

Université de Montréal

**Facilitation de la procédure d'ablation de fibrillation auriculaire persistante
après restauration du rythme sinusal pré-procédure : une étude
multicentrique comparative**

par

Léna Rivard, MD

Sciences Biomédicales Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

□ En vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc.)

En Sciences biomédicales □

4 août 2014

© Léna Rivard, 2014

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

« Facilitation de la procédure d’ablation de fibrillation auriculaire persistante après restauration
du rythme sinusal pré-procédure: une étude multicentrique comparative »

Présenté par : Léna Rivard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

André Denault, MD PhD, président rapporteur

James Brophy, MD PhD, membre du jury

Paul Khairy, MD PhD, directeur de recherche

L'ablation de fibrillation auriculaire (FA) persistante est associée à des temps de procédure plus longs et à un moindre succès par rapport à l'ablation de FA paroxystique. Nous avons posé l'hypothèse que la restauration et le maintien du rythme sinusal ≥ 1 mois pré-procédure faciliteraient la terminaison de la FA et amélioreraient le succès de la procédure.

Méthodes: Nous avons conduit une étude rétrospective comparant deux cohortes de patients consécutifs se présentant en FA persistante pour première ablation de FA : le groupe rythme sinusal (RS) avec restauration et maintien du rythme RS ≥ 1 mois pré-procédure (Groupe RS; N=40) et un groupe contrôle de patients en FA pré ablation (Groupe contrôle; N=40), apparié selon le sexe, l'âge, la longueur maximale de durée de FA. Une ablation de type en paliers ("stepwise") a été réalisée dans les deux groupes (avec FA induite en début de procédure dans le groupe RS). Le succès a été défini par l'absence de récurrence de FA ou de tachycardie atriale sans anti arythmique après un suivi minimal de 12 mois post procédure.

Résultats: Durant la procédure de index d'ablation de FA, le cycle de FA était plus long dans le groupe RS par rapport au groupe contrôle (183 \pm 32 vs 166 \pm 20 ms, P=0.06) suggérant un remodelage inverse. Dans le groupe RS, la FA a été terminée plus fréquemment par l'ablation (95.0% vs 77.5%, P<0.05) et a demandé une ablation moins extensive avec moins d'ablation des électrocardiogrammes fragmentés (40.0% vs 87.5%, p<0.001) et moins de lésions linéaires (42.5% vs 82.5%, p<0.001). Les durées moyennes de procédure (199.8 \pm 69.8 vs 283.5 \pm 72.3 minutes, P<0.001), de fluoroscopie (51.0 \pm 24.9 vs 96.3 \pm 32.1 minutes, P<0.001), et de radiofréquence (47.5 \pm 18.9 vs 97.0 \pm 30.6 minutes, P<0.001) ont été plus courtes dans le groupe RS. Les succès cliniques ont été comparables dans les deux groupes après la première (55.0%

vs 45.0%, P=0.28) et la dernière procédure (80.0% vs 70.0%, P=0.28), après une durée moyenne de suivi comparable (21.1±9.7 mois).

Mots-clefs : Fibrillation auriculaire ; ablation par cathéters

Abstract

Catheter ablation of persistent atrial fibrillation (AF) is associated with longer procedure-times and lower long-term success rates than paroxysmal AF. We hypothesized that restoration/maintenance of sinus rhythm (SR) pre-ablation would facilitate AF-termination and improve outcomes in patients with persistent AF.

Methods: We conducted a two-group cohort study of consecutive patients with persistent AF and SR restored for at least one month prior to ablation (SR Group; N=40) and controls matched by age, sex, and AF duration (Control Group; N=40). Radiofrequency (RF) step-wise catheter ablation was performed in AF for both groups (induced and spontaneous, respectively). Success was defined as freedom from atrial tachyarrhythmia without antiarrhythmic drugs beyond one year of follow-up.

Results: During the index ablation-procedure, AF cycle length was longer in the SR versus Control Group (183 ± 32 vs 166 ± 20 ms, $P=0.06$) suggestive of reverse remodeling. In the SR Group, AF more frequently terminated during ablation (95.0% vs 77.5%, $P<0.05$) and required less extensive ablation of complex fractionated electrograms (40.0% vs 87.5%, $p<0.001$) and linear lesions (42.5% vs 82.5%, $p<0.001$). Mean procedural (199.8 ± 69.8 vs 283.5 ± 72.3 minutes, $P<0.001$), fluoroscopy (51.0 ± 24.9 vs 96.3 ± 32.1 minutes, $P<0.001$), and RF-energy delivery (47.5 ± 18.9 vs 97.0 ± 30.6 minutes, $P<0.001$) times were shorter in the SR Group. Clinical success rates were similar between groups for first (55.0% vs 45.0%, $P=0.28$) and last (80.0% vs 70.0%, $P=0.28$) procedures, during similar follow-up periods (21.1 ± 9.7 months).

Conclusions: Restoration of SR prior to catheter ablation for persistent AF whenever possible decreases the extent of ablation with the same high clinical efficacy.

KEYWORDS: Atrial fibrillation; Catheter ablation;

Résumé	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vi
Liste abrégations.....	viii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des Figures	x
Remerciements	xi
Chapitre 1: Introduction	1
Chapitre 2: Etat des connaissances.....	2
La fibrillation auriculaire: Epidémiologie et définitions.....	2
L'ablation de la fibrillation auriculaire	3
<i>Généralités.....</i>	<i>3</i>
<i>Les méthodes d'ablations de la fibrillation auriculaire.....</i>	<i>4</i>
<i>Définition du succès procédural dit aigu.....</i>	<i>8</i>
<i>Définition du succès clinique après ablation de fibrillation auriculaire.....</i>	<i>8</i>
<i>Les facteurs prédictifs d'efficacité après une ablation de fibrillation auriculaire persistante</i>	<i>9</i>
<i>Sécurité de la procédure d'ablation de fibrillation persistante</i>	<i>10</i>
<i>Ablation de la fibrillation auriculaire persistante: questions en suspens.....</i>	<i>12</i>
La notion de remodelage inverse	14
Hypothèse du travail	14
Chapitre 3: Méthodologie	15
Objectifs principaux.....	15
Hypothèses initiales	15

Devis de recherche	16
<i>Population de l'étude</i>	<i>16</i>
<i>Formation du groupe contrôle</i>	<i>17</i>
Variables d'exposition principale.....	17
Critères d'évaluation	18
<i>Critère d'évaluation primaire</i>	<i>18</i>
<i>Critères d'évaluations secondaires</i>	<i>18</i>
Statistiques	18
Considérations éthiques	19
Chapitre 4: Article et résultats	20
Chapitre 5: Discussion	46
Synthèse	46
Explication et pertinence des résultats	46
Sécurité de la stratégie contrôle du rythme.....	48
Limites	50
Validité externe	50
Chapitre 6: Conclusion	50
Bibliographie	52

Abréviations françaises

CVE = Cardioversion électrique

FA= Fibrillation auriculaire

FAP= Fibrillation auriculaire paroxystique

OG= Oreillette gauche

RS= Rythme sinusal

Abréviations anglaises

AADs= antiarrhythmic drugs;

AF= atrial fibrillation;

AFCL= AF cycle length;

AT= atrial tachycardia;

CFE= Complex fractionated electrograms;

CPVA= Circumferential pulmonary vein ablation;

LA=left atrial;

LVEF= left ventricular ejection fraction;

PVs= pulmonary veins;

PVI = pulmonary veins isolation;

RF= radiofrequency;

SR= sinus rhythm.

Tableau I. Principales techniques d’ablation de fibrillation auriculaire persistante	6
Tableau II. Etudes randomisées d’ablation de fibrillation persistante	7
Tableau III. Estimation des risques associés avec la procédure d’ablation de FA	11
Table 1. Patients characteristics	37
Table 2. Characteristics of the first procedure.....	38
Table 3. Mode of recurrence	39
Table 4. Characteristics of the second procedure	40

Figure 1 Flowchart of responses to ablation during the index procedure42

Figure 2 Arrhythmia-free survival after a single catheter ablation intervention43

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais exprimer ma plus profonde gratitude envers le Dr Paul Khairy qui m'a toujours apporté son soutien tout au long de ce projet de maîtrise et qui continue de supporter les différents projets de recherche. Ses conseils et son enthousiasme sont précieux.

Merci à l'équipe du Professeur Haissaguerre à l'Hôpital du Haut Levesque. En particulier aux Dr Hocini et Dr Jais qui m'ont soutenu dans ma formation de recherche clinique.

Enfin je veux remercier mes collègues du service d'électrophysiologie de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Sans leur soutien, il m'aurait été impossible de compléter cette maîtrise.

Depuis les premières observations révélant l'existence de foyers veineux pulmonaires à l'origine de l'initiation de la fibrillation auriculaire (FA), l'ablation de FA par cathéters a connu un développement majeur. Actuellement plus de 110 000 procédures sont pratiquées chaque année aux Etats-Unis et en Europe et le chiffre est en augmentation constante. Alors que l'ablation de la FA paroxystique (FAP) est bien codifiée, la procédure de FA persistante pose, elle, encore de nombreux défis. Le taux de succès demeure nettement inférieur à celui de la FAP¹. De plus, la procédure est beaucoup plus longue, plus complexe, nécessite plus de lésions d'ablation de radiofréquence et expose donc le patient et le personnel de santé à des doses plus importantes de radiation². La facilitation et l'amélioration du taux de succès de la procédure sont donc des défis importants en électrophysiologie.

Dans ce chapitre, nous allons successivement présenter :

- l'épidémiologie et les définitions utilisées dans la fibrillation auriculaire
- L'ablation de la fibrillation auriculaire dont les différentes méthodes d'ablation par cathéter de FA persistante, la définition du succès aigu et clinique, les facteurs de mauvais pronostic et les questions qui restent en suspend.

Dans la dernière section, je présenterai la notion de remodelage inverse sur laquelle est basée l'hypothèse de l'article.

La fibrillation auriculaire: Epidémiologie et définition

La FA est l'arythmie la plus fréquente. Sa prévalence est globalement estimée à 1% de la population générale et est fortement liée au vieillissement, passant d'une prévalence de 0,1% chez les moins de 55 ans à 9% chez les plus de 80 ans ³. Il s'agit d'une arythmie supra-ventriculaire caractérisée par une activité électrique auriculaire désordonnée et irrégulière, empêchant toute contraction auriculaire efficace. La FA est associée à une augmentation de morbidité et de mortalité ⁴.

On classifie la FA selon sa durée ⁵:

- 1- Paroxystique si elle dure moins de 7 jours et se termine spontanément;
- 2- Persistante si elle dure plus de 7 jours ou si le retour en sinusal requiert une cardioversion électrique (CVE) ou chimique ;

- 3- Persistante de longue durée si la FA dure depuis plus de 12 mois ;
- 4- Permanente si la cardioversion a échoué ou n'a pas été tentée ⁶

L'ablation de la fibrillation auriculaire

Généralités

L'ablation par radiofréquence de la FA symptomatique résistante aux médicaments anti arythmiques demeure un traitement de deuxième intention dans les dernières recommandations canadiennes, européennes et américaines ^{5,7}.

L'ablation de la FA par cathéter a été développée dans les années 1990, d'abord avec la création de lésions linéaires dans les deux oreillettes reproduisant la chirurgie d'arythmie de Maze dont le succès clinique était très limité ⁸. La découverte de foyers d'activité électrique déclenchant la FA localisés à l'ostium des veines pulmonaires à la fin des années 1990 a conduit à une augmentation importante du succès de la procédure d'ablation de la FA et donc à son développement ⁹. Depuis, les technologies et l'expérience des opérateurs ont largement évolué mais la procédure d'ablation de la FAP reste centrée sur l'isolation électrique des veines pulmonaires. L'ablation de la FAP a montré une supériorité par rapport au traitement médicamenteux ¹⁰ et est proposée en cas d'échec ou de non tolérance à la médication ^{6, 11}. Dans la FAP deux technologies, l'ablation par cathéter de radiofréquence et par cathéter-ballon de cryoablation sont disponibles. Dans la FA persistante, l'ablation par cathéters par radiofréquence est généralement préférée car la cryoablation ne permet que l'isolation des veines pulmonaires du fait de la forme sphérique des cathéters.

Les méthodes d'ablation de la fibrillation auriculaire persistante

De nombreuses techniques d'ablation de FA persistante ont été développées. Aucun consensus n'existe actuellement sur celle qui est recommandée en dehors de l'isolation des veines pulmonaires, ni sur les critères de succès à atteindre en fin de procédure (arrêt de la FA, non inductibilité en fin de procédure sans ou sous médication par perfusion d'isoprotérénol).

Différentes techniques d'ablation de la FA persistante existent (Tableau I). Elles incluent quasiment toutes l'isolation électrique des veines pulmonaires mais diffèrent sur les lésions additionnelles à associer qui sont:

- 1- Isolation large antrale des veines pulmonaires ¹²
- 2- Ablation des foyers non-veineux pulmonaires
- 3- Ablation des potentiels fragmentés ¹³ (dont les définitions diffèrent selon les groupes)
- 4- La création de lignes ¹⁴ dans l'oreillette gauche (toit, isthme mitral, ligne antérieure ou « boîte » dans le mur postérieur)
- 5- Ablation de type en paliers (« stepwise ») combinant les quatre premières techniques ¹⁵
- 6- Ablation des plexi ganglionnaires ¹⁶
- 7- Ablation des « rotors » et de sources localisées ¹⁷

Après une procédure unique, le taux de succès est comparable entre les techniques en paliers («stepwise ablation»), ablation de l'antrum des veines pulmonaires et association de l'ablation des veines pulmonaires avec des lésions fragmentées) et est autour de 47% à 12 mois. ¹⁸ Le succès est situé autour de 65% après 1.4 procédures et augmente à 79% sous traitement

antiarythmique.

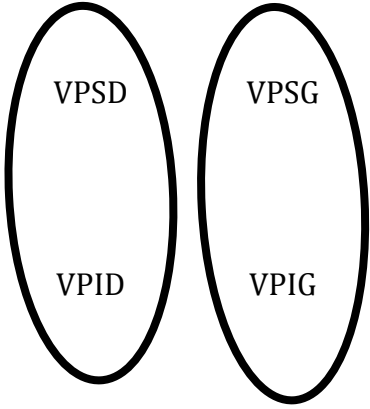
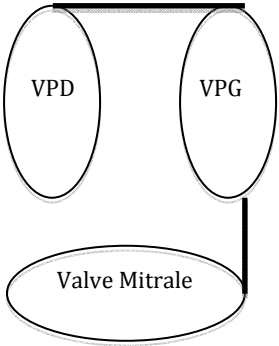
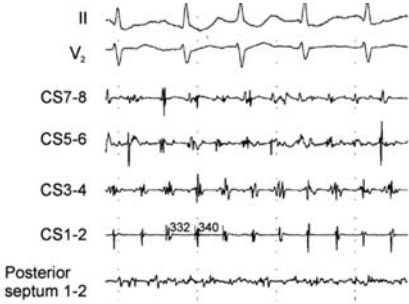
L'ablation de type en paliers (« stepwise ») a été développée par l'équipe du Pr Haissaguerre ^{15,19}. Elle est effectuée en FA (provoquée si le patient arrive en RS). Le but est de convertir la FA en RS par ablation par cathéter. La procédure est arrêtée idéalement quand le RS est obtenu (après 1, 2 ou 3 étapes). Elle comprend plusieurs étapes:

- 1) Isolation antrale des veines pulmonaires ;
- 2) Ablation de toute activité atriale organisée dans les oreillettes droite et gauche, particulièrement au niveau du septum, auricule gauche, sinus coronaire et mur postérieur de l'oreillette gauche ;
- 3) Création de lignes : toit de l'oreillette gauche et isthme mitral.

Si la FA persiste après toutes ces étapes, une cardioversion électrique externe est effectuée puis l'isolation électrique des veines pulmonaires et la présence d'un bloc bidirectionnel des lignes sont contrôlées et complétées si nécessaire. Plusieurs études randomisées comparant ces différentes techniques ont été publiées (Tableau II).

L'étude STAR-AF II comparant l'isolation des veines pulmonaires seule à l'ajout de lignes dans l'oreillette gauche ou d'ablation par cathéter des potentiels fragmentés est en cours ²⁰. Aucune étude randomisée n'a étudié la méthode en paliers (« stepwise ablation »).

Tableau I. Principales techniques d'ablation de fibrillation auriculaire persistante

Type de technique	Schema	Avantages et inconvénients
Isolation des veines pulmonaires		<ul style="list-style-type: none"> - Méthode simple - Peu de tachycardie atriale post procédure - Taux important de récidence dans la FA persistante
Isolation des veines pulmonaires et créations de lignes dans l'OG		<ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du risque de tachycardie atriale si les lignes ne sont pas bloquées -Serait plus efficace dans la FA persistante
Ablation des potentiels fragmentés		<ul style="list-style-type: none"> - Aucun consensus sur la définition des potentiels fragmentés - Risque de tachycardie atriale

VPID= Veine pulmonaire inferieure droite ; VPIG= Veine pulmonaire inferieure gauche; VPSD= Veine pulmonaire supérieure droite ; VPSG= Veine pulmonaire supérieure gauche ; VPD= Veines pulmonaires droites ; VPG= Veines pulmonaires gauches

Tableau II. Etudes randomisées d'ablation de fibrillation persistante

<i>Etude</i>	<i>Année</i>	<i>Méthodes d'ablation</i>	<i>N</i>	<i>FA pers (N)</i>	<i>Résultats</i>
Calo et al. ²¹	2006	ACF+ LG vs ACF+LG+ OD	80	80	Supériorité de l'ablation bi atriale vs OG seul (85% vs 61%, P= 0,022) après un suivi de 14±5 mois)
Arentz et al. ²²	2007	Ostial IVP vs antral IVP	110	43	Supériorité de l'ablation large des VP (67% vs 49% après un suivi de 15±4 mois, P≤0.05)
Elayi et al. ²³	2008	Antral IVP vs ACF vs Antral IVP + ACF	144	144	Supériorité de la méthode IVP +ACF (61%) par rapport aux autres méthodes (11% groupe Antral IVP et 40% dans le groupe ACF, P<0.001) après 16 mois de suivi
Oral et al. ²⁴	2009	Antral IVPvs Antral IVP + ACF Chez les patients toujours en FA après IVP	119	119	Pas de supériorité de l'ajout de ACF (34% vs 36%, P=0.84)
Estner et al. ²⁵	2011	IVP+ ACF vs IVP + LG	116	116	Succès identique dans les 2 groupes 12 mois après une procédure (39% vs 37%, P=0.9)
Verma et al. ²⁶	2014	ACF sélectif vs ACF généralé*		77	Supériorité de la méthode de ACF généralisée (50% vs 28%, P=0.03, après 12 mois de suivi)

ACF= ablation des complexes fragmentés; ACVP= ablation circonférentielle large des veines pulmonaires; FA= Fibrillation atriale; IVP= Isolation des veines pulmonaires; LG= lignes gauches; OD= Oreillette droite; OG= Oreillette gauche

* Dans le groupe général, tous les potentiels fragmentés sont traités par ablation alors que dans le groupe sélectif seuls ceux qui présentaient certaines caractéristiques (selon le programme du système de cartographie tri dimensionnelle) étaient traités.

Définition du succès procédural dit aigu

Actuellement le critère de succès aigu de la procédure d'ablation de la FA paroxystique est l'isolation électrique des veines pulmonaires⁷. Pour la FA persistante, les critères de succès aigu de la procédure restent controversés. Le bloc bidirectionnel des lignes et l'élimination des zones de potentiels fragmentés si traités⁷. Certaines équipes considèrent l'arrêt de la FA par ablation comme un critère de succès aigu important de la procédure¹⁹ mais d'autres équipes considèrent qu'un ralentissement du cycle de la FA ou qu'une transformation en tachycardie atriale sont satisfaisants²⁷.

Définition du succès clinique après une procédure d'ablation de fibrillation auriculaire

La récurrence est définie par un enregistrement de 30 s de FA ou de tachycardie atriale symptomatique ou asymptomatique. Cette définition est basée sur des définitions anciennes dont la durée (30 s)^{5,7} n'a montré aucune pertinence clinique. Une récurrence durant la période aveugle (« blanking ») de 3 mois post ablation n'est pas considérée comme un échec. En effet les récurrences précoces (surtout dans le premier mois post ablation) ne sont pas forcément associées à une récurrence tardive (après le 3^e mois)²⁸ ce qui est probablement dû à un phénomène de cicatrisation avec l'ablation par radiofréquence. De nombreuses études ont montré l'amélioration des symptômes après ablation de la FA malgré une récurrence d'arythmie, ce qui pourrait être expliqué par une diminution de la charge de la FA²⁹. Une définition adéquate des critères de succès d'ablation de la FA est nécessaire mais aucun nouveau consensus n'a pour l'instant été trouvé. De plus, les études sont difficilement comparables car les méthodes d'enregistrement diffèrent. Certaines études utilisent des Holter-ECG de 24 ou 48H à 3 mois, 6 mois et annuellement (suivant les recommandations), d'autres des Holter de longue durée (7

jours) et enfin certaines l'implantation de moniteur implantable.

Les facteurs prédictifs d'efficacité de l'ablation de la fibrillation auriculaire persistante

Plusieurs facteurs prédictifs négatifs d'efficacité de la procédure d'ablation ont été rapportés.

Des facteurs cliniques :

- Obésité, hypertension artérielle, diabète, syndrome d'apnée du sommeil ³⁰
- Durée prolongée de la FA ^{31, 32}

Des facteurs structuraux :

- Dilatation de l'oreillette gauche ^{31, 32} qui a montré être liée à la durée de la FA. Le succès après procédure d'ablation est particulièrement bas (< 30%) quand le diamètre antéro-postérieur de l'oreillette gauche est > 55 mm ou le volume > 34 ml/m² ³³
- Présence d'une valvulopathie ou d'une cardiopathie
- Fibrose importante de l'oreillette gauche (définie sur une imagerie par résonance magnétique ou une carte de voltage de l'OG) ⁷

Des facteurs électrophysiologiques:

- Cycle de la FA court (intervalle AA sur l'ECG de surface ou en intracavitaire inférieur à 120 ms) ³¹

Sécurité de la procédure d'ablation de fibrillation auriculaire

Les risques de la procédure sont estimés à 4.5 %^{2, 34} et incluent : tamponnade, sténose des veines pulmonaires⁷, accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire (1%) et complications locales (1.5%). Ils sont résumés dans le tableau III. Le risque de complication fatale est estimé à 0.15%. Une complication dramatique reste la fistule atrio-oesophagienne qui survient quelques semaines après la procédure. Elle complique les ablations extensives du mur postérieur de l'oreillette gauche et provoque donc des embolies gazeuses et septiques dramatiques. Le taux de survie reste très faible même avec un diagnostic précoce. Avec l'expérience des opérateurs, l'amélioration des technologies et de la prise en charge de l'anticoagulation péri intervention, les taux d'accident vasculaire cérébral, de sténose des veines pulmonaires et de complications locales sont en diminution constante. Pour prévenir les complications thrombo emboliques, une échographie transoesophagienne est pratiquée pré procédure et une anticoagulation péri procédure est obligatoire (avec des ACT < 350 s durant la procédure). De plus en plus d'équipes recommandent maintenant la poursuite de la warfarine pendant la procédure³⁵. Le taux de tamponnade demeure stable (1.3%).

Tableau III. Estimation des risques associés avec la procédure d’ablation de la FA

<i>Type de complication</i>	<i>Taux, %</i>
Sténose des veines pulmonaires	4.54
Pseudo anévrisme fémoral	0.93
Accident ischémique transitoire	0.71
Paralysie du diaphragme	0.17
Fistule artério-veineuse	0.54
Accident vasculaire cérébral	0.23
Domage valvulaire	0.07
Fistule atrio-oesophagienne	0.04
Sepsis, abcès, endocardite	0.01
Pneumothorax	0.009

D’après l’étude de Cappato et al.²

Ablation de la fibrillation auriculaire persistante : questions en suspens

De nombreuses interrogations persistent dans le domaine de l'ablation de la FA persistante qui est un domaine en constante évolution.

1) Comment sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de la procédure ?

Certains groupes ont proposé l'évaluation de la fibrose auriculaire³⁶ comme nouveau marqueur de sélection pour l'ablation de la FA. Pour l'instant, les résultats n'ont pas été confirmés par d'autres groupes et les logiciels de traitement de l'image sont disponibles uniquement dans des centres de recherche et ne sont pas accessibles à la pratique clinique.

La plupart des groupes préconisent une sélection des patients avec une durée de FA inférieure à 12 mois et une largeur de l'OG en ETT inférieure à 55 mm. Les autres facteurs de récurrence cliniques (obésité, hypertension artérielle, diabète et syndrome d'apnée du sommeil) sont utilisés au cas par cas mais ne représentent pas une contre-indication à la procédure d'ablation de FA.

L'équipe du Pr. Haissaguerre vient de décrire l'enregistrement non invasif de « drivers » par un système de « body surface Mapping ». Il s'agit d'une veste contenant des électrodes cutanées permettant une très haute résolution qui enregistre pendant plusieurs minutes les cycles de FA. Le nombre de « drivers » par patient augmente de façon importante après une durée de 6 mois de FA et un nombre important de foyers « drivers » est corrélé à un mauvais succès procédural³⁷. Ce système si il confirme ses bons résultats permettrait une sélection non-invasive. Son désavantage est qu'il nécessite ce système spécifique de cartographie qui est actuellement très coûteux.

2) Quelle stratégie d'ablation proposer ?

Les méthodes d'ablation de FA persistante sont en constante évolution, actuellement aucune

méthode n'a montré de façon reproductible par plusieurs groupes, de nette supériorité. La seule certitude actuelle est qu'une stratégie d'isolation des veines pulmonaires seule, sans lésion surajoutée n'est pas efficace dans la FA persistante ¹⁸.

3) Comment faciliter la procédure d'ablation ?

La procédure d'ablation de FA a été grandement facilitée par l'apparition des systèmes de cartographie tridimensionnels qui permettent une diminution de la radiation du patient et du personnel soignant. L'intégration à ces systèmes d'outils permettant un calcul automatique des zones de potentiels fragmentés était prometteuse mais les premières études n'ont pas confirmées leur utilité. Actuellement, une étude multicentrique étudiant l'utilisation du « body surface Mapping » dans l'ablation de la FA est en cours.

4) Comment diminuer le taux élevé de récurrences tardives ?

Avec le suivi de plus en plus long après ablation de FA persistante, on a mis en évidence un taux tardif (entre 12 mois et 5 ans post procédure) et très tardif (plus de 5 ans après la procédure d'ablation) ¹ important. La diminution de ces récurrences tardives est donc un enjeu important. Une prise en charge globale des facteurs classiques de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension, diabète) et une prise en charge agressive du syndrome d'apnée du sommeil permettraient une diminution de ces récurrences tardives ³⁰. Aucune étude n'a comparé les différentes méthodes d'ablation sur la survenue de récurrence tardive.

La notion de remodelage inverse

La notion de remodelage (électrique et anatomique) a été démontrée par l'équipe d'Allessie en 1995 dans une étude majeure ³⁸. Ils ont utilisés un modèle de mouton en RS à qui ils ont délivré des stimulation électrique d'une durée de 1 s de 50 Hz dans l'oreillette a chaque fois que l'appareil détectait un RS. Ils ont donc été capables de maintenir un rythme en FA. Les mesures effectuées à différents temps de l'expérimentation ont montré un raccourcissement progressif des périodes réfractaires dans les oreillettes (appelé remodelage électrique) et un allongement de la durée spontanée de FA (« AF begets AF »). Après une semaine en RS, les périodes réfractaires des oreillettes retrouvaient leur valeur initiale (il s'agit du remodelage inverse). Des études plus récentes ont montré que le phénomène se retrouvait chez l'être humain et que le phénomène s'accompagnait d'une modification de la régulation des canaux ioniques ^{39, 40}.

La durée de l'onde P est augmentée chez les patients aux antécédents de FA du fait d'une diminution de la vitesse de conduction. Après une CVE, la durée de l'onde P diminue progressivement si le patient maintient un RS. Ceci est expliqué par le remodelage électrique inverse qui se traduit par une augmentation des vitesses de conduction et un raccourcissement des périodes réfractaires intra auriculaires durant les 15 jours-1 mois post CVE ⁴¹.

Hypothèse de travail

L'hypothèse sur laquelle repose le travail réalisé est que le remodelage inverse permettrait de ne traiter que des potentiels fragmentés ayant une responsabilité dans le maintien de la

FA et non ceux fonctionnels créés par le raccourcissement des périodes réfractaires et des l'allongement des troubles de conduction (le remodelage électrique). Donc, permettre de réaliser une ablation avec succès avec moins de lésions donc moins de complications. Puisque la durée de radiofréquence notamment sur le mur postérieur de l'OG est lié à une augmentation du taux de complications. Les taux de complications étant très bas, aucune différence significative n'est attendue dans notre population.

Chapitre 3: Méthodologie

Objectifs principaux

- 1- Comparer une stratégie de contrôle du rythme avec maintien du RS pendant ≥ 1 mois pré procédure à un groupe contrôle dont le rythme cardiaque demeure en FA pré procédure sur le succès clinique.
- 2- Comparer une stratégie de contrôle du rythme avec maintien du RS pendant ≥ 1 mois pré procédure à un groupe contrôle dont le rythme cardiaque demeure en FA pré procédure sur le succès aigu procédural.

Hypothèses initiales

- 1- La stratégie de maintien du RS pré procédure entrainerait un remodelage et allongerait le cycle de FA ⁴², diminuerait les zones de réentrées fonctionnelles et donc diminuerait la quantité d'ablations de potentiels fragmentés nécessaire.
- 2- La stratégie de maintien du RS pré procédure serait associée à un succès clinique plus important.

- 3- La stratégie de maintien du RS pré procédure serait associée à un succès aigu procédural plus important.

Devis de recherche

Nous avons effectué une étude rétrospective comparant deux cohortes.

Population de l'étude

Une cohorte rétrospective de deux groupes a été constituée à partir des bases de données incluant toutes les premières ablations de FA persistante par méthode en paliers (« stepwise ») réalisée entre janvier 2007 et décembre 2009 dans les trois centres participants (Hôpital Cardiologique du Haut Lévêque, Bordeaux, France; University Hospital Eppendorf, Germany; and Clinique Ambroise Paré, Neuilly sur Seine, France). Ces trois centres ont été sélectionnés car ils ont une stratégie d'ablation de FA persistante comparable.

Le groupe RS a été constitué de la façon suivante:

Critères d'inclusion:

- Première ablation pour FA persistante chez un patient de plus de 18 ans.
- CVE avec succès > 1 mois avant la procédure index avec maintien du RS jusqu'à la procédure index.

Critères d'exclusion :

- Diamètre de l'oreillette gauche > 55 mm

- Suivi post procédure index < 12 mois
- Antécédent de chirurgie cardiaque
- Présence d'un thrombus dans l'oreillette gauche.

Formation du groupe contrôle:

Le groupe contrôle a été constitué à partir d'une base de données de 2125 candidats potentiels de la façon suivante : pour chaque patient du groupe RS, un patient contrôle a été apparié :

- 1) Appariement par rapport au sexe et à la catégorie de durée maximale en FA (de 7 jours à <1 mois, 1 à < 6 mois, 6 à < 12 mois ou ≥ 12 mois)

puis 2) le patient le plus proche en âge (± 2 ans).

Suivi:

Le suivi clinique (et par Holter-ECG de 48 H) a été réalisé à 1 mois, 3 mois, 6 mois puis annuellement.

Variable d'exposition principale

Stratégie de maintien du RS pendant le mois pré procédure avec CVE > 1 mois pré procédure et mise en place d'un traitement antiarythmique, avec maintien en RS jusqu'au jour de la procédure comparée à une stratégie de contrôle de fréquence où aucune CVE n'est effectuée pré procédure et où le rythme du patient demeure en FA pendant le mois pré procédure.

Les patients avec échec de CVE ou dont la FA récidive dans le mois pré procédure ont été exclus de l'analyse.

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation primaire

Le délai jusqu'à la première récurrence de FA ou de tachycardie atriale documentée de plus de 30 secondes après une période aveugle de 3 mois après la procédure index.

Critères d'évaluation secondaires

- 1) Succès aigu procédural défini par la conversion en RS par l'ablation par cathéters.
- 2) Durée de procédure
- 3) Durée de radiofréquence
- 4) Durée du temps de radioscopie

Statistiques

Les données continues sont décrites par la moyenne \pm déviation standard ou médiane et interquartile selon la distribution normale ou non. Leurs différences ont été testées par le test de t pour variables appariées ou par le test de rang selon la distribution.

Les variables catégorielles sont présentées en fréquences et en pourcentages et leurs différences ont été testées par le test de McNemar.

Pour toutes les issues basées sur des analyses dépendantes du temps (« time dependant analysis »), la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée avec comparaison par le test de Log- Rank. L'appariement a été pris en compte par l'utilisation de la stratification par paires.

Tous les tests utilisés étaient bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à une valeur de $P <$

0,05. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9,2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Les analyses n'ont pas été réalisées en intention de traiter puisque les patients avec échec de CVE ont été exclus de l'analyse.

Aucune analyse n'a été réalisée pour les deuxièmes procédures du fait du nombre limité de données (16 patients ont eu une seconde procédure dans le groupe RS et 15 dans le groupe contrôle).

Considérations éthiques

La création de la base de données a été approuvée par les comités d'éthique des trois institutions participantes. Les patients des trois bases de données sont identifiés uniquement par un code anonyme ne permettant pas aux employés du MHICC, ni aux autres centres de remonter à leur identité. Pour l'Hôpital Cardiologique du Haut Lévêque, Bordeaux, France, les données ont été entrées dans la base de données sous un code par les fellows de l'institution (L.R., A.F., A.S.J., I.N. et A.S.); pour l'University Hospital Eppendorf, Germany par un électrophysiologiste de l'institution (T.R); et à la Clinique Ambroise Paré, Neuilly sur Seine, France par un électrophysiologiste de l'institution (B.C.).

Aucun patient n'a été contacté dans le cadre de ce projet.

Cet article original a été publié dans le journal Heart Rhythm ⁴³.

Avec les critères d'inclusion, précédemment définis 40 patients ont été identifiés pour le groupe contrôle. 12 patients qui avaient un suivi de moins de 12 mois (N=10) ou pour qui la CVE a été inefficace (N=2) ont été exclus

Contribution des auteurs

Lena Rivard: Implication dans toutes les étapes du processus de recherche. Conception du devis initial, analyse de la base de données complète pour appariement des cas-témoins, collaboration avec les autres équipes de recherche, collaboration avec les statisticiennes pour l'élaboration des statistiques, interprétation des données et rédaction du manuscrit.

Mélèze Hocini: Participation à la conception du devis et à la correction de l'article

Thomas Rostock: Participation à la récolte des données pour le site "University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany".

Bruno Cauchemez: Participation à la récolte des données pour le site « Clinique Ambroise Paré, Neuilly sur Seine, France ».

Andrei Forclaz: Participation à la récolte des données

Amir S. Jadidi: Participation à la récolte des données

Nick Linton: Participation à la correction de l'article

Isabelle Nault: Participation à la récolte des données

Shinsuke Miyazaki: Participation à la correction de l'article

Xingpeng Liu: Participation à la correction de l'article

Olivier Xhaet: Participation à la correction de l'article

Ashok Shah: Participation à la correction de l'article.

Frédéric Sacher: Participation à la correction de l'article

Nicolas Derval: Participation à la correction de l'article

Pierre Jaïs : Participation à la correction de l'article.

Stanley Nattel : Participation à la correction de l'article.

Paul Khairy: Conception du devis, direction sur l'analyse biostatistique et correction de l'article

Michel Haïssaguerre: Participation à la conception du devis.

**Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to
catheter ablation of persistent atrial fibrillation:
A comparative multicenter study**

Léna Rivard, MD, MSc, Mélèze Hocini, MD, Thomas Rostock, MD, Bruno Cauchemez, MD, Andrei Forclaz, Amir S. Jadidi, MD, MD, Nick Linton, MD, PhD, Isabelle Nault, MD, Shinsuke Miyazaki, MD, Xingpeng Liu, MD, Olivier Xhaet, MD, Ashok Shah, MD, Frédéric Sacher, MD, Nicolas Derval, MD, Pierre Jaïs, MD, Paul Khairy, MD, PhD, Laurent Macle, MD, Stanley Nattel, MD, Stephan Willems, MD and Michel Haïssaguerre, MD.

Abstract

Catheter ablation of persistent atrial fibrillation (AF) is associated with longer procedure-times and lower long-term success rates than paroxysmal AF. We hypothesized that restoration/maintenance of sinus rhythm (SR) pre-ablation would facilitate AF-termination and improve outcomes in patients with persistent AF.

Methods: We conducted a two-group cohort retrospective study of consecutive patients with persistent AF and SR restored for at least one month prior to ablation (SR Group; N=40) and controls matched by age, sex, and AF duration (Control Group; N=40). Radiofrequency (RF) step-wise catheter ablation was performed in AF for both groups (induced and spontaneous, respectively). Success was defined as freedom from atrial tachyarrhythmia without antiarrhythmic drugs beyond one year of follow-up.

Results: During the index ablation-procedure, AF cycle length was longer in the SR versus Control Group (183 ± 32 vs 166 ± 20 ms, $P=0.06$) suggestive of reverse remodeling. In the SR Group, AF more frequently terminated during ablation (95.0% vs 77.5%, $P<0.05$) and required less extensive ablation of complex fractionated electrograms (40.0% vs 87.5%, $p<0.001$) and linear lesions (42.5% vs 82.5%, $p<0.001$). Mean procedural (199.8 ± 69.8 vs 283.5 ± 72.3 minutes, $P<0.001$), fluoroscopy (51.0 ± 24.9 vs 96.3 ± 32.1 minutes, $P<0.001$), and RF-energy delivery (47.5 ± 18.9 vs 97.0 ± 30.6 minutes, $P<0.001$) times were shorter in the SR Group. Clinical success rates were similar between groups for first (55.0% vs 45.0%, $P=0.28$) and last (80.0% vs 70.0%, $P=0.28$) procedures, during similar follow-up periods (21.1 ± 9.7 months).

Conclusions: Restoration of SR prior to catheter ablation for persistent AF whenever possible was associated with a lower duration of ablation with the same high clinical efficacy.

KEYWORDS: Atrial fibrillation; Catheter ablation;

ABBREVIATIONS:

AADs= antiarrhythmic drugs ;

AF= atrial fibrillation;

AFCL= AF cycle length;

AT= atrial tachycardia;

LA=left atrial;

LVEF= left ventricular ejection fraction;

PVs= pulmonary veins;

PVI = pulmonary veins isolation;

RF= radiofrequency;

SR= sinus rhythm.

Introduction

The use of catheter-based techniques for the treatment of atrial fibrillation (AF) has grown rapidly over the last decade. Whereas ablation for paroxysmal AF targeting pulmonary veins (PVs) is now widely accepted, the ideal ablation strategy for persistent AF remains a matter of debate ^{1, 2}. Catheter ablation of persistent AF requires a more aggressive ablation strategy that includes linear lesions and targeting complex fractionated electrograms, and is associated with a longer procedure duration, higher complication rate, and a lower long-term success rate than paroxysmal AF ³. It is well recognized that electrical, contractile, and structural remodeling are fundamental contributors to the AF disease process ⁴⁻⁷. Animal and human studies have shown that electrical remodeling reverses rapidly after electrical cardioversion of persistent AF ⁸⁻¹², and is complete after 7 to 14 days of maintained sinus rhythm (SR) ¹⁰. We hypothesized that electrical remodeling contributes to the need for more complex procedures for patients with persistent AF and, consequently, that restoration (and maintenance) of SR before catheter ablation would facilitate the procedure and would increase procedural and clinical success in patients with persistent AF.

Methods

Patient population

A two-group cohort study was conducted of patients undergoing a first catheter ablation procedure for persistent and long-lasting persistent AF from 2007 to 2009 at 3 participating

institutions. The study group consisted of consecutive patients in whom SR was restored by electrical cardioversion and maintained at least one month prior to ablation (SR Group). Patients who didn't maintain SR were excluded from the study (n=2). These patients were retrospectively matched 1:1 according to age, sex, and longest duration of continuous AF (categorized as 7 days to 1 month; 1-6 months; 6-12 months and >12 months) to contemporary controls in whom no attempt to restore SR was made prior to ablation (Control Group). From a total of 2125 potential candidates, paired controls were identified in a two-step fashion. Firstly, control subjects were matched by sex and longest duration of AF category. Then, within this group of prospects, the patient closest in age (± 2 years) was retained.

AF was defined as persistent or long-lasting persistent (continuous AF of greater than 1 year duration) in accordance with HRS/EHRA/ECAS 2007 recommendations¹³. Patients were excluded if they had a prior AF ablation, cardiac surgery, a left atrial (LA) diameter >55 mm, a left atrial thrombus, or if they were under 18 years of age. Patients with less than 12 months of follow-up after the last ablation procedure were also excluded (N=10). All patients gave written informed consent.

Electrophysiological study and catheter ablation

After at least four weeks of effective anticoagulation therapy, a transesophageal echocardiogram was performed before the ablation procedure to exclude LA thrombus. All antiarrhythmic drugs (AADs) with the exception of amiodarone were discontinued 5 half-lives before the procedure.

Ablation was performed during AF in all patients. For patients in the SR Group, AF was induced by atrial burst-pacing without isuprel. Sequential stepwise ablation was performed as previously described¹⁴. Briefly, PV isolation (PVI) was achieved as antral as possible using a 3.5

mm irrigated-tip catheter (ThermoCool, Diamond Bar, CA, USA) and guided by a circular mapping catheter (LASSO™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA). Radiofrequency (RF) energy was delivered at a power of 25-35 W, with an irrigation flow-rate titrated for a target temperature of 38-40°C. After completing PVI, electrogram-based ablation was performed at right and/or left atrial sites displaying any of the following features: continuous electrical activity, complex rapid and fractionated electrograms, and a gradient of activation. If AF persisted after these two steps, linear ablation was performed. First, a roof line was added between the superior PVs and, if AF persisted, a mitral isthmus line was performed as previously described ¹⁴. The end-point of the stepwise ablation was termination of AF during ablation, whether directly to SR or via other atrial tachycardias (ATs), which were then mapped and ablated. If, after completing all steps, AF or AT persisted, electrical cardioversion was attempted.

After restoration of SR, PVs were mapped with the LASSO™ catheter and further ablation was performed, if required, to achieve isolation. Conduction block across lines was assessed, with additional ablation performed if necessary ¹⁵. A similar strategy was applied to repeat procedures. For ATs, activation and entrainment mapping were performed to differentiate focal from macroreentrant mechanisms as previously described ¹⁶. For focal AT, the site of earliest atrial activation was targeted for ablation. Entrainment mapping techniques were used for macroreentrant circuits (initially at the roof and mitral isthmus) to identify a critical isthmus for RF ablation.

Follow-up

All patients were systematically followed at 1, 3, 6, and 12 months. Routine transthoracic echocardiograms, exercise testing, and 48-hour Holter monitoring were performed at each

follow-up visit. Referring physicians were contacted to supplement follow-up information beyond 12 months. A 3-month blanking period was observed post ablation during which arrhythmias were not considered recurrences. Clinical success was defined by the absence of documented AF, atrial tachycardia or atrial flutter lasting over 30 seconds off all antiarrhythmic agents after one procedure¹³. In the event of recurrent arrhythmia, patients were offered a repeat ablation procedure. All patients were followed for a minimum of 12 months after the first procedure.

Statistical analysis

Continuous variables are summarized by mean±SD or by their median (Q1, Q3). Their differences were tested by either the paired t-test or signed-rank test depending on the normality of the data. Categorical variables are represented as frequencies and percentages, and their differences were compared by the McNemar test. Event-free survival was plotted using the Kaplan- Meier product-limit method. Matched survival analysis was completed using the Cox proportional hazards model. Matching was accounted for in the Cox proportional hazards model by stratifying by pairs. Statistical comparisons were not performed for repeat procedures due to insufficient statistical power. Analyses were performed by the Montreal Heart Institute Coordinating Center using SAS software Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

Patient characteristics

Eighty patients were included in the study. Forty patients were included in SR Group and 40 in Control Group. Clinical characteristics are summarized in Table 1. Patient–matching resulted in similar profiles of age, sex, and longest duration of AF. The majority of patients were male (85%); with a mean age of 58.9 ± 10.7 years and LA size of 42.9 ± 5.7 mm. Sixteen patients in each group had long lasting-persistent AF. The lower left ventricular ejection fraction (LVEF) before ablation in the Control Group was driven by five cases of cardiomyopathy, with complete normalization of LVEF after ablation.

Procedural characteristics

Procedural characteristics are summarized in Table 2. AF was successfully induced by burst-pacing in all patients in the SR Group. A trend was noted towards a longer AF cycle length in the SR Group ($P=0.06$). PVI was achieved in all patients.

Termination of AF by RF ablation occurred significantly more frequently in the SR Group [$38/40$ (95.0%) vs $31/40$ (77.5%), $P<0.05$]. Moreover, termination of AF led directly to SR in $33/40$ (82.5%) patients and through intermediate AT in another 5 patients (12.5%)[Figure 1]. In the Control Group, termination of AF occurred in $31/40$ (77.5%) patients, directly to SR in 5 patients (12.5%) and to AT in 26 patients (65%). Electrical cardioversion was required in 9 patients with AT to restore SR (Figure 1). Electrogram-based ablation (40.0% vs 87.5%, $P<0.001$) and left linear lesions (42.5% vs 82.5%, $P<0.001$) were performed significantly less frequently in the SR versus Control Group. In addition, mean procedural, fluoroscopy, and RF-energy delivery times were shorter in the SR Group (Table 2).

Clinical outcome after one procedure

After one procedure, clinical success without the use of AADs was similar in both groups (55.0% in the SR Group vs 45.0% in the Control Group, $P=0.28$). The clinical success rate with or without AAD use was likewise similar (57.5% versus 60.0%, $P=0.79$; Figure 2). After 12 months, 62.5% patients in SR Group and 60.0% patients in Control Group were free of arrhythmias ($P=0.55$). Time to recurrent arrhythmias was also comparable (7.1 ± 5.3 vs 4.4 ± 1.8 months, respectively, $P=0.16$). Among the 17 patients in the SR Group with recurrences, 12 had AT_s and 5 AF (Table 3). A similar distribution of type of recurrences was noted in the Control Group.

Repeat ablation procedure

The need for repeat ablation was similar in both groups (40.0% in the SR Group vs 37.5% in the Control Group, $p=0.79$), with a comparable number of total procedures (1.4 ± 0.5 vs 1.5 ± 0.8 , respectively, $p=1$). Overall, 31 patients underwent a second ablation procedure (16 in the SR Group and 15 in the Control Group) for recurrent symptomatic AF or AT during follow-up. In the SR Group, 15 patients had 2 and 1 had 3 procedures. In the Control Group, 10 patients had 2, 4 patients had 3, and 1 patient had 4 procedures. Characteristics of the second ablation procedure were available for 30 of 31 patients and are summarized in Table 4.

The majority of second procedures (19/30) were for AT. In the SR Group, the mechanism of AT was predominantly focal (10/13) whereas in the Control Group, macroreentrant circuits were more common (9/10). In the SR Group, focal ATs were located in the coronary sinus (N=3), left atrial appendage (N=2), LA septum (N=2), anterior LA (N=2), and right atrial appendage (N=1). The LA macroreentrant ATs consisted of 2 mitral-isthmus dependent circuits

and 1 LA roof-dependant flutter. In the Control Group, there were 7 peri-mitral flutter, 1 roof-dependent flutter, and 1 cavotricuspid isthmus-dependent flutter.

Recovery of conduction of at least one pulmonary vein was observed in 86.7% (13/15) patients in the SR Group and in 53.3% (8/15) of the Control Group. All PVs that recovered were re-isolated. As shown in Table 4, fewer patients required left linear lesions in the SR Group compared to the Control Group. In the SR Group, a total of 9 patients had 9 linear ablations. Of the 4 patients with no linear ablation during the first procedure, 3 had roof lines and 1 had a mitral line during the second intervention. The remaining 5 patients had roof lines reablated during the second intervention (n=3) or had additional mitral lines (n=2). In the Control Group, a total of 12 patients had 19 linear ablation lesions during the second procedure. The two patients with no linear ablation during the first procedure required a mitral line alone (n=1) or in combination with a roof line (n=1) during the second intervention. The remaining 11 patients had redo ablation of mitral (n=8) or roof (n=7) lines, with one new mitral line added during the second intervention.

Clinical outcome after last procedure

After the last procedure, patients were followed for 21.9 ± 10.6 and 20.3 ± 8.7 months in the SR versus Control Group, respectively (P=0.47). Clinical success rates without AADs were 80% vs 70%, respectively, (P=0.28). Similarly, success rates after the last procedure with AADs were 95.0% and 90.0%, respectively (P=0.32). Six patients in the SR Group were treated with flecainide or sotalol and 2 with amiodarone. In the Control Group, 6 were treated with flecainide or sotalol and 3 with amiodarone.

Complications

Two cases of pericardial tamponade occurred, 1 in each group. One patient in the SR Group had a femoral arteriovenous fistula that did not require surgery. No thromboembolic event or atrio-esophageal fistulas occurred.

Discussion

The main finding of the present study is the demonstration that cardioversion and maintenance of SR for at least one month before ablation for persistent AF decreases the extent of ablation with the same clinical efficacy during a mean follow-up period of almost 2 years after the last procedure. The results support the notion that electrical remodeling contributes to the substrate underlying persistent AF, and that reversal of remodeling may facilitate procedural and clinical therapy. Reasons as to why a higher PV reconnection rate was observed in the cardioverted group remain speculative. One potential contributing factor may be the longer procedural duration in the Control Group, which reflects, in part, the greater extent of CFAE and linear ablation lesions rafter PV isolation. Thus, in the Control Group, the longer observation period following PVI enhances the ability to detect and, therefore, target acute PV reconnection¹⁷.

Role of reverse remodeling

In a landmark study, Wijffels et al. demonstrated that maintenance of AF led to sustained AF within 2-3 weeks in healthy goats¹⁸. The major electrophysiological changes were decreased

atrial effective refractory period and AFCL, along with increased vulnerability to AF induction. Electrical remodeling reversed almost completely within 1 week of sustained SR and completely after 2 weeks, with the refractory periods, AFCLs, and AF inducibility returning to baseline levels¹⁸. In a dog model of mitral regurgitation and rapid atrial pacing-induced AF, complete reversal of electrical remodeling occurred rapidly after restoration of sinus rhythm, without substantially altering the ability to induce AF, corresponding to persistent remodeling of the cellular ultrastructure in the setting of continuing mitral regurgitation¹⁰. In contrast to electrical remodeling, structural remodeling reverses very slowly if at all¹⁹. Previous studies showed that early cardioversion by an implantable atrial defibrillator was associated with a reduction in total arrhythmia duration and left atrial size²⁰. The longer AFCL observed on our patients in the SR Group (183 vs 166 ms) likely reflected reversal of electrical remodeling. This corresponded with a higher rate of AF termination, an index of procedural efficacy²⁰. The mean procedure duration in the Control Group was comparable to prior studies²¹. The higher rate of macroreentrant AT in the Control Group likely reflects the need to perform more linear lesions²².

Restoration of SR before PV isolation and reverse remodeling

Our results are consistent with reverse remodeling effects noted in a study by Khan et al. of 71 patients with persistent AF (6-month median duration) treated with dofetilide for 90 days prior to PVI²³. Dofetilide prevented recurrence of persistent AF in all but 2, although 56 patients (81%) experienced paroxysmal episodes. The P wave duration decreased from 136.3±21.7 ms (assessed postcardioversion on dofetilide) to 118.6±20.4 ms (assessed immediately prior to PVI, P<0.001), suggesting reverse atrial electrical remodeling. After a follow-up of 12 months, clinical success without AADs was 70% and similar to 35 patients with ablation for paroxysmal AF. Similarly,

Igarashi et al. reported the effect of restoring SR by AADs in 33 patients (SR group) with long-lasting persistent AF²⁴. PVI was performed at least 3 months after restoration of SR. When compared to a control group in whom AADs failed to restore SR (AF group, N=18), maintenance of SR without the use of AAD after 14 months of follow-up was higher in the SR-group (61% vs 22%, respectively; P=0.013). However, differences in outcome may have been due to important imbalances in baseline characteristics prior to ablation, such as the longer duration of sustained AF (52±50 vs 24±34 months in AF vs SR group, P<0.05).

Clinical implications and potential significance

To our knowledge, our study is the first to demonstrate a clear impact of restoring SR on ablation requirements for persistent AF. Our results suggest that electrical remodeling has important and potentially practical implications for the AF substrate, a notion that has been widely promoted^{4, 6, 7, 18}, but with little supportive evidence. Furthermore, our findings provide valuable insights into mechanisms underlying the well-recognized requirement for more complex ablation procedures for persistent compared to paroxysmal AF. Whereas this observation is largely attributed to the more complex substrate inherent to persistent AF, the present study indicates that the need for more complex procedures is due, at least in part, to reversible electrical remodeling. Thus, simply producing and maintaining SR prior to ablation can greatly decrease the complexity of procedures required to control the arrhythmia.

Finally, any reduction in procedural, fluoroscopy, and/or RF delivery times during catheter ablation procedures for persistent AF is desirable, since these procedures are lengthy and numerous interventions may be required. Although our study was underpowered to compare

adverse events, it may be speculated that shorter and less complex procedures may translate into a lower rate of procedural complications. Further studies are required to test this hypothesis.

Study limitations

This study included a relatively small number of patients, potentially limiting the appreciation of the benefit of SR maintenance before ablation. We lack statistical power to exclude a meaningful difference between the groups. A larger study is required to confirm these results and to investigate whether a reduction in procedural and RF duration translates into lower complication rates. This was a non-randomized study, therefore bias of selection could interfere with the results. In addition, DC cardioversion of AF and maintenance of SR for >1 month prior to ablation may not be achievable in all patients, thereby limiting the target population to whom these results may be generalized. Given the observational nature of the study, it remains possible that SR maintenance identifies a subgroup of patients with a better overall prognosis, independent of the ablation strategy performed. Monitoring for AF recurrence was not as extensive as recommended by the recently published consensus statement. The potential for under-recognition of silent AF therefore exists. It could create a bias if the AF under-detection is different between groups.

Conclusion

Restoration (and maintenance) of SR prior to catheter ablation for persistent AF whenever possible is associated with decreased ablation requirement without compromising clinical efficacy at a mean follow-up of 2 years. These findings are consistent with beneficial reverse

electrical remodeling effects. It appears warranted to further assess the potential value of this

	<i>SR Group</i> <i>N=40</i>	<i>Control Group</i> <i>N=40</i>	<i>P-value</i>
--	--------------------------------	-------------------------------------	----------------

approach in a large-scale prospective study.

Table 1. Patient characteristics

Age, years	59.4±11.0	58.4±10.4	0.08
Male, N (%)	34 (85.0)	34 (85.0)	
History of AF (months)	76.0±57.9	83.4±74.1	0.65
Long-lasting AF, N (%)	16 (40.0)	16 (40.0)	
Duration of continuous AF, months	14.9±21.8	12.8±12.1	0.54
Hypertension, N (%)	24 (60.0)	18 (45.0)	0.07
Diabetes, N (%)	1 (2.5)	2 (5.0)	0.56
Structural heart disease, N (%)	6 (15.0)	8 (20.0)	0.56
CHADS ₂ score	1.0±0.7	1.1±1.0	0.82
History of stroke, N (%)	3 (7.5)	4 (10.0)	0.65
Left atrial size, mm	41.9±6	43±5	0.39
Left ventricular ejection fraction, %	64.1±12	55.7±15	*

AF denotes atrial fibrillation; CHADS₂, congestive heart failure (1 point), hypertension (1 point), age >75 years (1 point), diabetes (1 point), and stroke or transient ischemic attack (2 points); SR, sinus rhythm.

*

P<0.05

Table 2. Characteristics of the first procedure

	<i>SR Group</i> <i>N=40</i>	<i>Control Group</i> <i>N=40</i>	<i>P-value</i>
Amiodarone within the preceding 3 months, N (%)	17 (42.5)	19 (47.5)	0.59
Atrial fibrillation cycle length, ms	183± 32	166 ±20	0.06
Procedural duration, min	199.8±69.8	283.5±72.3	***
Fluoroscopy time, min	51.0±24.9	96.3±32.1	***
Radiofrequency duration, min	47.5±18.9	97.0±30.6	***
Left line, N (%)	17 (42.5)	33(82.5)	***
Roof line, N (%)	14 (35.0)	33 (82.5)	***
Mitral line, N (%)	7 (17.5)	30 (75.0)	***
CFAE ablation, N (%)	16 (40.0)	35 (87.5)	***
Ablation in the coronary sinus, N (%)	5 (12.5)	28 (70.0)	***
Termination of AF by ablation, N (%)	38 (95.0)	31(77.5)	*

AF denotes atrial fibrillation; CFAE, complex fractionated atrial electrogram; NS, not statistically significant; SR, sinus rhythm

* P<0.05, ***P<0.001

Table 3. Mode of recurrence

	<i>SR Group</i> <i>N=40</i>	<i>Control Group</i> <i>N=40</i>	<i>P-value</i>
Recurrence as atrial tachycardia, N (%)	12 (30.0)	10 (25.0)	0.7
Recurrence as atrial fibrillation, N (%)	5 (12.5)	7 (17.5)	0.7
Time of recurrence, months	7.1±5.3	4.3±1.8	0.16
Total number of procedures	1.4±0.5	1.5±0.8	1

SR denotes sinus rhythm

Table 4. Characteristics of the second procedure

	<i>SR Group</i> <i>N=15</i>	<i>Control Group</i> <i>N=15</i>
Duration, min	150.4±55.1	185.0± 53.0
Fluoroscopy time, min	38.5± 25.4	64.4± 22.1
RF-duration, min	33.6±14.4	37.2±18.5
PVI, N (%)	13 (86.7)	8 (53.3)
Roof line, N (%)	6 (40.0)	8 (53.3)
CTI, N (%)	6 (40.0)	10 (66.7)
Mitral line, N (%)	3 (20.0)	11 (73.3)
CFAE, N (%)	7 (46.7)	5 (33.3)

CFAE denotes complex fractionated atrial electrogram ablation; CTI, cavotricuspid isthmus; PVI, pulmonary vein isolation; RF denotes radiofrequency

Figure Legend

Figure 1. Flowchart of responses to ablation during the index procedure

Figure 2. Arrhythmia-free survival after a single catheter ablation intervention

Kaplan-Meier recurrence-free survival rates are shown for patients having undergone a single catheter ablation procedure in SR and control groups.

Figure 1.

Flowchart of responses to ablation during the index procedure

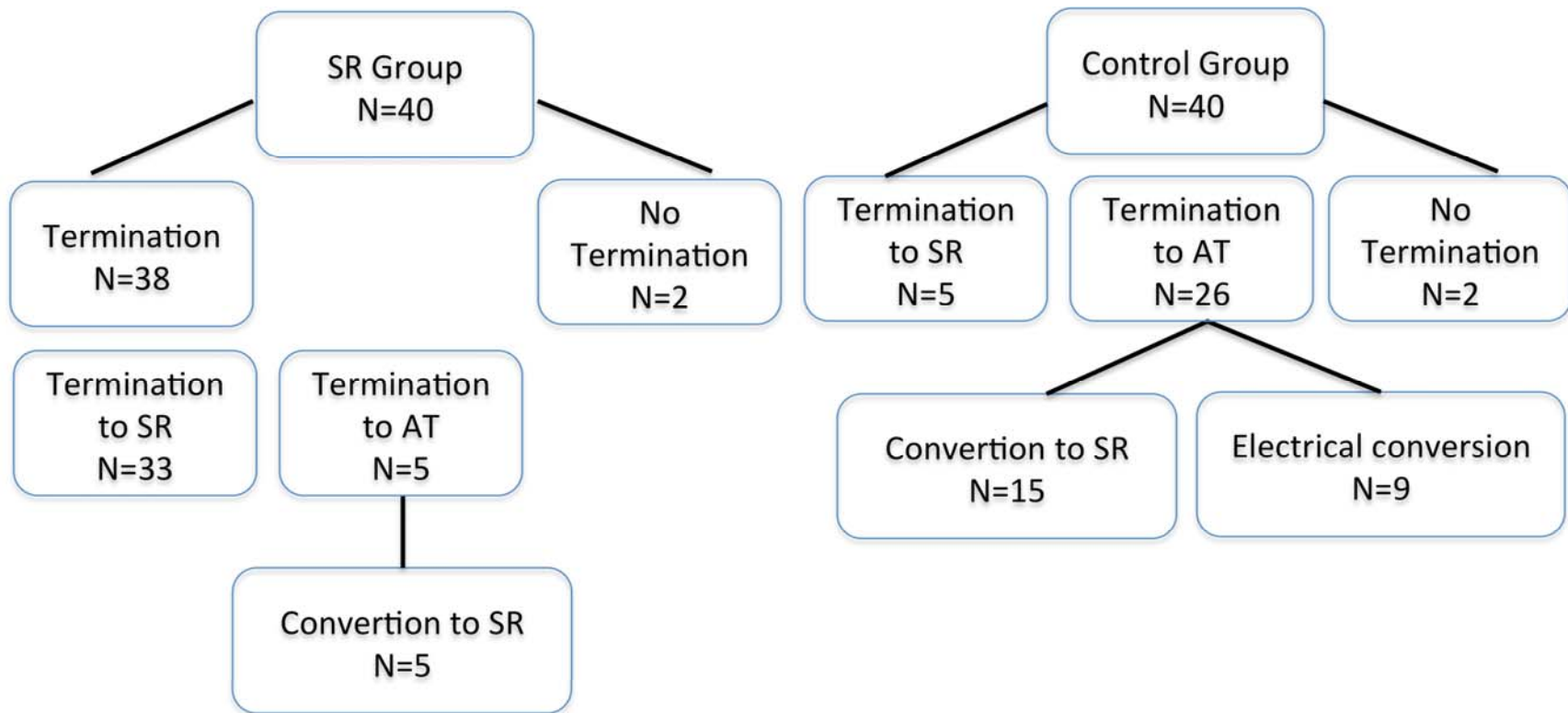
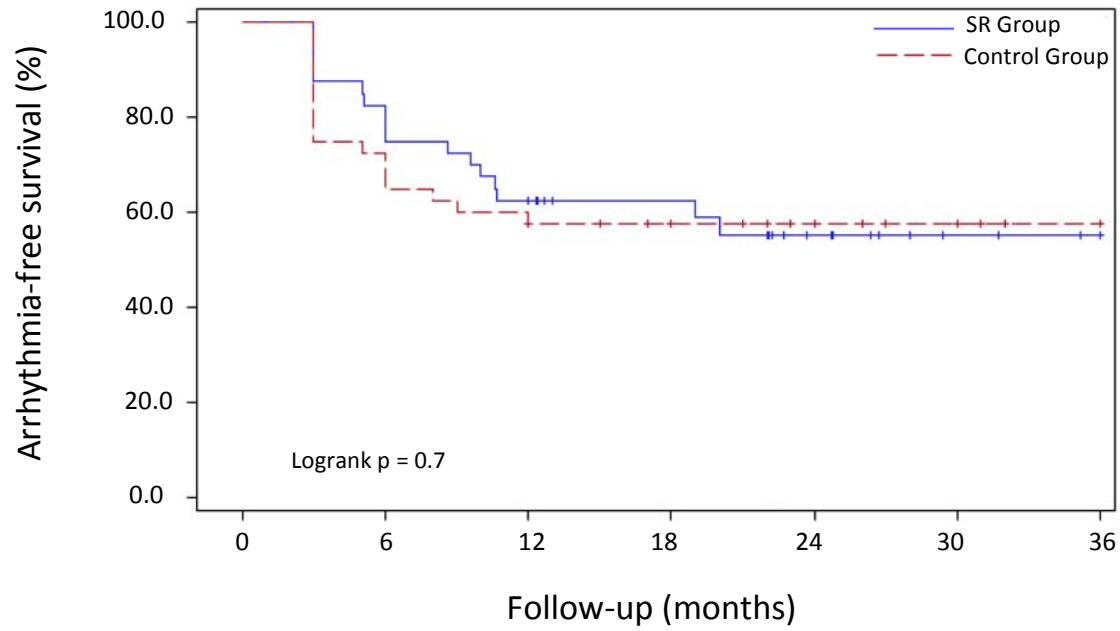


Figure 2.

Arrhythmia-free survival after a single catheter ablation intervention



Number at risk in SR group	40	33	25	17	10	4	2
Number at risk in Control group	40	29	24	18	10	6	2

References

1. Smelley MP, Knight BP. Approaches to catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:S33-38
2. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2010;7:835-846
3. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;13:355-361
4. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73
5. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na^+ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res*. 1997;81:1045-1052
6. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*. 1997;96:3710-3720
7. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230-246
8. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:507-512
9. Chalfoun N, Harnick D, Pe E, Undavia M, Mehta D, Gomes JA. Reverse electrical remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by signal averaging of the p-wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:502-509
10. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:1454-1460
11. Manios EG, Kanoupakis EM, Chlouverakis GI, Kaleboubas MD, Mavrakis HE, Vardas PE. Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: Relation with recurrence. *Cardiovasc Res*. 2000;47:244-253
12. Ausma J, van der Velden HM, Lenders MH, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003;107:2051-2058
13. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. 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;4:816-861
14. O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation--evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;16:153-167
15. Jais P, Hocini M, O'Neill MD, et al. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm*. 2007;4:803-809

16. Jais P, Matsuo S, Knecht S, et al. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: Importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:480-491
17. Wang XH, Liu X, Sun YM, et al. Early identification and treatment of pv reconnections: Role of observation time and impact on clinical results of atrial fibrillation ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2007;9:481-486
18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92:1954-1968
19. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation.* 2002;105:2672-2678
20. Tse HF, Lau CP, Yu CM, et al. Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1200-1209
21. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J.* 2009;30:1105-1112
22. Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29:2359-2366
23. Khan A, Mittal S, Kamath GS, Garikipati NV, Marrero D, Steinberg JS. Pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: An ablation strategy facilitated by antiarrhythmic drug induced reverse remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:142-148
24. Igarashi M, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Effect of restoration of sinus rhythm by extensive antiarrhythmic drugs in predicting results of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;106:62-68

Synthèse

Dans cette étude rétrospective, nous avons montré que chez un groupe de patient dont le maintien en RS avait été possible pendant ≥ 1 mois avant une première procédure d'ablation de FA persistante, la procédure était facilitée comparée à un groupe contrôle dont le rythme cardiaque demeurait en FA en pré procédure. La durée de procédure, de radiofréquence nécessaire et la quantité de lésions complexes étaient moindre pour un succès clinique comparable après première et dernière procédure.

Cette étude ne donne pas de nouveaux outils sur la sélection des patients ni la stratégie d'ablation à proposer mais présente une technique simple permettant de faciliter la procédure d'ablation et de minimiser les radiations chez le patient. L'hypothèse soulevée par ce travail est possiblement applicable à toutes les stratégies d'ablation de FA persistante.

Explication et pertinence des résultats

Efficacité de la stratégie de contrôle du rythme sur le succès clinique de la procédure

Le point le plus important soulevé par ces résultats est le fait qu'avec une quantité moindre de lésions de radiofréquence et moins d'ablation de complexes fragmentés, le succès clinique soit identique entre les deux groupes.

Dans le groupe RS, le nombre de lésions linéaires nécessaires (42.5% vs 82.5%, $P < 0.0001$) et d'ablation de potentiel fragmentés (40.0 % vs 87.0%, $P < 0.0001$) ont été significativement inférieur à ceux nécessaires dans le groupe contrôle et le succès clinique après une procédure a été comparable dans les deux groupes (55.0% dans le groupe RS vs 45.0% dans le groupe contrôle, $P = 0.28$)

On sait qu'il est très difficile de faire la différence entre les complexes fragmentés qui jouent un rôle dans le développement et la perpétuation de la FA et ceux « fonctionnels » qui n'ont aucun rôle dans le maintien de la FA mais sont la résultante d'une conduction anisotropique. Le mécanisme suspecté des potentiels fragmentés est une zone de conduction lente avec collusion, bloc et zone de pivot pour les circuits de réentrée mais aussi des zones adjacentes à celles des sources de haute-fréquences ⁴⁴. Il a été aussi suggéré que ces sites représentent une zone d'innervation ⁴⁵. Le cycle de FA lors de la procédure index a une tendance à être plus long dans le groupe RS par rapport au groupe contrôle (183 ± 32 ms vs 166 ± 20 ms, $P=0.06$) alors que les traitements anti arythmiques sont identiques dans les deux groupes. Il s'agit d'un argument fort en faveur du remodelage électrique.

Efficacité de la stratégie de contrôle du rythme sur le succès aigu procédural

Le succès procédural (conversion en RS par l'ablation) a été significativement supérieur dans le groupe RS (38/40, 95.0%) par rapport au groupe contrôle (31/41, 77.5%, $P=0.0006$). Dans le groupe SR, la conversion en RS a été obtenue directement chez 33 patients et chez 2 patients il y a eu d'abord une transformation du rythme en tachycardie auriculaire avant le passage en RS. Dans le groupe contrôle, la conversion directe de FA en RS a été possible chez 5 patients

seulement. Chez 26 patients il y a eu une transformation du rythme en tachycardie auriculaire. Chez 17 patients, la tachycardie auriculaire a pu être convertie avec succès en RS par l'ablation.

Dans le groupe RS, les temps de procédure (199.8 ± 69.8 min vs 283.5 ± 72.3 min, $P < 0.0001$), de radiofréquence (47.5 ± 18.9 min vs 97.0 ± 30.6 min, $P < 0.0001$) et de fluoroscopie (51.0 ± 24.9 vs 96.3 ± 32.1 min, $P < 0.001$) ont été significativement plus courts par rapport au groupe contrôle.

Sécurité de la stratégie de contrôle du rythme

Le taux de complication a été identique dans les deux groupes. Aucun accident thromboembolique n'est survenu durant la cardioversion électrique chez les patients du groupe RS.

Durant la procédure, une tamponnade est survenue dans chacun des groupes.

Limites

Du fait du devis de l'étude, il existe plusieurs limitations. Il s'agit d'une étude non randomisée, rétrospective sur un nombre limité de centres.

La limite la plus importante de l'étude est celle du devis utilisé qui ne permet pas de conclure avec certitude que les résultats retrouvés soient la résultante d'un remodelage inverse induit par le maintien du RS ou celui d'une sélection des patients (biais de sélection). En effet, les patients avec échec de CVE (N=10) n'ont pas été inclus dans l'analyse, on ne peut pas conclure à une supériorité de la stratégie de contrôle du rythme pré procédure sur l'efficacité

aiguë et la facilitation de la procédure. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective, il est possible que les patients pour lesquels une stratégie de maintien du RS pré procédure ait été décidée par le cardiologue traitant, aient été moins malades que ceux qui ont été laissés en FA. L'appariement par rapport à la durée de FA a tenté de limiter ces différences mais tous les facteurs prédictifs de succès de l'ablation (comme le degré de fibrose de l'oreillette gauche) n'ont pas été pris en compte dans l'appariement. Les facteurs principaux de succès décrits qui sont la durée de la FA et la taille de l'oreillette gauche ont montré être dépendants. Un seul de ces deux facteurs (la durée de FA) a été pris en compte dans l'appariement, on peut se demander si les deux facteurs auraient dû être pris en compte car on retrouve une différence non significative entre les deux groupes de la taille de l'oreillette gauche (41 ± 6 mm vs 43 ± 5 mm, $P=0.39$ dans les groupes RS vs contrôle).

Dans le groupe RS, il a été supposé que chez les patients avec retour en RS, se présentant en RS lors de la procédure et ne décrivant pas de symptôme durant le mois pré procédure, avait eu un maintien du RS durant toute cette période. Aucun Holter, ni ECG n'a été réalisé, on ne peut donc éliminer la possibilité qu'il y ait eu des récurrences asymptomatiques de FA durant cette période.

La stratégie de maintien du RS pré procédure demande plus d'organisation et un séjour hospitalier supplémentaire pour la cardioversion électrique (généralement d'une durée de 6H). Aucune analyse économique n'a été faite pour comparer les deux stratégies.

Enfin, le nombre de patients est limité et il est possible que l'absence de supériorité clinique du maintien du RS pré procédure soit due à un manque de puissance de l'étude.

Validité externe

Nos résultats ne sont pas applicables aux patients sans maintien du RS pendant ≥ 1 mois pré procédure, à ceux ayant une dilatation de l'oreillette gauche > 55 mm ou avec antécédent d'ablation des veines pulmonaires, ceux-ci ayant été exclus de l'étude. Seule la méthode d'ablation de type en paliers («stepwise») a été utilisée, on ne peut pas conclure non plus à un effet de facilitation du maintien du RS pour les autres procédures.

Les trois centres à partir desquels les deux groupes ont été formés, sont des centres à haut volume avec une grande expérience de la méthode en paliers (« stepwise»). Il est possible que ces résultats ne soient pas applicables à des centres avec une expérience plus limitée.

Les stratégies d'ablation ont déjà évoluées depuis la publication de la présente étude. La stratégie en paliers (« stepwise») est abandonnée petit à petit du fait de sa complexité et du fort taux de tachycardies atriales post procédure qui sont elles beaucoup plus difficile à traiter.

Chapitre 6 : Conclusion

L'ablation par cathéter de FA est actuellement la procédure la plus pratiquée dans de nombreux centres d'électrophysiologie. Alors la procédure d'ablation de FA paroxystique est bien codifiée et démontre de bons résultats, celle de FA persistante demeure un défis. La procédure est plus longue et donne de moins bons résultats cliniques. Nous avons montré sur une étude rétrospective que la stratégie de contrôle du rythme pré première procédure d'ablation réalisée par méthode en paliers (« stepwise») permettrait une facilitation de la procédure index

avec une diminution de durée de procédure, de radiofréquence et de fluoroscopie pour un succès clinique identique. La confirmation de ces résultats demeure nécessaire.

1. 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;57:160-166
2. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:32-38
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-241
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988
5. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28:125-136
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Jr., Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014
7. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Dimarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 hrs/ehra/ecas expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: 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), a registered branch of the european society of cardiology (ESC) and the european cardiac arrhythmia society (ECAS); and in collaboration with the american college of cardiology (ACC), american heart association (AHA), the asia pacific heart rhythm society (APHRS), and the society of thoracic surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the american college of cardiology foundation, the american heart association, the european cardiac arrhythmia society, the european heart rhythm association, the society of thoracic surgeons, the asia pacific heart rhythm

- society, and the heart rhythm society. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9:632-696 e621
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:1132-1144
 9. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666
 10. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505
 11. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S, Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines C. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-136
 12. Khan A, Mittal S, Kamath GS, Garikipati NV, Marrero D, Steinberg JS. Pulmonary vein isolation alone in patients with persistent atrial fibrillation: An ablation strategy facilitated by antiarrhythmic drug induced reverse remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:142-148
 13. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:2044-2053
 14. Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Derval N, Bordachar P, Jais P, Clementy J, Haissaguerre M. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:2359-2366
 15. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1138-1147
 16. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shugayev P, Shirokova N, Katritsis DG. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:342-346
 17. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: Confirm (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-636
 18. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Hsu LF, Sanders P. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2010;7:835-846
 19. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jais P, Hocini M, Takahashi Y, Jonsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clementy J,

- Haissaguerre M. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009;30:1105-1112
20. Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang CY, Ernst S, Mantovan R. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation trial-part II (STAR-AF II): Design and rationale. *Am Heart J*. 2012;164:1-6 e6
 21. Calo 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;47:2504-2512
 22. Arentz T, Weber R, Burkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*. 2007;115:3057-3063
 23. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, Martin D, Rong B, Fahmy TS, Khaykin Y, Hongo R, Hao S, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Potenza D, Fanelli R, Massaro R, Arruda M, Schweikert RA, Natale A. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: Results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm*. 2008;5:1658-1664
 24. Oral H, Chugh A, Yoshida K, Sarrazin JF, Kuhne M, Crawford T, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Veerareddy S, Billakanty S, Wong WS, Good E, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:782-789
 25. Estner HL, Hessling G, Biegler R, Schreieck J, Fichtner S, Wu J, Jilek C, Zrenner B, Ndrepepa G, Schmitt C, Deisenhofer I. Complex fractionated atrial electrogram or linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation--a prospective randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:939-948
 26. Verma A, Sanders P, Champagne J, Macle L, Nair GM, Calkins H, Wilber DJ. Selective Complex Fractionated Atrial Electrograms Targeting for Atrial Fibrillation study (SELECT-AF): A multicenter, randomized trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:55-62
 27. 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;7:1216-1223
 28. Andrade JG, Khairy P, Verma A, Guerra PG, Dubuc M, Rivard L, Deyell MW, Mondesert B, Thibault B, Talajic M, Roy D, Macle L. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35:106-116
 29. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-2377

30. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310:2050-2060
31. 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, Jais P, Haissaguerre M. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:788-795
32. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:355-361
33. Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN, Song WH, Lim DS, Kim YH, Shim WJ. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:697-702
34. Ellis ER, Culler SD, Simon AW, Reynolds MR. Trends in utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in medicare beneficiaries. *Heart Rhythm*. 2009;6:1267-1273
35. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1168-1174
36. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement mri and atrial fibrillation catheter ablation: The decaaf study. *Jama*. 2014;311:498-506
37. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014
38. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968
39. Michael G, Xiao L, Qi XY, Dobrev D, Nattel S. Remodelling of cardiac repolarization: How homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2009;81:491-499
40. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73
41. Chalfoun N, Harnick D, Pe E, Undavia M, Mehta D, Gomes JA. Reverse electrical remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by signal averaging of the p-wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:502-509

42. Everett THt, Li H, Mangrum JM, McRury ID, Mitchell MA, Redick JA, Haines DE. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:1454-1460
43. Rivard L, Hocini M, Rostock T, Cauchemez B, Forclaz A, Jadidi AS, Linton N, Nault I, Miyazaki S, Liu X, Khaet O, Shah A, Sacher F, Derval N, Jais P, Khairy P, Macle L, Nattel S, Willems S, Haissaguerre M. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: A comparative multicenter study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012
44. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-1680
45. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, Lu Z, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1197-1205