

**Académie d'Orléans-Tours
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Christophe SAINT ETIENNE

Né le 2 avril 1982 à St-Germain-en-Laye (78)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2011 à Tours

**Etude préliminaire des fonctions endocrine et mécanique de
l'oreillette gauche des patients en fibrillation atriale avant et après
cardioversion par choc électrique externe**

Jury

Président du Jury: Monsieur le Professeur D. BABUTY, CHU de Tours

Membres du jury: Monsieur le Professeur L. FAUCHIER, CHU de Tours

Monsieur le Professeur J.C. PAGES, CHU de Tours

Madame le Docteur A. BERNARD-BRUNET, CHU de Tours

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2C-PSL: Pic de strain longitudinal en incidence 2 cavités

4C-PSL: Pic de strain longitudinal en incidence 4 cavités

2D: 2 dimensions

ANP: Atrial natriuretic peptide

BNP: Brain natriuretic peptide

CEE: Choc électrique externe

CV: Cardioversion

DTDVG: Diamètre télédiastolique du ventricule gauche

DTI: Doppler tissue imaging

FA: Fibrillation atriale

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche

OG: Oreillette gauche

RS: Rythme sinusal

TM: Temps-mouvement

PSL : Pic de strain longitudinal

PSLM : Pic de strain longitudinal moyen

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	3
2	MATERIELS ET METHODES	7
2.1	Conception de l'étude.....	7
2.2	Gestion des prélèvements biologiques	8
2.3	Mesures échocardiographiques	8
2.4	Analyse statistique.....	10
3	RESULTATS	11
3.1	Etude de la population.....	11
3.2	Résultats biologiques	12
3.3	Résultats échocardiographiques.....	12
3.4	Etude de la relation entre fonction mécanique et fonction endocrine.....	13
4	DISCUSSION.....	15
5	CONCLUSION	19
6	ARTICLE EN ANGLAIS POUR SOUMISSION DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE AVEC COMITE DE LECTURE	20
6.1	Title	20
6.2	Background	20
6.3	Patients and methods	23
6.4	Results	27
6.5	Discussion	30
6.1	Conclusion.....	33
7	BIBLIOGRAPHIE	34
8	TABLEAUX	37
9	LEGENDES DES FIGURES.....	39
10	FIGURES	40

1 INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente affectant 2% de la population générale (1). La FA est associée à une augmentation des risques de décès, d'accident vasculaire ischémique, d'insuffisance cardiaque et d'hospitalisation, et d'une diminution de la qualité de vie, en particulier par une diminution de la tolérance à l'effort (2). C'est pourquoi la prise en charge de cette pathologie aussi bien sur le plan anti-thrombotique qu'anti-arythmique, est devenue une préoccupation quotidienne du cardiologue. Depuis l'étude AFFIRM (3), deux stratégies de prise en charge sont reconnues et ont été validées par les sociétés savantes : restaurer le rythme sinusal (RS) ou tolérer la FA en contrôlant la cadence ventriculaire. Bien que la première stratégie ne soit pas corrélée à une amélioration de la survie, elle est encore largement utilisée. En effet, le retour en RS permet d'améliorer l'hémodynamique cardiaque, et de ce fait de limiter les symptômes. Chez les patients en FA, l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche mais aussi du fonctionnement de l'oreillette gauche (OG) concourt à l'altération globale de l'hémodynamique.

Deux facteurs principaux contribuent à altérer la fonction hémodynamique de l'OG des patients en FA: une perte de la contraction coordonnée de l'OG et une cadence auriculaire élevée et irrégulière. La perte de la contraction atriale altère la compliance de l'oreillette fibrillante ce qui, à terme, provoque une dilatation progressive qui va entretenir l'arythmie (4). Au contraire, le retour en RS permet une diminution de la taille de l'OG (5). Par conséquent, la réduction de l'arythmie reste une approche thérapeutique raisonnable. Bien que le traitement de la FA ait beaucoup évolué depuis 20 ans avec l'apparition de techniques thérapeutiques invasives (procédure de Maze (6), ablation par radiofréquence (7)), la cardioversion (CV) par choc électrique externe (CEE) à l'aide

d'un défibrillateur biphasique reste la technique la plus utilisée et la plus répandue pour rétablir le RS.

La fonction mécanique de l'OG a surtout été étudiée par l'évaluation de sa taille et de son volume. Ces deux paramètres ont d'ailleurs une valeur pronostique dans la survenue d'événements cardiovasculaires ou cérébraux (8). Le volume et la déformation de l'OG étant liés à la compliance de sa paroi, l'évaluation de son remodelage, c'est à dire du changement de sa forme et de son volume, est une étape essentielle pour apprécier les modifications de sa fonction mécanique. Depuis quelques années, les progrès de l'échocardiographie permettent d'évaluer la fonction mécanique de l'OG par l'analyse des déformations myocardiques de la paroi atriale. La déformation du myocarde, ou « strain », peut être estimée par la technique du doppler tissulaire (DTI) ou plus récemment par une technique indépendante de l'angle de tir doppler : le « speckle tracking », permettant une analyse à partir de l'imagerie bidimensionnelle. Plusieurs études ont proposé le strain de l'OG comme facteur prédictif de maintien en RS après CV par CEE (9-11). Di Salvo *et al.* (11) ont mis en évidence que le strain évalué par DTI est significativement plus bas chez les patients en FA que chez les patients en RS. De plus, les patients en RS neuf mois après CV ont une valeur de strain significativement plus élevée que celle des patients en FA après CV. Les auteurs concluent que les patients avec le strain le plus élevé semblent avoir plus de chance de rester en RS après CV. Il est intéressant de noter que les paramètres échographiques classiques (volume et diamètre de l'OG) ne diffèrent pas entre les deux groupes.

Outre la dysfonction mécanique de l'OG, le profil endocrinien des hormones cardiaques est très perturbé chez les patients en FA. Wozakowska-Kaplon *et al.* (12) ont montré que les taux de peptides natriurétiques sont élevés chez les patients porteurs

d'une FA paroxystique, persistante ou permanente malgré une fonction ventriculaire conservée et que leurs concentrations sont positivement corrélées au volume de l'OG. La famille des peptides natriurétiques comporte 3 membres : l'ANP pour « atrial natriuretic peptide », le BNP pour « brain natriuretic peptide » et le CNP pour « C natriuretic peptide ». L'ANP et le BNP sont respectivement et principalement produits par les cardiomyocytes atriaux et ventriculaires. Les cardiomyocytes atriaux stockent, dans des granules de sécrétion, des prohormones inactives comme le proANP qui peuvent être clivées par des enzymes : les proprotéines convertases. La distension des cardiomyocytes atriaux et ventriculaires est considérée comme le stimulus mécanique principal de la synthèse et de la sécrétion d'ANP et de BNP (13). Du fait des actions diurétique, natriurétique et vasodilatatrice de l'ANP et du BNP, l'augmentation de leur concentration conduit à une diminution de la pré et post-charge cardiaque. Leur sécrétion lors d'une poussée d'insuffisance cardiaque est considérée comme un des mécanismes de compensation mis en route en réponse au stress myocardique (Figure 1, page 40).

Par tous ces mécanismes, l'ANP et le BNP exercent une action endocrinienne complexe et jouent un rôle essentiel dans la régulation des fonctions cardiovasculaires et rénales de l'organisme. Chez les patients en FA, le BNP est sécrété par les ventricules (reflet de la fonction ventriculaire) mais aussi par les oreillettes (14). Au contraire, l'ANP est majoritairement d'origine atriale et sa synthèse s'accroît avec l'augmentation du volume de l'OG ou de la pression intra-auriculaire (15). En cas de FA, ANP et BNP augmentent de manière significative sans lien avec une poussée d'insuffisance cardiaque (16,17). Un fois le retour en RS obtenu après CV par CEE ou lors d'une procédure d'ablation par radiofréquence, les concentrations d'ANP et de BNP diminuent rapidement (18). Cependant, la concentration d'ANP avant CV ne semble pas être un

facteur prédictif du maintien en RS après CV (19). De plus, il a été montré que les patients ayant une FA persistante ont un taux d'ANP corrélé au volume de l'OG quantifié en IRM et que la diminution du taux d'ANP est corrélée à la diminution de la taille de l'OG après CV (20).

L'étude de la déformation myocardique de l'OG et la mesure de la concentration de proANP semblent être deux éléments prometteurs pour évaluer la relation entre fonction mécanique et endocrine de l'OG des patients avant et après CV. Même après une CV, la fonction mécanique et endocrine de l'OG demeure altérée (21,22) et le retour à un fonctionnement normal peut prendre plusieurs mois (23). Il paraît donc intéressant de mettre en relation ces éléments afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'OG et de décrire plus précisément le remodelage inverse.

L'objectif de notre étude est de décrire la fonction mécanique de l'OG et sa corrélation avec les concentrations de proANP et BNP à l'état initial (en FA) et un mois après la CV en fonction du rythme cardiaque.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Conception de l'étude

Cette étude prospective, observationnelle et monocentrique a été réalisée dans le service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre novembre 2009 et octobre 2011. Elle a été approuvée par un comité d'éthique local. Nous avons inclus 29 patients qui étaient hospitalisés pour CV par CEE pour FA persistante.

Le critère d'inclusion était une FA persistante définie par un épisode actuel d'au moins 30 jours et de moins d'un an pour lequel une CV était indiquée. Les critères d'exclusion de l'étude étaient une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG<45%), une contre-indication à la réalisation d'un CEE (thrombus intracardiaque, INR<2, contre-indication à l'anesthésie), l'absence de consentement et un âge inférieur à 18 ans.

Les patients ont été évalués à l'inclusion (la veille de la CV) et un mois après la CV par :

- un examen physique et un ECG 12 dérivations
- une échocardiographie transthoracique selon le protocole de l'étude à l'aide d'un appareil Vivid I (GE Medical Systems Ultrasound) avec enregistrement de boucles pour analyse a posteriori à l'aide d'une station de post-traitement (EchoPac PC, 110.1.2 version ; GE Healthcare).
- des prélèvements sanguins habituellement pratiqués avant une procédure de CV et permettant le dosage du BNP et du proANP.

La CV par CEE a été réalisée le lendemain de l'inclusion sous anesthésie générale selon le protocole du service : de un à trois chocs biphasiques avec une énergie croissante de 100 à 200 J.

2.2 Gestion des prélèvements biologiques

La concentration de proANP a été mesurée à partir de sérum prélevé sur tube sec à l'aide du kit MR-proANP (BRAHMS, Clichy, France). Cet immuno-essai « sandwich » utilise un anticorps ciblant la région moyenne du peptide proANP (acides aminé 53 à 90). Chez 325 sujets sains, la gamme des concentrations de proANP s'étalait de 9,6 à 313 pmol/L. La moyenne était de 45 pmol/L (intervalle de confiance 95% : 43 à 49,1 pmol/L). Le 99^{ème} percentile était de 197,5 pmol/L. Il n'y avait pas de différence entre la gamme et la moyenne des valeurs retrouvées selon le sexe (moyenne=45,3 pmol/L chez les hommes ; 45 pmol/L chez les femmes) (24).

Le dosage du BNP s'est effectué à partir de plasma anticoagulé par EDTA. Comme pour le proANP, nous avons utilisé un immuno-essai « sandwich » basé sur la technologie Triage® BNP Test (Biosite Diagnostics®, Vélizy-Villacoublay, France) pour Access® 2 (Beckam Coulter® Immunoassay Systems, Villepinte, France). Selon le fabricant, chez 1286 sujets sains sans insuffisance cardiaque, la médiane était de 12,3 pg/mL et le 95^{ème} percentile à 73,5 pg/mL.

2.3 Mesures échocardiographiques

Toutes les échographies ont été réalisées en décubitus latéral gauche en mode 2-dimensions (2D), Temps-Mouvement (TM), doppler et DTI à l'aide d'une sonde 3.5 MHz (GE Medical Systems). Les boucles en mode 2D ont été obtenues à partir de 3 cycles

cardiaques consécutifs en apnée, avec une cadence d'images la plus élevée possible (60-80 images/s).

Le volume de l'OG a été calculé à partir de la formule : $\frac{8}{3}\pi [(surface\ de\ l'OG\ en\ apical\ 4-cavités * surface\ de\ l'OG\ en\ apical\ 2-cavités) / longueur\ de\ l'OG]$ puis indexé à la surface corporelle. Le diamètre antéropostérieur de l'OG a été mesuré en incidence parasternale gauche grand-axe selon les recommandations actuelles (25).

Le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) a été mesuré en mode TM à partir de l'incidence parasternale gauche grand-axe. Les volumes télédiastolique et télésystolique ont été mesurés en incidence apicale 4-cavités et 2-cavités puis la FEVG a été calculée selon la méthode Simpson biplan. La fonction diastolique a été évaluée à l'aide de l'analyse du flux mitral diastolique en doppler pulsé et des vitesses de l'anneau mitral au niveau septal et latéral au DTI selon Garcia *et al.* (26) et Quinones *et al.* (27).

La présence d'une insuffisance mitrale a été notée et quantifiée en modérée, moyenne ou sévère selon les recommandations actuelles (28).

Le « speckle tracking » est une nouvelle technique échocardiographique permettant d'analyser les déformations myocardiques en « traquant » d'une image à l'autre, à partir d'une boucle 2D standard en niveaux de gris (29), ces marqueurs acoustiques naturels que sont les « speckles ». Un algorithme informatique suit les changements de géométrie de cet ensemble de pixels, et en calcule le déplacement, la vitesse, et le strain. Ce dernier représente la mesure de la déformation tissulaire, qui est la déformation d'un objet par rapport à sa forme originelle. Il est exprimé sous forme d'un pourcentage de variation de longueur rapportée à la longueur originelle. Pour obtenir le strain de l'OG, nous avons tracé le contour de l'endocarde auriculaire gauche

en incidence 4- et 2-cavités sur une image télésystolique. Le suivi de la paroi est contrôlé en temps réel et peut être corrigé en ajustant la région d'intérêt (Figure 2, page 41). Une courbe représentant la moyenne des courbes de strain longitudinal est automatiquement générée par le logiciel en incidence apicale-4 cavités comme en incidence apicale-2 cavités (Figure 3, page 41) : nous appelons la valeur maximale de cette courbe « pic de strain » (reflet du maximum de déformation de l'OG). Cette valeur, en pourcentage, est positive car elle représente l'allongement de la paroi de l'OG pendant la systole ventriculaire en raison du remplissage de la cavité atriale par le sang venant des veines pulmonaires pendant que la valve mitrale est fermée. Ces mesures ont été répétées sur 3 cycles cardiaques différents pour calculer un pic de strain longitudinal de l'OG moyen en 4 cavités (4C-PSL) et en 2 cavités (2C-PSL). Au total un pic moyen (PSLM) a été calculé en moyennant le 4C-PSL et le 2C-PSL.

2.4 Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type. Un test de normalité de la distribution a été réalisé sur chaque variable. Comme ces tests ne montraient pas une distribution de type Gaussienne, nous avons réalisé des tests non-paramétriques. La différence entre les moyennes des paramètres avant et après CV a été évaluée par un test de Wilcoxon pour séries appariées. La différence des moyennes entre les paramètres à l'inclusion des patients en FA ou en RS à un mois a été évaluée par un test de Wilcoxon pour séries non appariées. Les corrélations entre volume de l'OG ou PSLM et proANP ou BNP ont été estimées par le coefficient de corrélation de Pearson.

Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP® 9.0.1 (SAS Institute, NC, USA).

3 RESULTATS

3.1 Etude de la population

Vingt-neuf patients porteurs d'une FA persistante et adressés pour CV ont été inclus. L'âge moyen était de 67 ± 10.6 ans et 9 patients étaient de sexe féminin (40.9%). La FEVG moyenne était de 52 ± 9.4 % et aucun patient n'était porteur d'une insuffisance mitrale sévère. La durée moyenne entre le diagnostic de FA et la CV était de 12.9 ± 8.9 semaines. Les caractéristiques principales de la population sont résumées dans le Tableau 1 (page 37).

Vingt-sept CV ont été réalisées avec succès (93%). Un mois plus tard, 7 patients étaient perdus de vue, 10 étaient en RS (groupe SR) et 10 étaient en FA (groupe FA).

Parmi les deux patients pour lesquels la CV n'avait pas été efficace, un patient a été perdu de vue et l'autre était revenu spontanément en RS lors de la consultation à un mois.

Par conséquent, 20 patients ont été étudiés et ont été divisés en 2 groupes : 10 patients dans le groupe SR et 10 patient dans le groupe AF.

En comparant les deux groupes, nous n'avons pas mis pas en évidence de différence significative concernant la durée moyenne entre le diagnostic de FA et la CV (11.6 ± 7.7 vs. 14.1 ± 10.2 semaines, $p=0.76$) et l'âge moyen des patients (68.2 ± 10.6 vs. 66.9 ± 11 ans, $p=0.70$). Les autres résultats sont résumés dans le Tableau 2 (page 38).

3.2 Résultats biologiques

Aucune différence entre les groupes SR et AF n'a été observée concernant les concentrations de proANP ou de BNP à l'inclusion (respectivement 235.6 ± 62.8 vs. 226.9 ± 151.4 pmol/L, $p=0.33$ et 205.9 ± 99 vs 197 ± 139 pg/mL, $p=0.82$).

Dans le groupe SR, les concentrations de proANP n'étaient pas différentes à l'inclusion et après un mois (respectivement 235.6 ± 62.8 vs. 207.7 ± 130.4 pmol/L, $p=0.43$; Figure 4, page 42).

Dans le groupe AF, les concentrations de proANP n'étaient pas différentes à l'inclusion et après un mois (respectivement 226.9 ± 151.4 vs. 207.7 ± 100.1 pmol/L, $p=0.82$; Figure 4, page 42).

De la même manière, aucune différence significative entre les concentrations de BNP à l'inclusion et à un mois n'a été mise en évidence ni pour le groupe SR (respectivement 205.9 ± 99 vs. 182.2 ± 180.4 pg/mL, $p=0.30$) ni pour le groupe AF (respectivement 197 ± 139 vs. 182.5 ± 107.1 pg/mL, $p=0.91$).

3.3 Résultats échocardiographiques

Malgré toutes les précautions nécessaires pour assurer une bonne qualité des images échographiques, nous avons exclu de l'analyse une incidence 4-cavités et trois incidences 2-cavités du fait d'une échogénicité trop médiocre.

Concernant les paramètres échocardiographiques standards, le volume moyen de l'OG ne différait pas entre les groupes SR et AF (respectivement 42.3 ± 7.4 vs. 47 ± 15.7 mL/m², $p=0.35$). Néanmoins, après un mois, nous avons observé une diminution significative du volume de l'OG dans le groupe SR (de 42.3 ± 7.4 à 36 ± 4.4 mL/m²,

$p < 0.01$) alors que le volume moyen de l'OG n'avait pas varié pas dans le groupe AF (de 47 ± 15.7 à 47.5 ± 18.4 mL/m², $p = 0.81$).

De plus, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les FEVG à l'inclusion des groupes SR et FA (respectivement 54 ± 11.1 vs. 50.5 ± 7.9 %, $p = 0.43$). Dans le groupe SR, l'amélioration de la FEVG à un mois était significative (de 54 ± 11.1 à 60.4 ± 5.6 %, $p = 0.04$) alors qu'aucune amélioration n'était observée dans le groupe AF (de 50.5 ± 7.9 à 52.9 ± 11.6 %, $p = 0.77$).

L'analyse du strain en speckle tracking n'a pas permis pas de montrer de différence significative entre les PSLM à l'inclusion des groupes SR et AF (respectivement 10.4 ± 4.4 vs. 10.4 ± 4.4 %, $p = \text{ns}$). Un mois après la CV, le PSLM augmentait de manière significative de 76,9 % chez les patients du groupe SR (de 10.4 ± 4.4 à 18.4 ± 8.1 %, $p = 0.002$; Figure 5, page 42). Chez les patients du groupe AF, le PSLM un mois après CV n'était pas modifié par rapport à l'état basal (de 10.4 ± 4.4 à 9.7 ± 4.2 %, $p = \text{ns}$; Figure 5, page 42). Ces résultats étaient similaires si nous regardons les 2 composantes du PSLM (4C-PSL et 2C-PSL) (cf. Tableau 2, page 38).

Enfin, chez tous les patients étudiés, la variation du PSLM entre l'état basal et un mois après la CV était négativement corrélée à la variation du volume de l'OG comme montrée dans la figure 6 (page 43) (coefficient de corrélation de Spearman $\rho = -0.71$, $p < 0.001$).

3.4 Etude de la relation entre fonction mécanique et fonction endocrine

Avant CV, la concentration de proANP était négativement corrélée au PSLM (Spearman $\rho = -0.52$, $p = 0.027$; Figure 7, page 43) et n'était pas corrélée au volume de l'OG (Spearman $\rho = 0.31$, $p = 0.21$). Par contre, nous n'avons pas mis en évidence de relation

entre la concentration de BNP et le PSLM à l'état basal (Spearman $\rho=-0.32$, $p=0.14$) ou le volume de l'OG à l'état basal (Spearman $\rho=0.33$, $p=0.15$).

Un mois après CV, la concentration de proANP n'était plus corrélée ni avec le PSLM (Spearman $\rho=-0.34$, $p=0.2$) ni avec le volume de l'OG (Spearman $\rho=0.32$, $p=0.22$). Il n'y avait toujours pas de corrélation entre la concentration de BNP et le PLSM ou le volume de l'OG à un mois (Spearman $\rho=-0.29$, $p=0.25$ and Spearman $\rho=0.13$, $p=0.6$, respectivement).

4 DISCUSSION

Notre étude suggère que chez les patients ayant pour antécédent une FA persistante et traités efficacement par CV, la fonction mécanique de l'OG est améliorée plus rapidement que la fonction endocrine. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant la relation entre la fonction mécanique de l'OG par « speckle tracking » et la variation des concentrations de proANP un mois après CV.

Les caractéristiques de notre population sont proches de celles d'études antérieures évaluant le strain de l'OG chez des patients en FA (9-11) concernant l'âge moyen, la prévalence masculine et la durée de l'accès de FA. De plus, ces paramètres ne sont pas significativement différents à l'état basal entre les groupes SR et AF. Concernant les récives de FA à un mois de la CV, nous observons un taux de 50%, ce qui semble proche de ceux observés dans d'autres études (30,31).

Echocardiographie en « speckle tracking » et fonction mécanique de l'OG.

Auparavant, le volume de l'OG était le seul paramètre échographique ayant une valeur pronostique pour prédire le succès d'une CV (2). Depuis quelques années, de nouvelles techniques échocardiographiques ont fait leur apparition et permettent d'analyser de manière non-invasive la déformation du myocarde. Di Salvo *et al.* (11) ont évalué la déformation de l'OG chez des patients en FA par DTI. Ils ont montré que l'allongement des fibres myocardiques de l'OG (représenté par un PSL positif) lors de la systole ventriculaire était significativement diminué chez les patients en FA. Dell'Era *et al.* (10) ont confirmé ces résultats en utilisant une technique indépendante de l'angle de tir : le « speckle tracking ». L'analyse du strain semblait être utile pour prédire les

récidives de FA à un an. Après une CV, notre étude montre une amélioration des paramètres échocardiographiques classiques tels que l'amélioration de la FEVG et la diminution du volume de l'OG mais aussi de nouveaux paramètres comme le PSLM. Comme nous retrouvons une corrélation négative entre la variation du volume de l'OG et la variation de PSLM, nous pouvons supposer que le remodelage de l'OG est un mécanisme essentiel à l'amélioration de la fonction mécanique de l'OG. Cependant, nous ne connaissons pas l'évolution du strain myocardique sur le long terme. Dans la littérature actuelle, seul un article (10), étudiait le PSLM par speckle tracking chez des patients porteurs de FA. Nos résultats sont proches de ceux observés dans cette étude (le PSLM est de 11.4 ± 5.2 % pendant l'accès de FA et de 17.2 ± 7.5 % après un mois en RS) mais le PSLM au-delà d'un mois de suivi reste inconnu et la fonction mécanique de l'OG pourrait aussi bien ne jamais récupérer *ad integrum*. De fait, les valeurs de strain un mois après CV et maintien en RS restent inférieures (18.4 %) à celles observées chez des sujets sains. Chez 60 volontaires sains, le PSLM était de 42.2 ± 6.1 % (5-95^{ème} percentile 32.2 -53.2 %) (29). Par conséquent, il serait intéressant d'évaluer le PSLM après plus d'un mois, afin de suivre l'amélioration de la fonction mécanique jusqu'à son maximum.

Peptides natriurétiques et fonction endocrine de l'OG

L'originalité de notre étude réside dans la recherche d'un lien entre la fonction mécanique et endocrine de l'OG. En effet, nous montrons que la concentration basale de proANP est négativement corrélée au PSLM basal. Après un mois en RS cette corrélation disparaît. En effet, dans notre étude, la concentration de proANP n'est pas différente à l'état basal et un mois après CV dans les 2 groupes AF et SR, ce qui explique l'absence de corrélation avec le PSLM à un mois. Cependant, il a été montré que la concentration d'ANP diminue après CV (17,20,32). La FA est associée à une sécrétion d'ANP et de BNP.

Bien que les mécanismes entraînant la libération d'ANP soient toujours discutés, d'après des études expérimentales et cliniques, le volume de l'OG, la pression intra-OG et l'étirement de la paroi de l'OG seraient les principaux stimuli de la sécrétion d'ANP (33). Comme la sécrétion de peptides natriurétiques a été décrite comme étant positivement corrélée au volume de l'OG (20) et que celui-ci est, dans notre étude, réduit de manière significative dans le groupe SR un mois après la CV, nous nous attendions à trouver une diminution des taux de peptides natriurétiques. Wozakowska-Kaplon (22) a montré que les concentrations moyennes d'ANP et de BNP diminuaient 24 heures après la réalisation d'un CEE et la réduction de la FA et restaient stables les 30 jours suivants. Étonnamment, nos résultats sont différents et nous ne retrouvons pas de modification du profil endocrinien chez nos patients après CV. Dans une autre étude (33), les mêmes auteurs montraient que la CV est suivie d'une diminution de la concentration d'ANP dans les 24 heures puis d'une élévation progressive de son taux dans les 30 jours suivants. Ils présumaient que l'augmentation d'ANP entre la 24^{ème} heure et le 30^{ème} jour après le CEE pouvait être due à une récupération de la fonction mécanique. Comme nous n'avons pas réalisé de dosage entre l'inclusion et le 30^{ème} jour, peut-être n'avons nous pas pu mettre en évidence de variation du proANP. Par ailleurs, même si le proANP est moins étudié que l'ANP dans la FA, nous avons préféré doser ce peptide. En effet, sa demi-vie est plus longue que l'ANP et sa stabilité *in vivo* et *ex vivo* semble supérieure (34). Ceci peut aussi expliquer les différences de résultats. Enfin, vu que la fonction mécanique de nos patients en RS au 30^{ème} jour n'est pas normalisée, nous pouvons aussi supposer que nous n'avons pas atteint le profil endocrinien définitif.

Limites:

Au vu de la courte période de suivi, de notre petite cohorte et de l'absence de contrôle électrocardiographique, notre étude n'est pas conçue pour évaluer des facteurs prédictifs du maintien en RS. Aussi nous prévoyons pour la prochaine étude un suivi à plus long terme.

Bien que notre cohorte soit de petite taille, nous avons pu étudier le strain et le profil endocrinien des patients du groupe avec succès immédiat du CEE. Par contre, le nombre de patients avec échec immédiat de CV est trop faible pour permettre une analyse statistique. De la même manière, les traitements anti-arythmiques sont constitués de trop d'associations différentes et un supplément d'inclusion serait nécessaire pour analyser l'amélioration du strain ou du profil endocrinien en fonction des différentes thérapeutiques.

S'agissant d'une étude préliminaire de faisabilité, nous n'avons pas quantifié la reproductibilité inter et intra observateur de l'analyse du strain. A noter que Dell'Era *et al.* (10) ont estimé le coefficient de corrélation à 0.77 et l'ont trouvé acceptable.

5 CONCLUSION

Nos résultats confortent l'hypothèse que la fonction mécanique de l'OG peut être quantifiée par la technique du « speckle tracking ». La fonction mécanique de l'OG est améliorée seulement chez les patients en RS à un mois de la CV tandis que sa fonction endocrine n'est pas modifiée, suggérant une récupération plus rapide de la fonction mécanique que de la fonction endocrine. Une nouvelle étude avec une période de suivi plus longue et plus d'inclusions est nécessaire pour évaluer l'évolution de la fonction endocrine et mécanique de l'OG après CV dans le but de rechercher de nouveaux paramètres prédictifs d'un maintien en RS. Ces nouveaux paramètres pourraient être évalués non seulement après CV mais aussi après ablation par radiofréquence car cette nouvelle technique invasive est de plus en plus utilisée et le diamètre de l'OG demeure à l'heure actuelle le seul paramètre échographique pris en compte.

6 ARTICLE EN ANGLAIS POUR SOUMISSION DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE AVEC COMITE DE LECTURE

6.1 Title

Preliminary study of endocrine and mechanical functions of the left atrium before and after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation

6.2 Background

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia affecting 2% of the population (1). As its frequency is increasing with the ageing of the population, management of AF regarding antithrombotic drugs or antiarrhythmic therapy is part of our daily cardiology practice. AF is associated with increased rates of death, stroke and other thrombo-embolic events, heart failure and hospitalizations, degraded quality of life, reduced exercise capacity, and left ventricular dysfunction (2). Since AFFIRM study (3) two strategies have been validated to manage AF : restoring sinus rhythm (SR) or maintaining AF with a controlled ventricular response rate. Although the first strategy is not correlated with a better outcome, it is often preferred regarding the alteration of LA functions, therefore affecting haemodynamic function.

Indeed many factors contribute to affect haemodynamic function in AF: loss of coordinated atrial contraction, high ventricular rates and irregularity of ventricular response. Loss of atrial contractility alters compliance of the fibrillating atria, which may enhance progressive dilatation and contribute to further stabilization of arrhythmia (4). In contrast, restoration of sinus SR has been shown to reduce atrial size (5). Thus, restoring SR is still a reasonable approach and should be considered. Although there has been a lot of changes in AF treatment in the last twenty years with the development of

invasive therapies (MAZE procedure (6) catheter ablations (7), direct current cardioversion (CV) by biphasic external defibrillators remains the most widely used method to re-establish SR.

Mechanical function of the LA has been studied by evaluating its size and its volume. These two parameters have also a prognostic value in cardiovascular events or stroke (8). The volume and deformation of the LA is related to the compliance of its wall. Thus, the evaluation of its remodeling, i.e. the change of shape and volume, is an essential step in assessing changes in its mechanical function.

Since few years mechanical function of LA have been evaluated by analysing myocardial deformation of the atrium wall by echocardiography. Myocardial deformation or strain can be assessed by Doppler tissue imaging (DTI) and more recently by an angle-independent technique: speckle-tracking echocardiography. Presently, several studies have proposed strain echocardiography methods to assess LA function in order to predict maintenance of SR after direct current CV (9-11). Di Salvo *et al.* (11) found that each value was significantly lower in patients with AF than in controls in SR. In addition, patients in SR nine months after CV had strain values significantly higher than those of patients in AF after CV. They concluded that patients with the highest LA strain seemed more likely to remain in SR. Interestingly, conventional ultrasound parameters (volume, diameter of the LA) did not differ between groups.

In addition to mechanical LA dysfunction, endocrine profile of cardiac hormones is altered in patients with AF. Wozakowska-Kapłon *et al.* (12) showed that natriuretic peptides levels are increased in patients with paroxysmal, persistent and permanent AF and normal left ventricle function, and positively correlated with LA volume. The natriuretic peptide family consists of three peptides: atrial natriuretic peptide (ANP),

brain natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP). ANP and BNP are mostly produced by atrial and ventricular cardiomyocytes respectively. Atrial cardiomyocytes store prohormones like proANP in secretory granules. The propeptide hormones of cardiac natriuretic peptides can be enzymatically cleaved by proprotein convertases produced in the cardiomyocytes. Distension of atrial and ventricular cardiomyocytes is considered as the main mechanical stimulus for production/secretion of ANP and BNP (13). Because ANP and BNP have potent diuretic, natriuretic and vasodilatory actions, increased levels of ANP and BNP lead to decrease in cardiac pre- and after-load, and their secretion during heart failure is considered one of the compensatory mechanisms activated in response to heart damage (figure 1, page 40). By this way, heart exerts an endocrine function and plays a key role in the regulation of cardiovascular and renal function. In patients with AF, BNP is secreted by the ventricles (reflecting ventricular function) and by the atria (related to AF). Indeed, secretory granules of BNP located in the atria has been found (14). On the contrary, ANP is only secreted by the atria when atrial stretch and volume increase (15). In case of AF, ANP and BNP significantly rise without heart failure (16,17). Once SR is obtained by CV or radiofrequency ablation, ANP and BNP levels decline rapidly (18). However, ANP level before CV does not appear to be correlated with restoring SR (19). It has been shown in patients with persistent AF that the level of ANP was correlated with LA volume quantified by MRI, and that ANP decrease was correlated with LA size decrease after CV (20).

The use of echocardiographic techniques to assess LA myocardial deformation associated with the measurement of proANP level appears to be interesting in order to analyse the relationship between mechanical and endocrine function of LA, before and

after CV. Even after a successful CV, LA mechanical and endocrine function remains altered (21,22) and it can take months before atrial function is fully recovered (23).

The main purpose of this study was to describe mechanical function of LA and its correlation with proANP and BNP levels at basetime and one month after according to the result of CV. The second point was to assess whether proANP, BNP or peak strain of LA before CV were associated with SR one month after.

6.3 Patients and methods

6.3.1 Study design

This single-centre, prospective and observational study was conducted in the Cardiology department of the University Hospital of Tours and was approved by the local ethics committee for human research. We included 29 consecutive subjects who were admitted for direct current CV for persistent AF between November 2009 and September 2011.

Inclusion criteria for the study were persistent AF, defined by AF lasting for at least 30 days and less than one year and direct current CV required. Exclusion criteria for the study were altered left ventricular ejection fraction (LVEF under 45%), electrical CV contraindication (intra cardiac thrombus, INR <2, contra-indication to anesthesia), refusal of consent and age <18 years.

Patients have been evaluated at baseline (one day before CV) and one month after by means of:

- Physical examination and standard 12-leads ECG

- Transthoracic echocardiography according to a standard protocol using a Vivid I digital ultrasound system (GE Medical Systems Ultrasound) with digital cine loop format for off-line analysis performed with a dedicated software package (EchoPac PC, 110.1.2 version; GE Healthcare).
- Collections of blood specimens as clinically required, besides a specimen for evaluation of BNP and proANP.

Direct current CV was performed according to local protocol under general anesthesia: one to three biphasic shocks with energy increasing from 100 to 200 J.

6.3.2 Biological assays management

ProANP concentration was measured from serum, using MR-proANP kit (BRAHMS, Clichy, France). This sandwich immunoassay uses an antibody against the mid-regional proANP (amino acids 53–90). In 325 healthy individuals, the range of proANP concentrations was 9.6–313 pmol/L. The median was 45 pmol/L (95% confidence interval, 43.0 – 49.1 pmol/L). The 99th percentile for the control population was 197.5 pmol/L. There was no significant difference in range or median proANP values between males or females (mean=45.3 pmol/L in males; 45.0 pmol/L in females) (24).

BNP assay was performed on EDTA plasma. As for proANP we used a sandwich immunoassay based on the Triage® BNP Test (Biosite Diagnostics®, Vélizy-Villacoublay, France) for Access® 2 (Beckman Coulter® Immunoassay Systems, Villepinte, France). According to the manufacturer, in 1286 donors without chronic heart failure, the median was 12,3 pg/mL and the 95th percentile was 73.5 pg/mL.

6.3.3 Echocardiographic measurements

All patients were examined in the left lateral decubitus position by M-mode, two-dimensional (2D), Doppler and TDI echocardiography using a 3.5-MHz transducer (GE Medical Systems). Standard M-mode and 2D images were obtained from 3 consecutive beats during breath holding and were stored in cine loop format.

LA volume was calculated according to the formula: $8/3\pi[(\text{LA area in apical four-chamber} \times \text{LA area in apical two-chamber})/\text{LA length}]$ (25). LA volume was indexed to body surface area. LA anteroposterior diameter was also measured from the parasternal long-axis view according to guidelines (25).

The LV end-diastolic diameter (LVEDD) was obtained from the M-mode images of the parasternal long-axis view. The LV end-diastolic and end-systolic volumes were measured from the apical two- and four-chamber views, and the LVEF was calculated using Simpson's rule (25). The LV volumes and LV end-diastolic diameter were also indexed to the body surface area. The LV diastolic function was evaluated by the mitral inflow pattern obtained by pulsed-wave Doppler echocardiography and tissue Doppler according to Garcia *et al.* (26) and Quinones *et al.* (27).

Speckle tracking echocardiography is a novel non-Doppler method to evaluate strain from standard two-dimensional greyscale cineloops (29). By tracing the endocardial contour in both four- and two-chamber views by a point-and-click approach on an end-systolic frame, the software will automatically track the atrial wall on subsequent frames. Adequate tracking can be real-time verified and corrected by adjusting the region of interest (ROI) (figure 2, page 41). We used the highest frame rate available (60–80 frames per second).

Off-line analysis was then performed. We measured regional deformation of six segments located along the septum, the roof, and the lateral wall of the LA cavity, as represented in a four-chamber apical view and the same was done in a two-chamber view. A curve plotting the average of the six segments' strain curves was automatically generated (figure 3, page 41): we called the maximum value of the curve "peak strain" (as an expression of the maximum global amount of LA deformation). This value is positive as it represents LA wall lengthening during LV systole due to the filling of the atrial cavity by blood coming from the pulmonary veins, while the mitral valve is closed. These measurements were repeated on three different cardiac cycles to calculate mean 4-chamber peak atrial longitudinal strain (4C-PALS), mean 2-chamber PALS (2C-PALS). Finally, mean PALS (MPALS), were calculated from both 4C-PALS and 2C-PALS.

Mitral regurgitation was quantified as mild, moderate and severe according to current guidelines (28).

6.3.4 Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation. Test for normality was performed on each variable. As these tests showed a non-Gaussian repartition, non-parametric tests were applied. Difference in means between parameters before and after CV was assessed by Wilcoxon test for paired series. Difference in means of baseline parameters between patients with AF and patients in SR at one month of CV were assessed by Wilcoxon test for un-paired series. Correlations between LA volume or MPALS and ANP or BNP were evaluated by the Pearson correlation coefficient.

A p-value < 0.05 was considered to be significant.

Statistical analyses were performed using JMP® 9.0.1 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

6.4 Results

6.4.1 Study population

Twenty-nine patients with persistent AF addressed for CV were consecutively included in our study. Mean age was 67 ± 10.6 years and 9 patients were women (40,9%). Mean LVEF was 52.5 ± 9.4 % and no patient had severe mitral regurgitation. Mean duration between AF diagnosis and CV was 12.9 ± 8.9 weeks. Main characteristics are displayed in Table 1 (page 37).

Twenty-seven CV were successfully performed (93 %). One month after CV, 7 patients were lost to follow-up, 10 were in SR (group SR) and 10 were in AF (group AF).

Considering the two patients for whom CV failed, one patient was lost to follow-up at one month and the other one was spontaneously in SR.

Therefore, an overall of 20 patients was studied and divided into 2 groups: 10 patients in group SR and 10 patients in group AF.

Mean duration between AF diagnosis and CV and mean age were not different between group SR and AF (11.6 ± 7.7 vs. 14.1 ± 10.2 weeks respectively, $p=0.76$ and 68.2 ± 10.6 vs. 66.9 ± 11 years respectively, $p=0.7$).

Main results are displayed in Table 2 (page 38)

6.4.2 Biological parameters

No difference between group SR and group AF was observed for proANP or BNP concentrations at baseline (235.6 ± 62.8 vs. 226.9 ± 151.4 pmol/L, $p=0.33$ and 205.9 ± 99 vs. 197 ± 139 pg/mL, respectively, $p=0.82$).

In group SR, proANP concentrations were not different between baseline and at one month (235.6 ± 62.8 vs. 207.7 ± 130.4 pmol/L respectively, $p=0.43$) (see Figure 4, page 42).

In group AF, proANP concentrations were not different between baseline and at one month (226.9 ± 151.4 vs. 207.7 ± 100.1 pmol/L respectively, $p=0.82$) (see Figure 4, page 42).

Similarly, we found no significant difference between BNP concentrations at baseline and at one month for the group SR (205.9 ± 99 vs. 182.2 ± 180.4 pg/mL respectively, $p=0.30$) and for the group AF (197 ± 139 vs. 182.5 ± 107.1 pg/mL respectively, $p=0.91$).

6.4.3 Echocardiographic parameters

Although great care was taken to ensure quality of data collected, we excluded one 4-Chamber view and three 2-Chamber views due to poor quality.

Regarding standard echocardiographic parameters, mean LA volume did not differ between group SR and group AF (42.3 ± 7.4 vs. 47 ± 15.7 mL/m² respectively, $p=0.35$). Nonetheless a significant diminution of LA volume was observed in group SR (from 42.3 ± 7.4 to 36 ± 4.4 mL/m², $p<0.01$) whereas mean LA volume of patient in group AF remained unchanged at one month (from 47 ± 15.7 to 47.5 ± 18.4 mL/m², $p=0.81$).

In addition, no difference in baseline LVEF was found between groups SR and AF (54 ± 11.1 vs. 50.5 ± 7.9 % respectively, $p=0.43$). In group SR, LVEF improvement of patient was significant (from 54 ± 11.1 to 60.4 ± 5.6 %, $p=0.04$) while no LVEF improvement was found in group AF (from 50.5 ± 7.9 to 52.9 ± 11.6 %, $p=0.77$).

Considering myocardial deformation analysis, no difference was observed for baseline MPALS between group SR and group AF (10.4 ± 4.4 vs. 10.4 ± 4.4 % respectively, $p=ns$). One month after CV, MPALS increased significantly by 76.9 % in group SR (from 10.4 ± 4.4 % to 18.4 ± 8.1 , $p=0.002$; Figure 5, page 42). In group AF, MAPLS one month after CV did not differ from baseline MAPLS (from 10.4 ± 4.4 % to 9.7 ± 4.2 , $p=ns$; Figure 5, page 42). These results were comparable for MAPLS components (4C-PALS and 2C-PALS) as shown in Table 2 (page 38).

Finally, MPALS variation of all patients studied between baseline and one month after CV was well correlated with LA volume variation as shown in Figure 6 (page 43) (Spearman $\rho = -0.71$, $p < 0.001$).

6.4.4 Correlation between mechanical and endocrine function

Before CV, proANP concentration was negatively correlated with MPALS (Spearman $\rho = -0.52$, $p=0.027$; Figure 7, page 43) and was not correlated with LA volume (Spearman $\rho = 0.31$, $p=0.21$). On the contrary no correlation between BNP concentration and MPALS at baseline (Spearman $\rho = -0.32$, $p=0.14$) or BNP concentration and LA volume at baseline (Spearman $\rho = 0.33$, $p=0.15$) was found.

One month after CV, proANP concentration was no longer correlated with MPALS (Spearman $\rho = -0.34$, $p=0.2$) or with LA volume (Spearman $\rho = 0.32$, $p=0.22$). There was no

correlation between BNP concentration and MPALS or LA volume at one month (Spearman $\rho=-0.29$, $p=0.25$ and Spearman $\rho=0.13$, respectively, $p=0.6$).

6.5 Discussion

Our study suggests that, in patients with persistent AF history and treated with CV, LA mechanical function recovers faster than endocrine function. To our knowledge, this is the first study assessing the relation between LA mechanical function, evaluated by speckle tracking echocardiography and variation of proANP levels one month after CV.

Our population is quite similar to those of previous studies evaluating strain among patients with AF (9-11) regarding mean age, male prevalence and duration of AF. Furthermore, these parameters are not different at baseline between group SR and AF. Concerning AF recurrences at one month despite a successful CV, we observe in our study a rate of 50 %, which seems similar to other studies (30,31).

Speckle tracking echocardiography and LA mechanical function

Previously, LA volume was the only echocardiographic prognostic factor of successful cardioversion (2). Since few years, new echocardiographic technics have been developed and allowed to analyze non-invasively myocardial deformation. Di Salvo *et al.* (11) studied LA myocardial deformation in patients with persistent AF history by Doppler tissue imaging. They found that the atrial lengthening (represented by a positive peak of strain) that occurs during ventricular ejection was significantly reduced in patients with AF. Dell'Era *et al.* (10) confirmed this by using a new angle-independent technique: speckle tracking echocardiography. They also found that strain analysis could be helpful to predict AF recurrence at one year. After successful CV, our study associates

classical echocardiographic demonstration of improved cardiac performance during SR, such as increase in LVEF and reduction in LA volume, with novel parameters like MPALS improvement. Since we find a negative correlation between LA volume variation and MPALS variation, we might presume that LA remodelling is a key mechanism of LA function improvement. However we do not know how LA myocardial strain evolves on a long-term period. In current literature, we found only one article from Dell'Era *et al.* (10), reporting mean MPALS assessed by speckle tracking of patient with AF history. We can notice that our results are similar (mean MPALS were 11.4 ± 5.2 % in AF and 17.2 ± 7.5 % after one month in SR) but long-term MPALS is unknown and LA mechanical function of patient with AF history may never fully recover. In fact, these strain values one month after a successful CV are still significantly lower than those observed in healthy individuals. In 60 healthy individuals, MPALS was 42.2 ± 6.1 % (5–95° percentile range 32.2–53.2 %) (29). In our study, MPALS of patients in SR at one month is inferior to those of normal subjects (18.4 % vs. 42.2 %). It could be therefore interesting to assess MPALS later than one month after CV in order to follow a complete improvement.

Natriuretic peptides and LA endocrine function

The specificity of our study is to investigate the link between mechanical and endocrine function of LA. Indeed, we find that baseline proANP concentration is negatively correlated with baseline MPALS. After one month in SR this correlation disappears. Indeed, in our study, proANP concentration is not different at baseline and one month after CV in both group SR and AF, which explains the absence of correlation at one month. However ANP concentration was known to decrease after CV (17,20,32). AF is associated with secretion of ANP and BNP. Although the trigger for release of ANP is still being discussed, experimental and clinical studies have suggested that atrial

volume, pressure, and wall stretch are the main determinants of ANP secretion (33). As natriuretic peptide secretion is positively correlated with LA volume (20), which in our study was significantly decreased after one month in SR, we expected to find a decrease of natriuretic peptides levels. Wozakowska-Kaplon (22) showed that mean ANP and BNP levels decreased 24 hour after electric shock and successful CV and remained stable for the next 30 days. Surprisingly, our study does not support this hypothesis and no modification of endocrine profile could be found in our patient after successful CV. In another study from the same authors (33), they found that successful CV was followed by a decrease of ANP concentration within 24 hours and a gradual elevation of ANP levels in the 30 following days. They concluded that the increase in ANP from 24 h to 30 days after CV might be due to recovery of atrial mechanical function. As we did not realize samples between baseline and the thirtieth day we may not have revealed a proANP variation. Even if proANP is less studied in AF than ANP, we decided to assess it. Indeed its half-life is longer than ANP and we presumed that proANP was less sensitive to insignificant variations or sampling. Finally, since mechanical function for our patients in SR thirty days after CV is not normalized as it might be, we probably do not have the definitive endocrine profile.

Limitations:

Regarding the short period of follow-up, the small cohort of patients, the absence of electrocardiography controls, our study was not designed to analyse predictive factors of maintaining SR. Long-term follow-up will be done in a next study.

Although this little cohort allows us to analyse strain and endocrine profile of patient in the group with immediate success of CV, the group failed CV was not large enough to statistical analysis. In the same manner, antiarrhythmic treatments consisted

of too many different associations and more inclusions will be needed to analyse strain improvement and endocrine profile according to different drugs.

Considering that this is a preliminary and feasibility study, we did not assess inter and intra observer reproducibility of strain analysis. Of note, Dell'Era *et al.* (10) estimated coefficient of variation from 10 patients and found it acceptable with a correlation coefficient of 0.77.

6.1 Conclusion

Consequently our results support the hypothesis that mechanical function of LA can be quantified by speckle tracking echocardiography. LA mechanical function is improved only in patients in SR at one month whereas its endocrine function is not modified. Other study with larger inclusions and longer period of follow-up is needed to fully evaluate mechanical and endocrine function evolution after CV in order to describe new prognostic factors of SR maintenance. Not only after CV, but also after AF catheter ablation as this invasive technique is being more and more used and LA diameter remains the only echocardiographic parameter considered.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–2375.
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct. 1;31(19):2369–2429.
3. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec. 5;347(23):1825–1833.
4. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265–325.
5. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Hamer HP, Lie KI. Decrease of right and left atrial sizes after direct-current electrical cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1991;67(1):93–95.
6. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Mar. 1;101(3):406–426.
7. Jaïs P, Haïssaguerre M, Clémenty J. [Ablation of atrial fibrillation: where are we now?]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001 Oct. 1;94(10):1087–1092.
8. Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008 Dec.;156(6):1056–1064.
9. Wang T, Wang M, Fung JWH, Yip GWK, Zhang Y, Ho PPY, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol*. 2007 Jan. 8;114(2):202–209.
10. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN, Novara Atrial Fibrillation NAIF Study Group. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Aug. 1;11(7):577–583.

11. Di Salvo G, Caso P, Piccolo Lo R, Fusco A, Martiniello AR, Russo MG, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005 Jul. 19;112(3):387–395.
12. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z, Kosior D. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2008;15(6):525–529.
13. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jul. 1;301(1):H12–20.
14. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2000 Jun. 1;6(2):92–96.
15. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991 Apr. 1;87(4):1402–1412.
16. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003 Nov. 1;92(9):1124–1127.
17. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. Atrial natriuretic peptide level after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2002 May 1;83(2):159–165.
18. Sacher F, Corcuff J-B, Schraub P, Le Bouffos V, Georges A, Jones SO, et al. Chronic atrial fibrillation ablation impact on endocrine and mechanical cardiac functions. *Eur Heart J*. 2008 May 1;29(10):1290–1295.
19. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. The dubious value of echocardiographic and plasma ANP measurements in predicting outcome of cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2005 Sep. 1;103(3):280–285.
20. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A, Svendsen JH, Boje Jensen G. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion--and their relationship to cardiac volume and function. *Int J Cardiol*. 2008 Jul. 21;127(3):396–399.
21. Kaya EB, Tokgözoğlu L, Aytemir K, Kocabas U, Tülümen E, Deveci OS, et al. Atrial myocardial deformation properties are temporarily reduced after cardioversion for atrial fibrillation and correlate well with left atrial appendage function. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Jul. 1;9(4):472–477.
22. Wozakowska-Kapłon B. Changes in plasma natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation after cardioversion. *Int J Cardiol*. 2010 Oct. 29;144(3):436–437.
23. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun. 1;23(7):1535–1540.

24. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem*. 2004;50(1):234–236.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar. 1;7(2):79–108.
26. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct. 1;32(4):865–875.
27. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002 Feb. 1;15(2):167–184.
28. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010 Apr. 30;11(4):307–332.
29. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound*. 2009;7:6.
30. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000 Jan.;21(1):66–73.
31. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):167–173.
32. Bartkowiak R, Wozakowska-Kapłon B, Janiszewska G. Plasma NT-proANP in patients with persistent atrial fibrillation who underwent successful cardioversion. *Kardiol Pol*. 2010;68(1):48–54.
33. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. Concomitant recovery of atrial mechanical and endocrine function after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May;41(10):1716–1720.
34. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci*. 1999 Dec.;97(6):689–695.
35. Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, Kangawa K. Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS Journal*. 2011 May 9;278(11):1830–1841.

8 TABLEAUX

Caractéristiques	Valeurs
Âge (années)	67 ±10.6
Sexe féminin (%)	40.9
Traitement anti arythmique (n)	
- Amiodarone	11
- Sotalol	4
- Autres beta-bloquants	11
- Flecainide	1
- Inhibiteurs calciques	1
Insuffisance mitrale sévère (n)	0
Durée moyenne entre le diagnostic de FA et le CEE (semaines)	12.85 ±8.9

Tableau 1: Caractéristiques principales des patients étudiés (n=20).

Valeurs moyennes à l'inclusion	Groupe SR (n=10)	Groupe AF (n=10)	p
Age (années)	68.2 ±10.6	66.9 ±11	0.7
Durée de la FA (semaines)	11.6 ±7.7	14.1 ±10.2	0.76
proANP (pmol/L)	235.6 ±62.8	226.9±151.4	0.33
BNP (pg/mL)	205.9 ±99.0	197 ±139.0	0.82
Volume de l'OG (ml/m²)	42.3 ±7.4	47 ±15.7	0.35
FEVG (%)	54 ±11.1	50.5 ±7.9	0.43
4C-PLS (%)	10.9 ±4.2	10.3 ±4.7	0.75
2C-PLS (%)	9.8 ±5.1	11.8 ±3.8	0.44
PLSM (%)	10.4 ±4.4	10.4 ±4.4	ns

Tableau 2: Moyenne des principales valeurs étudiées à l'inclusion chez les patients en RS à un mois (group SR) et chez les patients en FA à un mois (group AF)

9 LÉGENDES DES FIGURES

Figure 1: d'après Kishimoto *et al.* (35). Par leur action diurétique, natriurétique, et vasodilatateur, la voie de signalisation ANP et BNP/GC-A conduit à une diminution de la pré- et post-charge cardiaque. En plus de son action hémodynamique les peptides natriurétiques agissent comme des hormones circulantes et exercent un rôle cardio-protecteur en agissant comme des hormones autocrines et paracrines.

Figure 2: Evaluation de la déformation atriale selon la technique de “speckle-tracking”. L'endocarde de l'OG est dessiné en incidence apicale 4 cavités. L'épaisseur de la région d'intérêt à analyser est ensuite définie. Le logiciel suit automatiquement les parois de l'oreillette permettant un ajustement en temps réel et une vérification en mouvement.

Figure 3: Courbe de strain pour le même patient qu'en figure 2 examiné en FA (gauche) et après un mois en RS (droite). Chaque courbe représente une des six régions de la paroi de l'OG ; la courbe en pointillé est le strain moyen.

Figure 4: Concentrations de ProANP (pmol/L) à l'inclusion et un mois après CV chez les patients du groupe SR (gauche) et du groupe AF (droite). Les résultats sont exprimés en boîte à moustache avec la ligne dans la boîte représentant la médiane, les limites de la boîte représentant les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles et les moustaches représentant les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles.

Figure 5: MPALS (%) à l'inclusion et un mois après CV chez les patients du groupe SR (gauche) et du groupe AF (droite). Les résultats sont exprimés en boîte à moustache avec la ligne dans la boîte représentant la médiane, les limites de la boîte représentant les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles et les moustaches représentant les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles.

Figure 6: Etude de la corrélation chez tous les patients étudiés (group SR + group AF) de la variation de volume de l'OG et de la variation du MPALS (%) entre les valeurs à l'inclusion et les valeurs à un mois de la CV (Spearman $\rho=-0.71$, $p<0.001$).

Figure 7: Etude de la corrélation chez tous les patients étudiés (group SR + group AF) du MPALS (%) à l'inclusion et de la concentration de proANP (pmol/L) à l'inclusion (Spearman $\rho=-0.52$, $p=0.027$).

10 FIGURES

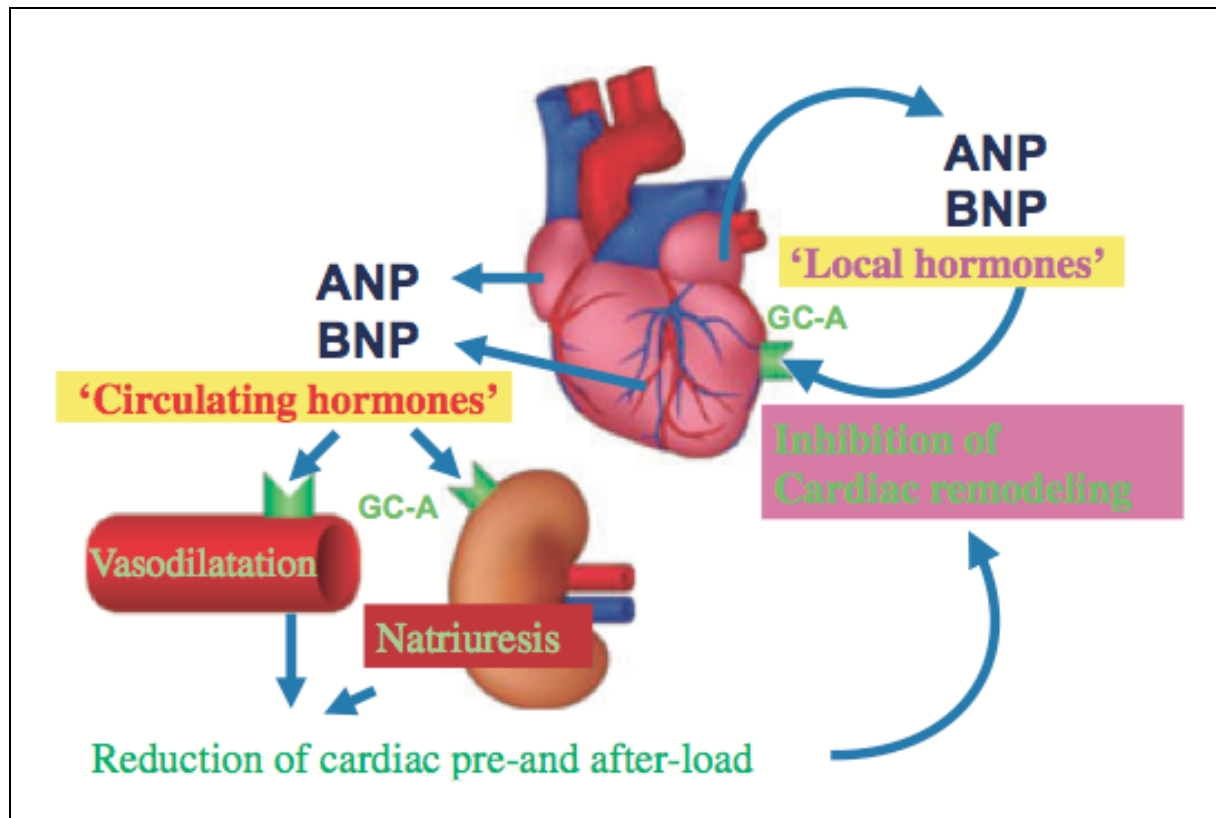


Figure 1: From Kishimoto *et al.* (35). Because ANP and BNP have potent diuretic, natriuretic and vasodilatory actions, augmentation of the ANP and BNP / GC-A signaling leads to a decrease in cardiac pre- and after-load. In addition to the hemodynamic effects of their actions as circulating hormones, ANP and BNP also exert local cardio- protective effects by acting as autocrine/paracrine hormones.

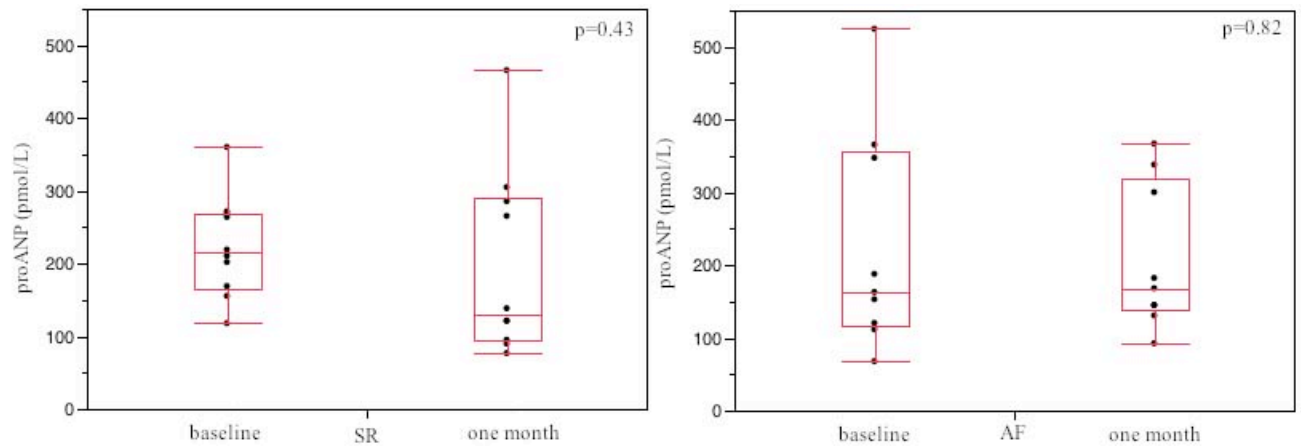


Figure 4: ProANP concentrations (pmol/L) at baseline and one month after CV in group SR (left) and in group AF (right). Results are expressed as box-and-whisker plots with the lines inside the boxes indicating the median (50th percentile), limits of the boxes indicating the 25th and 75th percentiles, and whiskers indicating the 10th and 90th percentiles.

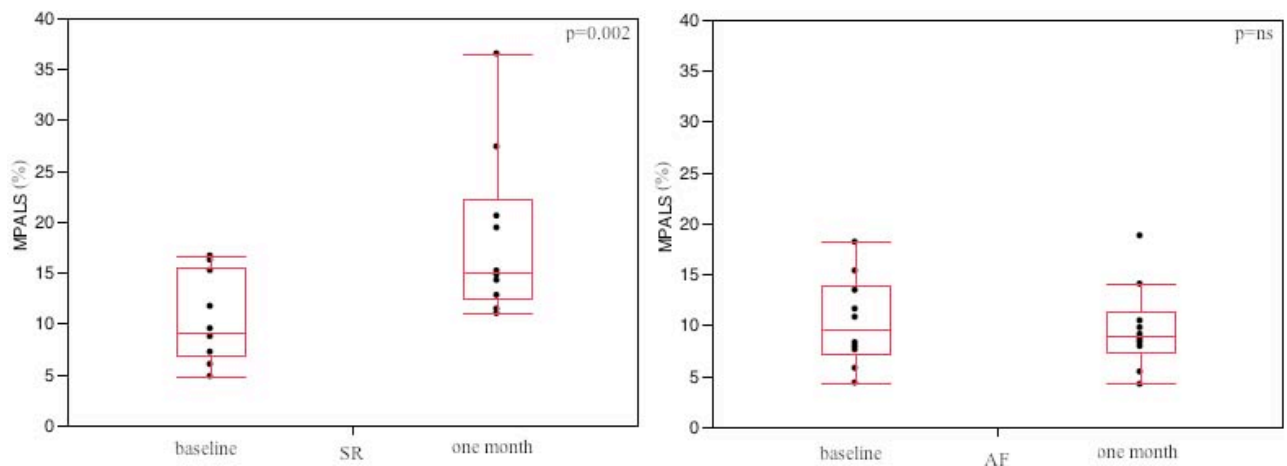


Figure 5: MPALS (%) at baseline and one month after CV in group SR (left) and in group AF (right). Results are expressed as box-and-whisker plots with the lines inside the boxes indicating the median (50th percentile), limits of the boxes indicating the 25th and 75th percentiles, and whiskers indicating the 10th and 90th percentiles.

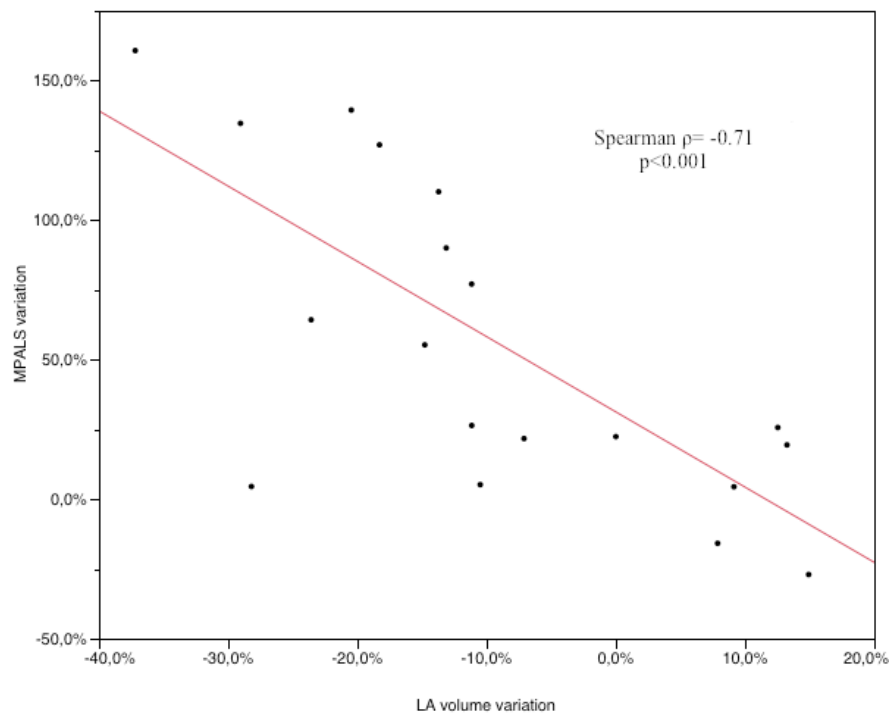


Figure 6: Correlation for all patients studied (group SR + group AF) between LA volume variation (%) and MPALS variation (%) between baseline and one month after CV values (Spearman $\rho = -0.71$, $p < 0.001$).

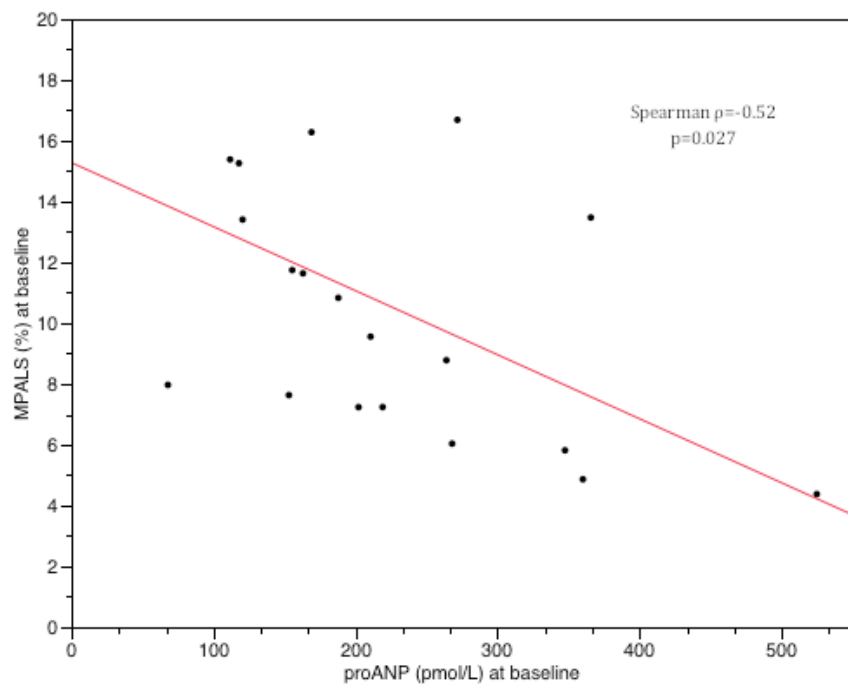


Figure 7: Correlation for all patients studied (group SR + group AF) between MPALS (%) at baseline and proANP concentration (pmol/L) at baseline (Spearman $\rho = -0.52$, $p = 0.027$).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.