

Année : 2022

N°: MS1742022

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en **Cardiologie***

Intitulé

**LA CARDIOMYOPATHIE ATRIALE :
REVUE DE LITTÉRATURE**

Elaboré par :
Docteur HAMAMI Amine

Sous la direction de :
Professeur Ibtissam FELLAT

2022

Remerciements

A notre Maitre Mme le professeur Ibtissam Fellat,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et d'avoir veillé à sa réalisation comme mémoire de fin de spécialité. J'espère avoir mérité votre confiance. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus respectueux de reconnaissance et de gratitude.

A tous nos Maîtres,

Nous saluons votre engagement dans la formation de différentes générations de jeunes cardiologues. Vous nous avez guidés tout au long de notre formation avec bienveillance et compréhension. La flexibilité et la disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de ces années.

Veuillez croire en notre profond respect et notre très haute considération, et accepter ici, chers maîtres, l'expression de notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAI : amylose auriculaire isolée

AG: auricule gauche

AHR: American Heart Association

APHRS: Asia Pacific Heart Rhythm Society

AVC : accident vasculaire cérébral

BNP : peptide cérébrale natriurétique

CMA : cardiomyopathie atriale

DIAF : drug induced AF

EHRA:European Heart Rhythm Association

FA: fibrillation atriale

HRS : Heart Rythm Society

ICC : insuffisance cardiaque congestive

IRC : insuffisance rénale chronique

OD: oreillette droite

OG: oreillette gauche

VP : veines pulmonaires

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dissection des oreillettes après ablation de leurs parois antérieures, vue antérieure gauche pour montrer leurs composantes

Figure 2 : Vue latérale droite de l'oreillette droite montrant la fosse ovale et son pourtour ainsi que les repères du triangle de Koch

Figure 3 : Portion d'une myocyte cardiaque, vue longitudinale

Figure 4 : Echantillons histologiques de la base de l'auricule gauche avec flèches indiquant l'endothélium et l'épithélium

Figure 5 : Comparaison des propriétés du potentiel d'action des myocytes auriculaires et des myocytes ventriculaires

Figure 6 : Fonctions de l'oreillette gauche et leur relation avec le cycle cardiaque

Figure 7 : Volume de l'OG en fonction du temps au cours des 3 phases

Figure 8 : Courbe pression - volume de l'OG au cours des 3 phases

Figure 9 : Aspects histologiques selon la classification EHRAS

Figure 10 : Composantes d'une classification cliniquement pertinente de la CMA

Figure 11 : diagnostic électrocardiographique de la CMA

Figure 12 : Volumes minimal et maximal de l'OG en 3D et courbe volume-temps

Figure 13 : Exemple de Strain de l'OG

Figure 14: Quantification de la fibrose de l'OG par IRM au Gadolinium

Figure 15: Mise en jeu de différents facteurs de remodelage.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification EHRAS de la cardiomyopathie auriculaire

Tableau 2 : Classes EHRAS correspondant à chaque processus de cardiomyopathie atriale

Tableau 3: Dystrophies musculaires héréditaires avec atteinte cardiaque

Tableau 4 : Médicaments incriminés dans l'induction de FA

Tableau 5 : Résumé des moyens diagnostiques de la cardiomyopathie auriculaire

Tableau 6 : Applications pratiques potentielles du concept de cardiomyopathie auriculaire



SOMMAIRE



SOMMAIRE.....	6
I. INTRODUCTION :	9
II. DEFINITION :	9
III. HISTORIQUE :	10
IV. ANATOMIE :	11
V. HISTOLOGIE :	13
1. Cardiomyocytes auriculaires :	13
2. Interstitium auriculaire :	14
VI. PHYSIOLOGIE SPECIFIQUE DES OREILLETES :	15
1. Propriétés électrophysiologiques spécifiques de l'oreillette :	15
a. Potentiel d'action/ propriétés des canaux ioniques	15
b. Propriétés de couplage intercellulaire	15
2. Mécanique de l'oreillette gauche :	16
3. Fonctions de l'oreillette gauche :	17
a. Fonction de réservoir :	17
b. Fonction du conduit :	17
c. Fonction de pompe d'appoint :.....	18
VII. CLASSIFICATION :	20
VIII. FACTEURS ETIOLOGIQUES :	23
1. Fibrillation atriale solitaire (sans conditions concomitantes):	23
2. Amyloïdose auriculaire isolée :	24
3. Mutations du NPPA (natriuretic peptide precursor A gene):	25
4. Dystrophies musculaires héréditaires :	26
5. Insuffisance cardiaque congestive :	27
6. Apnée obstructive du sommeil :	28
7. Remodelage atrial induit par la fibrillation auriculaire :	28
8. Toxicité médicamenteuse :	29
9. Myocardite :	31
10. Troubles génétiques de la repolarisation :	32
11. Hypertension artérielle :	32
12. Diabète sucré :	33
13. Obésité :	34
14. Maladie rénale chronique :	34
15. Vieillessement :	35

16. Valvulopathies :	35
a. Sténose mitrale :	35
b. Régurgitation mitrale :	35
c. Sténose aortique :	36
IX. EXPLORATION DE LA CARDIOMYOPATHIE ATRIALE :	36
1. Electrocardiogramme :	37
2. Echocardiographie :	38
a. Taille de l'OG :	38
b. Fonction de l'OG :	39
3. IRM cardiaque :	40
4. Tomographie cardiaque :	41
5. Imagerie avec cartographie électro-anatomique :	41
6. Biologie :	42
X. INTERET ET LIMITES DU CONCEPT DE LA CARDIOMYOPATHIE	
AURICULAIRE :	43
1. Intérêts :	43
2. Limites :	45
XI. APPROCHES THERAPEUTIQUES PARTICULIERES :	46
1. Traitement pharmacologique :	46
2. Approche invasive :	47
XII. CONCLUSION :	50
RESUMES	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55

I. INTRODUCTION :

Les oreillettes jouent un rôle important dans le fonctionnement cardiaque. Elles jouent un rôle hémodynamique en recevant le sang de l'organisme, puis se contractant pour se vider dans les ventricules. Elles renferment la partie la plus importante du système de conduction cardiaque (le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire...) et sécrètent des hormones régulant l'homéostasie (ANP, BNP...) et peuvent être sujet à de nombreuses affections qui affectent le travail cardiaque et ont un impact substantiel sur la performance cardiaque, la survenue d'arythmies et le risque d'AVC [1].

Les cardiomyopathies ventriculaires ont été bien classifiées et analysées par diverses études et recherches scientifiques, cependant la cardiomyopathie auriculaire fait défaut dans la littérature, néanmoins c'est un concept en constante évolution, avec une importance croissante dans la recherche contemporaine et la pratique clinique.

Ce document aborde la cardiomyopathie auriculaire dans toutes ses dimensions, notamment la définition, les aspects anatomiques, la physiologie spécifique de l'oreillette, la pathogénie, les méthodes diagnostiques, et l'impact sur la gestion des arythmies et la survenue des AVC.

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le remodelage auriculaire et de ses corrélations cliniques, notamment avec la fibrillation auriculaire (FA) et d'autres troubles cardio-métaboliques, pourrait avoir un impact significatif sur le diagnostic, le pronostic et l'approche thérapeutique des comorbidités liées à la cardiomyopathie auriculaire.

II. DEFINITION :[2]

La cardiomyopathie auriculaire est définie comme « Tout complexe de changements structurels, architecturaux, contractiles ou électrophysiologiques affectant les oreillettes avec le potentiel de produire des manifestations cliniquement pertinentes »

En outre, si certains processus pathologiques peuvent affecter les oreillettes de manière très sélective (par exemple, le remodelage induit par la fibrillation auriculaire), la plupart des cardiomyopathies qui affectent les oreillettes impliquent également les ventricules dans une plus ou moindre grande mesure.

III. HISTORIQUE :

Le terme de cardiomyopathie a été introduit par Brigden en 1957 [3], pour indiquer « une maladie myocardique isolée non coronaire ». Depuis lors, les maladies du muscle cardiaque ont été appelées cardiomyopathies, et le terme a été utilisé pour désigner toute forme de trouble pathologique du muscle cardiaque, sans spécification de chambre.

Le terme de cardiomyopathie auriculaire est apparu pour la première fois dans une étude publiée en 1972 [4], pour décrire un syndrome familial affectant presque exclusivement les oreillettes et le système de conduction auriculo-ventriculaire, avec une combinaison de rythme supraventriculaire ectopique, et de BAV.

La première utilisation de cardiomyopathie auriculaire en conjonction avec la fibrillation auriculaire (FA) était en 1997 par Doug Zipes [5], dans un éditorial sur la description initiale des origines veineuses pulmonaires pour l'arythmie.

Plus récemment en 2012 ; Kottkamp[6] a soutenu qu'une "cardiomyopathie fibrotique auriculaire" spécifique est un dénominateur pathologique commun de toutes les formes de FA, et qu'elle est causée par un processus cardiomyopathique primaire, indépendant de l'arythmie.

Et enfin en 2016 ; La European Hearth Rythm Association (EHRA), la Heart Rythm Society (HRS), l'Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) et la Latin American Hearth Rythm Society (LAHRS), en collaboration avec l'American College of Cardiology et l'American Heart Association, ont réuni un comité de travail pour créer un document de consensus d'experts qui définit la cardiomyopathie auriculaire et considère l'impact des cardiomyopathies auriculaires sur la gestion de l'arythmie et des accidents vasculaires cérébraux [2].

Ce qui fait la cardiomyopathie auriculaire est un nouveau concept basé sur le remodelage du myocarde atrial et la FA n'est qu'un facteur aggravant de ce remodelage.

IV. ANATOMIE :[7] [8] [9]

Chaque oreillette possède un corps atrial et un appendice (l'auricule) morphologiquement caractéristiques (figure 1).

Dans le corps, il existe une composante veineuse avec les orifices des veines systémiques ou pulmonaires et une composante vestibulaire qui entoure la sortie auriculaire.

Les deux oreillettes sont séparées par le septum inter-atrial (SIA).

La composante veineuse de l'OG est située postéro-supérieurement et reçoit les veines pulmonaires aux quatre coins, formant un dôme auriculaire proéminent.

L'oreillette gauche est située plus postérieurement et supérieurement par rapport à l'oreillette droite séparées par l'obliquité du plan du SIA.

L'auricule gauche est plus petit que l'auricule droit; sa face endocardique est tapissée par un réseau complexe de crêtes et de membranes musculaires.

Différentes morphologies d'auricule gauche ont été décrites, et il semble que la morphologie de l'auricule gauche soit corrélée au risque de thrombogénèse.

Les parois de l'OG sont d'épaisseur non uniforme (1 - 15 mm) et sont plus épaisses que celles de l'OD.

Le faisceau de Bachmann est une large bande musculaire épicaudique qui court le long de la paroi antérieure des deux oreillettes. Les bras droits s'étendent en haut vers le nœud sinusal et en bas vers le sillon auriculo-ventriculaire droit, tandis que les bras gauches se mêlent aux myofibres plus profondes pour passer autour du col de l'AG et se réunissent en arrière pour rejoindre le vestibule circonférentiel de l'OG.

Les oreillettes présentent une structure 3D très complexe que l'on ne retrouve pas dans les ventricules. On y trouve notamment des connexions inter-auriculaires limitées au faisceau de Bachmann, au septum et au sinus coronaire ; des muscles pectinés, la crista terminalis et des fibres entourant le sinus coronaire dans l'OD; et les veines pulmonaires avec une orientation complexe des fibres autour d'eux dans l'OG.

La plupart des ganglions autonomes cardiaques sont situés sur les oreillettes, et en particulier dans la région des ostia des VP.

Ces complexités structurelles ont des implications potentielles importantes pour la physiopathologie auriculaire et la gestion des arythmies auriculaires.

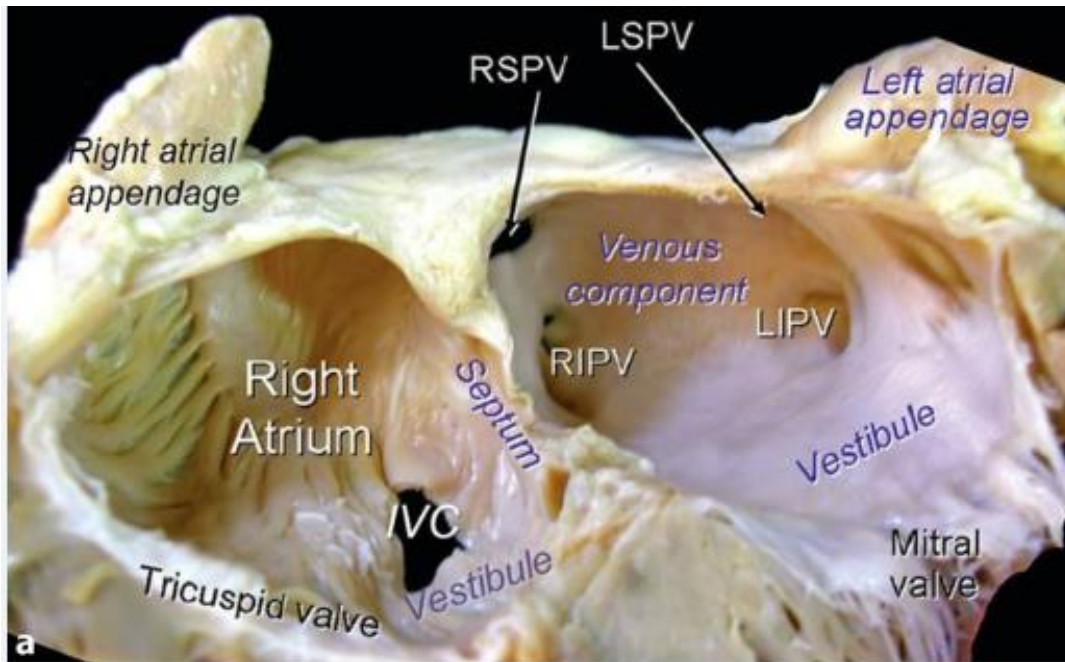


Figure 1 : Dissection des oreillettes après ablation de leurs parois antérieures, vue antérieure gauche pour montrer leurs composantes [9].

IVC: veine cave inférieure, *LIPV*: veine pulmonaire inférieure gauche, *RIPV*: veine pulmonaire inférieure droite, *LSPV* : veine pulmonaire supérieure gauche, *RSPV* : veine pulmonaire supérieure droite, *left atrial appendage* : auricule gauche, *Right atrial appendage* : auricule gauche.

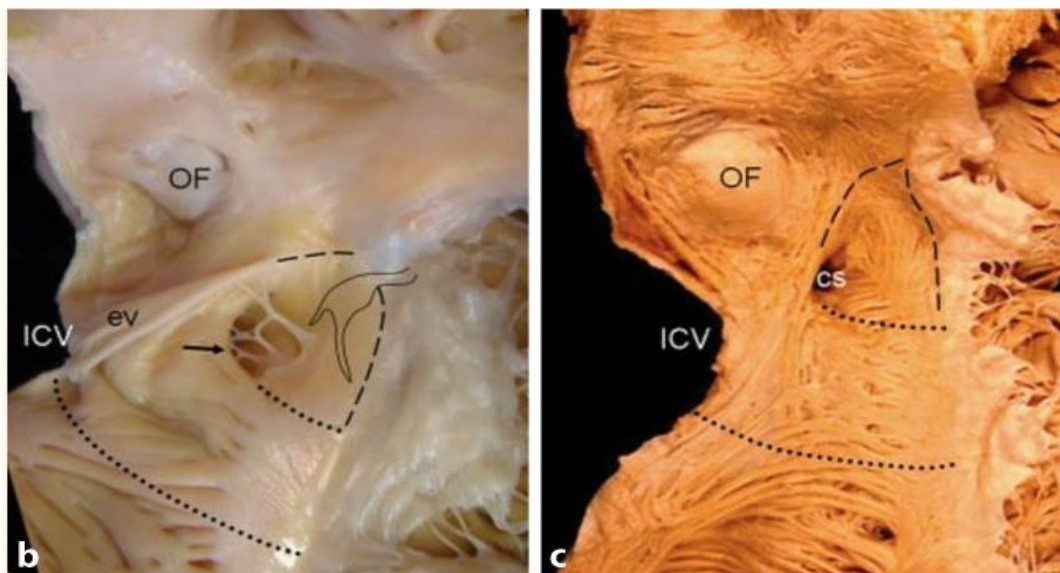


Figure 2 : Vue latérale droite de l'oreillette droite montrant la fosse ovale et son pourtour ainsi que les repères du triangle de Koch [10].

ICV: veine cave inférieure, *OF* : fosse ovale, *CS* : sinus coronaire, *ev* : Valve d'eustache

V. HISTOLOGIE : [11] [12] [13] [14]

1. Cardiomyocytes auriculaires :

Les cardiomyocytes auriculaires sont des cylindres géométriquement complexes qui bifurquent parfois à leurs extrémités où ils se connectent aux fibres adjacentes via des " disques intercalaires " en forme de bande.

Ce syncytium contractile est organisé en bandes bien définies qui établissent une propagation anisotrope non uniforme de l'impulsion auriculaire.

La seule différence morphologique microscopique claire entre les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires est leur taille. Le diamètre transversal des cardiomyocytes est de 12 mm dans l'oreillette versus 20 - 22 mm dans le ventricule.

Les cardiomyocytes auriculaires sont principalement mononucléés ; une fraction mineure possède deux noyaux ou plus. Le noyau est généralement situé au centre, avec une chromatine granuleuse et/ou condensée. La forme du noyau est influencée par la contraction de la fibre, devenant plus fusiforme avec l'étirement des cellules longitudinales.

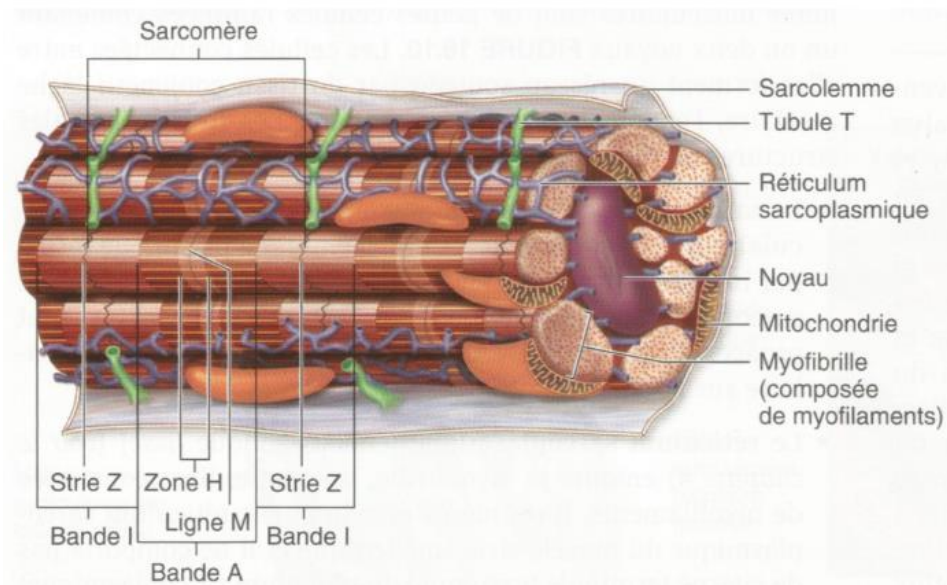


Figure 3 : Portion d'une myocyte cardiaque, vue longitudinale [13]

Sur le plan biochimique, les cardiomyocytes auriculaires ont un contenu lipidique plus important que les cellules musculaires ventriculaires.

Les cardiomyocytes auriculaires partagent de nombreuses caractéristiques avec les ventriculaires en termes de noyau, d'appareil contractile, de cytosquelette et d'organelles. Contrairement aux cardiomyocytes ventriculaires, les cardiomyocytes auriculaires ne possèdent pas un réseau étendu de tubules T mais ils possèdent des éléments saillants du

réticulum sarcoplasmique connus sous le nom de tubules Z, par conséquent, le sarcolemme ne fait pas saillie dans la cellule et les canaux Ca^{2+} commandés par le voltage fonctionnent principalement à la périphérie de la cellule.

Les cardiomyocytes auriculaires présentent des granules spécifiques (100 - 400 nm) situés principalement dans l'aire paranucléaire adjacente à l'appareil de Golgi, qui contiennent de l'ANP, du BNP, et des peptides apparentés.

2. Interstitium auriculaire :

L'interstitium auriculaire est constitué d'éléments cellulaires et extracellulaires.

Les éléments cellulaires comprennent des fibroblastes / myofibroblastes, des adipocytes, des cellules mésenchymateuses indifférenciées et des cellules inflammatoires isolées. La paroi auriculaire présente un nombre significatif de vaisseaux sanguins de taille moyenne, notamment dans le sous-épicaarde. On trouve fréquemment du tissu adipeux mature dans le myocarde auriculaire, surtout dans l'épicaarde, et il imprègne souvent les couches autour des branches coronaires intra-murales. Le nombre d'adipocytes est très variable et augmente avec l'âge.

Les éléments extracellulaires sont constitués de fibres de collagène principalement de type I, qui forment la majeure partie du squelette myocardique, de particules de protéoglycanes, de débris lipidiques, de microparticules sphériques et de vésicules matricielles.

Le myocarde auriculaire est également le siège de terminaisons nerveuses postganglionnaires éparées (du " système nerveux cardiaque intrinsèque "), principalement au sein de coussinets graisseux discrets, mais aussi parmi les cardiomyocytes.

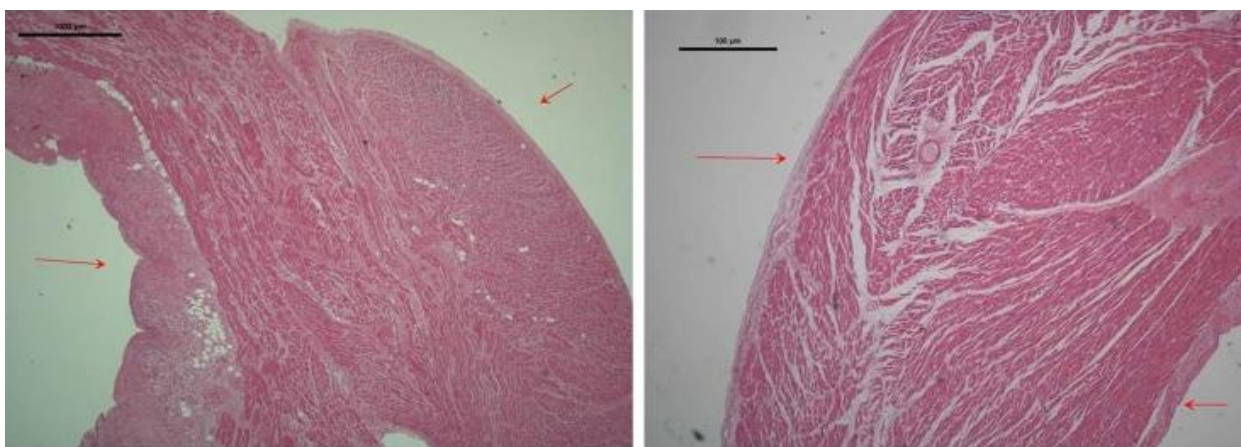


Figure 4 : Echantillons histologiques de la base de l'auricule gauche avec flèches indiquant l'endothélium et l'épithélium [14]

VI. PHYSIOLOGIE SPECIFIQUE DES OREILLETES :

1. Propriétés électrophysiologiques spécifiques de l'oreillette :

Les oreillettes présentent un certain nombre de caractéristiques électrophysiologiques qui les distinguent des ventricules et régissent leur sensibilité à l'arythmie.

a. Potentiel d'action/ propriétés des canaux ioniques [15] [16] [17]

Les cardiomyocytes auriculaires ont des propriétés de potentiel d'action (PA) distinctes des cardiomyocytes ventriculaires, résultant de propriétés et de distribution distinctes des canaux ioniques.

Le courant de fond auriculaire K^+ (I_{K1}) est plus petit que le courant ventriculaire K^+ , ce qui entraîne un potentiel de repos moins négatif et une pente plus graduelle de la repolarisation en phase 3.

Les cellules auriculaires présentent également deux courants potassiques : le courant retardé sortant à rectification ultrarapide (I_{Kur}) et le courant régulé par l'acétylcholine (I_{KACH}).

De plus, il existe des preuves que le courant Na^+ de l'oreillette a des propriétés différentes de celles du courant ventriculaire.

Ces caractéristiques électrophysiologiques cellulaires ont des implications pour l'action et la conception des médicaments antiarythmiques, et peuvent également affecter les réponses aux arythmies et aux maladies auriculaires.

b. Propriétés de couplage intercellulaire [18] [19]

Les oreillettes présentent un schéma différent de distribution de la protéine de couplage cellule à cellule (connexine) par rapport au myocarde ventriculaire.

Les cardiomyocytes auriculaires ont une expression importante de la connexine-40, alors que celles ventriculaires expriment exclusivement la connexine-43.

L'hétérogénéité dans la distribution de la connexine-40 est fréquente dans la FA paroxystique et pourrait jouer un rôle physiopathologique, et les anomalies génétiques affectant la séquence et/ou la transcription de la connexine-40 prédisposent à la survenue de la FA.

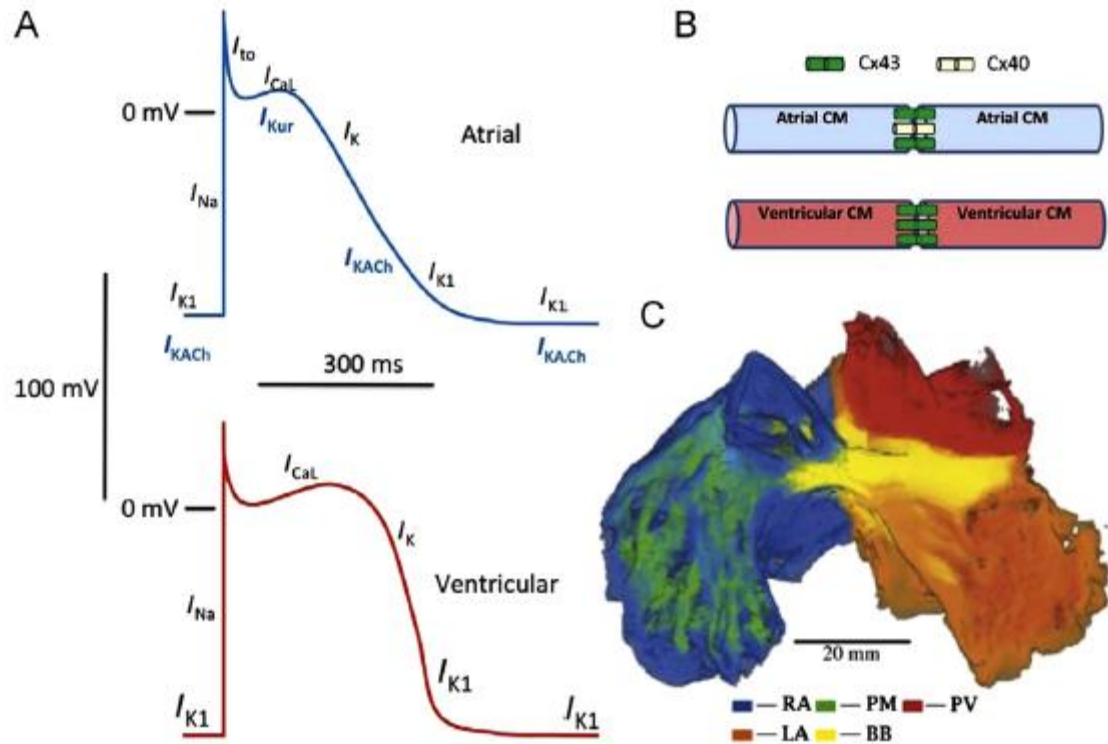


Figure 5 : Comparaison des propriétés du potentiel d'action des myocytes auriculaires et des myocytes ventriculaires [20]

2. Mécanique de l'oreillette gauche : [21] [22]

La contribution de l'oreillette gauche à la performance cardiovasculaire globale est déterminée par des facteurs uniques.

Premièrement, la fonction auriculaire gauche détermine de manière critique le remplissage du ventricule gauche (VG).

Deuxièmement, les remodelages structurels, électriques et ioniques propres à chaque chambre modifient la fonction auriculaire gauche et la susceptibilité aux arythmies. Troisièmement, la fonction auriculaire est très pertinente pour les réponses thérapeutiques de la FA.

Quatrièmement, le volume de l'OG est un biomarqueur important qui intègre l'ampleur et la durée de la dysfonction diastolique du VG.

Le développement d'indices sophistiqués et non invasifs de la taille et de la fonction de l'OG pourrait aider à exploiter cliniquement l'importance de sa fonction dans le pronostic et la stratification du risque.

3. Fonctions de l'oreillette gauche :

L'oreillette gauche joue un rôle central dans la mécanique cardiaque.

Le rôle principal de l'OG est de moduler le remplissage du VG et la performance cardiovasculaire en fonctionnant comme un réservoir pour le retour veineux pulmonaire pendant la systole du VG, comme un conduit pour le retour veineux pulmonaire pendant la diastole précoce du VG, et comme une pompe d'appoint qui augmente le remplissage pendant la diastole ventriculaire tardive.

Il existe une interaction critique entre ces fonctions auriculaires et la performance systolique et diastolique ventriculaire.

a. Fonction de réservoir : [22] [23] [24] [25]

Près de la moitié du volume systolique du ventricule gauche et l'énergie qui lui est associée sont stockés dans le ventricule gauche pendant la systole. Cette énergie est ensuite dépensée pendant la diastole du ventricule gauche.

La fonction réservoir est régie en grande partie par la compliance auriculaire pendant la systole ventriculaire, qui est mesurée le plus rigoureusement en mesurant les pressions et les dimensions auriculaires.

Bien que largement négligé, l'appendice auriculaire est plus souple que le corps de l'oreillette. La contribution de l'appendice à la souplesse globale de l'oreillette est donc substantielle, avec des implications négatives potentielles pour l'appendice auriculaire/la ligature de routine pendant la chirurgie de la valve mitrale.

b. Fonction du conduit : [22] [26] [27]

La fonction de conduit de l'OG se produit principalement pendant la diastole ventriculaire et représente le transport du volume sanguin qui ne peut être attribué ni aux fonctions de réservoir ni aux fonctions de pompe d'appoint, représentant environ un tiers du débit auriculaire.

Il existe une relation réciproque entre les fonctions de conduit et de réservoir de l'OG ; une redistribution entre ces fonctions est un mécanisme compensatoire important qui facilite le remplissage du VG en cas d'ischémie myocardique, de cardiopathie hypertensive et de sténose mitrale.

c. Fonction de pompe d'appoint : [28]

La fonction de pompe d'appoint de l'OG représente l'augmentation du remplissage du VG résultant de la contraction active de l'oreillette (moins l'éjection rétrograde de sang dans les veines pulmonaires).

Elle dépend du degré du retour veineux (précharge atriale), des pressions diastoliques du VG (postcharge atriale) et de la réserve systolique du VG.

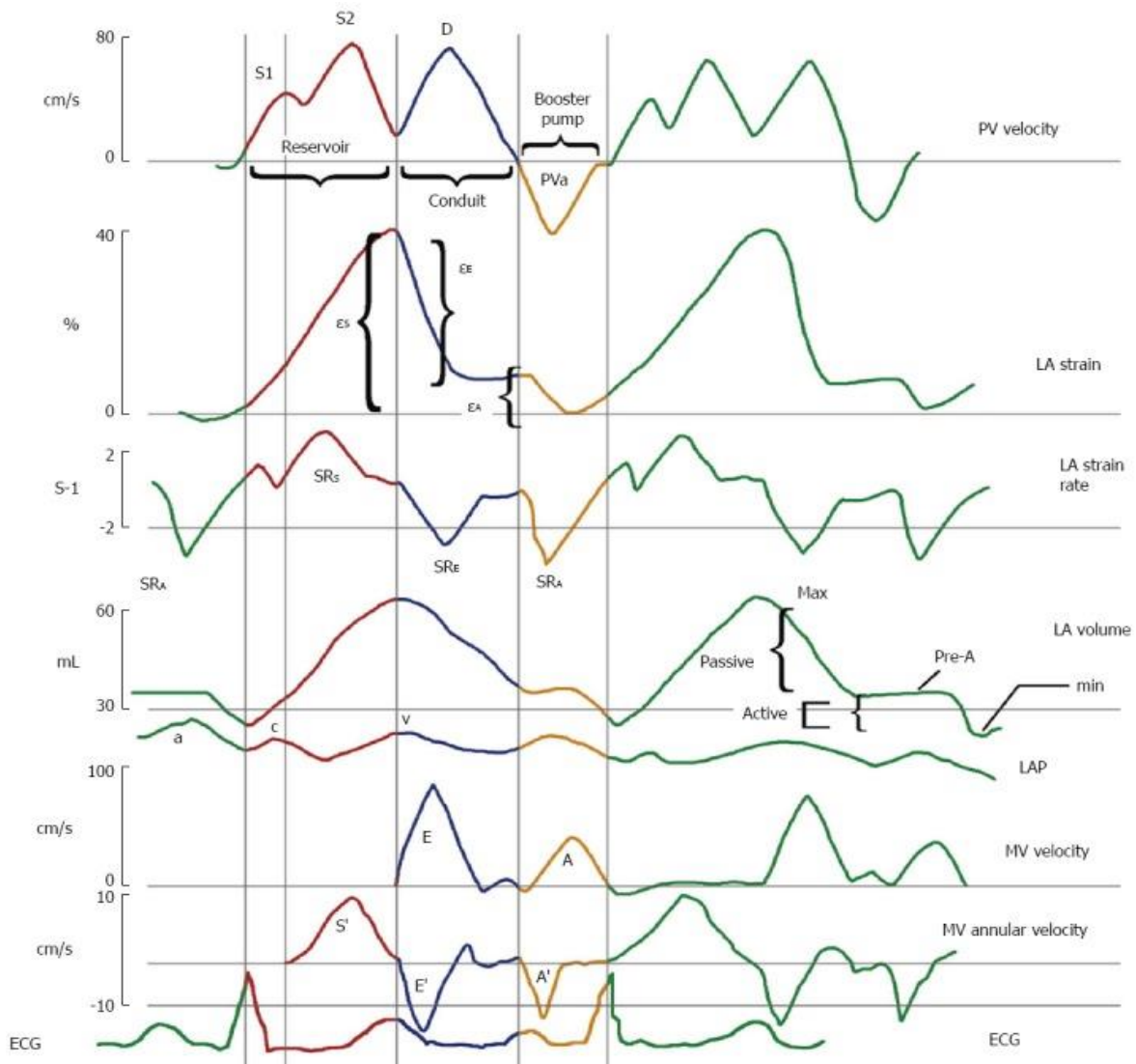


Figure 6 : Fonctions de l'oreillette gauche et leur relation avec le cycle cardiaque [22]
 Sont représentés la vitesse de la veine pulmonaire, la déformation de l'OG (Strain), la vitesse de déformation (SR) de l'OG, le volume de l'OG, la pression auriculaire gauche (LAP) et le Doppler spectral et tissulaire mitral. Les fonctions de réservoir, conduit et pompe d'appoint sont représentées respectivement par des lignes rouges, bleues et jaunes.

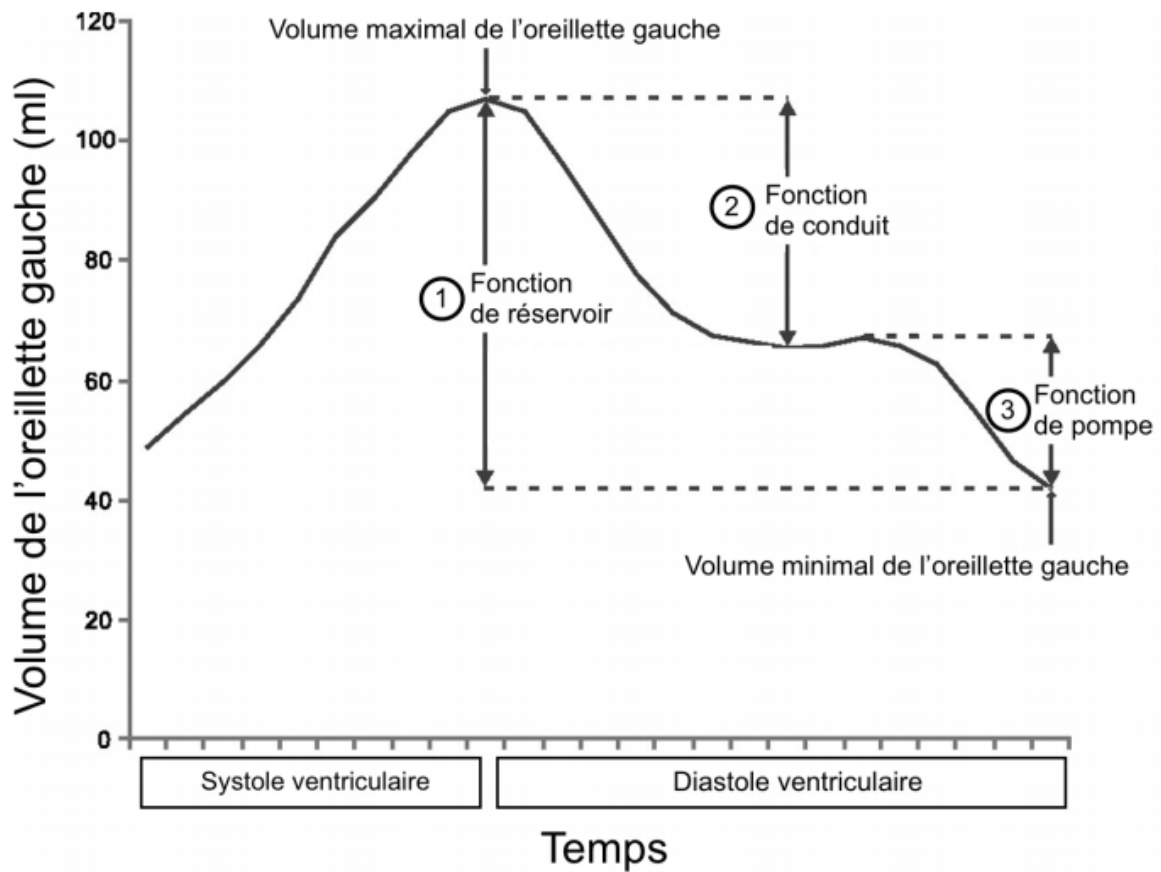


Figure 7 : Volume de l'OG en fonction du temps au cours des 3 phases [29].

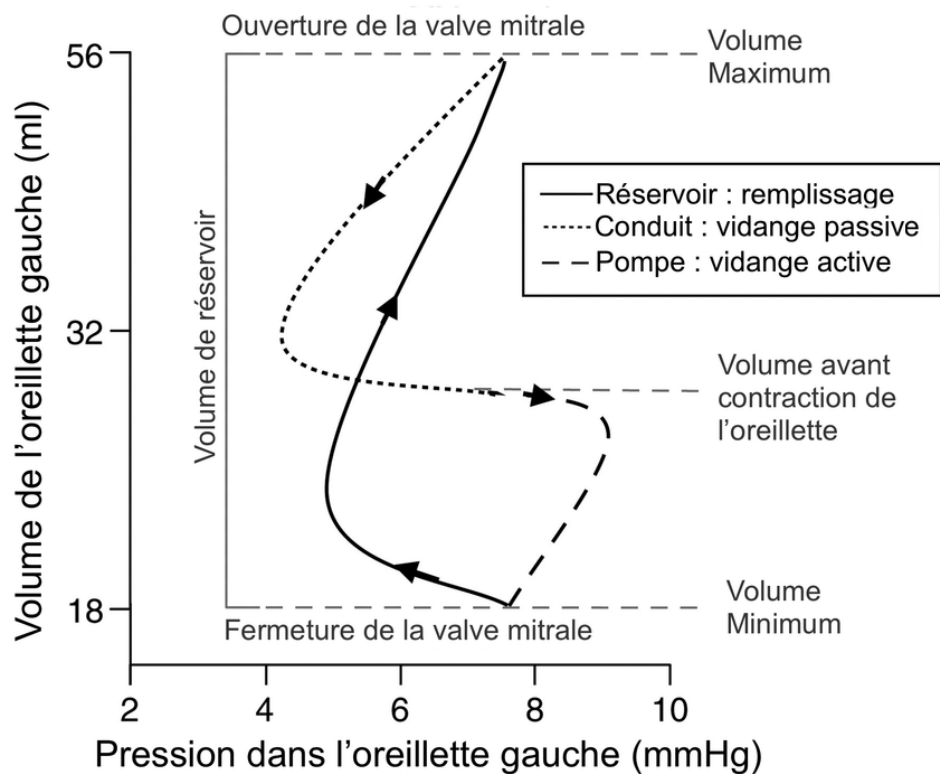


Figure 8 : Courbe pression - volume de l'OG au cours des 3 phases [30]

VII. CLASSIFICATION : [2]

Un outil potentiellement important pour l'application pratique du concept de cardiomyopathie auriculaire serait un système de classification cliniquement utilisable. Le document de consensus EHRA/ HRS/APHRS/ LAHRS a développé un système de classification pour la cardiomyopathie auriculaire [2].

Le système classe les cardiomyopathies atriales en 4 classes (cardiomyocyte dépendant, fibroblaste dépendant, mixte, et dépôts non collagéniques), selon leur caractérisation histopathologique basée sur les caractéristiques pathologiques prédominantes.

I	Modifications principalement cardiomyocytaires
II	Modifications principalement fibrotiques
III	Modifications cardiomyocytaires et fibrotiques
IV	Infiltration principalement non collagénique, avec ou sans modification des cardiomyocytes

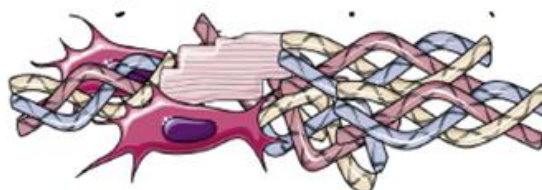
Tableau 1: classification EHRAS de la cardiomyopathie auriculaire [2]

Classe I : principalement myocyte dépendant



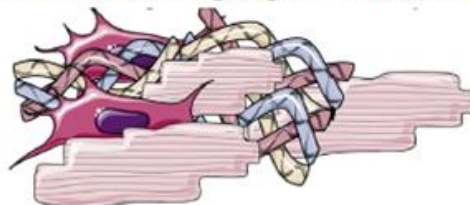
- FA solitaire
- Troubles génétiques
- Diabète sucré

Classe II : principalement fibroblaste dépendant



- Vieillesse
- Tabagisme

Classe III : mixte myocyte - fibroblaste dépendant



- Insuffisance cardiaque
- Valvulopathies

Classe IV : principalement dépôts non collagéniques



- Amylose auriculaire isolée
- Granulomatoses
- Infiltrats inflammatoires
- Glycosphingolipides

Un certain nombre de problèmes limitent l'application clinique pratique de cette classification. Premièrement, comme le système est basé sur l'histologie, il est techniquement nécessaire de disposer d'échantillons de tissu auriculaire pour attribuer précisément les patients individuels à une catégorie ; cela est rarement possible. Deuxièmement, il existe un chevauchement considérable entre les classes EHRAS au sein de chaque catégorie étiologique de cardiomyopathie auriculaire. Enfin, il n'y a pas de points d'action clairs associés à la classification ; même si un patient est assigné sans ambiguïté à 1 des 4 classes, ce qu'il faut faire avec cette information n'est pas clair.

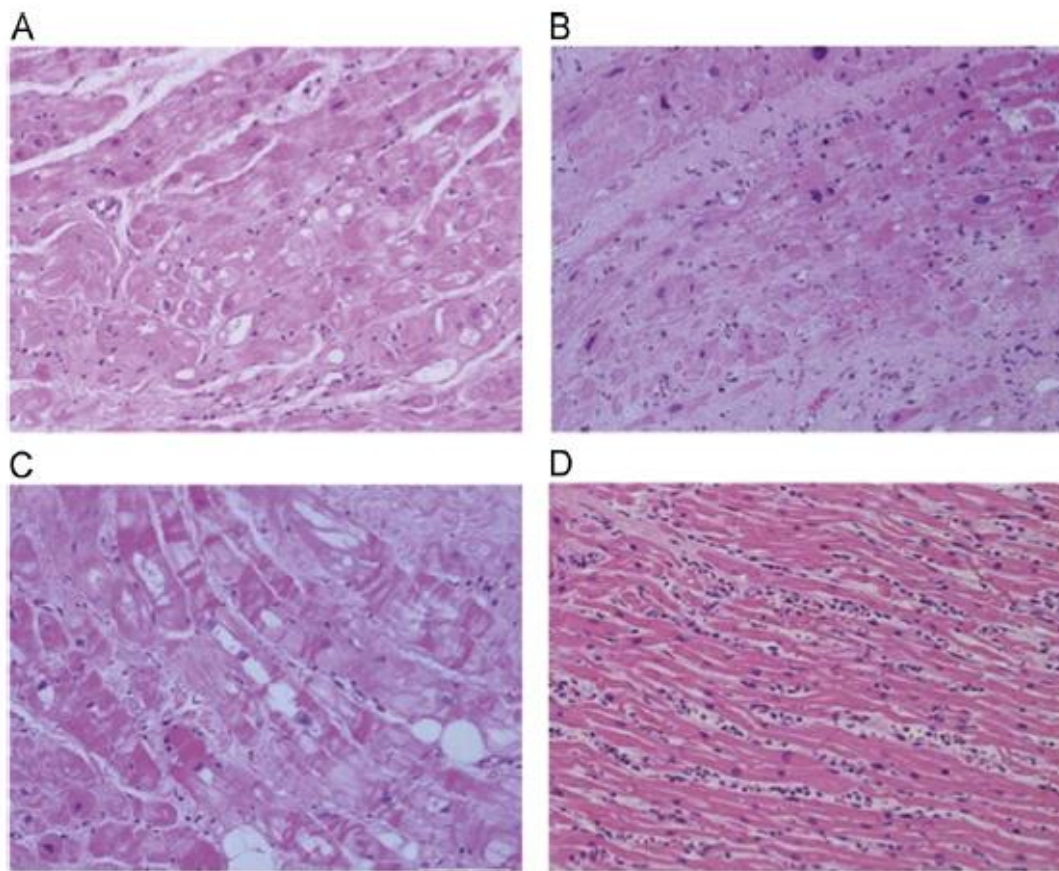


Figure 9 : Aspects histologiques selon la classification EHRAS [2]

- (A) EHRAS Classe I: il y a des changements sévères affectant "principalement" les cardiomyocytes; la fibrose est beaucoup plus évidente que les modifications des myocytes.
- (B) EHRAS Classe II : les modifications interstitielles sont beaucoup plus fréquentes que les modifications myocytaires.
- (C) EHRAS Classe III : il s'agit d'une combinaison de modifications myocytaires et des dépôts de fibres de collagène.
- (D) EHRAS Classe IV : principalement une myocardite neutrophile.

	Classes EHRAS			
	I	II	III	IV
Type de CMA	cardiomyocyte	Fibroblaste	Fibroblaste + cardiomyocyte	Dépôts non collagène
FA solitaire		✓	✓	
Amyloïdose				✓
Dystrophie musculaire	✓	✓	✓	✓
IC congestive		✓	✓	✓
Apnée obstructive du sommeil	✓		✓	
Remodelage induit par la FA	✓		✓	
Toxicité médicamenteuse	✓	✓	✓	✓
Myocardite			✓	✓
âge	✓			
HTA	✓	✓	✓	
Obésité			✓	✓
Diabète sucré	✓		✓	✓
Valvulopathie	✓	✓	✓	✓

Tableau 2: Classes EHRAS correspondant à chaque processus de CMA [31]

Les facteurs étiologiques doivent clairement être pris en compte, car ils peuvent avoir des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques claires.

Par exemple, les mutations de MYL4 produisent une cardiomyopathie atriale progressive spécifique avec un risque élevé d'accident vasculaire cérébral et la nécessité d'un stimulateur cardiaque [32].

Les facteurs de risque cardiaques doivent être reconnus et pris en charge, car une gestion efficace des facteurs de risque réduit le risque de récurrence de la FA [33].

La toxicité des médicaments et les troubles endocriniens doivent être reconnus pour que le traitement spécifique approprié soit appliqué (par exemple, l'arrêt des médicaments incriminés et la correction des troubles endocriniens).

Les troubles infiltratifs tels que l'amyloïdose ont également des implications pronostiques et thérapeutiques.

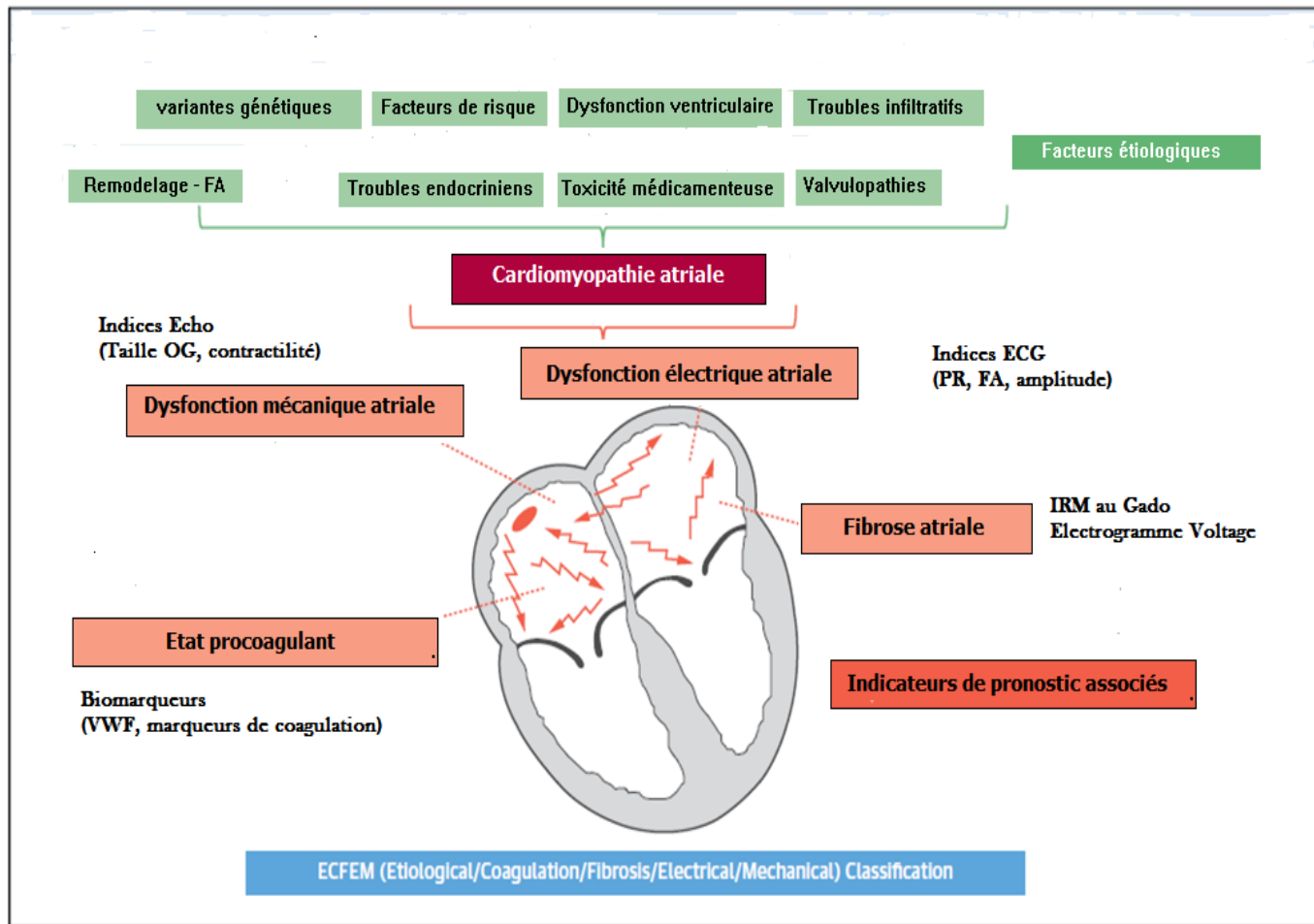


Figure 10 : Composantes d'une classification cliniquement pertinente de la CMA [31]

VIII. FACTEURS ETIOLOGIQUES :

1. Fibrillation atriale solitaire (sans conditions concomitantes):

La fibrillation auriculaire "solitaire" est diagnostiquée lorsqu'aucune explication apparente ou comorbidité sous-jacente ne peut être trouvée [34], [35].

Au cours des dernières années, le nombre de véritables cas de FA solitaire a progressivement diminué car de nouvelles associations épidémiologiques avec la FA sont apparues [36].

Comme la FA associée à des comorbidités, la FA solitaire survient plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes avec un rapport de 3 à 4 pour 1 [37].

Des études récentes ont montré que de véritables cas de FA solitaire peuvent être diagnostiqués même chez des sujets âgés de plus de 60 ans, de sorte que cette limite d'âge semble inappropriée et conservatrice [38].

Il n'est pas clair si les cas associés à une dilatation de l'OG doivent être exclus de la catégorie des FA solitaires [39].

Le risque thromboembolique de la FA solitaire est faible avec seulement 1 à 2 % de risque cumulé d'AVC sur 15 ans. Cependant, avec le vieillissement et/ou l'apparition de comorbidités cardiovasculaires, le risque de complications liées à la FA (y compris les événements thromboemboliques) augmente [40].

Le risque de complications augmente considérablement chez les patients qui présentent une dilatation de l'OG [41].

La fibrillation auriculaire a des déterminants génétiques clairs [42]. Il s'agit notamment de variantes génétiques communes à faible pouvoir prédictif et de mutations génétiques rares dont la pénétrance est beaucoup plus importante.

Une exploration histologique du SIA de patients présentant une FA paroxystique solitaire, a été réalisée par Frustaci et al. [43], objectivant des infiltrats inflammatoires chroniques, des foyers de nécrose myocytaire, une fibrose de remplacement focale et des vacuoles cytoplasmiques myocytaires compatibles avec la myolyse. Sur leurs 12 patients, 10 présentaient des changements de classe III de l'EHRAS et 2 présentaient des changements de classe II.

Un changement de structures des 2 oreillettes, des anomalies de conduction et un dysfonctionnement du nœud sinusal ont été observés par Stiles et al. [44] chez les patients atteints de FA solitaire paroxystique.

Des anomalies de perfusion auriculaire et une atteinte de la réserve coronaire ont été mises en évidence par Skolidis et al. [45].

Beaucoup plus récemment, l'étude histologique des biopsies de la paroi postérieure de l'OG chez des patients atteints de FA solitaire, a démontré une hypertrophie des cardiomyocytes, des dommages myolytiques, une fibrose interstitielle, et une expression réduite de la connexine-43 par rapport aux témoins [46].

2. Amyloïdose auriculaire isolée :

L'amyloïdose regroupe différentes pathologies qui ont pour point commun le dépôt extracellulaire de fibrilles insolubles composées de protéines mal agrégées, qui se caractérisent par la fixation de colorants tels que le rouge Congo.

La forme la plus courante d'amylose liée à l'âge ou sénile est limitée à l'oreillette, une condition connue sous le nom d'amylose auriculaire isolée (AAI) [47], [48].

L'incidence de l'amylose auriculaire augmente avec l'âge, dépassant 90 % dans la neuvième décennie [49].

Parmi les biopsies atriales de 167 patients subissant une chirurgie cardiaque, 23 des 26 spécimens positifs à l'amyloïde provenaient de patients atteints de cardiopathie rhumatismale, tandis que les 3 autres provenaient de patients présentant une CIA [50].

L'AAI fait partie de la classe IV de l'EHRAS.

Les dépôts amyloïdes sont immunoréactifs pour le peptide natriurétique auriculaire (ANP) chez la plupart des patients [47], le NT-pro-ANP a été identifié dans d'autres études [51]).

La transthyrétine, une protéine de transport impliquée dans l'amylose sénile systémique, a également été identifiée dans 10 % des cas [52].

Comme pour la fibrose, l'amylose peut provoquer un bloc de conduction local et la durée de l'onde P est augmentée dans l'AAI.

La FA et l'AAI augmentent toutes deux avec l'âge avancé et le sexe féminin, mais la relation entre les deux est indépendante de l'âge et du sexe [53], [54].

Pour les amyloses spécifiques à un organe comme la maladie d'Alzheimer, il n'y a pas de corrélation détectable entre la quantité de dépôts fibrillaires et l'avancement de la maladie [55]. C'est plutôt le phénotype de la maladie qui est le plus étroitement corrélé à l'accumulation d'agrégats protéiques solubles et pré-fibrillaires [56].

3. Mutations du NPPA (natriuretic peptide precursor A gene):

Le peptide atrial natriurétique (ANP) est libéré par les oreillettes en réponse à l'étirement auriculaire ou à l'expansion du volume, il participe à l'homéostasie du sodium, du potassium et de l'eau en agissant sur l'excrétion rénale, et possède une action vasodilatatrice [57].

Il interagit également avec d'autres systèmes endogènes, en inhibant les systèmes rénine – angiotensine – aldostérone et nerveux sympathique, et régule les courants ioniques. [58], [59]

Le gène codant pour la protéine précurseur de l'ANP (NPPA), code pour la prépro-ANP, une protéine de 151 acides aminés qui comprend un peptide signal clivé pour former le pro-ANP [60], qui est stocké dans les granules denses des oreillettes. La pro-ANP libérée subit un processus protéolytique pour générer la N-T pro-ANP et l'ANP.

La N-T pro-ANP est clivé en trois hormones ayant une activité biologique similaire à celle de l'ANP : la LANH (long-acting natriuretic hormone), le peptide vasodilatateur et l'hormone kaliurétique.

Des études génétiques ont établi un lien entre une production anormale d'ANP et les tachyarythmies auriculaires familiales et la cardiomyopathie auriculaire. Dans une grande famille atteinte du syndrome de Holt-Oram, une mutation de la TBx5 (T-box transcription

factor 5) a entraîné un phénotype atypique avec une FA à début précoce et une surexpression de multiples gènes, dont le NPPA [61].

D'autres variantes du NPPA (S64R et A117V) ont également été associées à la survenue de FA [62], [63].

Plus récemment, une cardiomyopathie auriculaire autosomique récessive a été décrite chez des patients porteurs d'une mutation du NPPA (Arg150Gln) [64]. Le phénotype est caractérisé par une dilatation bi-atriale, initialement associée à des tachyarythmies auriculaires telles que la FA et le flutter atrial [65].

4. Dystrophies musculaires héréditaires :

De nombreuses dystrophies musculaires héréditaires sont caractérisées par une atteinte cardiaque, liée à une dégénérescence des myocytes avec remplacement graisseux ou fibrotique [66], [67].

Dystrophie musculaire	Gène / protéine	Atteinte cardiaque primaire
De Duchenne	Dystrophine	CMD
De Becker	Dystrophine	CMD
De Steinert (Dystrophie myotonique de type 1)	DMPK	Trouble de conduction
D'Emery-Dreifuss	Emerin Lamin A / C	Trouble de conduction CMD
De Limb-Girdle	Lamin A / C Sarcoglycanes	Trouble de conduction CMD
Facio-scapulo-humérale	Dux 4	Trouble de conduction

Tableau 3: Dystrophies musculaires héréditaires avec atteinte cardiaque [67].

DMPK: myotonic dystrophy protein kinase. - CMD: cardiomyopathie dilatée

De multiples complexes et voies sont impliqués dans le maintien de l'intégrité des myocytes, et un composant protéique défectueux ou absent peut conduire à une mort cellulaire progressive.

La manifestation la plus importante est une cardiomyopathie dilatée, avec des arythmies et des troubles de conduction secondaires à la dysfonction VG [68].

Une atteinte atriale spécifique peut entraîner une maladie du nœud sinusal et/ou des arythmies auriculaires avec des événements thromboemboliques associés [69], [70].

La dystrophie myotonique de type I est la dystrophie musculaire la plus fréquente chez l'adulte [71], Jusqu'à 15 % d'entre eux développent des arythmies auriculaires au cours d'un suivi de 10 ans [72].

Dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et celle de Limb-Girdle de type IB, une fibrose atriale généralisée peut entraîner une paralysie atriale (Atrial standstill) [66].

Dans la maladie d'Emery-Dreifuss, on peut observer une FA et un flutter atrial avec des réponses ventriculaires lentes et des pauses asystoliques, associés à la survenue de thromboembolies et d'AVC [73].

Dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, les arythmies sont rares, la plus fréquente étant la tachycardie supra-ventriculaire [74].

Sur le plan histologique, la composition tissulaire peut varier considérablement, y compris toutes les classes EHRAS (voir classification).

5. Insuffisance cardiaque congestive (ICC):

L'insuffisance cardiaque congestive est une cause fréquente de FA [75], non seulement c'est une condition contributoire.

Le phénotype auriculaire induit par l'ICC est complexe, une composante particulièrement importante est la fibrose auriculaire, qui, dans les modèles expérimentaux, se produit plutôt dans les oreillettes que dans les ventricules [76].

Contrairement au remodelage induit par la FA, les modifications du courant ionique auriculaire dans l'ICC ne raccourcissent pas la durée du PA et ne provoquent pas de ralentissement général de la conduction [77], [78], elles ne contribuent donc pas directement à l'arythmogénèse.

La principale anomalie sous-jacente semble être une augmentation de la charge cellulaire en Ca^{2+} . Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas complètement clairs, ils comprennent probablement l'hyperphosphorylation du phospholambane (qui augmente l'absorption du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique) et la prolongation du PA (qui augmente la charge en Ca^{2+} en augmentant la période pendant laquelle les canaux calciques de type L sont ouverts). Ces anomalies entraînent une activité ectopique focale à l'origine de FA [79].

L'ICC provoque également une hypocontractilité auriculaire, malgré une augmentation transitoire du Ca^{2+} cytosolique, ce qui indique une sensibilité contractile réduite au Ca^{2+} intracellulaire [80], Cette hypocontractilité peut jouer un rôle important en contribuant à la probabilité accrue de survenue d'événements thromboemboliques chez les patients souffrant de FA et d'ICC.

Sur le plan histologique, les dépôts de collagène sont importants dans l'ICC, ce qui confère le plus souvent des propriétés de classe II et III de l'EHRAS. Cependant, des propriétés de classes IV peuvent également être retrouvées.

6. Apnée obstructive du sommeil :

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est connu pour altérer la fonction cardiaque et prédisposer à la FA [81], [83].

L'apnée obstructive du sommeil ralentit la conduction auriculaire, augmente la durée de l'onde P. [81], [82], [84].

Expliqué sur un modèle de rat, la fibrose auriculaire est due à une modification d'expression de la connexine – 43 [85].

7. Remodelage atrial induit par la fibrillation auriculaire :

La fibrillation auriculaire elle-même induit un remodelage auriculaire qui contribue au maintien, à la progression et à la stabilisation de cette arythmie [86], [80].

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans ce remodelage ; par exemple

La fréquence auriculaire élevée entraîne une charge cellulaire en Ca^{2+} , avec une dégradation protéolytique des canaux calciques de type L [87], [88].

Le remodelage à long terme de la tachycardie auriculaire entraîne un ralentissement de la conductivité dans plusieurs modèles animaux, au moins en partie dû à la régulation négative des canaux I_{Na} [87].

La tachycardie atriale/FA à long terme peut elle-même provoquer une fibrose auriculaire qui contribue à la persistance à long terme [89].

Globalement, les modifications des canaux ioniques contribuent à la stabilisation de la FA et à la récurrence précoce après cardioversion.

La cardiomyopathie auriculaire induite par la FA présente des modifications qui dépendent de la durée de la FA ; une FA de très courte durée ne produit pas d'altérations ultra-structurales, tandis qu'une FA de plusieurs semaines provoque des altérations classe I d'EHRAS [90] ; La FA persistante à long terme produit des modifications classe III [89].

8. Toxicité médicamenteuse :

Un grand nombre de médicaments ont été associées à l'induction de la FA, soit chez des patients sans cardiopathie, soit chez des patients connus cardiaques [91].

L'incidence globale de la FA induite par les médicaments (DIAF = drug-induced AF) est encore inconnue pour plusieurs raisons, d'abord les preuves associant des médicaments à la FA ont été largement basées sur des rapports anecdotiques avec très peu d'essais cliniques prospectifs contrôlés, deuxièmement la FA est souvent paroxystique et la documentation peut être difficile, troisièmement les épisodes de FA peuvent passer inaperçus s'ils apparaissent après des expositions multiples (par exemple, une chimiothérapie), quatrièmement la polymédication rend difficile l'identification de l'agent coupable, et enfin le diagnostic de l'arythmie et son histoire clinique peut être imprécis s'il est fait par des non cardiologues[92].

De multiples mécanismes ont été suggérés pour expliquer la pathogenèse de la FA induite par les médicaments ; les effets électrophysiologiques auriculaires directs comme une réfractivité abrégée, une conduction ralentie ou une activité déclenchée due à la charge en Ca^{2+} , les modifications du tonus autonome, l'ischémie myocardique, les lésions myocardiques directes et d'autres mécanismes comme la libération de cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif, l'hypotension et les perturbations électrolytiques[91], [92].

Généralement la DIAF est un trouble bénin autolimité, mais parfois elle peut être cliniquement grave chez les patients polymédicamentés présentant des comorbidités sous-jacentes [92].L'arrêt du ou des médicaments responsables conduit généralement à une cardioversion en quelques minutes ou heures. Lorsque la FA persiste, le traitement est similaire à celui des patients non atteints de DIAF [93], [94].

La multiplicité des mécanismes expliquent la variabilité des modifications histologiques observées des classes I à IV de l'EHRAS.

	Famille	Médicaments	Mécanisme
Cardiovasculaire	Inotropes	Dopamine, dobutamine, dopexamine, arbutamine, enoximone, milrinone,	Stimulation adrénergique
	Vasodilatateurs	Isosorbide, Losartan, Flosequinan	Hypotension avec probable réflexe adrénergique
	Cholinergiques	Acétylcholine	Stimulation vagale
	Diurétiques	Thiazides	Hypokaliémie
Respiratoire	sympathomimétiques	Pseudoephedrine, albuterol, oricprenaline, salbutamol, salmetrol	Stimulation adrénergique
	Xanthines	Aminophylline, théophylline	Stimulation adrénergique
	Corticostéroïdes	Méthylprédnisolone (forte dose)	Effet potassium
Nerveux	Anti-cholinergiques	Atropine	Stimulation adrénergique
	Anticonvulsivants	Lacosamide, paliperidone	
	Antidépresseurs	Fluoxétine, tranylcypromine, trazodone	Effet cardiodépresseur direct,
	Anti-migraine	Ondasetron, sumatriptan	Spasme coronaire
	Antipsychotiques	Clozapine, loxapine, olanzapine	Effet cardiodépresseur direct,
	Cholinergiques	Physostigmine, donepezil	Stimulation vagale
	Dopaminergiques	Apomorphine	Activité vagale
Chimiothérapie	Agents alkylants	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan	Lésion cardiaque, Vasospasme coronaire, Hypertension, Dérivé réactif de l'oxygène, modifications du transport du calcium mitochondriale, Perturbations électrolytiques, Inflammation
	Anthracyclines	Doxorubicine, mitoxantrone	
	antimétabolites	Capecitabine, 5-FU, gemcitabine	
	Anti-microtubules	Docetaxel, paclitaxel	
	Inhibiteurs de la TK	Cetuximab, soraténib, sunitinib	
	Inhibiteurs de la topoisomérase	Amsacrine, etoposide	
	Anticorps monoclonaux	Alemtuzumab, bevacizumab, rituximab, trastuzumab	
	Cytokines et immunomodulateurs	Azathioprine, interféron-gamma, interleukine-2, lenalidomide	
urogénéral	IPDE5	Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Hypotension
	Tocolytiques	hexoprenaline, terbutaline, sulfate de magnésium	Stimulation adrénergique Modification de la conduction atriale
	Stéroïdes androgéniques		Changements structurels, changements de l'activité autonome des stéroïdes

Tableau 4 : médicaments incriminés dans l'induction de FA [91]

9. Myocardite :

La myocardite désigne une inflammation du myocarde, qui survient à la suite d'une exposition à des déclencheurs externes (agents infectieux, toxines, médicaments...) ou internes comme les troubles auto-immuns [95], [96].

L'incidence est difficile à établir car elle dépend des critères de diagnostic. Une estimation probable est de 8 à 10 pour 100 000 habitants, elle représente la troisième cause de mort subite après la cardiomyopathie hypertrophique et la maladie coronaire dans les séries d'autopsies ; la prévalence de la myocardite varie de 2 à 42 % dans les morts subites chez les jeunes adultes [97], [98].

La biopsie met en évidence un infiltrat inflammatoire chez 9 à 16 % des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique inexplicée [99], [100].

La myocardite est définie par les " critères de Dallas " comme la présence d'un infiltrat inflammatoire myocardique avec nécrose et/ou dégénérescence des cardiomyocytes adjacents de nature non ischémique [101]. Selon le type de cellule inflammatoire, la myocardite peut être subdivisée en myocardite lymphocytaire, éosinophile, polymorphe, à cellules géantes et sarcoïdose cardiaque [96].

La fibrillation auriculaire fait fréquemment partie de la présentation clinique de la myocardite, chez 245 patients présentant une myocardite cliniquement suspectée, la FA est apparue chez environ 30 % d'entre eux [102].

La myocardite à cellules géantes est un cas particulier probablement d'origine auto-immune caractérisée par une infiltration diffuse par des lymphocytes et de nombreuses cellules géantes multinucléées, des éosinophiles, des cardiomyocytes nécrosées associée à une fibrose.

L'évolution naturelle est souvent fulminante et la mortalité est élevée en l'absence de traitement.

Une myocardite avec une atteinte auriculaire isolée est rarement diagnostiquée [103]. Une variante auriculaire isolée de la myocardite à cellules géantes a été rapportée pour la première fois en 1964 [104]. Depuis lors, seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature anglophone. Cette variante semble avoir une évolution plus favorable par rapport à la forme classique [105].

Histologiquement, la myocardite atriale possède des propriétés de classe IV de l'EHRAS, mais lorsqu'elle persiste elle peut évoluer vers la classe III de l'EHRAS.

10. Troubles génétiques de la repolarisation :

Certaines anomalies génétiques expliquent la survenue de la cardiomyopathie auriculaire par plusieurs mécanismes.

La paralysie atriale (atrial standstill), une forme sévère de cardiomyopathie auriculaire, peut être associée à des mutations hétérozygotes combinées des gènes SCN5A et Connexine-40 [106].

Des mutations gain de fonction dans les sous-unités des canaux potassiques (par exemple KCNQ1, KCNH2, KCND3 et KCNE5) ou des mutations perte de fonction dans la sous-unité KCN5A, ont été identifiées chez des patients atteints de FA [107].

Une mutation gain de fonction dans la sous-unité KCNJ8, codant pour le canal cardiaque Kir 6.1 (KATP), est associée à une susceptibilité accrue à la FA et à une repolarisation précoce [108].

La fibrillation auriculaire est relativement fréquente dans la cardiomyopathie hypertrophique (prévalence ×20%) [109].

La fibrillation auriculaire est encore plus fréquente dans la dysplasie ventriculaire droite arythmogène (jusqu'à 40 %) [110].

Des tachycardies supraventriculaires, principalement de type FA, ont été signalées dans le syndrome de Brugada [111], [112].

Chez les patients atteints du syndrome du QT long, l'allongement des potentiels d'action conduisant à une FA a été suggéré comme étant une forme auriculaire de "torsades de pointes" [107].

Les patients présentant une FA solitaire à début précoce ont une prévalence élevée de syndrome du QT long associé à des variants pathogènes du gène SCN5A [113].

Généralement, les associations entre la FA et les syndromes de mort subite témoignent des mécanismes communs entre l'arythmogénèse auriculaire et ventriculaire.

11. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle représente l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire de la cardiomyopathie auriculaire [0]. Elle est à l'origine d'au moins un cas de FA sur cinq [114].

Chez les sujets hypertendus, la dilatation de l'OG et les modifications de l'onde P sont prédictifs d'apparition de la FA [115], [116].

Des études récentes ont rapporté que chez les animaux hypertendus, on peut observer à la fois des changements structurels fibrotiques auriculaires et une diminution significative de la conduction électrique [117], [118], [119]. Des résultats similaires ont été obtenus par Medi et

al [120] qui ont étudié les changements électro-anatomiques et électro-physiologiques corrélés au traitement chronique de l'hypertension systémique et de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le maintien de valeurs de pression artérielle optimales peut favoriser un remodelage structurel inverse, comme le montre une diminution significative du volume de l'oreillette gauche [121]. Autres études ont démontré une amélioration des paramètres électriques et structurels après un traitement par des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [122], [123].

Histologiquement, la surcharge de pression induit une hypertrophie des myocytes auriculaires avec des propriétés classe I de l'EHRAS, un dépôt de collagène peut également se produire (classe II- III de l'EHRAS).

12. Diabète sucré :

Le diabète est un facteur de risque indépendant pour le développement et la progression de la FA [124].

Les patients présentant un métabolisme anormal du glucose ont une taille d'OG plus importante, une tension auriculaire gauche plus faible et un temps d'activation auriculaire gauche plus long par rapport aux témoins [125].

Une étape physiopathologique essentielle est la capacité des produits de glycation avancée (AGE = Advanced Glycation Endproducts) à s'infiltrer dans le myocarde, entraînant une fibrose interstitielle et une hypertrophie. Tous ces événements, réunis sous le terme de cardiomyopathie diabétique, déterminent le substrat du remodelage anatomique et électrique de l'oreillette [126].

Un traitement optimal du diabète et un contrôle glycémique adéquat peuvent prévenir ou retarder la survenue de la FA, malgré peu de preuves directes des effets des médicaments antidiabétiques sur la FA, notamment les agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) [127].

Histologiquement, les modifications constatées appartiennent à la classe I de l'EHRAS, et peuvent évoluer vers les classes III et IV.

13. Obésité :

Étant donné la prévalence accrue des comorbidités associées à l'obésité qui peuvent également influencer le remodelage cardiovasculaire, le lien réel et indépendant de l'obésité sur la cardiomyopathie atriale peut être difficile à évaluer [128].

La graisse épicaudique est métaboliquement active et libère des cytokines inflammatoires, les adipokines, et les acides gras libres qui sont impliqués dans la progression du remodelage fibrotique auriculaire. Par conséquent, l'adiposité épicaudique locale peut favoriser le substrat des arythmies.

Plusieurs études basées sur la population ont démontré une relation solide entre l'obésité et la FA [129], [130], [131].

La dilatation et le dysfonctionnement de l'oreillette gauche sont des conséquences connues de la cardiomyopathie due à l'obésité [132] [133].

Des changements de style de vie, une perte de poids, une pression artérielle normale et des valeurs glycémiques optimales ont été associés à un meilleur contrôle du rythme chez les patients obèses atteints de FA après ablation par cathéter [134].

Histologiquement, des infiltrats graisseux (classe IV de l'EHRAS) ainsi que des dépôts de collagène (classe III de l'EHRAS III) sont constatés.

14. Maladie rénale chronique :

La prévalence de la FA augmente avec l'âge, parallèlement à la diminution du débit de filtration glomérulaire. Divers rapports affirment que 7 à 18 % des patients atteints d'IRC sont atteints de FA, tandis que 10 à 33 % des patients ont été découverts fortuitement atteints d'IRC au moment du nouveau diagnostic de FA.

L'apparition de la FA peut favoriser la progression de l'IRC et augmenter le risque de développer une insuffisance rénale terminale. De plus, la coexistence de la FA et de l'IRC, était liée à une morbidité et mortalité considérables [135].

L'IRC est associée à une activation accrue du système rénine-angiotensine-aldostérone et à une excitation sympathique excessive, ce qui peut favoriser le remodelage auriculaire. En outre, les dysfonctionnements de l'activité du système nerveux autonome peuvent déclencher différentes voies de signalisation, notamment les cytokines pro-inflammatoires, le tissu adipeux épicaudique et le stress oxydatif, qui peuvent également favoriser la cardiomyopathie atriale [136].

15. Vieillessement :

Des études de cartographie clinique chez le sujet âgé, ont objectivé des anomalies de conduction, une hétérogénéité spatiale de la repolarisation, des périodes réfractaires prolongées et une tension myocardique réduite [137], [138].

Les changements fibrotiques classe II de l'EHRAS sont les plus observés.

16. Valvulopathies :

La valvulopathie mitrale et la sténose aortique sont associés à un remodelage structurel de l'oreillette et à une propension à la FA.

Sur le plan histologique, les propriétés classe III de l'EHRAS sont les plus observés.

a. Sténose mitrale :

Dans une étude menée par John et al. [139], concernant 24 patients atteints sténose mitrale pur en rythme sinusal ayant subi une valvuloplastie mitrale, on a constaté une période réfractaire effective (PRE) inchangée ou augmentée, un retard de conduction généralisé et une nécrose myocytaire, ce qui suggère que les changements structurels et leurs conséquences électrophysiologiques précèdent le développement de la FA.

Les facteurs associés à ces modifications structurelles comprennent des effets myocardiques directs (Nodules d'Ashoff inflammatoires pathognomoniques), des modifications ultra-structurelles, la fibrose auriculaire, les cytokines immunoactives et le remodelage par les métalloprotéases matricielles (diminution de la MMP-1 et de la MMP-3) [139], [140].

Un remodelage auriculaire inverse (une réduction immédiate de la pression et du volume de l'OG et une amélioration de la tension bi-atriale), a été démontré chez 21 patients atteints de SEP isolée après commissurotomie [141].

b. Régurgitation mitrale :

Les auteurs suggèrent que l'activation de la NADPH oxydase induite par l'étirement auriculaire et le stress oxydatif intracellulaire contribuent à l'apoptose, au dysfonctionnement contractile auriculaire et à la dilatation auriculaire dans la régurgitation mitrale [142].

Un remodelage auriculaire inverse précoce (réduction de 45 % du volume de l'OG, une augmentation de la vidange active de l'oreillette) a été constaté au début de la période postopératoire (30 jours) chez 43 patients ayant subi une chirurgie de régurgitation mitrale (réparation ou remplacement) [143] et une amélioration similaire à 6 mois a été rapportée par Dardas et al. [144].

c. Sténose aortique :

Les volumes de l'oreillette gauche sont plus élevés chez les patients atteints de sténose aortique par rapport aux témoins et diminuent de manière significative après une valvuloplastie [145].

Les taux plasmatiques de peptide natriurétique (ANP) sont plus élevés chez les patients symptomatiques qu'asymptomatiques atteints de SA [146]. et les taux de N-ANP permettent de prédire le remodelage auriculaire et la FA tardive (2 mois) postopératoire après une chirurgie pour sténose aortique [147].

IX. EXPLORATION DE LA CARDIOMYOPATHIE ATRIALE :

Dans la pratique clinique, la cardiomyopathie atriale peut se manifester par des arythmies auriculaires et des résultats correspondant à des anomalies fonctionnelles ou structurelles de l'oreillette.

En ce qui concerne les arythmies, les cliniciens connaissent surtout son association avec la FA. Des études récentes ont montré que le risque d'AVC thromboembolique dans le cadre d'une FA dépend non seulement des facteurs de risque traditionnels (CHA2 DS2 -VASc scoring system) mais aussi des caractéristiques de la FA [148].

Bien que la FA de longue durée puisse être observée chez des patients dont l'oreillette est de taille normale, il existe probablement une relation entre les facteurs décrits ci-dessus qui créent le substrat de la FA et le rôle de la FA continue dans la perpétuation d'un remodelage cellulaire et tissulaire inadapté.

La question qu'il faut poser : existe-t-il des indices qui peuvent être diagnostiqués avant la présentation clinique de la FA ? De plus, les changements inadaptés observés dans la cardiomyopathie atriale sont-ils réellement modifiables s'ils sont identifiés suffisamment tôt, avant d'atteindre le seuil de la maladie clinique ?

1. Electrocardiogramme :

Les arythmies auriculaires non FA, telles que les battements prématurés auriculaires fréquents ou la tachycardie auriculaire paroxystique, pourraient indiquer un substrat auriculaire anormal et une prédisposition à la FA, et ont été associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral lors d'un suivi à long terme [149], [150].

L'étude prospective Northern Manhattan a constaté que la force terminale de l'onde P dans la dérivation V1 en rythme sinusal, a été associée à un risque accru d'AVC cardio-embolique indépendamment de la présence d'une FA [151].

Une étude très récente a proposé d'établir le diagnostic de la CMA en se basant sur l'ECG pour la stratification du risque thromboembolique ; la classification a été effectuée en utilisant l'analyse amplifiée des ondes P (APW) sur des ECG numériques à 12 dérivations en rythme sinusal chez des patients présentant un thrombus de l'auricule gauche et une cohorte de contrôle appariée par score de propension [152].

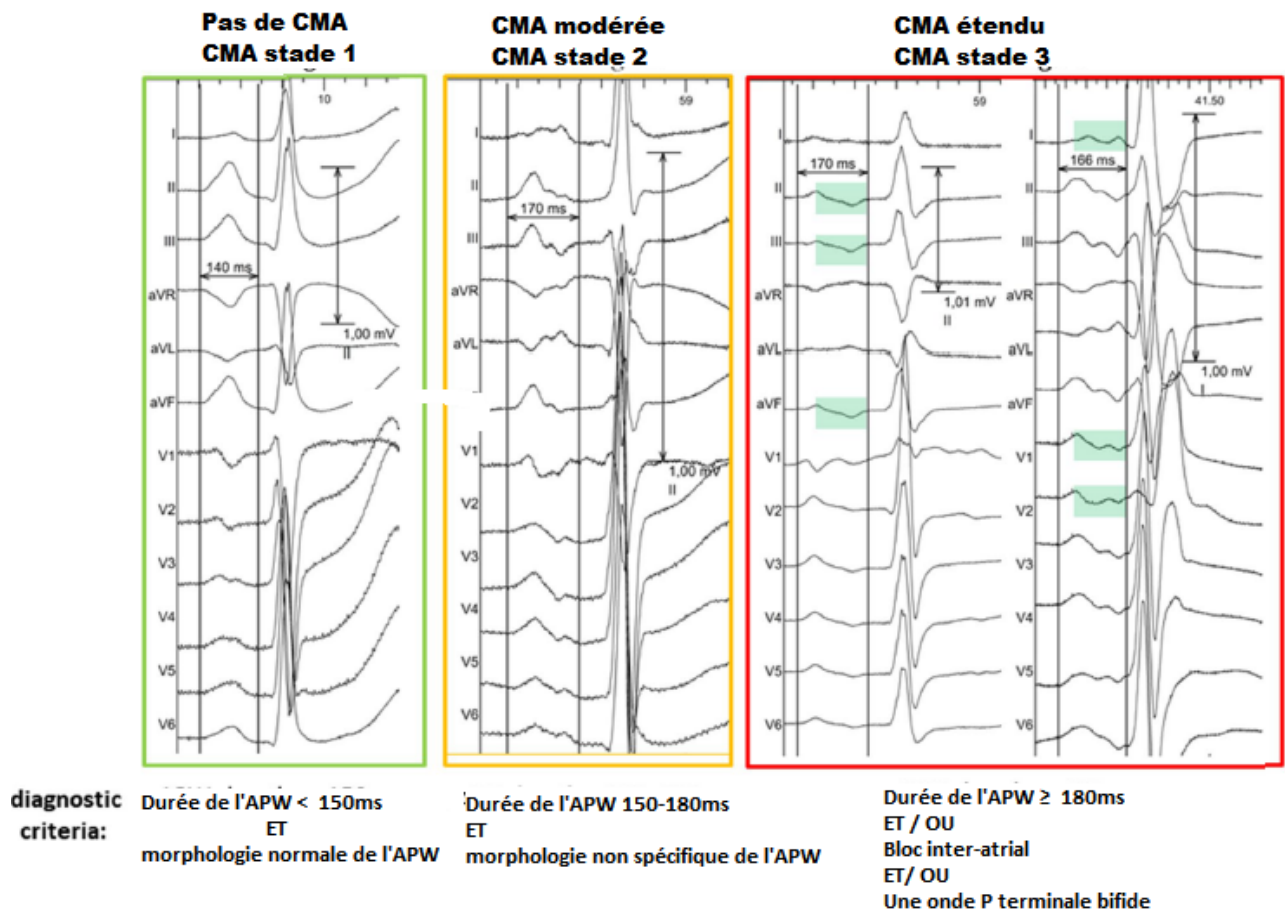


Figure 11 : diagnostic électrocardiographique de la CMA [152].

L'essai CRYSTAL-AF(Cryptogenic Stroke and Underlying AF) a montré que les moniteurs cardiaques implantables étaient supérieurs pour identifier la FA chez les patients présentant un AVC ischémique avec un bilan diagnostique non révélateur [153].

Si le taux de détection de la FA à l'aide de moniteurs implantables était d'environ 30 % à 3 ans, la majorité des patients ne présentaient pas de FA et restaient donc cryptogéniques. Bien que l'étude ne comprenne pas des marqueurs de structure ou de fonction de l'AL, il est raisonnable de penser que certains de ces événements ischémiques se sont produits dans le contexte du milieu thrombotique qui existe dans la cardiomyopathie atriale, avant l'apparition d'une FA cliniquement identifiable. Cette hypothèse doit être vérifiée par des études complémentaires [154].

2. Echocardiographie :

L'échocardiographie peu coûteuse et précieuse , est la modalité d'imagerie de choix pour le dépistage et le suivi en série des patients atteints de maladies impliquant la morphologie et la fonction de l'oreillette [155].

a. Taille de l'OG : [156] [157] [158] [159] [160] [161] [162] [163]

Bien que la dilatation de l'OG soit une mesure grossière, il a été systématiquement associé au développement futur de la FA et peut donc identifier la présence de CMA.

La quantification de la taille de l'OG est difficile en partie à cause de sa géométrie complexe et de l'orientation compliquée des fibres ainsi que des contributions variables de l'auricule et des veines pulmonaires.

La taille de l'OG est le plus souvent mesurée en mode 2D, parmi ces mesures, la dimension linéaire en parasternale grand-axe, la mesure de surface télésystolique en quatre cavités et surtout la mesure du volume de l'OG qui est l'indicateur pronostique le plus puissant dans une variété de maladies cardiaques.

L'avènement de l'échocardiographie 3D a amélioré la précision des mesures du volume de l'OG, qui sont en bonne corrélation avec la tomographie cardiaque assistée par ordinateur et l'imagerie par résonance magnétique [160].

Le volume OG indexé normal supérieur recommandé est de 34 mL/m² pour les deux sexes pour prédire les événements cardiaques, selon l'American Society of Echocardiography [162] [163].

b. Fonction de l'OG [164] [165] [166]

La fonction de l'OG est évaluée en utilisant plusieurs paramètres.

L'analyse volumétrique correspondant à la fraction d'éjection calculée à partir des volumes maximal et minimal ;

Le Doppler spectral du flux transmitral (onde E, onde A), veineux pulmonaire (onde S, onde D) et tissulaire (onde S', onde E', onde A') ; Par ex, de faibles vitesses de l'onde A et une vitesse réduite de l'onde A' indiquent une fonction de stimulation auriculaire réduite.

La vitesse de vidange de l'auricule gauche à l'ETO qui est un indice prédictif du risque de thrombus intra-atrial, mais également prédictif d'un succès de cardioversion, avec une valeur seuil de 40 cm/s;

Et enfin l'analyse de la déformation (Strain) qui comprend l'imagerie de déformation et la vitesse de déformation, permet d'étudier la fonction de réservoir de l'OG ou la capacité de l'OG à s'étirer pendant la systole ventriculaire et le remplissage auriculaire concomitant; la réduction de la tension de l'OG a été associée à un risque plus élevé d'incidence de FA, indépendamment des mesures de la taille de l'OG.

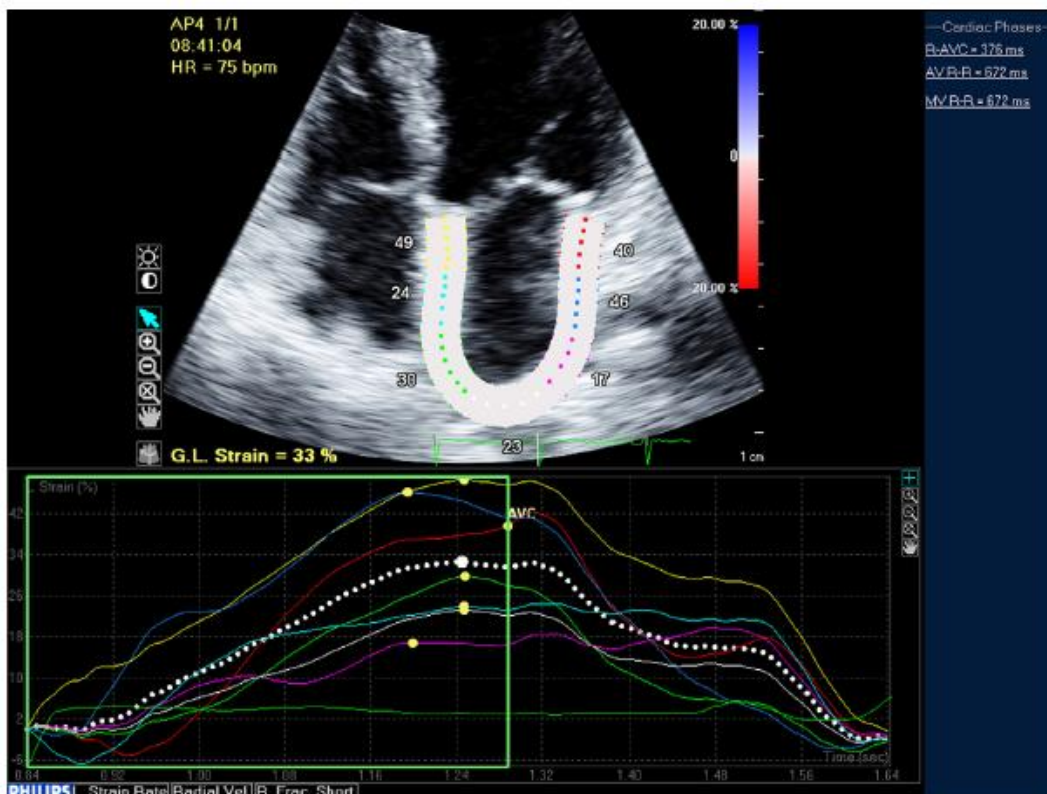


Figure 12 : Exemple de Strain de l'OG ; Les déformations régionales sont indiquées par les lignes colorées et la déformation longitudinale globale par la ligne pointillée blanche [22]

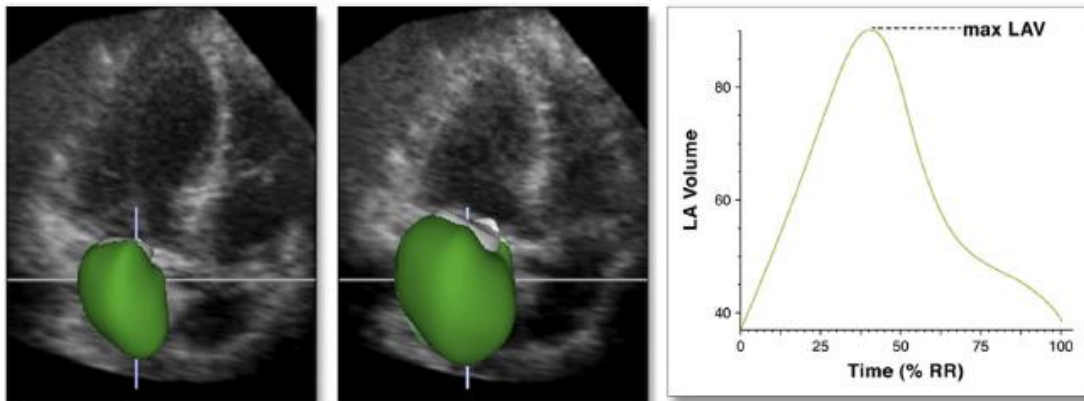


Figure 13 : Volumes minimal et maximal de l'OG en 3D et courbe volume-temps [22]

3. IRM cardiaque :

Au cours des dernières années, l'IRM est de plus en plus utilisée a été utilisée pour fournir des évaluations volumétriques de référence de la structure et de la fonction des cavités cardiaques, mais ses inconvénients restent le coût plus cher et la disponibilité plus limitée par rapport à l'échocardiographie.

L'IRM au gadolinium et la cartographie T1 post- contraste sont utilisés pour détecter la fibrose auriculaire [167], [168], [169]. Mais leur utilisation reste limitée par rapport à l'imagerie ventriculaire étant donné la finesse des parois des oreillettes [170].

Une étude a établi un lien entre l'étendue de la fibrose détectée et le résultat d'ablation de la FA [171] ; Le risque de FA récurrente augmentait de 15 % pour une fibrose de stade I (10 % de la paroi auriculaire) à 69 % pour une fibrose de stade IV (≥ 30 % de la paroi auriculaire). Et donc l'IRM pourrait jouer un rôle dans la sélection appropriée des patients les plus susceptibles de bénéficier d'une ablation de la FA.

Cette technique a également été utilisée pour prédire le développement d'une dysfonction du nœud sinusal [172], le risque d'accident vasculaire cérébral [173], et la progression de la fibrillation auriculaire de paroxystique à persistante [174].

Dans la prochaine génération, l'IRM de flux atrial 4D est apparue comme une nouvelle méthode pour identifier les preuves de cardiomyopathie atriale, en mesurant le flux volumétrique intra-atrial ; Il apparaît plutôt que la dynamique du flux auriculaire est perturbée chez les patients souffrant de FA, même pendant les périodes d'activité auriculaire électriquement coordonnée, ce qui suggère que ce processus pathologique comporte une composante qui n'a pas été reconnue jusqu'à présent [175] .

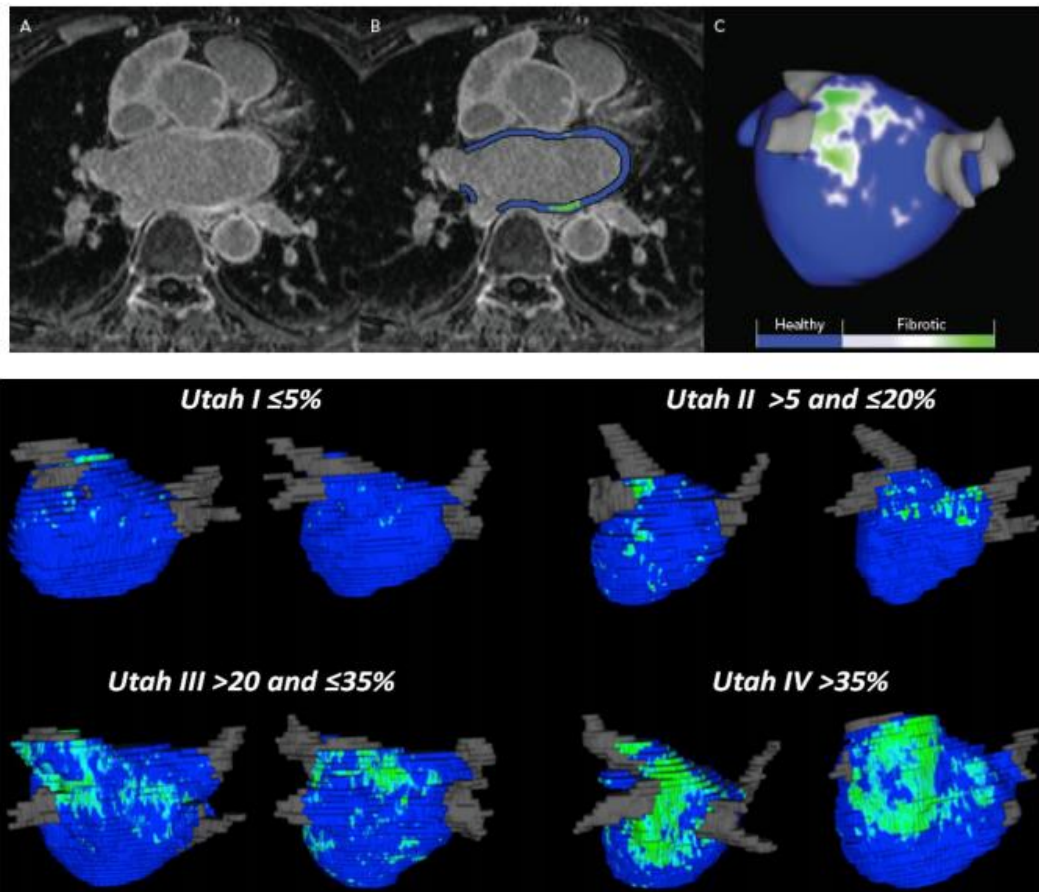


Figure 13: Quantification de la fibrose de l'OG par IRM au Gadolinium [176], [177]

Stade I de l'Utah : rehaussement $\leq 5\%$ (minime), stade II de l'Utah : rehaussement 5-20% (léger),
 Stade III de l'Utah : rehaussement 20- 35% (modéré), Stade IV de l'Utah $>35\%$ (étendu).

4. Tomographie cardiaque :

Les données volumétriques de la tomographie cardiaque assistée par ordinateur sont comparables aux données générées par l'IRM et l'échocardiographie 3D et sont supérieures à celles de l'échocardiographie 2D [178].

La Tomographie peut également être utilisée pour dépister les thrombus avant l'ablation de la FA. La précision diagnostique de la TDM a été étudiée par de multiples groupes, avec une revue systématique de 19 études et 2955 patients rapportant une sensibilité et une spécificité de 96 et 92% [179].

5. Imagerie avec cartographie électro-anatomique :

Les systèmes de cartographie électromécaniques sont devenus la norme pour la caractérisation invasive du substrat des cardiomyopathies auriculaires. Utilisant diverses technologies, ces systèmes permettent une caractérisation et une reproduction rapides de l'anatomie auriculaire avec un rendu en trois dimensions.

La cartographie a été utilisée pour visualiser le substrat électro-anatomique de la cardiomyopathie auriculaire associée à la maladie du nœud sinusal, [180] à la sténose mitrale rhumatismale [181], à la Communication inter-auriculaire [182], [183] à l'insuffisance cardiaque congestive [184], à l'apnée obstructive du sommeil [81] et au vieillissement [185].

6. Biologie :

Quant aux biomarqueurs de la cardiomyopathie atriale, bien qu'ils soient activement recherchés depuis longtemps, aucun candidat n'a été validé en pratique clinique.

De multiples études ont démontré que des taux sanguins élevés de CRP et d'IL-6 sont associés à une incidence accrue de FA, à la fois chez les patients subissant une intervention chirurgicale et la population générale [186], [187].

L'augmentation des taux de fibrinogène et de TNF- α est également liée à la persistance de la FA et, par conséquent, à un continuum de remodelage auriculaire [188].

Une augmentation du taux de NT-proBNP est un signe distinctif établi chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ; cependant, ce biomarqueur est nettement influencé par la présence d'une FA concomitante [189].

Le facteur 15 de différenciation de la croissance (GDF-15) est un nouveau biomarqueur qui peut prédire le risque thromboembolique chez les patients souffrant de FA [187].

Un autre biomarqueur prometteur de la fibrose cardiaque est représenté par le syndécan-1, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée [190].

<p>Electrocardiogramme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rythme sinusal : durée de l'onde P amplifiée (APW), extrasystoles auriculaires ▪ FA : amplitude, fréquence 	<p>Echocardiographie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume de l'OG ▪ Vitesse de vidange de l'auricule gauche ▪ Strain de l'OG ▪
<p>TDM cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesures volumétriques ▪ Visualisation de thrombus 	<p>IRM cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume de l'OG ▪ Fibrose (classification Utah) ▪
<p>Cartographie électro-anatomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voltage 	<p>Biomarqueurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRP, IL-6, Troponine ▪ NtT-proBNP, TGFβ1

Tableau 5 : Résumé des moyens diagnostiques de la CMA

X. INTERET ET LIMITES DU CONCEPT DE LA CMA:

1. Intérêts :

La première question que l'on peut se poser en réfléchissant de manière critique au concept de CMA est de savoir ce qu'il ajoute en pratique clinique.

1) Prévention des accidents vasculaires cérébraux

- a) Identification des individus à risque TE, indépendamment de la FA
- b) Identification plus efficiente des patients atteints de FA qui ne nécessitent pas d'anticoagulation.
- c) Indication de l'arrêt d'anticoagulation après un traitement par ablation.
- d) Spécification thérapeutique de l'anticoagulation (par exemple, patients insuffisamment protégés par une anticoagulation).

2) Rythmothérapie

- a) Identification des individus pour lesquels le traitement par ablation peut échouer.
- b) Spécification thérapeutique de l'approche d'ablation.
- c) Orientation et évaluation de la thérapie en amont.
- d) Orientation du traitement par les médicaments antiarythmiques.
- e) orientation du traitement auxiliaire pour le maintien du rythme

3) Contrôle de fréquence

- a) Définition individuelle de la fréquence cible
- b) Identification des personnes pour lesquelles le contrôle de fréquence peut échouer.

Tableau 6 : Applications pratiques potentielles du concept de CMA [31]

L'analyse de la CMA pourrait apporter une contribution pratique à la prise en charge des patients. Pour l'instant, on peut répondre à cette question seulement de manière spéculative. Le tableau 5 énumère un certain nombre d'objectifs cliniques pour lesquels la prise en compte de la CMA pourrait apporter une valeur ajoutée.

La première série d'objectifs concerne la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Quoique les recommandations actuelles ne prennent pas en compte ce concept dans l'évaluation du risque TE (CHA2DS2 VASC), et dans les stratégies thérapeutiques, est ce qu'on peut considérer la CMA comme marqueur de risque thrombo-embolique même en rythme sinusal [191] ? Il faut tester par un essai prospectif randomisé la possibilité que les facteurs de risque de CMA puissent être utilisés pour identifier les patients en rythme sinusal

à risque thrombo-embolique élevé éligibles à une anticoagulation orale. Actuellement, plusieurs scores sont utilisés pour sélectionner les patients en FA qui nécessitent une anticoagulation [192] Cependant, la plupart de ces patients ne subissent pas, en fait, d'événements thromboemboliques. Il est donc possible que nous anticoagulations des patients qui n'ont pas vraiment besoin d'un traitement anticoagulant ; l'absence de caractéristiques de CMA pourrait aider à identifier ces personnes et leur épargner un risque hémorragique inutile. Des données d'observation suggèrent que le risque d'AVC est fortement réduit après une ablation réussie de la FA et qu'il est possible d'arrêter l'anticoagulation en toute sécurité chez de nombreux patients [193]; l'absence caractéristiques de CMA pourrait aider à identifier les individus ne nécessitant plus d'anticoagulation après ablation.

La deuxième série d'objectifs concerne la thérapie rythmique. Les propriétés mécaniques [194] [196], électriques [197] [198] et fibrotiques [172] [195] associées à la cardiomyopathie auriculaire ont toutes une valeur prédictive de la récurrence de la FA après ablation; ces propriétés pourraient-elles être utilisées pour prédire les patients pour lesquels l'ablation serait futile, et ainsi leur épargner les risques et les inconvénients de procédures inutiles ?

La prise en compte des facteurs étiologiques de la CMA, l'étendue de la fibrose, les propriétés électriques, et peut-être même les indices de la fonction OG peuvent s'avérer précieux pour évaluer le succès des mesures thérapeutiques. L'intervention sur ces facteurs peut prévenir la récurrence de la FA [199], améliorer les résultats arythmiques après l'ablation [199] [200], et peut avoir une efficacité comparable à l'ablation répétée en réponse à la récurrence de la FA après une procédure d'ablation initiale [201].

Les caractéristiques de la CMA peuvent également s'avérer utiles pour sélectionner le médicament antiarythmique approprié pour le contrôle du rythme, et peuvent indiquer quand le traitement par médicament antiarythmique est susceptible d'être futile.

La troisième série d'objectifs concerne le contrôle de la fréquence. Les caractéristiques de la CMA peuvent être utiles pour avoir des cibles de fréquence plus spécifiques au patient, et identifier les patients pour lesquelles le contrôle de fréquence peut échouer.

2. Limites :

Alors que les caractéristiques histopathologiques de la CMA ont été bien décrites, la reconnaissance clinique de ce processus pathologique reste insaisissable et sa définition clinique n'a pas été établie. Des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine, car elles peuvent avoir des implications cliniques profondes.

Tout d'abord, les critères de notation peuvent jouer un rôle dans l'aide au diagnostic, tout comme ils ont été adoptés dans d'autres syndromes cliniques complexes et hétérogènes, tels que l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée [202].

Un critère de notation unifié qui intègre les résultats cliniques et d'imagerie à la disposition du clinicien au chevet du

Ensuite, la fréquence des anomalies génétiques sous-jacentes n'est pas entièrement comprise, ce qui a des implications pour les options de traitement, le pronostic et l'étude des résultats cliniques associés, tels que la dysfonction ventriculaire et les troubles de la conduction.

Enfin, étant donné le chevauchement intime entre la CMA et la FA, des études à grande échelle sont nécessaires pour étudier le rôle des thérapeutiques dans ce domaine. Jusqu'à présent, les directives pour la prévention de l'AVC dans la FA reposent sur des facteurs cliniques et des comorbidités, à l'exclusion des caractéristiques de la FA, de la taille de l'oreillette et de la dynamique du flux, ainsi que d'autres facteurs qui peuvent suggérer une CMA plus avancée et donc un risque plus élevé d'événements thromboemboliques[203].

Alors que les premières études épidémiologiques montraient clairement que la FA cliniquement identifiable, en particulier dans le contexte de facteurs de risque supplémentaires, est associée à la formation de thrombus intracardiaques et au risque d'événements thromboemboliques, l'émergence de la CMA en tant qu'entité clinique apporte davantage de nuances à ce modèle traditionnellement simple.

Des recherches plus approfondies devraient permettre d'étudier les processus physiopathologiques qui sous-tendent la CMA, d'identifier les modifications les plus prudentes des facteurs de risque cliniques qui favoriseraient le remodelage inverse de l'oreillette et de clarifier l'évolution dans le temps de la CMA.

Avec ce nouveau paradigme, où cela nous mène-t-il ? Des interventions précoces sur les facteurs de risque modifiables pourraient-elles inverser le chemin qui mène finalement à la FA clinique ? Existe-t-il des stratégies permettant de réduire le risque d'AVC thromboembolique présumé, même en l'absence de FA ? Ces personnes bénéficieraient-elles d'un dépistage plus intense de la FA ?

Jusqu'à présent, la prise en charge de la FA a été largement axée sur la prévention secondaire ; cependant, des recherches supplémentaires sur la définition, la caractérisation et l'identification de la CMA pourraient permettre une intervention plus précoce dans cette maladie courante et morbide.

XI. APPROCHES THERAPEUTIQUES PARTICULIERES :

1. Traitement pharmacologique :

Le remodelage cardiaque comprend des modifications fonctionnelles, électriques et structurelles qui sont étroitement liées entre elles et influencent à la fois l'approche thérapeutique et le pronostic.

La gestion pratique de la cardiomyopathie atriale repose sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux, la thérapie du rythme cardiaque, le contrôle de la fréquence cardiaque et la stratégie d'ablation [204].

L'amiodarone est le médicament anti-arythmique le plus efficace et le plus fréquemment utilisé. Cependant, de récentes recommandations mettent l'accent sur l'ablation par cathéter plutôt que sur l'amiodarone pour le traitement de la FA [205].

Des études antérieures ont démontré que le résultat de l'ablation de la FA dépend de l'étendue de la fibrose auriculaire. Par conséquent, l'évaluation de la fibrose peut être importante pour prendre la décision thérapeutique, comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus.

L'importance des effets métaboliques sur la cardiomyopathie atriale est confirmée par le fait que la perte de poids et la prise en charge des facteurs de risque induisent de meilleurs résultats post-ablation et une diminution du taux de récurrence de la FA [206].

Le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a donné des résultats prometteurs en réduisant l'incidence de la FA chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et chez ceux qui subissent une chirurgie cardiaque et sont traités par des statines. En outre, le traitement par IEC a donné des résultats positifs lorsqu'il était administré en même temps que la spironolactone et les statines [206].

Par ailleurs, d'autres thérapies se sont révélées utiles dans le remodelage auriculaire. L'inhibition de la néprilysine entraîne une augmentation de la sécrétion de l'ANP (peptide atrial natriurétique). Par conséquent, l'inhibition de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine est une nouvelle thérapie pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque [207].

La thiazolidinedione, utilisée dans le traitement du diabète de type 2, présente des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes et pourrait donc améliorer le remodelage cardiaque [208].

Une autre cible thérapeutique potentielle pour améliorer la contractilité auriculaire est le canal Ca^{2+} dont l'agent sensibilisateur est le lévosimendan. Certaines études récentes ont montré que le lévosimendan augmente le débit sanguin cérébral, diminue le NT-pro-BNP et améliore la fonction de la pompe auriculaire à l'échocardiographie ; cependant, il augmente également l'apparition de la FA chez ces patients, un effet indésirable atténué par un traitement concomitant avec la ranolazine, un inhibiteur du courant sodique tardif entrant [209].

Des rapports très récents ont été consacrés à l'élucidation des effets pléiotropes et protecteurs cardiovasculaires des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (SGLT2), une nouvelle classe de médicaments hypoglycémisants oraux qui ont montré des résultats très prometteurs dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Une étude menée par Shao et al. a révélé que l'Empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, peut prévenir le remodelage structurel et électrique de l'oreillette et améliorer le métabolisme mitochondrial chez les rats diabétiques, par l'intermédiaire de la voie de signalisation du coactivateur 1α du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC- 1α)/facteur respiratoire nucléaire-1 (NRF-1)/facteur de transcription mitochondrial A (Tfam) [210]. De plus, les mêmes auteurs ont mis en évidence que l'Empagliflozine non seulement atténuait les altérations structurelles liées au diabète (fibrose interstitielle auriculaire, hypertrophie des myocytes auriculaires) mais déterminait également des effets anti-inflammatoires (en diminuant les taux de CRP) et empêchait l'induction de la FA pendant les études électro-physiologiques.

2. Approche invasive :

Il a été démontré que la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) améliore non seulement la fraction d'éjection du ventricule gauche mais aussi la fonction du ventricule gauche. Une étude portant sur un total de 41 patients ayant reçu une implantation de CRT a révélé que la durée de l'onde P mesurée sur l'ECG de surface à 12 dérivations diminuait de manière significative en post-implantation. Il s'agit d'un indice important concernant le

potentiel thérapeutique de la CRT chez les patients atteints de cardiomyopathie atriale car l'allongement de la durée de l'onde P représente un marqueur quantitatif indirect du remodelage électrique auriculaire [211]

La capacité de la CRT à induire un remodelage inverse du VG et de l'OG pourrait être en partie liée à l'amélioration du remplissage du VG et à l'augmentation subséquente de la contractilité, du débit cardiaque et de la fraction d'éjection du ventricule gauche. De la même manière, l'amélioration de la fonction diastolique et le remplissage optimal du VG améliorent également la contractilité du VG. En outre, le déclenchement synchrone de la dépolarisation ventriculaire diminue également la régurgitation mitrale, contribuant ainsi au remodelage inverse de l'OG [212], [213].

Les résultats d'une étude MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) comprenant 533 patients ayant reçu une CRT et un défibrillateur (CRT-D) ont montré que plus de 40 % des patients présentaient un remodelage inverse complet du cœur gauche, cet aspect étant associé à un risque significativement plus faible d'insuffisance cardiaque et de décès [213].

Même s'ils ne constituent pas une option thérapeutique en soi dans le cadre de la cardiomyopathie atriale, les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) et leur disponibilité croissante chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale jouent un rôle important dans le pronostic des patients dont la fonction auriculaire est altérée. Utilisés couramment comme thérapie de transition vers la transplantation cardiaque ou dans le cadre d'indications précises et limitées, les DAVG peuvent être un déclencheur arythmogène, comme l'ont montré de nombreuses études qui ont mis en évidence la fréquence de la FA chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée, qu'ils soient porteurs d'un DAVG ou non, avec une prévalence estimée entre 21 et 54 % et un impact important sur le résultat des patients et les taux de mortalité [214,215]. Une étude récente qui a évalué plusieurs paramètres échocardiographiques auriculaires avant et après l'implantation d'un DAVG, a souligné que la taille et l'indice de volume de l'oreillette étaient significativement réduits en post-implantation, et qu'une proportion significative de patients présentant une FA paroxystique antérieure ne présentait pas d'autres épisodes de FA documentés. Fondamentalement, ces dernières données suggèrent que l'appareillage par DAVG induit un remodelage électrique et structurel auriculaire inverse, mais que les événements arythmiques peuvent encore influencer gravement le résultat clinique des patients porteurs d'un DAVG [216].

Même si le sujet est trop vaste pour être couvert de manière exhaustive par cette revue, nous devons mentionner le rôle anti-remodelage de l'ablation par cathéter pour la FA isolée qui a été confirmé dans de multiples études au cours des deux dernières décennies [217], [218]. Cette capacité de remodelage inverse est principalement associée au maintien du rythme sinusal après ablation, avec des réductions significatives des diamètres et des volumes de l'OG et des concentrations de peptides natriurétiques entre les niveaux de base et ceux observés à trois et six mois, confirmant ainsi les avantages potentiels de l'ablation par cathéter non seulement pour le traitement de la FA, mais aussi pour l'issue des patients atteints de cardiomyopathie atriale et d'insuffisance cardiaque[219].

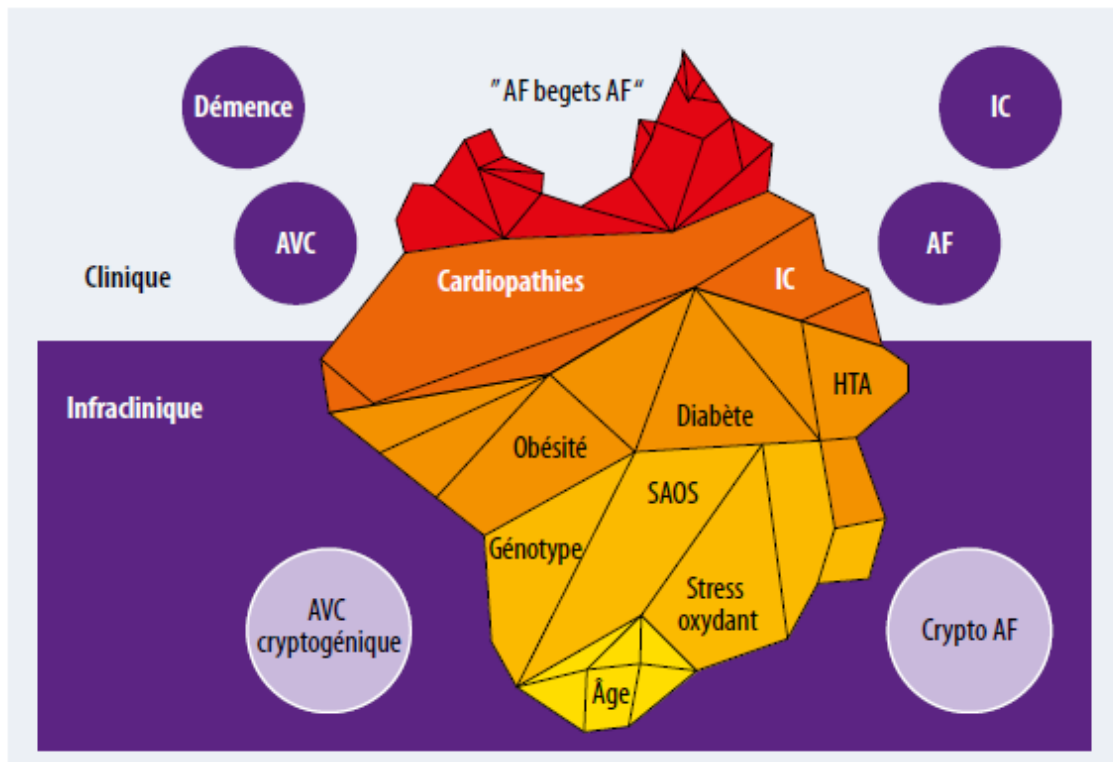


Figure 14: mise en jeu de différents facteurs de remodelage.
La FA en est l'expression clinique la plus étudiée [220].

XII. CONCLUSION :

La cardiomyopathie atriale représente une entité complexe qui est corrélée à de nombreuses conditions communément rencontrées dans la pratique clinique, notamment l'hypertension systémique, l'insuffisance cardiaque congestive, la FA, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil et l'obésité.

Elle a récemment été définie et caractérisée en détails dans un document de consensus EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE soigneusement préparé.

La fibrose est le mécanisme physiopathologique le plus important du remodelage auriculaire, son évaluation précise représente la base d'une approche thérapeutique adéquate et d'un meilleur pronostic à long terme.

L'IRM est devenue une technique prometteuse et de plus en plus utilisée pour décrire la structure et la fonction des cavités cardiaques.

La fibrillation atriale n'est qu'un facteur aggravant du remodelage atrial et survient après un processus physiopathologique qui n'est pas cliniquement apparent.

Ces considérations ouvrent la perspective d'une prise en charge plus en amont du risque de FA ou d'AVC et d'une nouvelle définition du risque thrombo-embolique des patients pour lequel la FA ne serait qu'un des critères.

Pour cela, il faudra de nouveaux outils diagnostiques permettant d'identifier les parcours physiopathologiques qui mènent à cette cardiomyopathie afin de les cibler par des thérapeutiques spécifiques.



RÉSUMÉS



RESUME

Titre : la cardiomyopathie atriale.

Auteur : Hamami Amine

Mots clés : cardiomyopathie atriale – classification – prévention

Introduction :

La cardiomyopathie atriale est un nouveau concept en constante évolution, défini comme tout complexe d'anomalies structurelles, architecturales, contractiles ou électrophysiologiques affectant les oreillettes et susceptibles de produire des manifestations cliniquement pertinentes.

Méthodes :

Il s'agissait d'une revue exhaustive de la littérature des travaux publiés entre 1957 et 2022 ayant porté sur la cardiomyopathie atriale.

Le consensus expert 2016 EHRA/HRS/APHS/SOLAECE était le document le plus exploré.

Résultats :

La définition a été basée sur le degré de fibrose du myocarde atrial puis elle s'est enrichie des autres anomalies histologiques observées lors du remodelage atrial (infiltration du tissu adipeux, dépôts amyloïdes, myocytes dystrophiques et hibernants) ce qui a abouti à une nouvelle classification, décrite dans un article de consensus de 2016.

La FA n'est qu'un facteur aggravant de ce remodelage et la dissociation temporelle entre FA et AVC plaide en faveur d'une cardiomyopathie autonome.

Les principaux facteurs étiologiques sont l'HTA, l'insuffisance cardiaque congestive, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil, l'obésité et le vieillissement.

Divers moyens pour explorer la cardiomyopathie atriale, mais l'IRM au Gadolinium reste le plus performant pour décrire la structure et la fonction des oreillettes et pour quantifier l'étendue de la fibrose auriculaire.

Un nouveau paradigme consisterait à viser la cardiomyopathie atriale comme cible de prévention de la FA ou des AVC.

Plusieurs études approuvent le rôle du concept de la cardiomyopathie atriale dans la prévention thrombo-embolique chez tous les patients même en rythme sinusal et l'optimisation de la thérapie rythmique ainsi que le contrôle chez les patients en fibrillation atriale.

Conclusion :

Le développement et l'application d'une classification cliniquement pertinente de la cardiomyopathie auriculaire, qui tient compte à la fois des facteurs étiologiques et des conséquences dysfonctionnelles permettrait de mieux prendre en charge les patients atteints de cette pathologie que ce soit en rythme sinusal ou en fibrillation atriale.

ABSTRACT

Title: Atrial cardiomyopathy.

Author: Hamami Amine

Keywords: atrial cardiomyopathy - classification - prevention

Introduction:

Atrial cardiomyopathy is a new and evolving concept, defined as any complex of structural, architectural, contractile or electrophysiological abnormalities affecting the atria that may produce clinically relevant manifestations.

Methods:

This was an exhaustive review of the literature on atrial cardiomyopathy published between 1957 and 2022.

The EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus 2016 was the most explored document.

Results:

The definition was based on the degree of fibrosis of the atrial myocardium and then expanded to include other histological abnormalities seen during atrial remodeling (adipose tissue infiltration, amyloid deposits, dystrophic and hibernating myocytes) resulting in a new classification, described in the consensus of 2016.

AF is only an aggravating factor in this remodeling and the temporal dissociation between AF and stroke argues for an autonomic cardiomyopathy.

The main etiological factors are hypertension, congestive heart failure, diabetes, sleep apnea, obesity and aging.

There are many ways to explore atrial cardiomyopathy, but Gadolinium MRI remains the most effective in describing the structure and function of the atria and in quantifying the extent of atrial fibrosis.

A new paradigm would be to target atrial cardiomyopathy for prevention of AF and stroke. Several studies support the role of the concept of atrial cardiomyopathy in thromboembolic prevention in all patients even in sinus rhythm and the optimization of rhythm therapy and control in patients with atrial fibrillation.

Conclusion:

The development and application of a clinically relevant classification of atrial cardiomyopathy, which takes into account both etiological factors and dysfunctional consequences, would allow for better management of patients with this condition, whether in sinus rhythm or in atrial fibrillation.

ملخص

العنوان : اعتلال عضلة القلب الأذيني

المؤلف: حمادي أمين

الكلمات المفتاحية: اعتلال عضلة القلب الأذيني - التصنيف - الوقاية

مقدمة:

اعتلال عضلة القلب الأذيني هو مفهوم جديد ومتطور ، يُعرّف بأنه أي معقد من التشوهات الهيكلية أو الانقباضية أو الكهربائية التي تؤثر على الأذنين والتي قد ينتج عنها مظاهر سريرية تاذ تلمص.

طرق:

كانت هذه مراجعة شاملة للأدبيات المتعلقة باعتلال عضلة القلب الأذيني المنشورة بين عامي 1957 و 2022 كان إجماع الخبراء 2016 EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE الوثيقة الأكثر استغلالاً.

نتائج:

كان يستند التعريف إلى درجة تليف عضلة القلب الأذيني ثم تم توسيعه ليشمل التشوهات النسيجية الأخرى التي تظهر أثناء إعادة تشكيل الأذنين (تسلل الأنسجة الدهنية ، رواسب أميلويد ، الخلايا العضلية الحثلة) مما أدى إلى التصنيف الجديد المدرج في مقالة 2016.

الرجفان الأذيني ليس سوى عاملاً مشدداً والتفكك الزمني بينه وبين السكتة الدماغية يشير أن اعتلال عضلة القلب الأذيني مرض مستقل.

أبرز العوامل المسببة لهذا المرض هي ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب الاحتقاني والسكري وانقطاع النفس النومي والسمنة والشيخوخة.

توجد عدة طرق لاستكشاف اعتلال عضلة القلب الأذيني ، ولكن يظل التصوير بالرنين المغناطيسي هو الأكثر فعالية في وصف هيكل ووظيفة الأذنين وفي تحديد مدى تليفهما.

سيكون النظام الجديد هو استهداف اعتلال عضلة القلب الأذيني للوقاية من الرجفان الأذيني أو السكتة الدماغية حيث تدعم العديد من الدراسات دور مفهوم اعتلال عضلة القلب الأذيني في الوقاية من الانصمام الخثاري وتحسين علاج مرضى الرجفان الأذيني.

خلاصة:

تطوير وتطبيق تصنيف ذي صلة سريريًا باعتلال عضلة القلب الأذيني ، والذي يأخذ في الاعتبار كل من العوامل المسببة والنتائج ، من شأنه أن يسمح بعناية أفضل للمرضى الذين يعانون من هذه الحالة ، سواء في نظام جيني أو في رجفان أذيني.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Kalie Y. Kebed, MDa , Karima Addetia, MD, FASEb , Roberto M. Lang, MD, FESC, FRCP. Importance of the Left Atrium: More Than a Bystander? *Heart Failure Clinics* 2019.
- [2] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/ HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017; 14:e3-40
- [3] Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273: 1179–84.
- [4] Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J* 1972.
- [5] Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95:562–4.
- [6] Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:797–9.
- [7] Shinelle Whiteman, Erfanul Saker, Vincent Courant, Sonja Salandy, Jerzy Gielecki, Anna Zurada, Marios Loukas. An anatomical review of the left atrium. *Translational Research in Anatomy* 2019
- [8] Umberto Barbero, Siew Yen Ho Anatomy of the atria. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017; 28(4): 347–354.
- [9] Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5:220–228.
- [10] Ho SY, Sanchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat.* 2009.
- [11] Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sanchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J* 2008.
- [12] Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002; 54:325–336.
- [13] <https://coeuretmaladiescoronariennes.wordpress.com/tag/cardiomyocyte/>
- [14] Mark Hensey, Louisa O’Neill, Ciara Mahon, Stephen Keane, Aurelie Fabre, and David Keane. A Review of the Anatomical and Histological Attributes of the Left Atrial Appendage with Descriptive Pathological Examination of Morphology and Histology. *J Atr Fibrillation.* 2018 Apr; 10(6): 1650.
- [15] Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial selective approaches for the treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:787–792.
- [16] Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res* 2002.
- [17] Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel in activation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007; 116:1449–1457.
- [18] Gemel J, Levy AE, Simon AR, Bennett KB, Ai X, Akhter S, et al. Connexin-40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 76:159–168.

- [19] Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011; 121: 2955–2968.
- [20] Butters TD, Aslanidi OV, Zhao J, Smaill B, Zhang H. A novel computational sheep atria model for the study of atrial fibrillation. *Interface Focus* 2013; 3:20120067.
- [21] Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:21–25.
- [22] Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493–505.
- [23] Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time varying elastance model. *Circulation* 1994.
- [24] Pagel PS, Kehl F, Gar eM, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003;98:975–994.
- [25] Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *Jam Soc Echocardiogr* 2014;27:463–478.
- [26] Hoit BD, Walsh RA. Regional atrial distensibility. *Am J Physiol* 1992;262:H1356–H1360.
- [27] Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231–239.
- [28] Hitch DC, Nolan SP. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume with special reference to left atrial function. *JSurgRes* 1981;30:110–120.
- [29] E. Riesenkamp, L. Mengelkamp, M. Mueller, S. Kropf, H. Abdul-Khaliq, S. Sarikouch, P. Beerbaum, R. Hetzer, P. Steendijk, F. Berger, and T. Kuehne. Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010.
- [30] G. G. Blume, C. J. McLeod, M. E. Barnes, J. B. Seward, P. A. Pellikka, P. M. Bastiansen, and T. S. Tsang. Left atrial function : physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*, 12(6) :421–30, 2011
- [31] Jean-Baptiste Guichard, MD, Stanley Nattel. Atrial cardiomyopathy : A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *Journal of the American college of cardiology* 2017.
- [32] Nattel S. Close connections between contraction and rhythm: a new genetic cause of atrial fibrillation/cardiomyopathy and what it can teach us. *Eur Heart J* 2017; 38:35–7.
- [33] Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017, in press.
- [34] Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
- [35] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123:e269–367.
- [36] Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011; 65:446–57.

- [37] Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation – an overview. *Int J Clin Pract* 2014.
- [38] Weijs B, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace* 2012; 14:184–90.
- [39] Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82:792–7.
- [40] Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest* 2012; 141:339–47.
- [41] Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005.
- [42] Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. *Circ Res* 2014.
- [43] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
- [44] Stiles MK, John B, Wong CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the “second factor”. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1182–91.
- [45] Skolidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, et al. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2053–7.
- [46] Corradi D, Callegari S, Manotti L, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm* 2014; 11:1250–8.
- [47] Rocken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091–7.
- [48] Steiner I, Hajkova P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2006;15:287–90.
- [49] Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol* 1987;1 53:395–8.
- [50] Looi LM. Isolated atrial amyloidosis: a clinicopathologic study indicating increased prevalence in chronic heart disease. *Hum Pathol* 1993; 24:602–7.
- [51] Louros NN, Iconomidou VA, Tsiolaki PL, et al. An N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NT-proANP) ‘aggregation-prone’ segment involved in isolated atrial amyloidosis. *FEBS Lett* 2014.
- [52] Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation* 2008;117:1630–41.
- [53] Leone O, Boriani G, Chiappini B, et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1237–41.
- [54] Steiner I, Hajkova P, Kvasnicka J, Kholova I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. *Virchows Arch* 2006; 449:88–95.
- [55] Knowles TP, Vendruscolo M, Dobson CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:384–96.

- [56] Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction – Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013; 368:455–64
- [57] Volpe M, Rubattu S, Burnett Jr. J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35:419–25.
- [58] Hua R, MacLeod SL, Polina I, et al. Effects of wild-type and mutant forms of atrial natriuretic peptide on atrial electrophysiology and arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015.
- [59] Moghtadaei M, Polina I, Rose RA. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol* 2016.
- [60] Vesely DL. Atrial natriuretic peptide prohormone gene expression: hormones and diseases that upregulate its expression. *IUBMB Life* 2002; 53:153–9.
- [61] Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008.
- [62] Abraham RL, Yang T, Blair M, Roden DM, Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2010.
- [63] Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1173–81.
- [64] Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor 2013.
- [65] Disertori M, Mase M, Marini M, et al. Electroanatomic mapping and late gadolinium enhancement MRI in a genetic model of arrhythmogenic atrial cardiomyopathy. 2014.
- [66] Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annu Rev Physiol* 2009;71:37–57.
- [67] Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012;9:1890–5.
- [68] Townsend D, Yasuda S, McNally E, Metzger JM. Distinct pathophysiological mechanisms of cardiomyopathy in hearts lacking dystrophin or the sarcoglycan complex. *FASEB J* 2011; 25:3106–14.
- [69] Finsterer J, Stollberger C. Stroke in myopathies. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:6–13.
- [70] Finsterer J, Stollberger C. Atrial fibrillation/flutter in myopathies. *Int J Cardiol* 2008;128:304–10.
- [71] Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;160:82–8.
- [72] Bhakta D, Shen C, Kron J, et al. Pacemaker and implantable cardioverterdefibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011.
- [73] Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/ flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke* 2003; 34:901–8.

- [74] Trevisan CP, Pastorello E, Armani M, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006;56:1–5.
- [75] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014.
- [76] Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation* 2008; 117:1630–41
- [77] Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87–95.
- [78] Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000; 101:2631–8.
- [79] Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014; 114:1483–99.
- [80] Yeh YH, Wakili R, Qi XY, et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. 2008;1:93–102.
- [81] Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:321–7.
- [82] Maeno K, Kasai T, Kasagi S, et al. Relationship between atrial conduction delay and obstructive sleep apnea. *Heart Vessel* 2013;28:639–45.
- [83] Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008;117:2599–607.
- [84] Maeno K, Kasagi S, Ueda A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment on signal-averaged P-wave duration in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:287–93.
- [85] Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2013–23.
- [86] Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011; 121:2955–68.
- [87] Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81:512–25.
- [88] Qi XY, Yeh YH, Xiao L, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circ Res* 2008; 103:845–54.
- [89] Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:1472–82.
- [90] Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157–63
- [91] van der Hoof CS, Heeringa J, van Herpen G, et al. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2117–24.

- [92] Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Drug-induced atrial fibrillation: does it matter? *Discov Med* 2012;14:295–9.
- [93] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011.
- [94] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association 2012.
- [95] Cooper L, Knowlton K. Myocarditis. In: Mann D, Bonow R, Zipes D, Libby P, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 2015. p. 1589–602.
- [96] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013.
- [97] Gore I, Saphir O. Myocarditis; a classification of 1402 cases. *Am Heart J* 1947.
- [98] Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001.
- [99] Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995.
- [100] Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1278 patients. *Medicine* 1999; 78:270–83.
- [101] Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245–74.
- [102] Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887–93.
- [103] Frustaci A, Cameli S, Zeppilli P. Biopsy evidence of atrial myocarditis in an athlete developing transient sinoatrial disease. *Chest* 1995; 108:1460–2.
- [104] McCrea PC, Childers RW. Two unusual cases of giant cell myocarditis associated with mitral stenosis and with Wegener's syndrome. *Br Heart J* 1964; 26:490–8.
- [105] Larsen BT, Maleszewski JJ, Edwards WD, et al. Atrial giant cell myocarditis: a distinctive clinicopathologic entity. *Circulation* 2013; 127:39–47.
- [106] Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res* 2003;92:14–22.
- [107] Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. 2003;14:1027–33.
- [108] Delaney JT, Muhammad R, Blair MA, et al. A KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14:1428–32.

- [109] Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2517–24.
- [110] Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010.
- [111] Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:680–5.
- [112] Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis 2014.
- [113] Olesen MS, Yuan L, Liang B, et al. High prevalence of long QT syndrome associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:450–9.
- [114] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123:1501–8.
- [115] Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41:218–23.
- [116] Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000.
- [117] Kistler PM, Sanders P, Dodic M, et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27:3045–56.
- [118] Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm* 2010; 7:1282–90.
- [119] Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: a study in an ovine hypertensive model. 2010.
- [120] Medi, C.; Kalman, J.M.; Spence, S.J.; Teh, A.W.; Lee, G.; Bader, I.; Kaye, D.M.; Kistler, P.M. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: Implications for the substrate for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011, 22, 1317–1324.
- [121] Thomas L., Abhayaratna WP. Left Atrial reverse remodeling: Mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017, 10, 65–77.
- [122] Kimura S, Ito M, Tomita M, et al. Role of mineralocorticoid receptor on atrial structural remodeling and inducibility of atrial fibrillation in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2011.
- [123] Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, et al. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. *Clin Cardiol* 2012.
- [124] Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011.
- [125] Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010; 106:1615–20.

- [126] De Sensi, F.; De Potter, T.; Cresti, A.; Severi, S.; Breithardt, G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2015.
- [127] Shimano M, Tsuji Y, Inden Y, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator, attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation promotion in rabbits with congestive heart failure. *Heart Rhythm* 2008; 5:451–9
- [128] Aiad NN, Hearon CJ, Hieda M, Dias K, Levine BD, Sarma S. Mechanisms of left atrial enlargement in obesity. *Am. J. Cardiol.* 2019, 124, 442–447.
- [129] Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010.
- [130] Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004.
- [131] Wong CX, Sun M, Mahajan R, et al. Obesity and the risk of incident, postoperative and post ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. 2015;1:139–52.
- [132] Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Atrial myocardial deformation properties in obese non hypertensive children. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:151–6.
- [133] Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:851–60.
- [134] Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Jonathan, L, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll. Cardiol.* 2015.
- [135] Wang HJ, Li KL, Li J, Lin K, Shi Y, Wang H, Si QJ, Wang YT. Moderate chronic kidney disease and left atrial enlargement independently predict thromboembolic events and mortality in elderly patients with atrial fibrillation: A retrospective single-center study. *J Int Med Res.* 2019.
- [136] Acampa M, Lazzerini PE, Martini G. Atrial cardiopathy and sympatho-vagal imbalance in cryptogenic stroke: Pathogenic mechanisms and effects on electrocardiographic markers. 2018.
- [137] Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:109–16.
- [138] Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Sanders P, et al. Fractionated atrial electrograms during sinus rhythm: relationship to age, voltage, and conduction velocity. *Heart Rhythm* 2009; 6:587–91.
- [139] John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29:2234–43.
- [140] Anne W, Willems R, Roskams T, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67:655–66.
- [141] John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Reverse remodeling of the atria after treatment of chronic stretch in humans: implications for the atrial fibrillation substrate. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1217–26

- [142] Chang JP, Chen MC, Liu WH, et al. Atrial myocardial nox2 containing NADPH oxidase activity contribution to oxidative stress in mitral regurgitation: potential mechanism for atrial remodeling. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20:99–106.
- [143] Le Bihan DC, Della Togna DJ, Barretto RB, et al. Early improvement in left atrial remodeling and function after mitral valve repair or replacement inorganic symptomatic mitral regurgitation assessed by three-dimensionalechocardiography. *Echocardiography* 2015;32:1122–30.
- [144] Dardas PS, Pitsis AA, Tsikaderis DD, et al. Left atrial volumes, function andwork before and after mitral valve repair in chronic mitral regurgitation. *JHeart Valve Dis* 2004;13:27–32.
- [145] Triposkiadis F, Pitsavos C, Boudoulas H, et al. Left atrial volume and functionin valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 1993;2:104–13.
- [146] Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptidelevels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884–90.
- [147] Yilmaz MB, Erbay AR, Balci M, et al. Atrial natriuretic peptide predictsimpaired atrial remodeling and occurrence of late postoperative atrialfibrillation after surgery for symptomatic aortic stenosis. *Cardiology*2006;105:207–12.
- [148] Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA2DS2-VASc Score. *Circulation*. 2019; 140(20):1639-1646.
- [149] Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121:1904–11.
- [150] Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015.
- [151] Kamel H, Hunter M, Moon YP, et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2015; 46:3208–12.
- [152] Björn ME, Jan M, Cornelius K, Martin E, et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial cardiomyopathy to predict atrial contractile dysfunction, thrombogenesis and adverse cardiovascular outcomes. *Scientific Reports* 2022.
- [153] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26):2478-2486.
- [154] Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. 2019.
- [155] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1–39 e14.
- [156] Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE, et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2416–21.

- [157] Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA expert consensus document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355–83.
- [158] Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, et al. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:473–81.
- [159] Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7:16.
- [160] Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:769–77.
- [161] Caselli S, Canali E, Foschi ML, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:250–6.
- [162] Tani T, Tanabe K, Ono M, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644–8.
- [163] Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036–43.
- [164] De Piccoli B, Rigo F, Ragazzo M, Zuin G, Martino A, Raviele A. Transthoracic and transesophageal echocardiographic indices predictive of sinus rhythm maintenance after cardioversion of atrial fibrillation: an echocardiographic study during direct current shock. 2001.
- [165] Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. 2005.
- [166] Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6.
- [167] Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119:1758–67.
- [168] Ling LH, McLellan AJ, Taylor AJ, et al. Magnetic resonance post-contrast T1 mapping in the human atrium: validation and impact on clinical outcome after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11:1551–9.
- [169] Beinart R, Khurram IM, Liu S, et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium. *Heart Rhythm* 2013; 10:1325–31.
- [170] Harrison JL, Sohns C, Linton NW, et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. 2015.
- [171] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014.

- [172] Akoum N, McGann C, Vergara G, et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. 2012.
- [173] Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:831–8.
- [174] Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010; 7:1475–81.
- [175] Markl M, Lee DC, Furiasse N, et al. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(9):e004984.
- [176] Koji Higuchi, Mehmet Akkaya, Nazem Akoum, Nassir F Marrouche Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart Online First* 2013
- [177] Yan Zhao, Lilas Dagher, Chao Huang, Peter Miller, and Nassir F Marrouche. Cardiac MRI to Manage Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020 Dec; 9(4): 189–194.
- [178] Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:769–77.
- [179] Romero J, Husain SA, Kelesidis I, et al. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. 2013.
- [180] Sanders P, Morton JB, Kistler PM, et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. 2004.
- [181] John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Electrical remodeling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:2234–43.
- [182] John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Reverse remodeling of the atria after treatment of chronic stretch in humans: implications for the atrial fibrillation substrate. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1217–26
- [183] Morton JB, Sanders P, Vohra JK, et al. Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect. *Circulation* 2003;107:1775–82.
- [184] Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108:1461–8.
- [185] Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:109–16.
- [186] Darlington A, McCauley MD. Atrial cardiomyopathy: An unexplored limb of Virchow's triad for AF stroke prophylaxis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020, 7, 11.
- [187] Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Jonathan L, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. 2015.
- [188] Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J. Arrhythm*. 2018, 34, 394–401.

- [189] Santema BT, Chan MMY, Tromp J, Dokter M, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. 2020.
- [190] Miftode RS, Serban IL, Timpau AS, Miftode IL, Ion A, Buburuz AM, Costache AD, Costache II. Syndecan-1: A review on its role in heart failure and chronic liver disease patients' assessment. 2019.
- [191] Belen E, Ozal E, Pusuroglu H. Association of the CHA2DS2-VASc score with left atrial spontaneous echo contrast: a cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Heart Vessels* 2016; 31:1537–43.
- [192] Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, Granger CB. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:549–59.
- [193] Ha ACT, Hindricks G, Birnie DH, Verma A. Long-term oral anticoagulation for patients after successful catheter ablation of atrial fibrillation: is it necessary? *Curr Opin Cardiol* 2015; 30:1–7.
- [194] Dethy M, Chassat C, Roy D, Mercier LA. Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am J Cardiol* 1988;62:723–6.
- [195] Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, et al. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:642–50.
- [196] Sardana M, Ogunsua AA, Spring M, et al. Association of left atrial function index with late atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1411–9.
- [197] Park J, Kim TH, Lee JS, et al. Prolonged PR interval predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001277.
- [198] Lankveld T, Zeemering S, Scherr D, et al. Atrial fibrillation complexity parameters derived from surface ECGs predict procedural outcome and long-term follow-up of stepwise catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003354.
- [199] Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll* 2014.
- [200] Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300–5.
- [201] Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:930–8.
- [202] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2018.
- [203] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. 2019.
- [204] Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 756–765.

- [205] Pandit SV, Workman AJ. Atrial electrophysiological remodeling and fibrillation in heart failure. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2016, 10 (Suppl. S1), 41–46.
- [206] Hammwöhner M, Bukowska A, Mahardika W, Goette A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2019, 287, 174–180.
- [207] Song W, Wang H, Wu Q. Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA). *Gene* 2015, 569, 1–6.
- [208] Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Jonathan L, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015.
- [209] Ellermann C, Kohnke A, Dechering D, Kochhäuser S, Reinke F, Fehr M, Eckardt L, Frommeyer G. Ranolazine prevents levosimendan-induced atrial fibrillation. *Pharmacology* 2018, 102, 138–141.
- [210] Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, Zhao J, Zhao Y, Li G, Liu T. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019, 18, 165.
- [211] Alexander B, Sadiq F, Azimi K, Glover B, Antiprovitch P, Hopman WM, Jaff Z, Baranchuk A. Reverse atrial electrical remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. 2017.
- [212] Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Piérard LA, Schaliq MJ, Bax JJ. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007.
- [213] Mathias A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Solomon SD, Kutiyifa V. Clinical implications of complete left-sided reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: A MADIT-CRT substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016, 68, 1268–1276.
- [214] Hawkins RB, Mehaffey JH, Guo A, Charles EJ, Speir AM, Rich JB, Quader MA, Ailawadi G, Yarboro LT. Postoperative atrial fibrillation is associated with increased morbidity and resource utilization after left ventricular assist device placement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018.
- [215] Hickey KT, Garan H, Mancini DM, Colombo PC, Naka Y, Sciacca RR, Abrams MP, Solove M et al. Atrial fibrillation in patients with left ventricular assist devices: Incidence, predictors, and clinical outcomes. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2016, 2, 793–798.
- [216] Deshmukh A, Kim G, Burke M, Anyanwu E, Jeevanandam V, Uriel N, Tung R, Ozcan C. Atrial arrhythmias and electroanatomical remodeling in patients with left ventricular assist devices. 2017.
- [217] Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. 2005.
- [218] Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, et al. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am. J. Cardiol.* 2006.
- [219] Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. 2020.
- [220] Proukhnitzky J, Hidden-Lucet F, Hatem SN. La cardiomyopathie atriale : juste un nouveau concept ou une réalité clinique ? *La Lettre du Cardiologue* N° 526 / juin 2019.