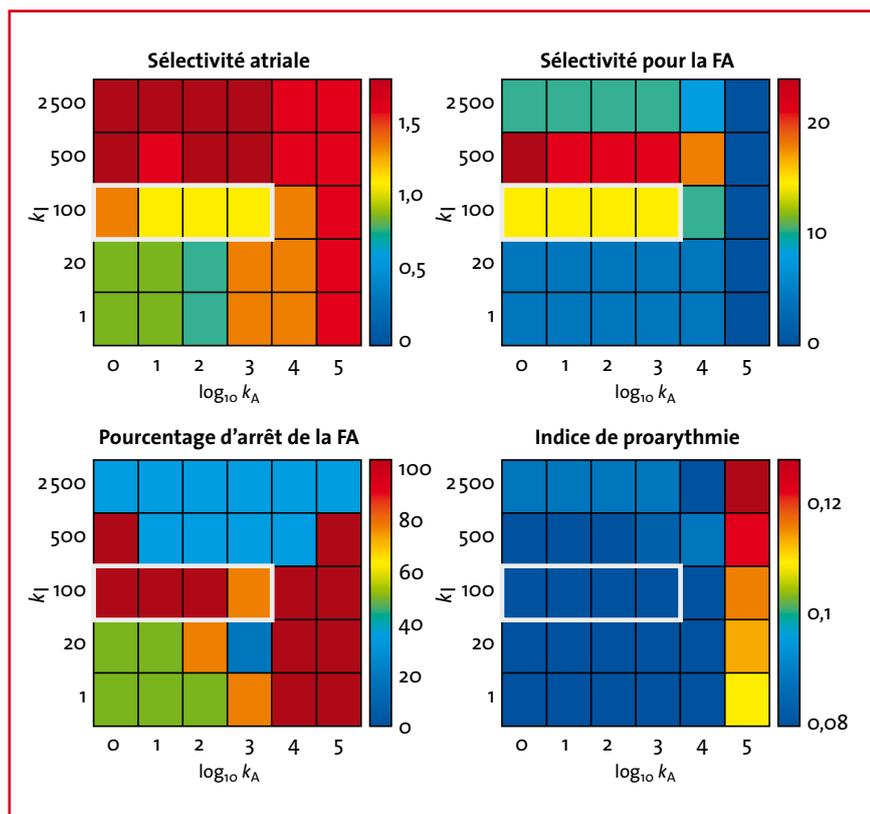


FIG. 1: Les propriétés intrinsèques des canaux ioniques (les constantes de temps des propriétés d'activation et d'inactivation) permettent de choisir une molécule antiarythmique en fonction des effets souhaités en termes de sélectivité atriale, sélectivité pour la FA, mais aussi capacité à arrêter la FA et risque proarythmique. Des modèles de Markov peuvent ensuite aider à sélectionner le (les) paramètre(s) de *gating* offrant le meilleur compromis.

blocage du courant sodique avec des constantes de dissociation très rapide [12]. Cependant, compte tenu des nombreux effets de cette molécule, on peut craindre la survenue d'effets proarythmiques et hémodynamiques.

3. Le "redesign" moléculaire

Cette stratégie totalement différente consiste à modifier la structure moléculaire d'une drogue efficace pour essayer d'en diminuer les effets secondaires, en particulier extracardiaques. Cette stratégie a par exemple été utilisée pour supprimer l'iode associé à des complications thyroïdiennes. Même si cette approche est séduisante, l'expérience récente montre que la modification d'une molécule entraîne des effets par-

fois non prévus et au final une balance bénéfique/risque pas forcément au niveau des attentes [13, 14].

Au total, S. Nattel conclut qu'il est possible de développer des molécules allongeant spécifiquement la repolarisation atriale et/ou ralentissant la vitesse de conduction plus spécifiquement au niveau atrial pendant la FA. Il apparaît envisageable de développer de nouvelles molécules avec un profil antiarythmique désiré, c'est-à-dire à la fois plus efficaces et moins toxiques.

Bibliographie

1. LI GR, FENG J, YUE L *et al.* Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res*, 1996;78:689-696.

2. SHIROSHITA-TAKESHITA A *et al.* *Heart Rhythm*, 2006;3:S18.
3. EHRLICH JR, CHA TJ, ZHANG L *et al.* Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*, 2004;557:583-597.
4. CHA TJ, EHRLICH JR, CHARTIER D *et al.* Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*, 2006;113:1730-1737.
5. MACHIDA T, HASHIMOTO N, KUWAHARA I *et al.* Effects of a highly selective acetylcholine-activated K⁺ channel blocker on experimental atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011;4:94-102.
6. QI XY, DINESS JG, BRUNDEL BJ *et al.* Role of small-conductance calcium-activated potassium channels in atrial electrophysiology and fibrillation in the dog. *Circulation*, 2014;129:430-440.
7. WIJFFELS MC, DORLAND R, MAST F *et al.* Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat: effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and d-sotalol. *Circulation*, 2000;102:260-267.
8. RAMIREZ RJ, NATTEL S, COURTEMANCHE M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000;279:H1767-H1785.
9. KNELLER J, KALIFA J, ZOU R *et al.* Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ Res*, 2005;96:e35-e47.
10. AGUILAR-SHARDONOFKY M, VIGMOND EJ, NATTEL S *et al.* In silico optimization of atrial fibrillation-selective sodium channel blocker pharmacodynamics. *Biophys J*, 2012;102:951-960.
11. MURDOCK DK, KERSTEN M, KALIEBE J *et al.* The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible "pill in the pocket" approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2009;9:260-267.
12. FEDIDA D, ORTH PM, CHEN JY *et al.* The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005;16:1227-1238.
13. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, VAN EICKELS M *et al.* Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360:668-678.
14. CONNOLLY SJ, CAMM AJ, HALPERIN JL *et al.* PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:2268-2276.

Bases et modèles expérimentaux de la fibrillation atriale

D'après la communication de S. Hatem (Unité INSERM UMRS 956, Paris).

La physiopathologie de la FA met en jeu d'une part un remodelage électrophysiologique avec raccourcissement du potentiel d'action et, d'autre part, un remodelage tissulaire. Ces deux remodelages vont interagir pour permettre la survenue de rotors qui constituent le mécanisme de la FA.

1. Un remodelage électrophysiologique complexe

Le remodelage électrophysiologique est un phénomène connu depuis longtemps qui aboutit au raccourcissement de la durée du potentiel d'action atrial. Au niveau ionique, on enregistre une diminution de plus de 70 % du courant calcique lent dépolarisant et une augmentation plus faible des courants repolarisants Ito et IKur. Le résultat global net est un raccourcissement du potentiel d'action atrial.

● *L'augmentation des courants repolarisants*

La régulation génétique ne permet pas d'expliquer les augmentations de ces courants. En effet, le nombre des canaux potassiques responsables de ces courants est diminué, aboutissant au paradoxe d'une augmentation de courant malgré une diminution du nombre de canaux [1]. On peut alors faire l'hypothèse que ce paradoxe est la conséquence d'une anomalie d'adressage de la protéine canal à la membrane cellulaire [2]. On a en effet observé qu'une diminution cellulaire en cholestérol pouvait augmenter le courant IKur par une augmentation de son adressage à la membrane [3].

Mais un autre mécanisme vient d'être décrit [4]. Le frottement, la déformation (*shear stress*) entraîne une augmentation de IKur par recrutement des canaux à

la membrane. Cet effet est observé au niveau atrial, mais non au niveau ventriculaire. Cela aboutit à une diminution de la durée du potentiel d'action atrial. Ce mécanisme est démontré par une visualisation par fluorescence des canaux qui arrivent à la membrane lors du *shear stress* induit, et est supprimé par la colchicine qui désorganise les microtubules et également par le blocage de l'exocytose [4]. Enfin, ce *shear stress* est "perçu" par le système des intégrines reliant la membrane à la matrice extracellulaire [4].

Il est bien établi que la surcharge atriale en pression favorise la FA. Sur le plan expérimental, des travaux de l'équipe d'Allessie ont montré que l'augmentation de pression atriale était responsable d'une diminution de la durée du potentiel d'action [5]. Dans un modèle de surcharge hémodynamique atriale par insuffisance cardiaque chez le rat, on observe une augmentation du courant potassique malgré une diminution de l'expression de ce canal. Cependant, dans ces conditions, l'effet de l'ajout d'un *shear stress* est moins important car le système est déjà activé. On observe également une *upregulation* de la voie de signalisation des intégrines dans des conditions de surcharge hémodynamique atriale [4]. Ces éléments soulignent le rôle très important des modifications au niveau électrophysiologique de la contrainte sur la paroi artérielle.

● *La diminution du courant calcique*

Le courant calcique est le deuxième acteur de l'équilibre de la repolarisation. La diminution de ce courant est responsable du raccourcissement du potentiel d'action atrial, elle n'est pas toutefois liée à une diminution de la quantité de

canaux mais à leur déphosphorylation [6]. Il est intéressant de noter que la présence d'une maladie mitrale ou d'une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche est associée à une diminution du courant calcique en rythme sinusal [7]. Il y a donc un remodelage électrophysiologique qui précède la FA.

Ce courant calcique, plus faible dans les oreillettes malades, est plus sensible à la stimulation bêta-adrénergique. Cet effet est la conséquence d'une augmentation de la dégradation de l'AMPc, elle-même consécutive à une augmentation de la GMPc. Et c'est le facteur natriurétique atrial (ANF) qui est à l'origine de l'augmentation de la GMP qui diminue la phosphorylation [8]. À nouveau ici, comme pour les courants potassiques, ce sont les conditions de travail (la surcharge hémodynamique) qui joue un rôle majeur dans le remodelage électrophysiologique qui précède la survenue de la FA et la favorise.

2. Un remodelage tissulaire à plusieurs acteurs

La fibrose est un élément majeur bien connu du remodelage tissulaire de la FA. Cet aspect ne sera pas discuté ici pour détailler le rôle, mis en évidence beaucoup plus récemment, de la graisse dans ce remodelage.

La graisse viscérale épicaudique n'est pas inerte, elle constitue une source d'énergie mais a également un rôle sécrétoire qui en fait un organe actif. Plusieurs travaux récents ont montré une relation entre la quantité de graisse épicaudique, en particulier autour des veines pulmonaires, et la survenue de la FA [9]. L'équipe de S. Hatem a essayé de comprendre le(s) mécanisme(s) de cette relation.

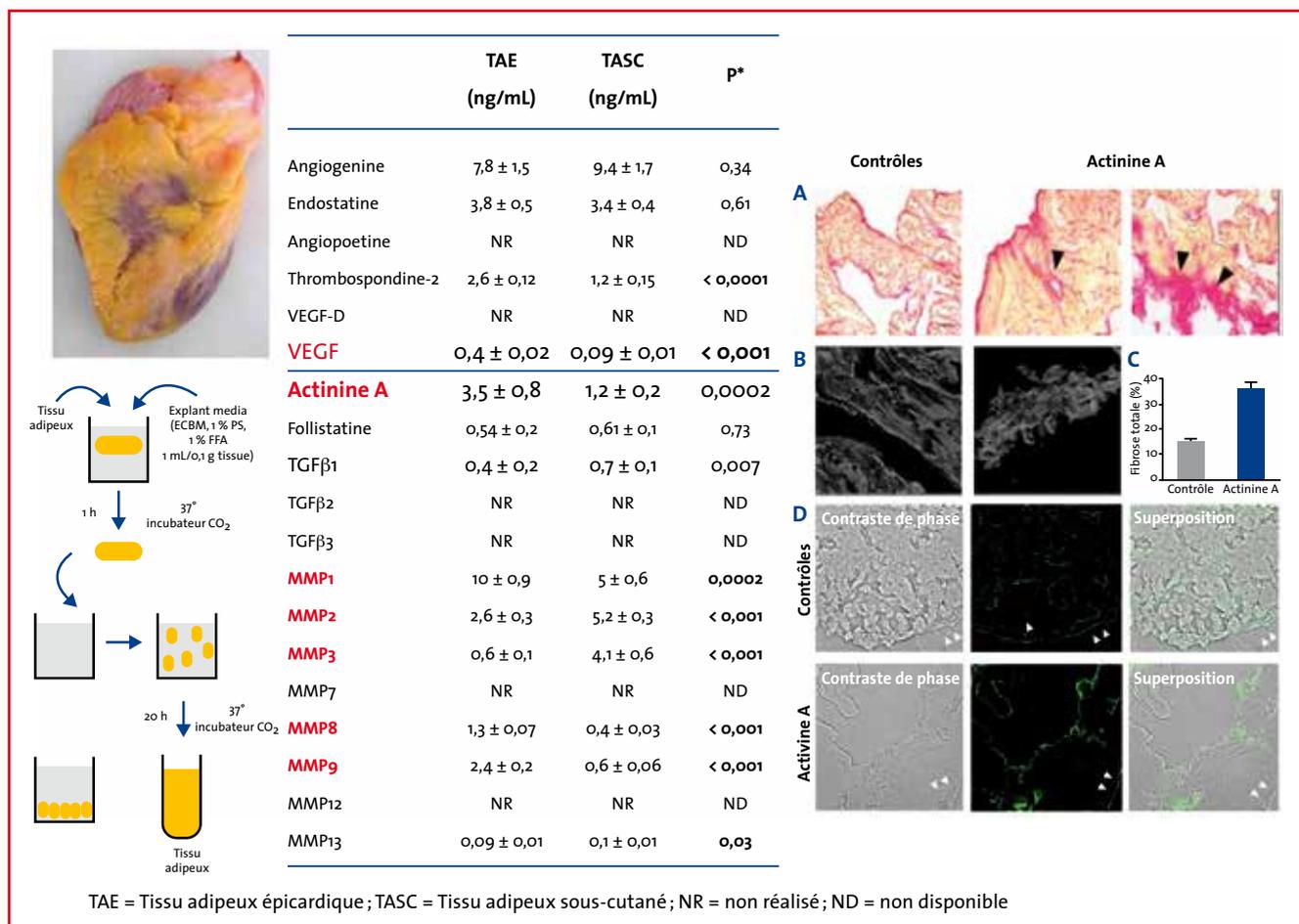


Fig. 2 : Le sécrétome de la graisse épicaudique est riche en VEGF (facteur angiogénique), en actinine A et en métalloprotéases (facteurs de remodelage tissulaire). Ce sécrétome induit une fibrose atriale alors que celui de la graisse sous-cutanée n'a pas cet effet.

Pour cela, ils ont prélevé de la graisse épicaudique qui a été mise en culture et dont ils ont récupéré et analysé le sécrétome. Celui-ci est riche en VEGF (facteur angiogénique), en actinine A et en métalloprotéases (facteurs de remodelage tissulaire). Le sécrétome induit une fibrose atriale alors que celui de la graisse sous-cutanée n'a pas cet effet (fig. 2); et cet effet fibrosant est neutralisé par l'inhibition de l'actinine A: il passe donc bien par l'actinine A qui, au niveau génomique, augmente l'expression de TGFβ1-2 et 2.

Sur un plan histologique, la graisse épicaudique est associée à une infiltration adipocytaire dans le myocarde atrial. On

observe peu d'adipocytes dans l'auricule chez les patients opérés d'un pontage aorto-coronaire mais beaucoup en cas de FA permanente, d'altération de la fonction systolique ou de rétrécissement mitral. Les cœurs des patients bénéficiant d'une transplantation ont également très peu d'adipocytes suggérant un épuisement énergétique. Les études de marquage montrent que ces adipocytes proviennent des cellules progénitrices épicaudiques, et c'est le sécrétome qui est un puissant inducteur de cette transformation des cellules progénitrices en adipocytes.

Par analogie avec la dysplasie du ventricule droit, on peut imaginer l'effet

arythmogène des infiltrations d'adipocytes dans le myocarde atrial, ce qui constituerait un nouvel acteur dans la physiopathologie de la FA ouvrant de nouvelles perspectives de cibles thérapeutiques.

Au total, la physiopathologie de la FA fait appel à plusieurs acteurs: myocytes et canaux, mais également les fibroblastes et, comme nous venons de le voir, les adipocytes. Le cœur est à la fois un réservoir et une glande endocrine dont le fonctionnement reste à découvrir. À côté de ces acteurs, les conditions de travail (et en particulier le stress mécanique) jouent un rôle crucial dans le remodelage cellulaire et

tissulaire qui fera le substrat de la FA. Dans ce contexte, les canaux ioniques, initialement considérés comme des acteurs principaux, n'ont qu'un rôle secondaire.

Bibliographie

1. GABORIT N, STEENMAN M, LAMIRAULT G *et al.* Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation*, 2005;112: 471-481.
2. BALSE E, STEELE DF, ABRIEL H *et al.* Dynamic of ion channel expression at the plasma membrane of cardiomyocytes. *Physiol Rev*, 2012;92:1317-1358.
3. BALSE E, EL-HAOU S, DILLANIAN G *et al.* Cholesterol modulates the recruitment of Kv1.5 channels from Rab11-associated recycling endosome in native atrial myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009;106:14681-14686.
4. BOYCOTT HE, BARBIER CS, EICHEL CA *et al.* Shear stress triggers insertion of voltage-gated potassium channels from intracellular compartments in atrial myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013;110: E3955-E3964.
5. RAVELLI F, ALLESSIE M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*, 1997;96:1686-1695.
6. SCHOTTEN U, HAASE H, FRECHEN D *et al.* The L-type Ca²⁺-channel subunits alpha1C and beta2 are not downregulated in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*, 2003; 35: 437-443.
7. DINANIAN S, BOIXEL C, JUIN C *et al.* Downregulation of the calcium current in human right atrial myocytes from patients in sinus rhythm but with a high risk of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008;29:1190-1197.
8. HATEM SN, COULOMBE A, BALSE E. Specificities of atrial electrophysiology: Clues to a better understanding of cardiac function and the mechanisms of arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*, 2010;48:90-95.
9. SHIN SY, YONG HS, LIM HE *et al.* Total and Interatrial Epicardial Adipose Tissues Are Independently Associated With Left Atrial Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011;22:647-655.

Génétique de la fibrillation atriale

D'après la communication de V. Probst (Centre de Référence des Maladies rythmiques héréditaires, Institut du thorax, Nantes).

La FA est un véritable problème de santé publique qui touche déjà 3 millions de personnes aux États-Unis et dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle est responsable d'environ un tiers des accidents emboliques, et sa présence multiplie la mortalité par deux. Nos thérapeutiques ont encore de nombreuses limites, mais une meilleure compréhension de cette maladie devrait nous permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

La FA est le plus souvent associée à une cardiopathie. Elle peut être cependant isolée et parfois familiale dans 2 à 16 % des cas. L'approche génétique sera très différente dans ces deux situations. Dans les FA isolées, on recherchera des mutations rares à effet fort, alors que dans les FA associées à une cardiopathie l'approche consistera plutôt en la recherche de variants génétiques fréquents avec effet faible. Autrement dit, le facteur le plus important pour la survenue de la FA sera très variable en fonction du terrain génétique du patient: une mutation forte pourra être associée à une FA sans atteinte

cardiaque et, en présence d'une cardiopathie, le terrain génétique favorisera ou non la survenue de la FA.

1. La fibrillation atriale isolée et les formes familiales de FA

Bien que minoritaire, la FA isolée représente de 2 à 16 % des FA. Il s'agit typiquement des premiers patients qui ont bénéficié de l'ablation.

• Les formes familiales avec ségrégation génétique

La première description de forme familiale de FA isolée date de 1943 [1]. Depuis, de nombreux éléments soulignent le caractère familial de certaines FA. Ainsi, la présence d'une FA chez les parents multiplie par 2 le risque de survenue de FA chez les enfants. On estime que 5 % des FA seraient des formes familiales et cette proportion passerait à 15 % en cas de FA isolée [2, 3]. Les apparentés du premier degré d'un patient ayant une FA isolée avant 60 ans auraient 4,67 fois plus de risque de développer une FA que la population générale [4].

Le premier locus (chromosome 10q22) associé à une FA familiale a été décrit par Ramon Brugada en 1997 dans une grande famille avec un diagnostic de FA à un âge moyen de 17,8 ans [5]. Aucun gène n'a cependant été associé à ce locus jusqu'à présent. Un deuxième locus (6q14-16) a été rapporté en 2004 [6] mais, là encore, sans gène identifié. Cette approche pose un certain nombre de difficultés. En effet, dans une même famille, il est possible que des sujets âgés aient de la FA qui ne soit pas de cause génétique, introduisant ainsi des faux positifs. Mais il y a également un risque de faux négatifs, certains patients ayant une FA non diagnostiquée.

La famille chinoise publiée dans *Science* en 2003 et dans laquelle l'âge moyen lors du diagnostic de FA était de 20 ans est plus intéressante car le locus impliqué (chromosome 11p15.5) correspond à la zone du gène *KCNQ1* [7]. Ce gène code pour l'unité alpha du canal potassique responsable du courant IKs. Ce courant est bien connu car sa diminution (perte de fonction) est responsable d'un allongement de la repolarisation et du syn-

drome du QT long congénital de type 1, alors que son augmentation (gain de fonction) est responsable, par le raccourcissement de la repolarisation qu'il induit, du syndrome du QT court de type 2. Dans cette famille chinoise, il n'y a pas d'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG ni d'histoire familiale de mort subite.

Il a été montré que la mutation S140G de *KCNQ1* est responsable d'un gain de fonction du courant *I_{Ks}* et probablement ainsi responsable d'un raccourcissement des PA auriculaires mais pas de raccourcissement du QT, suggérant un effet spécifique atrial. Cette mise en évidence du rôle des courants ioniques transmembranaires a ouvert la voie pour des approches gène-candidats.

● L'approche gène-candidats

Cette approche consiste à rechercher des variants au sein de gènes qui pourraient être impliqués dans la FA d'après nos modèles physiopathologiques de la maladie. Le problème de cette approche vient du fait que les variants sont très fréquents (environ 40 000 variants par individu). La signification d'un variant n'est donc pas claire. Et même lorsque l'effet du variant est exprimé à un niveau électrophysiologique, sa signification n'est pas certaine. Cependant, des variants avec effet électrophysiologique (gain de fonction) ont été trouvés dans le gène *KCNE2* qui code pour une sous-unité bêta du canal responsable du courant *I_{Ks}*. Le variant de *KCNA5* est intéressant car ce gène code pour le canal *Kv1.5* qui n'est exprimé que dans l'oreillette [8]. Cela pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante.

Parfois, les mutations retrouvées ont des caractéristiques particulières. C'est le cas d'une mutation dans *KCNQ1* qui n'a d'effet que dans des conditions de stress osmotique expérimentalement et qui est retrouvée dans une famille dans laquelle la FA ne survient que chez des sujets âgés et hypertendus [9].

Les mutations peuvent parfois être somatiques, c'est-à-dire retrouvées uniquement dans l'organe cible, et donc non transmissibles. C'est le cas de mutation dans *GJA5* qui code pour la connexine 40 [10]. Les mutations dans ce gène entraînent une diminution de conductance entre les cellules myocardiques et donc une diminution de la vitesse de conduction atriale.

On peut également citer les variants du gène codant pour le peptide natriurétique atrial (ANP) [11], les mutations du gène codant pour l'anhydrase responsable du *LQT4* dans lequel on observe beaucoup de FA [12] ou encore les nombreuses mutations retrouvées dans *SCN5A* qui code pour le canal sodique. Pour illustrer ce dernier cas, il a été rapporté qu'au cours de tests à l'ajmaline chez des patients ayant une FA isolée précoce, on retrouvait une fréquence élevée de syndrome de Brugada. Cela rejoint le fait que le syndrome de Brugada mais aussi les syndromes du QT long ou du QT court peuvent aussi être associés à la FA. Dans ces situations, un défaut de diagnostic pourrait avoir des conséquences dramatiques en cas d'utilisation d'antiarythmiques de classe I pour le Brugada ou de classe III pour le syndrome du QT long.

Cette approche gène-candidats a permis de retrouver des variants/mutations dans toutes les voies physiopathologiques connues dans la FA. L'élément important est que ces mêmes acteurs ont été aussi retrouvés par une approche sans *a priori* de génétique inverse.

2. Les études d'associations pour les FA tout-venant

De nombreuses études cas-témoin utilisant une approche gène-candidats ont cherché et retrouvé une association entre un polymorphisme (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) et la FA non familiale. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par des études de réplique et sont donc peu crédibles [13].

Les études sur le génome entier (*genome-wide association studies* [GWAS]) sont basées sur des populations beaucoup plus importantes; elle sont très chères, mais beaucoup plus robustes. Ces études consistent à rechercher des associations entre des polymorphismes (SNP) et la pathologie sur l'ensemble du génome. Ces polymorphismes indiquent une localisation sur un segment de chromosome qui sera proche d'un éventuel gène impliqué. Il n'y a pas d'étude fonctionnelle du variant car le SNP n'est pas forcément impliqué. L'augmentation du nombre de sujets dans l'étude en augmente la puissance statistique, mais met en évidence des polymorphismes avec des effets plus faibles. Elinor a publié une méta-analyse des GWAS dans la FA [14].

Trois zones chromosomiques ont une forte association avec la FA et ont été validées dans des études de réplique indépendantes:

- le variant en 4q25 (*PITX2*), présent chez 35 % des Européens, augmente le risque de FA de 1,72 [15];
- le variant 1q21 intronique dans *KCNN3* (*calcium-activated potassium channel gene*) augmente le risque de FA de 1,56 [16];
- le variant en 16q22 (facteur de transcription *ZFHX3*) augmente le risque de FA de 1,25 [17].

Ces études ont mis en évidence des variants dans des zones qui n'avaient pas forcément été criblées par une approche gène-candidats et ouvrent de nouvelles voies physiopathologiques.

Les souris déficientes en *PITX2* ont des défauts histologiques cardiaques, des anomalies du nœud sinusal et des potentiels d'action atriaux plus courts. *ZFHX3* est un facteur de transcription qui joue sur les différenciations musculaire et neuronale. En revanche, *KCNN3* code pour un canal ionique transmembranaire, et les souris déficientes ont une prolongation de la durée du potentiel d'action et une augmentation des post-

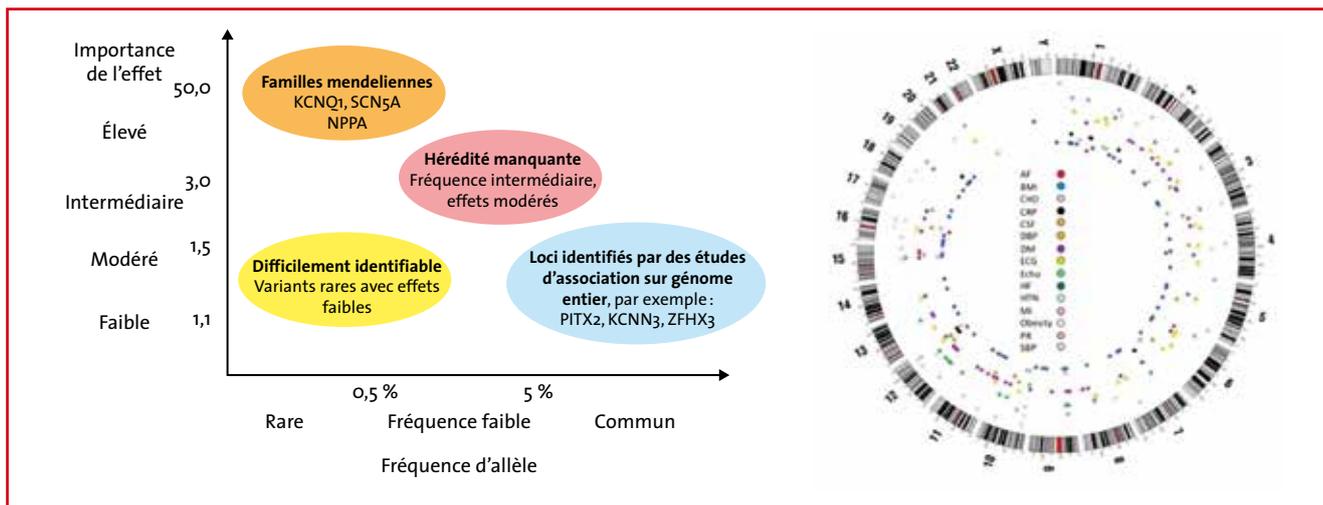


FIG. 3 : Partie supérieure droite: la partie la plus externe du cercle montre les chromosomes. La variabilité génétique impliquée dans la FA est considérable. Partie inférieure: les études mendéliennes permettent de mettre en évidence des mutations rares qui ont un effet fort, alors que les études en population générale retrouvent des variants fréquents à effet faible. Entre les deux, une grande partie de l'hérédité ne nous est pas actuellement accessible.

dépolarisations précoces des myocytes atriaux. On voit donc que, si les canaux peuvent être impliqués dans la FA tout-venant, d'autres mécanismes peuvent également jouer un rôle important.

La **figure 3** montre d'une part un schéma de l'énorme variabilité génétique qui pourrait influencer la FA et, d'autre part, le caractère multifactoriel de FA avec des mutations rares à effet fort, des variants fréquents pouvant favoriser la FA ou en protéger. Il faudra donc tenir compte d'un grand nombre de variants et essayer d'en évaluer la somme des effets qui jouera un rôle dans la FA.

Au total, les formes familiales de fibrillation atriale ne sont pas rares, en particulier dans la fibrillation atriale isolée. Il faut savoir rechercher une canalopathie cachée (syndrome de Brugada, du QT long et du QT court) dans ces formes très précoces. Les mécanismes génétiques de la FA sont majoritairement polygéniques, et nous sommes au début de l'histoire avec des gènes principaux qui probablement restent à identifier. Cependant, cette approche génétique, comme pour d'autres pathologies, devrait permettre de progresser dans la compréhension

de la FA et peut-être d'identifier de nouvelles voies thérapeutiques, même si la route entre physiopathologie et traitement est toujours très longue.

Bibliographie

1. WOLFF L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med*, 1943;229:396-398.
2. FOX CS, PARISE H, D'AGOSTINO RB *et al*. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 2004;291:2851-2855.
3. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD *et al*. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:2185-2192.
4. ARNAR DO, THORVALDSSON S, MANOLIO TA *et al*. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*, 2006;27:708-712.
5. BRUGADA R, TAPSCOTT T, CZERNUSZEWICZ GZ *et al*. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1997;336:905-911.
6. ELLINOR PT, SHIN JT, MOORE RK *et al*. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*, 2003;107:2880-2883.
7. CHEN YH, XU SJ, BENDAHOUS S *et al*. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003;299:251-254.
8. OLSON TM, ALEKSEEV AE, LIU XK *et al*. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*, 2006;15:2185-2191.
9. OTWAY R, VANDENBERG JI, GUO G *et al*. Stretch-sensitive KCNQ1 mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:578-586.
10. GOLLOB MH, JONES DL, KRAHN AD *et al*. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006;354:2677-2688.
11. HODGSON-ZINGMAN DM, KARST ML, ZINGMAN LV *et al*. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2008;359:158-165.
12. MOHLER PJ, SCHOTT JJ, GRAMOLINI AO *et al*. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*, 2003;421:634-639.
13. SINNER MF, LUBITZ SA, PFEUFER A *et al*. Lack of replication in polymorphisms reported to be associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2011;8:403-409.
14. ELLINOR PT, LUNETTA KL, ALBERT CM *et al*. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*, 2012;44:670-675.
15. GUDBJARTSSON DF, ARNAR DO, HELGADOTTIR A *et al*. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*, 2007;448:353-357.
16. ELLINOR PT, LUNETTA KL, GLAZER NL *et al*. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet*, 2010;42:240-244.
17. BENJAMIN EJ, RICE KM, ARKING DE *et al*. Variants in ZFX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*, 2009;41:879-881.

Modélisation mathématique de la FA

D'après la communication de V. Jacquemet (Département de physiologie de l'Institut de génie biomédical de l'université de Montréal).

La FA peut présenter plusieurs formes, causes et mécanismes. La modélisation a pour objectif de mieux comprendre les différentes formes et les différents stades évolutifs de la FA afin de pouvoir proposer la stratégie thérapeutique la mieux adaptée à chaque situation.

La modélisation est basée sur la collection d'informations indispensables à la construction de modèles virtuels afin de tester à la fois des hypothèses physiopathologiques et des thérapies. Cette modélisation permet d'obtenir des modèles très reproductibles dans lesquels nous avons accès à toutes les données. Cependant, avec les outils actuels, les simulations obtenues sont environ 1000 fois plus lentes que les phénomènes physiologiques. La modélisation doit être comprise comme une approche complémentaire de l'expérimentation.

L'objectif de cette communication est de montrer ce que la modélisation peut faire et ne pas faire, expliquer ce qui est nécessaire à la création d'un modèle en l'illustrant avec des exemples de modèles de FA, de discuter les limites de la modélisation et enfin de présenter quelques applications cliniques et perspectives dans la FA.

1. Les principes de la modélisation atriale

Un modèle biophysique de l'oreillette [1] est constitué d'une géométrie dont chaque composant (ou cube) doit être lié aux autres et avoir des propriétés électrophysiologiques. Le modèle de cellule myocardique est composé de canaux ioniques transmembranaires qui génèrent des courants mais aussi des flux calciques à partir du réticulum sarcoplasmique. Ce modèle de myocyte permet ainsi de reconstruire

le potentiel d'action. La modélisation est une intégration des canaux vers le potentiel d'action et ensuite du potentiel d'action aux phénomènes de propagation tissulaire de la dépolarisation. Le modèle est ensuite "réglé" et validé lorsqu'il reproduit l'activité normale (par exemple ici une carte d'activation réelle enregistrée) (fig. 4).

La complexité de la modélisation provient des ordres de grandeurs impliqués. Ainsi, le tissu va être constitué de 10^5 à 10^6 cellules avec, pour chaque unité, 16 courants ioniques transmembranaires avec 21 états différents aboutissant à environ 20×10^6 variables. De plus, pour une arythmie de 20 secondes, il faudra 106 pas de temps. Une seconde de temps

physiologique nécessitera sur ce modèle environ 2 heures de calcul représentant un défi informatique.

• Géométrie et anatomie

En raison de la variabilité anatomique des oreillettes, il est important de modéliser des géométries les plus proches possibles de la réalité. Il faut pour cela ajuster la géométrie sur les reconstructions tridimensionnelles obtenues par les images en coupe scanner ou IRM [2]. Il est également très important de modéliser correctement l'orientation des fibres myocardiques qui vont être à la base de l'anisotropie de conduction [2, 3]. Ces modélisations sont basées sur des données histologiques.

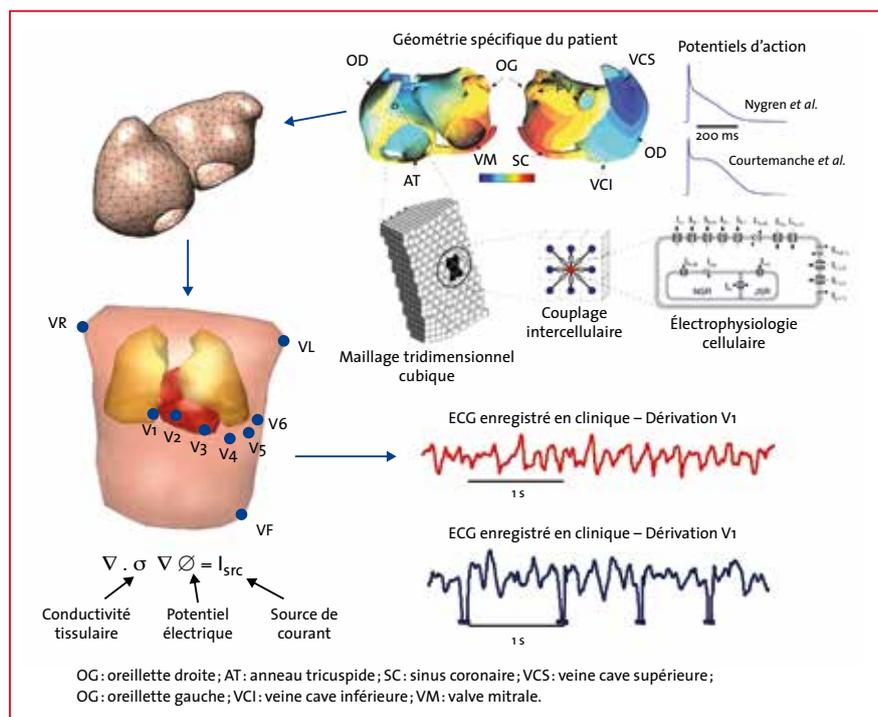


FIG. 4: La modélisation de l'électrophysiologie de la cellule permet de reproduire le potentiel d'action. Chaque cellule modélisée peut ensuite être introduite dans un modèle tissulaire puis d'oreillette. Ces oreillettes modélisées peuvent être incluses dans un modèle de torse à partir duquel on pourra déduire l'ECG de surface en FA. La partie en bas à droite de la figure compare l'ECG réel enregistré avec l'ECG modélisé.

Le modèle anatomique doit aussi intégrer les zones de conduction rapides (muscles pectinés) et les connexions entre oreillettes (fosse ovale, faisceau de Bachmann) [4], sans oublier les hétérogénéités des durées de repolarisation dans les différentes parties anatomiques des oreillettes. Ces données générales devraient au mieux être adaptées aux spécificités de chaque patient (dilatation atriale, variations géométriques et hétérogénéités des caractéristiques électrophysiologiques). Cependant, si on peut obtenir l'ensemble des paramètres, il est possible de construire un modèle "adaptable" à chaque patient.

● *Simulation du signal électrique*

La source du signal électrique est constituée de la propagation du courant transmembranaire, conséquence du fonctionnement des canaux ioniques. La simulation des potentiels extracellulaires est basée sur la théorie de conduction dans un volume. Cette modélisation permet d'obtenir des électrogrammes bipolaires endocavitaires réalistes [5].

Pour les signaux épicaudiques, ils peuvent être approximés en utilisant des données de cartographie non invasive à la surface du thorax qui sont "projetées" à la surface épicaudique atriale, permettant d'obtenir des signaux unipolaires utilisés secondairement pour déduire la carte d'activation tissulaire [6]. La solution inverse et la cartographie endocardique sans contact par ballon multi-électrodes peuvent aussi être utilisées.

La comparaison du modèle avec des données expérimentales enregistrées dans des conditions physiologiques permet de valider le modèle et de mieux comprendre les signaux obtenus avec le modèle expérimental. Par exemple il est possible d'imposer une activation particulière et de prédire la morphologie des électrogrammes dans ces conditions. Il est aussi possible de modéliser

l'ECG atrial en plongeant le modèle d'oreillettes dans un modèle de volume reproduisant le thorax avec les poumons et en calculant la projection des signaux atriaux à la surface de ce modèle cœur-thorax avec les électrodes d'enregistrement des dérivations habituelles de l'ECG. La précision de ce modèle est assez étonnante (fig. 4).

2. Simulation de la FA

L'objectif de la simulation de la FA est la création des conditions arythmogènes dans le modèle. Cette simulation est basée sur des données cliniques lorsqu'elles sont disponibles et précise les propriétés des courants transmembranaires et de conduction. La FA est initiée dans ce modèle par un protocole de stimulation atriale comme utilisé en électrophysiologie endocavitaire en clinique. Différents mécanismes pouvant expliquer la dynamique de la FA vont être discutés successivement mais, dans la réalité, ces mécanismes sont combinés.

● *Macroréentrées et ondes de propagation multiples*

Si on utilise une courbe de restitution (relation entre période réfractaire et intervalle diastolique) adaptée, on obtient des macroréentrées se propageant dans le volume 3D reconstruit. Dans ce modèle, si la longueur d'onde (λ égale au produit de la période réfractaire par la vitesse de conduction) est trop grande (> 10 cm), il n'y aura pas de FA soutenue [7]. Cela permet des comparaisons avec des conditions rencontrées en clinique.

● *La FA vagale*

Les effets du système nerveux autonome sont difficiles à modéliser. Cependant, les effets de l'acétylcholine sont hétérogènes et aboutissent à une majoration des gradients de repolarisation favorisant l'arythmogénèse. Par ailleurs, l'acétylcholine va stabiliser les rotors (spirales réentrantes

bloquées autour d'une inhomogénéité) et favoriser la persistance d'un rotor "mère" qui générera des rotors "filles" et des conductions fibrillatoires [8].

● *La FA focale*

La modélisation des sources focales est réalisée en forçant le modèle à avoir des zones avec des fréquences rapides. On observe alors que les sources focales les plus rapides vont "prendre" le contrôle et permettre la perpétuation de la FA [9].

● *Hétérogénéité des gradients de repolarisation*

L'hétérogénéité des gradients de repolarisation est arythmogène, en particulier parce qu'elle facilite les ruptures d'ondes de propagation [10].

● *Fibrose*

La fibrose est un acteur clé dans la FA. Sur le modèle, l'introduction d'une faible quantité de fibrose ne perturbe pas les macroréentrées. En revanche, une fibrose plus importante, hétérogène, peut être modélisée à partir de données IRM. Cette fibrose va induire un découplage longitudinal et va entraîner une fragmentation des fronts d'activation [11] avec des parcours de propagation plus longs et de nouvelles possibilités de circuits de réentrées.

3. Applications cliniques

● *Traitement du signal*

Le modèle biophysique a l'avantage de pouvoir s'affranchir totalement des problèmes de bruit sur le signal et aussi de "soustraire" les complexes QRS-T qui masquent une partie du signal atrial [12]. Ce modèle permet donc d'estimer la fréquence atriale dominante [13] et aussi de déterminer la configuration ECG de surface optimale pour l'analyse de la FA [14].

● Interventions thérapeutiques virtuelles

Le modèle permet par exemple de valider l'efficacité de l'intervention du corridor de Cox et de visualiser l'arrêt de la FA lors de la création du labyrinthe, de tester l'effet de lignes d'ablation dans l'oreillette droite ou gauche [15] ou encore de choisir l'ordre le plus pertinent d'élimination des sources focales. Les modèles peuvent être utilisés pour valider des protocoles de stimulation anti-tachycardie ou même évaluer les mécanismes de médicaments à l'échelle cellulaire ou tissulaire.

Au total, il est possible de créer des modèles informatiques de FA permettant de tester des hypothèses sur les mécanismes et les traitements de la FA. Ces modèles nécessitent un grand nombre de données issues de l'expérimentation et doivent être sans cesse validés et améliorés. Ils ne peuvent pas être parfaits et remplacer l'expérimentation mais ils fournissent une approche complémentaire et peuvent déjà permettre de répondre à certaines questions cliniquement pertinentes.

Bibliographie

- JACQUEMET V, VAN OOSTEROM A, VESIN JM *et al.* Analysis of electrocardiograms during atrial fibrillation. A biophysical model approach. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 2006;25:79-88.
- DÖSSEL O, KRUEGER MW, WEBER FM *et al.* Computational modeling of the human atrial anatomy and electrophysiology. *Med Biol Eng Comput*, 2012; 50: 773-799.
- DORN A, KRUEGER MW, SEEMANN G *et al.* Modelling of heterogeneous human atrial electrophysiology. *Biomed Tech (Berl)*, 2012;57 Suppl 1.
- HARRILD D, HENRIQUEZ C. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circ Res*, 2000;87:E25-E36.
- ZOZOR S, BLANC O, JACQUEMET V *et al.* A numerical scheme for modeling wavefront propagation on a monolayer of arbitrary geometry. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2003;50:412-420.
- 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-S179.
- JACQUEMET V, VIRAG N, KAPPENBERGER L. Wavelength and vulnerability to atrial fibrillation: Insights from a computer model of human atria. *Europace*, 2005; 7:83-92.
- KNELLER J, ZOU R, VIGMOND EJ *et al.* 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-E87.
- HAISSAGUERRE M, LIM KT, JACQUEMET V *et al.* Atrial fibrillatory cycle length: computer simulation and potential clinical importance. *Europace*, 2007;9: vi64-70.
- FAREH S, VILLEMAIRE C, NATTEL S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*, 1998;98:2202-2209.
- KRUEGER MW, RHODE KS, O'NEILL MD *et al.* Patient-specific modeling of atrial fibrosis increases the accuracy of sinus rhythm simulations and may explain maintenance of atrial fibrillation. *JElectrocardiol*, In press.
- LEMAY M, PRUDAT Y, JACQUEMET V *et al.* Phase-rectified signal averaging: a useful tool for the estimation of the dominant frequency in ECG signals during atrial fibrillation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007;2007:35-38.
- LEMAY M, PRUDAT Y, JACQUEMET V *et al.* Phase-rectified signal averaging used to estimate the dominant frequencies in ECG signals during atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2008;55:2538-2547.
- IHARA Z, VAN OOSTEROM A, JACQUEMET V *et al.* Adaptation of the standard 12-lead electrocardiogram system dedicated to the analysis of atrial fibrillation. *JElectrocardiol*, 2007;40:68.e1-e8.
- Dang L, Virag N, Ihara Z, Jacquemet V *et al.* Evaluation of ablation patterns using a biophysical model of atrial fibrillation. *Ann Biomed Eng*, 2005;33:465-474.

Rotors : science ou fiction

D'après la communication de M. Hocini (Service de cardiologie, CHU, Bordeaux)

La cartographie de la propagation de la dépolarisation est un outil indispensable pour la compréhension des mécanismes des arythmies et en particulier de la FA. L'idéal est de cartographier l'ensemble des oreillettes simultanément. L'équipe de Bordeaux utilise pour cela le système de cartographie non invasive qui consiste à recueillir 252 électrogrammes à la surface du thorax grâce à une veste sur laquelle sont réparties les 252 électrodes. Par une approche de solution inverse, développée par Yoram Rudy, l'information recueillie par les électrodes cutanées est "projetée" à la sur-

face épicaudique du myocarde sur une anatomie spécifique du patient reconstruite en trois dimensions à partir d'une imagerie cardiaque en coupe. Après un traitement informatique complexe, ce système permet de déchiffrer l'évolution des fronts de propagation de la dépolarisation de la FA dans l'anatomie atriale.

1. Comment faire une cartographie non invasive de la FA ?

Un des premiers objectifs pour réaliser cette cartographie non invasive est d'enregistrer 10 à 30 secondes de FA. Les

complexes QRS vont masquer l'activité atriale et, pour éviter les problèmes liés à la soustraction du QRS du signal, les zones de pauses ventriculaires relatives spontanées ou favorisées par un inhibiteur calcique bradycardisant sont choisies. Plusieurs périodes de 1 à 2 secondes sont ensuite cumulées pour obtenir une durée totale de 10 à 30 secondes. Cette approche de cumul fait perdre la cohérence temporelle et explique le caractère probabiliste des cartes d'activations obtenues. Cependant, il semble bien que cette durée cumulée de 10 à 30 secondes permette de recueillir toute l'information de propagation.

Les signaux bruts unipolaires enregistrés par chaque électrode subissent un traitement du signal complexe comportant de nombreux filtres et des transformations dans le domaine fréquentiel (transformation de Fourier, transformation de phase).

Une des difficultés de ce type de technique est bien entendu le rapport signal/bruit. Cependant, la validation du système a montré une précision spatiale d'environ 6 mm permettant une location très précise. Par ailleurs, sur un modèle de cochon, les différences entre endocarde et épicarde sont de l'ordre de 3,1 mm faisant de la cartographie épocardique un bon reflet de l'activation endocardique. Enfin, il existe une très bonne corrélation entre le cycle moyen en FA obtenu par la carte non invasive et celui obtenu de manière invasive.

Le front de dépolarisation est ensuite codé en couleur pour permettre une visualisation de la propagation sur le massif atrial.

2. Cartographie non invasive de FA paroxystiques et de FA persistantes

• Les rotors existent chez l'homme

Les cartographies non invasives permettent d'objectiver la présence de rotors dans la FA chez l'homme. Cet aspect de rotor n'est pas une construction, la cartographie invasive endocardique de haute densité valide le caractère continu de l'activation au cœur du rotor (**fig. 5**).

Les cartes enregistrées au cours de pauses ventriculaires, allant jusqu'à 7 secondes sous adénosine, permettent de valider la cohérence temporelle du rotor mais aussi d'individualiser les zones d'ancrage et les trajectoires du rotor dans l'oreillette. Il est également possible de construire des cartes de singularités de phases (qui ont un rôle critique dans le mécanisme de la FA). Ainsi, les rotors sont instables avec 2 à 3 rotations (au maximum 7) et une durée de vie de rotation d'environ

150 ms. Cette instabilité n'est pas la conséquence d'un problème méthodologique car la même méthode permet de visualiser des rotors très stables au cours des fibrillations ventriculaires. Les caractéristiques tridimensionnelles des rotors observés sont conformes aux prédictions théoriques des modèles de réentrée.

Certaines zones posent cependant des problèmes de projection du signal rendant l'interprétation de la propagation plus difficile. C'est le cas du septum interatrial et de la jonction septum/bord antérieur de la veine pulmonaire supérieure droite.

• Cartographie non invasive des FA paroxystiques

Les cartes non invasives enregistrées au cours d'épisodes de FA paroxystiques confirment l'importance des veines pulmonaires dans cette situation. On peut

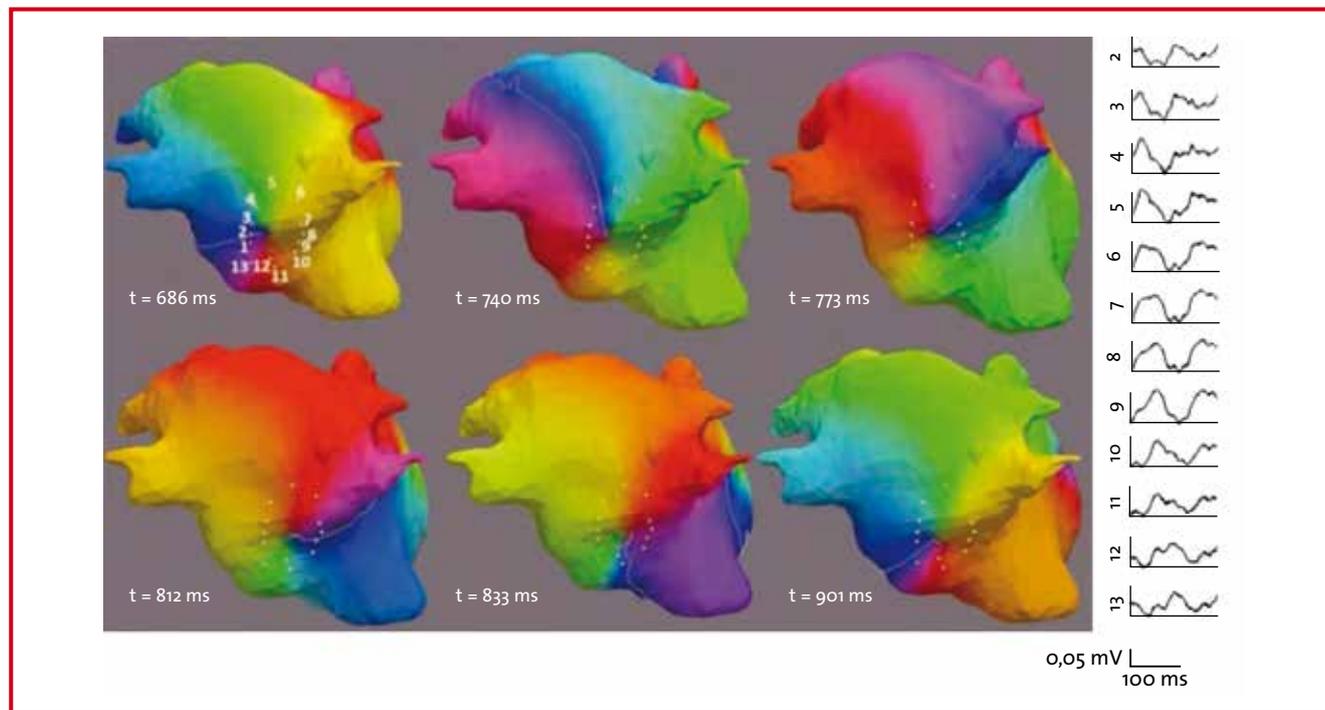


FIG. 5 : Carte d'activation d'un rotor sur une vue postérieure des deux oreillettes. Le front d'activation débute en bleu et peut être suivi sur sa rotation horaire sur les images de gauche à droite, en haut puis en bas. Le panel de droite montre les électrogrammes enregistrés au centre du rotor pendant une révolution. L'activité de dépolarisation est continue dans cette zone.

observer des zones focales d'activation (foyers) au niveau des veines pulmonaires, mais également des rotors ancrés à la jonction oreillette/veine pulmonaire. Les cartes peuvent parfois montrer la présence de plusieurs foyers, de plusieurs rotors et des zones activées passivement ainsi que les interactions complexes entre ces différents acteurs.

● **Cartographie non invasive des FA persistantes**

Les cartes enregistrées dans la FA persistante sont plus complexes. L'équipe de Bordeaux a colligé les cartes non invasives enregistrées chez environ 190 patients dont près de la moitié avait une cardiopathie. Habituellement, plusieurs régions sont actives (de 1 à 7, médiane = 4), plus souvent dans l'oreillette gauche et les veines pulmonaires mais aussi dans l'oreillette droite.

Une analyse de près de 2 000 rotors montre qu'ils sont instables temporellement et donc non soutenus (avec une médiane de 2,6 rotations pour une durée moyenne de 448 ms). Ils sont aussi instables spatialement avec cependant des zones préférentielles dans lesquelles on enregistre de fortes densités de rotors. Il est donc important de réaliser une analyse statistique de la trajectoire et la densité des rotors. Le repérage de la localisation des rotors permet la réalisation de cartographies multi-électrodes endocavitaires. Ainsi, la comparaison de 29 régions avec rotors et de 82 régions sans rotors montre que les zones avec rotors ont une tendance non significative à une augmentation des électrogrammes fragmentés. L'aspect de fragmentation du signal endocardique est la conséquence de la course, du déplacement du rotor, comme cela est prédit par les modèles.

Sur un total de 4 720 sources cartographiées chez les 103 premiers patients, 80,5 % étaient des rotors et 19,5 % des foyers. Plus des deux tiers des sources

étaient situées dans l'oreillette gauche (68 % des rotors et 71 % des foyers), les autres étant dans l'oreillette droite. Les auteurs ont délimité cinq zones atriales gauches (veines pulmonaires droites + septum, veines pulmonaires gauches + base de l'auricule, face antérieure de l'oreillette gauche, face postérieure et septum antérieur) et deux zones atriales droites (au-dessus et au-dessous de la valve tricuspide). Enfin, la surface couverte par les sources ("drivers") représentait 15 % de la surface des oreillettes dans les FA persistantes après induction de la FA et 21 % de la surface atriale dans les FA persistantes de longue durée.

L'analyse de ces cartes montre qu'il existe des sources à la jonction oreillette/veines pulmonaires chez quasiment tous les patients en FA persistante. Plus la FA est ancienne et plus le nombre de zones impliquées est important. Dans les FA persistantes de longue durée (c'est-à-dire de plus de 1 an), toutes les sept zones définies ci-dessus sont impliquées. Il semble exister une dichotomisation avec les FA de moins de 6 mois dans lesquelles le nombre de zones impliquées est limité à quatre. Plus rarement, certaines cartes ne retrouvent ni foyers ni rotors. Le mécanisme de la FA pourrait, dans ce cas, correspondre à des ondes multiples.

3. Apport de la cartographie non invasive dans l'ablation de la FA

L'objectif de ces cartographies est *in fine* l'amélioration des résultats de l'ablation endocavitaire. L'équipe de Bordeaux utilise ces cartes non invasives pour guider l'ablation. Cette nouvelle stratégie d'ablation consiste à cibler les régions par ordre décroissant d'arythmogénèse en appliquant 5 à 10 minutes de radiofréquence par région pour obtenir un ralentissement local de la FA et poursuit vers de nouvelles régions jusqu'à l'arrêt de la FA. Si la FA persiste après l'ablation des sources, des lésions linéaires sont alors réalisées. Le critère de jugement local est

le ralentissement de la FA et le critère de jugement global, l'arrêt de la FA. Le ciblage uniquement des sources permet d'arrêter les FA de moins de 6 mois dans environ 75 % des cas. Mais, ce taux baisse à 10 % pour les FA de longue durée. Cela souligne bien l'intérêt d'une prise en charge précoce des patients.

Cette nouvelle stratégie a été comparée à la méthode conventionnelle dite "step wise" des Bordelais. Elle permet de diminuer la durée de radiofréquence de 50 % dans les FA de moins de 6 mois et d'environ 30 % dans les FA de plus de 6 mois. Le suivi à 6 mois de 90 patients qui ont eu une ablation avec cette nouvelle stratégie basée sur la cartographie non invasive montre – en cas d'arrêt de la FA pendant la procédure – des taux de 60 % de rythme sinusal, 23 % de tachycardie atriale et 17 % de FA. Si la FA n'a pas été arrêtée par l'ablation, les taux sont alors de 33 % de rythme sinusal, 20 de tachycardie atriale et 47 % de FA. Une évaluation multicentrique de cette stratégie est en cours. D'autre part, une étude est en cours pour essayer de corréler le degré de fibrose observé en IRM et les cartes d'activation.

Les sources localisées de FA peuvent être cartographiées de manière non invasive. Cette identification (au chevet du patient) des régions critiques permet de réduire l'étendue des régions traitées donc de la durée de radiofréquence. Les applications potentielles de cette cartographie non invasive sont nombreuses. Il devrait être possible de cartographier la trajectoire des rotors et de définir des cathéters spécifiques pour l'ablation des zones d'ancrage du centre du rotor. Le but serait alors de créer non plus une homogénéisation mais bien d'augmenter l'hétérogénéité afin que le rotor ne puisse plus "s'accrocher".

Cette nouvelle approche laisse espérer à la fois une diminution des complications et une amélioration de l'efficacité de l'ablation de la FA.

Sélection du traitement et de la stratégie

D'après la communication de H. Crijns (Maastricht, Pays-Bas).

L'objectif de cette présentation est de rappeler les principes généraux de la stratégie de la prise en charge rythmique de la FA en se focalisant sur le contrôle du rythme. L'approche pharmacologique reste et restera dans l'avenir l'outil principal de maintien en rythme sinusal.

1. Place de la stratégie de contrôle du rythme

Même si les dernières recommandations semblent donner une plus grande place à la stratégie de contrôle du rythme, celui-ci n'est pas l'unique objectif de la prise en charge de la FA. En effet, le contrôle du rythme n'est envisagé qu'après le contrôle de la fréquence qui est systématique, après la prise en charge du risque thromboembolique et également après le traitement approprié des pathologies cardiaques associées. Après ces trois premières étapes, si les symptômes liés à la FA restent gênants, il faut envisager le contrôle du rythme.

Le contrôle du rythme a deux facettes. Lorsque la FA est persistante, il faut commencer par la réduire et la cardioversion peut être électrique ou pharmacologique. Après le retour en rythme sinusal (par cardioversion ou spontanément en cas de FA paroxystique), il faut alors essayer de diminuer le risque de récurrence de la FA. Cela peut être obtenu par les antiarythmiques, par l'ablation endocavitaire, par la chirurgie et par la stimulation cardiaque.

L'expérience personnelle de l'orateur l'amène à considérer que, dans cette stratégie de maintien du rythme sinusal, les médicaments – à la fois les antiarythmiques et les traitements préventifs des facteurs de risque (IEC) – restent la pierre angulaire du traitement, loin devant l'ablation. En effet, même si certains considèrent l'ablation comme

la meilleure solution, il faut garder à l'esprit que "*ablation begets ablation*", c'est-à-dire que cette technique n'est pas parfaite, nécessite des reprises et "engendre" donc de nouvelles procédures d'ablations. Un autre effet négatif du développement de l'ablation de la FA est que les habitudes de prescription judicieuse et prudente des antiarythmiques tendent à disparaître.

Six grandes études, dont AFFIRM [1], ont clairement démontré que la stratégie de contrôle du rythme n'apportait pas de bénéfice en termes de mortalité par rapport à un contrôle de la fréquence ventriculaire en FA. Plusieurs éléments peuvent être avancés pour expliquer ce résultat. Tout d'abord, l'efficacité des antiarythmiques n'est pas de 100 % ; cela est retrouvé dans AFFIRM [1] comme dans toutes les études. Ainsi, choisir une stratégie de contrôle du rythme ne signifie pas obligatoirement un maintien en rythme sinusal.

2. Les antiarythmiques n'augmentent pas la mortalité

Les données du registre national danois montrent que l'utilisation "*dans la vraie vie*" des antiarythmiques n'est pas associée à une surmortalité ; la mortalité serait même plus faible avec les antiarythmiques de classe Ic qu'avec ceux de classe III [2]. Cependant, il ne s'agit pas d'une étude randomisée et, même en utilisant une analyse statistique complexe de propension, il existe forcément des biais de sélection pour le choix du traitement. Ce que disent en réalité les résultats de ce type de registre, c'est que les médecins savent utiliser les antiarythmiques et, en particulier, savent ne pas les utiliser chez les patients à risque de complication ou à les arrêter lorsque l'état clinique s'aggrave. C'est le concept du "bon sens du bon cardiologue".

La notion de fragilité ou de vulnérabilité des patients est également importante. Une plus grande fragilité pourrait ainsi être un des éléments expliquant les différences de résultats observés dans les études ATHENA et PALLAS [3, 4]. Ces deux études ont en effet montré respectivement une diminution et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire avec un nouvel antiarythmique de classe III. Les patients de l'étude PALLAS étaient plus âgés, en insuffisance cardiaque, donc plus fragiles. De plus, les patients de l'étude PALLAS étaient en FA permanente et perdaient ainsi le bénéfice potentiel associée au maintien en rythme sinusal apporté par l'antiarythmique [4].

Enfin, une équipe canadienne a publié une étude très importante en 2012. Les stratégies de contrôle du rythme et de contrôle de la fréquence ont été comparées à partir de données de registre sur un suivi prolongé. Cette étude montre que si la stratégie de contrôle du rythme n'apporte pas de bénéfice, et est même associée à une surmortalité, dans les 6 premiers mois de traitement, les taux de mortalité sont équivalents pour les deux stratégies pendant les 3 années suivantes puis diminuent dans le groupe contrôle du rythme après la 5^e année de traitement (**fig. 6**) [5].

3. Comment augmenter la sécurité des antiarythmiques ?

Comme cela a été discuté par S. Nattel lors de la première présentation de la journée, le risque proarythmique pourrait être diminué avec des molécules plus spécifiques de l'oreillette (en bloquant des courants repolarisants présents uniquement au niveau atrial comme IKur ou IKAch, ou encore en utilisant des bloqueurs sodiques plus actifs aux fréquences rapides). On pourrait ainsi envisager d'associer une

molécule spécifique de l'oreillette et de faibles doses d'un antiarythmique non spécifique de l'oreillette [6]. Une autre stratégie consiste à utiliser seuls ou en association des bloqueurs de la composante tardive du courant sodique

qui permettent de réduire le risque pro-arythmique [8].

Il y a aussi une façon simple pour améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments. Il faut simplement donner à

nos patients l'information nécessaire à la minimisation des risques. H. Crijns a proposé un condensé de cette information que nous rapportons dans le **tableau I**.

4. Y a-t-il des pistes d'amélioration de la stratégie de contrôle du rythme ?

La prise en charge de la FA serait trop tardive : c'est l'hypothèse actuellement évaluée dans différentes études contrôlées en cours actuellement. Dans l'étude EAST, les patients avec une FA récente ont été randomisés pour avoir soit une approche conventionnelle (contrôle de la fréquence initialement et contrôle du rythme uniquement en cas de symptômes non contrôlables), soit pour une stratégie de contrôle du rythme d'emblée avec des antiarythmiques et/ou une ablation [7]. Dans l'étude CABANA [8], les patients ayant une FA récente sont randomisés soit pour une ablation, soit pour une stratégie conventionnelle médicamenteuse (de contrôle de la fréquence et/ou du rythme). Les résultats de ces différentes études nous apporteront dans les prochaines années des éléments précieux pour améliorer la prise en charge de nos patients.

L'étude MANTRA-PAF [9] a comparé l'ablation et les antiarythmiques comme traitements de première intention de la FA paroxystique chez 294 patients. Les deux traitements sont comparables sur l'ensemble du suivi avec une efficacité supérieure à 24 mois pour l'ablation. On peut donc aussi retenir de cette étude que, dans cette situation, 64 % patients restent en rythme sinusal sous antiarythmiques.

5. Vers une prise en charge personnalisée de la FA

L'objectif de cette approche est de baser la prise en charge et les traitements sur une caractérisation optimale des patients. Cette caractérisation doit passer par les nouveaux outils diagnostiques à notre disposition, une évaluation des degrés d'atteintes pathologiques ("scene

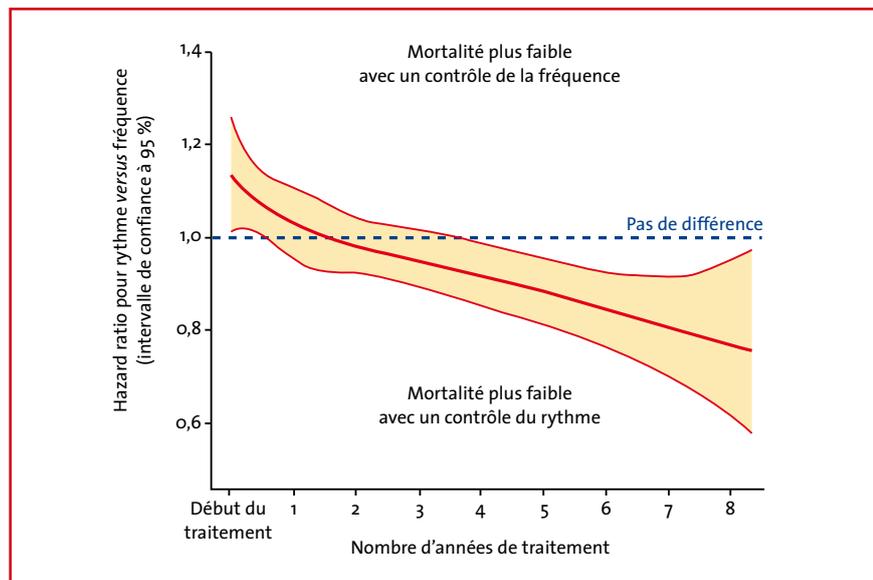


FIG. 6 : Évolution dans le temps de la mortalité relative entre une stratégie de contrôle de la fréquence et une stratégie de contrôle du rythme. La zone de couleur entre les deux courbes fines correspond à la zone comprise entre les bornes supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. Pendant la première année, la mortalité est significativement plus élevée dans le groupe contrôle du rythme. Il n'y a pas de différence significative entre 1 an et 3,5 ans. Par la suite, la mortalité est plus faible dans le groupe contrôle du rythme que dans le groupe contrôle de la fréquence.

Ce que je dis à mes patients qui débutent un traitement antiarythmique de prévention de récurrence de la FA
La récurrence de la FA est probable : ● cela ne signifie pas forcément que le médicament est inefficace.
Des effets secondaires sont possibles : ● il est alors possible de changer de médicament.
En cas de récurrence : ● éviter l'exercice, ● venir à l'hôpital.
Reconnaître les symptômes qui doivent alarmer : ● douleur thoracique, dyspnée, changement soudain, malaise, syncope. → Appeler son cardiologue/hôpital/services d'urgences.
Évaluer le risque cardiovasculaire global : ● bien respecter les contre-indications des différents médicaments.

TABLEAU I.

of calamity”) et peut-être dans l’avenir par de nouveaux biomarqueurs et des éléments génétiques.

Il est important de garder à l’esprit que la découverte d’une FA n’a pas une signification bénigne. Les données de *Euro Heart Survey* [10] montrent, en effet, que le pronostic en termes de mortalité globale est moins bon après la découverte d’une FA que chez les patients ayant une FA paroxystique ou persistante. Les raisons de cette surmortalité sont très certainement la conséquence des pathologies associées à la FA. On peut citer comme exemple l’association avec un aspect de Brugada. Une étude conduite par Pappone *et al.* a montré l’existence d’un syndrome de Brugada latent chez 5,8 % des patients ayant une FA isolée [11]. On imagine le risque de mort subite associé à la prescription d’un antiarythmique de classe I chez ces patients. En dehors de ce cas particulier, les données de surveillance à long terme (27 ans en moyenne) dans le comté d’Olmsted (localisation de la *Mayo Clinic*) montrent que la moitié des patients ayant une FA isolée ont présenté un événement cardiovasculaire du suivi [12]. Dans cette population, l’augmentation du volume de l’oreillette gauche permet de prédire la survenue de complications cardiovasculaires [12].

La FA peut également être associée à une atteinte coronaire. Dans l’étude de Weijts *et al.* [13], la réalisation de coronarographies systématiques retrouvait une atteinte coronaire chez 49 % des patients ayant une FA paroxystique contre 34 % des patients en rythme sinusal. Cette information n’est pas sans conséquence. En effet, la notion d’une atteinte coronaire est considérée comme une contre-indication relative à l’utilisation des antiarythmiques de classe IC [13].

L’évaluation des pathologies sous-jacentes est donc très importante et doit utiliser tous les outils diagnostiques. Ce domaine est l’objet d’intenses recherches. On peut citer, entre autres, l’apport potentiel du

Doppler tissulaire grâce auquel il est possible de mesurer la vitesse de déplacement atriale, le cycle moyen de la FA et leur évolution au cours des différents stades de la maladie [14]. Cette approche pourrait permettre de prédire l’efficacité des traitements antiarythmiques [15].

Au total, les antiarythmiques restent la pierre angulaire du traitement de la fibrillation atriale symptomatique. Leur utilisation est complexe et nécessite une bonne expérience afin d’éviter les effets proarythmiques, les troubles de conduction et l’insuffisance cardiaque. Il est fondamental de respecter les contre-indications des antiarythmiques et, pour cela, de se donner les moyens diagnostiques pour les éliminer et de bien connaître son patient. Cela est particulièrement important au moment de la découverte d’une FA qui correspond à une période à risque.

Lorsqu’ils sont utilisés de façon judicieuse, les antiarythmiques ne sont pas associés à une diminution de la survie. En première intention, leur efficacité est comparable à celle de l’ablation et, en pratique clinique, les deux approches doivent être utilisées de manière complémentaire.

Enfin, il faut utiliser tout l’arsenal diagnostique et avoir une très bonne évaluation globale du patient afin d’adapter et de personnaliser la prise en charge de la FA à chaque patient.

Bibliographie

1. WYSE DG, WALDO AL, DiMARCO JP *et al.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002;347:1825-1833.
2. ANDERSEN SS, HANSEN ML, GISLASON GH *et al.* Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace*, 2009;11:886-891.
3. HOHNLOSER SH, CRINS HJ, VAN EICKELS M *et al.* ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360: 668-678.
4. CONNOLLY SJ, CAMM AJ, HALPERIN JL *et al.* PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:2268-2276.
5. IONESCU-ITTU R, ABRAHAMOWICZ M, JACKEVICIUS CA *et al.* Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2012;172:997-1004.
6. BURASHNIKOV A, SICOURI S, Di DIEGO JM *et al.* Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:1216-1224.
7. KIRCHHOF P, BREITHARDT G, CAMM AJ *et al.* Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*, 2013;166:442-448.
8. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911508>
9. COSEDIS NIELSEN J, JOHANNESSEN A, RAATKAINEN P *et al.* PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2012;367:1587-1595.
10. NIEUWLAAT R, PRINS MH, LE HEUZEY JY *et al.* Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008;29:1181-1189.
11. PAPPONE C, RADINOVIC A, MANGUSO F *et al.* New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J*, 2009;30:2985-2992.
12. OSRANEK M, BURSI F, BAILEY KR *et al.* Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J*, 2005;26:2556-2561.
13. WEIJTS B, PISTERS R, HAEST RJ *et al.* Patients originally diagnosed with idiopathic atrial fibrillation more often suffer from insidious coronary artery disease compared to healthy sinus rhythm controls. *Heart Rhythm*, 2012;9:1923-1929.
14. DE VOS CB, PISON L, PISTERS R *et al.* Atrial fibrillatory wall motion and degree of atrial remodeling in patients with atrial fibrillation: a tissue velocity imaging study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009;20:1374-1381.
15. LIMANTORO I, DE VOS CB, DELHAAS T *et al.* Tissue velocity imaging of the left atrium predicts response to flecainide in patients with acute atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2013 Dec 7. pii: S1547-5271 (13) 01397-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.010.

Conclusion

Cette journée, riche en enseignements, a été un grand succès. L'objectif des organisateurs et des présidents était de plonger dans le monde de la compréhension des mécanismes fondamentaux de la fibrillation atriale pour dessiner le futur de sa prise en charge.

Les aspects génétiques, électrophysiologiques et structurels et leurs modélisations permettent une meilleure compréhension de la FA dans sa complexité et, dans une approche translationnelle, d'apporter aux cliniciens des outils de description, de décodage des différentes formes de la pathologie pour enfin optimiser la prise en charge. Les objectifs sont donc plus que largement atteints.

Souhaitons à cette Académie de la fibrillation atriale de poursuivre ses journées et d'augmenter encore son audience dans l'avenir.

