



HAL
open science

La fibrillation atriale, silencieuse ou symptomatique, compliquant un infarctus du myocarde : déterminants, impact pronostique et rôle des dérivés méthylés de la L-arginine et du stress oxydatif

Karim Stamboul

► **To cite this version:**

Karim Stamboul. La fibrillation atriale, silencieuse ou symptomatique, compliquant un infarctus du myocarde : déterminants, impact pronostique et rôle des dérivés méthylés de la L-arginine et du stress oxydatif. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2015. Français. NNT : 2015DIJOMU01 . tel-01555574

HAL Id: tel-01555574

<https://theses.hal.science/tel-01555574>

Submitted on 4 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

Faculté de Médecine

Année 2015

Thèse n°

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
Spécialité : Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires

Présentée et soutenue publiquement le

Par Karim STAMBOUL

Né 05 septembre 1982 à Mont Saint Martin

LA FIBRILLATION ATRIALE, SILENCIEUSE OU SYMPTOMATIQUE, COMPLIQUANT UN INFARCTUS DU MYOCARDE : *Déterminants, impact pronostic et rôle des dérivés méthylés de la L-arginine et du stress oxydatif*

Thèse dirigée par le Professeur Marianne ZELLER

Et co-encadrée par le Professeur Luc LORGIS

Composition du jury

Mr le Professeur Luc ROCHETTE, Université de Bourgogne
Mr le Professeur Bernard LEVY, Université Paris VII
Mr le Professeur Patrick HENRY, Université Paris VII
Mr le Professeur Laurent FAUCHIER, Université de Tours
Mme le Professeur Marianne ZELLER, Université de Bourgogne
Mr le Professeur Luc LORGIS, Université de Bourgogne

Examinateur
Rapporteur
Rapporteur
Examinateur
Directrice
Co-encadrant

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

Faculté de Médecine

Année 2015

Thèse n°

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
Spécialité : Physiopathologie et Pharmacologie Cardiovasculaires

Présentée et soutenue publiquement le

Par Karim STAMBOUL

Né 05 septembre 1982 à Mont Saint Martin

**LA FIBRILLATION ATRIALE, SILENCIEUSE OU
SYMPTOMATIQUE, COMPLIQUANT UN INFARCTUS
DU MYOCARDE :**
*Déterminants, impact pronostic et rôle des
dérivés méthylés de la L-arginine et
du stress oxydatif*

Thèse dirigée par le Professeur Marianne ZELLER

Et co-encadrée par le Professeur Luc LORGIS

Composition du jury

Mr le Professeur Luc ROCHETTE, Université de Bourgogne
Mr le Professeur Bernard LEVY, Université Paris VII
Mr le Professeur Patrick HENRY, Université Paris VII
Mr le Professeur Laurent FAUCHIER, Université de Tours
Mme le Professeur Marianne ZELLER, Université de Bourgogne
Mr le Professeur Luc LORGIS, Université de Bourgogne

Examineur
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directrice
Co-encadrant

Remerciements

Au Professeur Luc Rochette

Pour votre aide et votre soutien tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur Bernard Lévy

Pour m'avoir eu la gentillesse de juger ce travail et votre compréhension durant la finalisation de ce travail. C'est un honneur et un réel plaisir pour moi de vous compter parmi les membres du jury.

Au Professeur Patrick Henry

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de figurer parmi les membres du jury. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Professeur Laurent Fauchier

Pour avoir toujours porté un regard bienveillant à ce projet et avoir suivi avec sollicitude l'évolution de nos recherches.

Au Professeur Marianne Zeller

Pour votre aide et votre soutien tout au long de ce travail. Merci de m'avoir fait bénéficier de votre expertise et de votre rigueur scientifique dans l'élaboration de ce projet.

Au Professeur Luc Lorgis

Pour m'avoir sans cesse encouragé et conseillé dans les bons et les mauvais moments inhérents à la réalisation d'un tel projet. Avec le témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

Au Professeur Yves Cottin

Pour avoir inspiré, guidé et soutenu avec force ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

A ma famille, et mes amis.

A l'ensemble des membres du LPPCM.

A toute l'équipe du service de cardiologie du CHU de Dijon.

A mon fils. Amin.

Sommaire

| | |
|---|----|
| <u>INTRODUCTION GENERALE</u> | 1 |
| I. La fibrillation atriale | 4 |
| 1. Physiopathologie de la fibrillation atriale | 4 |
| 1.1 Epidémiologie | 4 |
| 1.2 Mécanismes généraux de l'arythmie | 4 |
| 1.2.1 Mécanismes de l'arythmie | 6 |
| 1.2.2 Mécanismes de la réentrée | 6 |
| 1.2.3 Remodelage atrial et réentrée | 7 |
| 1.2.3.1 Diminution de la durée du PA et de la période réfractaire | 7 |
| 1.2.3.2 Ralentissement de la vitesse de conduction atriale | 8 |
| 1.2.3.3 Dilatation atriale et allongement du circuit de réentrée | 9 |
| 1.2.4 Remodelage et foyers ectopiques d'hyperexcitabilité | 9 |
| 1.3 Bases moléculaires du remodelage atrial | 10 |
| 1.3.1 Remodelage atrial favorisé par l'ischémie | 10 |
| 1.3.2 Implication du stress oxydant | 11 |
| 1.4 Diagnostic de la fibrillation atriale | 13 |
| 1.5 Paramètres échographiques de taille de l'OG : intérêt dans la FA | 15 |
| 2. Fibrillation atriale et infarctus du myocarde | 16 |
| 2.1 Epidémiologie | 16 |
| 2.2 Principaux mécanismes et incidences | 18 |
| II. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale | 20 |
| 1. Introduction | 20 |
| 2. Les NO synthases | 22 |
| 3. Les dérivés méthylés de la L-arginine | 28 |
| 3.1 Métabolisme | 28 |
| 3.2 Transports : les cationic amino acid transporters | 29 |
| 3.3 Rôle biologique des méthyl-arginines | 30 |
| 4. Stress oxydatif, inflammation et fibrillation atriale | 31 |
| 5. Méthyl-arginines, fonction endothéliale et fibrillation atriale | 34 |
| III. Objectifs de l'étude | 36 |
| <u>RESULTATS</u> | 39 |
| <u>ARTICLE 1</u> | 40 |
| <i>Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction</i> | |
| 1. Objectifs de l'étude | 41 |
| 2. Méthodes | 41 |
| 3. Résultats obtenus | 43 |
| 4. Conclusion | 44 |
| <u>ARTICLE 2</u> | 52 |
| <i>Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow up</i> | |

| | |
|--|-----|
| 1. Objectifs de l'étude | 52 |
| 2. Méthodes | 52 |
| 3. Résultats obtenus | 53 |
| 4. Conclusion | 54 |
| ARTICLE 3 | 75 |
| <i>Atrial fibrillation is associated with marker of endothelial function and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction</i> | |
| 1. Objectifs de l'étude | 75 |
| 2. Méthodes | 76 |
| 3. Résultats obtenus | 76 |
| 4. Conclusion | 77 |
| <u>DISCUSSION GENERALE</u> | 95 |
| <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u> | 103 |
| <u>ANNEXES</u> | 113 |
| 1. Publications | 114 |
| 2. Communications affichées | 115 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Représentation des différents éléments intervenants dans la survenue d'une FA | 5 |
| Figure 2 : Schéma des mécanismes d'un des principaux effecteurs du remodelage structurel liés à l'ischémie myocardique : l'angiotensine II | 12 |
| Figure 3 : Représentation du risque d'AVC ischémique en fonction à la fois du type et de la durée d'un épisode d'arythmie et du nombre de facteurs de risque d'AVC | 14 |
| Figure 4 : Représentation schématique de la structure des NOS | 24 |
| Figure 5 : Représentation schématique du découplage des NOS | 27 |
| Figure 6 : Métabolisme des méthyl-arginines à partir de la L-arginine | 30 |
| Figure 7 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la FA, de ses déterminants, et de son impact pronostic après un IDM | 38 |

Abréviations

| | |
|---------|---|
| ADMA : | N ^G ,N ^G -diméthyl L-arginine asymétrique |
| ARA2 : | antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 |
| ATR : | atrial tachycardia remodeling |
| ASR : | atrial structural remodeling |
| AVC : | accident vasculaire cérébral |
| BPCO : | bronco-pneumopathie chronique obstructive |
| BPM : | batttements par minutes |
| CAT : | cationic amino acid transporter |
| CRP : | protéine C-réactive |
| DDAH : | diméthyl-arginine diméthyl-aminohydrolase |
| ECG : | électrocardiogramme |
| ERO : | espèces réactives de l'oxygène |
| ERN : | espèces réactives de l'azote |
| eNOS : | NO synthases endothéliales |
| FA : | fibrillation atriale |
| FC : | fréquence cardiaque |
| FEVG : | fraction d'éjection ventriculaire gauche |
| GRACE : | Global Registry of Acute Coronary Event |
| HTA : | hypertension artérielle |
| HVG : | hypertrophie ventriculaire gauche |
| IDM : | infarctus du myocarde |
| L-MMA : | N ^G -monométhyl L-arginine |
| MEC : | monotoring ECG continu |
| NADPH : | nicotinamide dinucléotide phosphate (NADPH) |
| NFκB : | nuclear factor-κB |
| OD : | oreillette droite |
| OG : | oreillette gauche |
| PA : | potentiel d'action |
| PDT : | post dépolarisation tardive |
| PRMT : | protéine arginine méthyl-transférase |
| RICO : | obseRvatoire des Infarctus de Côte d'Or |
| SAM : | S-adénosylméthionine |
| SAH : | S-adénosylhomocystéine |
| SDMA : | N ^G ,N ^G -diméthyl L-arginine symétrique |
| SPE : | solid phase extraction |
| USIC : | unité de soins intensifs cardiologique |
| VG : | ventriculaire gauche |

Introduction générale

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme supra-ventriculaire qui consiste en une perte de la systole auriculaire. L'activité atriale devient presque imperceptible sur un électrocardiogramme (ECG) de surface et est remplacée par une trémulation de la ligne de base sans activité clairement individualisable. La fréquence de ce trouble du rythme est d'environ 300 à 600 battements par minute (bpm) avec une réponse ventriculaire très variable mais qui peut parfois aller jusqu'à 200bpm et être responsable de signes de mauvaise tolérance (palpitations, dyspnée, douleurs thoraciques...). Cette activité ventriculaire rapide représente une tachycardie irrégulière à complexes QRS fins qui définit classiquement la FA sur un ECG. Si le passage en FA ou encore plus étonnement la réduction de ce trouble du rythme et donc le retour en rythme sinusal peuvent donner lieu à des signes de mauvaise tolérance, il n'en demeure pas moins que la complication la plus redoutable de la FA reste le phénomène thromboembolique et ses conséquences.

En effet, le passage en FA entraîne sur le plan de la mécanique de l'oreillette gauche (OG) une perte de la systole ou contraction auriculaire. Cela aura pour conséquence, d'une part, une baisse du remplissage ventriculaire gauche (VG) donc du volume d'éjection systolique ainsi qu'une baisse du débit cardiaque. Celui-ci est renforcé par le caractère tachycarde et arythmique de la cadence ventriculaire, qui diminue le temps de diastole et altère encore le remplissage VG et donc le débit cardiaque. Cette spirale négative sur le plan hémodynamique explique la fréquence des signes d'insuffisance ventriculaire gauche qui émaillent souvent le passage en FA rapide, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte de cardiopathie préexistante. D'autre part, la perte de la systole auriculaire entraîne des troubles de la rhéologie et de la crase sanguine à l'intérieur même de l'oreillette gauche et plus particulièrement au niveau d'une zone de fragilité appelée l'auricule gauche.

L'auricule gauche correspond à un appendice de la paroi de l'oreillette gauche en forme de doigt de gant, situé au niveau de la paroi latérale gauche sous l'abouchement de la veine pulmonaire supérieure gauche.

Or, le flux dans l'oreillette correspond à un flux de lavage qui ne repose que sur la systole auriculaire gauche. En cas de disparition de celle-ci dans le cadre d'une FA, il existe une stase sanguine à l'intérieur même de l'auricule gauche propice à la formation d'un thrombus. La migration de ce thrombus, depuis l'auricule gauche au ventricule gauche, puis dans la circulation générale constitue la complication thromboembolique de la FA. Lorsque la migration du thrombus se fait en direction des troncs supra-aortiques jusqu'à la vascularisation cérébrale, apparaissent alors les signes d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. L'une des périodes de vulnérabilité en terme de risque thromboembolique est représentée par le moment de la cardioversion, qu'elle soit spontanée, électrique ou pharmacologique. Celle-ci doit être encadrée par une anticoagulation efficace avant et après le retour en rythme sinusal. En effet, le retour en rythme sinusal s'accompagne d'une restauration d'une activité contractile de l'oreillette gauche entraînant un retour du flux de lavage dans l'auricule gauche, qui peut alors être responsable de la migration d'un thrombus qui s'y serait formé durant la période de fibrillation. D'autre part, après cardioversion et restauration d'une activité sinusale électrique, le rétablissement d'une activité mécanique contractile des oreillettes peut être différé de plusieurs jours voir plusieurs semaines. Si durant cette période, l'anticoagulation efficace n'a pas été maintenue, il existe un risque majeur de formation d'un thrombus intra-auriculaire et ses complications thromboemboliques au moment de la reprise de la systole auriculaire mécanique.

Lorsque la FA est responsable de symptômes tels que des palpitations, une sensation de malaise ou encore des signes d'insuffisance ventriculaire gauche, son diagnostic est relativement aisé, surtout si le trouble du rythme persiste dans le temps et est observé sur l'ECG 12 dérivations. Cependant, la véritable difficulté du diagnostic de la FA réside dans sa forme asymptomatique, infra clinique, encore appelée FA silencieuse.

Cette forme particulière, donne lieu aujourd'hui à un dépistage minutieux systématique chez les patients ayant présenté un AVC, depuis qu'il a été démontré qu'un dépistage systématique par Holter ECG permettait de mettre en évidence une FA, non connue auparavant, chez près d'un patient sur vingt après un AVC (Joy Stroke 2007). Un autre travail portant sur un peu plus de 94000 patients, a montré que toutes formes confondues, la FA était retrouvée chez 33% des patients ayant présenté un AVC [1].

Si la FA est un facteur de risque bien connu d'accident vasculaire cérébral (AVC), sa survenue au décours d'un infarctus du myocarde (IDM) est paradoxalement moins étudiée, bien qu'elle constitue une complication fréquente et délétère de l'IDM. En particulier, les mécanismes physiopathologiques conduisant au développement d'une FA à la phase aiguë d'un IDM restent à préciser. Des travaux expérimentaux récents suggèrent l'implication de l'inflammation et du stress oxydatif dans la pathogénie de cette affection. Parmi les sources possibles du stress oxydatif, et plus précisément de son principal représentant au niveau vasculaire l'anion superoxyde, les NOS (nitric oxide synthase) ont été récemment évoquées dans le contexte de la FA et ses conséquences thromboemboliques. Certains dérivés méthylés de la L-arginine sont des inhibiteurs compétitifs endogènes des NOS et ont été récemment associés à un haut risque cardiovasculaire. Dans le cadre d'une étude prospective, l'objectif de notre travail sera donc d'étudier chez des patients en phase aiguë d'IDM, les relations entre le niveau du stress oxydant circulant, plus précisément les dérivés méthylés de la L-arginine, et la survenue d'une FA.

I. La Fibrillation atriale

1. Physiopathologie de la fibrillation atriale

1.1 Epidémiologie

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population générale et contribue non seulement à une détérioration importante de la qualité de vie mais aussi à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire [2-5]. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique, dont l'impact augmente avec le vieillissement de la population. Une FA est présente chez 1 à 2% de la population générale et affecte plus de 6 millions d'européens. Après 85 ans, la prévalence atteint même 20%. Le risque thromboembolique constitue la principale complication de la FA, aboutissant à l'accident vasculaire cérébral (AVC), avec un pronostic sévère, et des séquelles neurologiques souvent graves, représentant le principal pourvoyeur de handicap en France. La FA impacte ainsi directement le pronostic des patients, avec un risque de décès multiplié par 2, associé à une augmentation du risque d'AVC, d'hospitalisation et de dysfonction ventriculaire gauche.

Plusieurs facteurs, comme l'âge, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies, dysthyroïdies et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) favorisent le développement et le maintien d'une FA. De plus, l'ischémie myocardique, qu'elle soit aiguë ou chronique, a été identifiée comme un des principaux facteurs favorisant le passage en FA et son maintien à moyen et long terme [3-7].

1.2 Mécanismes généraux de l'arythmie

Les mécanismes fondamentaux favorisant l'apparition d'une FA et son maintien dans le temps sont détaillés dans la figure 1. Pour se maintenir la FA peut dépendre soit d'un foyer ectopique d'hyperexcitabilité, soit d'un circuit de réentrée.

De plus, un foyer ectopique d'hyperexcitabilité peut à la fois faire naître une FA par lui-même, mais également être un déclencheur pour entraîner le courant de dépolarisation dans un circuit de réentrée [8] (Figure 1). Le remodelage atrial, qui se définit par les modifications structurelles et électrophysiologiques de l'OG, joue un rôle fondamental dans le déclenchement d'une FA. L'étude de ces mécanismes a permis de mieux comprendre la physiopathologie de ce trouble du rythme.

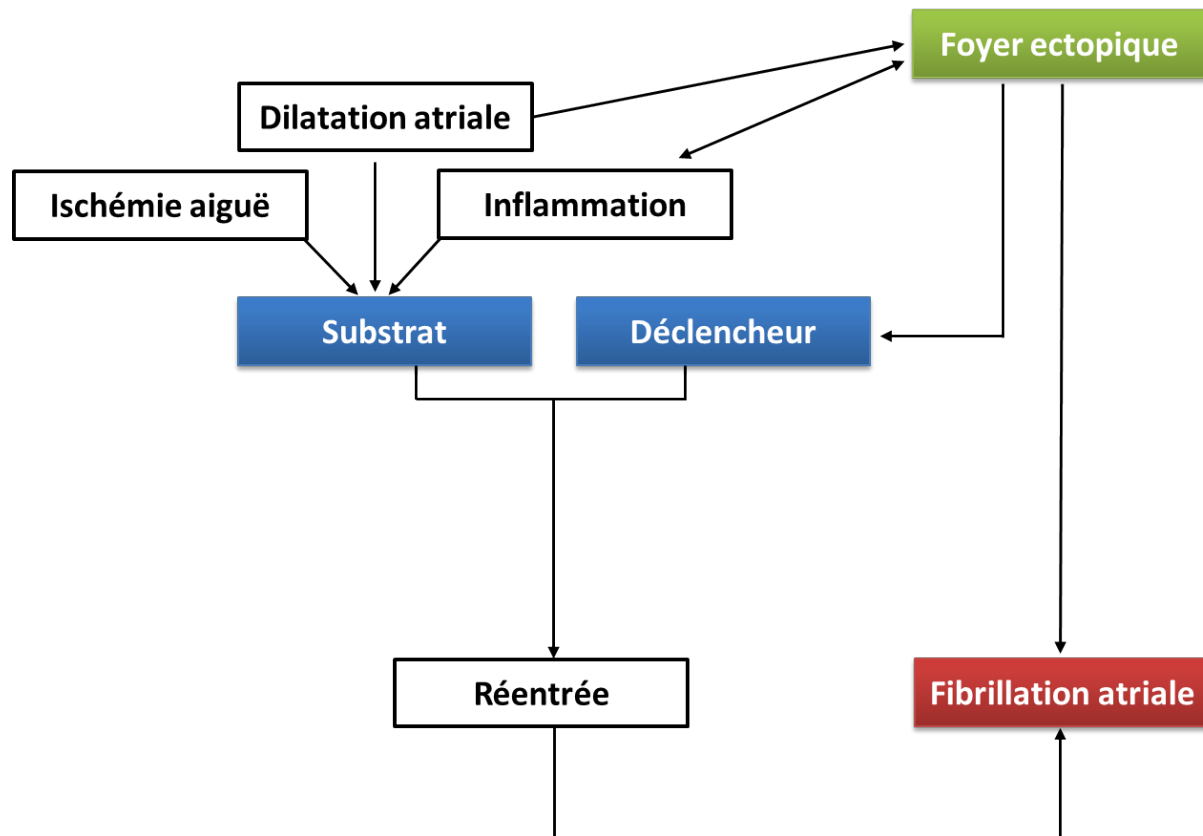


Figure 1 : Représentation des différents éléments intervenants dans la survenue d'une fibrillation atriale

La FA survient lorsqu'un déclencheur, comme un foyer ectopique d'hyperexcitabilité pénètre dans un circuit qui réunit les conditions d'une conduction du courant de dépolarisation en 1/1. Le circuit doit pouvoir créer les conditions d'une sortie de période réfractaire de chacune des cellules le constituant. Pour cela, une diminution de la vitesse de conduction et un allongement du trajet du circuit sont des conditions nécessaires. L'ischémie myocardique, la dilatation de l'oreillette gauche ou encore l'inflammation favorise l'émergence du circuit de conduction. Dans ce cas, le circuit constitue un substrat anatomique qui permettra au foyer ectopique de déclencher une réentrée.

1.2.1 Mécanismes de réentrées

La réentrée naît de l'association d'un substrat anatomique (une zone de fibrose par exemple) et d'un « trigger » ou déclencheur qui va initier le trouble du rythme. En effet, lorsqu'un battement ectopique (comme une extrasystole supra-ventriculaire) rencontre des tissus en période réfractaire, ne pouvant donc pas conduire le courant de dépolarisation, celui-ci peut alors être conduit dans une autre direction, dans des tissus dont la période réfractaire est plus courte et qui ont donc déjà retrouvé leur capacité d'excitabilité malgré le caractère précoce du battement ectopique. L'impulsion emprunte ensuite un circuit assez lent pour permettre à chaque point du circuit de sortir de sa période réfractaire, retrouver son excitabilité et donc conduire le courant de dépolarisation. Le temps de conduction conditionne la pérennisation d'un circuit de réentrée. Celui-ci dépend d'une part de la longueur du circuit et de la vitesse de conduction. Bien entendu, plus la longueur du circuit augmente et plus la vitesse de conduction diminue, plus la probabilité que le temps de conduction soit compatible avec la sortie de période réfractaire de tous les points du circuit est important. Cela rend hautement probable l'émergence d'une réentrée. On comprend donc, que tous les facteurs qui vont augmenter la longueur du circuit, comme la dilatation de l'OG, diminuer la vitesse de conduction, comme la fibrose, ou encore diminuer la durée du potentiel d'action (PA) et par la même la période réfractaire, auront pour conséquence l'installation d'un ou plusieurs circuits de réentrée responsables de l'apparition d'une FA.

1.2.2 Rôle du remodelage atrial

Il existe plusieurs formes de remodelage atrial et beaucoup peuvent induire des troubles du rythme supra-ventriculaire comme une FA. Les deux types de remodelages impliqués dans la FA sont le remodelage atrial lié à la tachycardie ou atrial tachycardia remodeling (ATR) et le remodelage atrial, structurel ou atrial structural remodeling (ASR).

Ces deux formes créent les conditions nécessaires au déclenchement d'une FA en étant des pourvoyeurs à la fois de foyers ectopiques d'hyperexcitabilité et/ou d'activité des réentrées. L'ATR survient plutôt dans les conditions de tachycardie soutenue, comme c'est le cas lors de l'apparition d'un flutter atrial. Mais il peut également résulter d'une FA par elle-même où la FA favorise la FA (AF-promoting AF). Ceci explique que les conséquences électrophysiologiques d'une FA concourent à créer les conditions de son maintien dans le temps. En résumé, le remodelage atrial lié à la FA est lui-même responsable du maintien de la FA. L'ASR quant à lui est le plus souvent associé à l'insuffisance cardiaque et à l'élévation des pressions de remplissage de l'OG, mais peut également être lié à toutes les pathologies cardiaques associées à une fibrose tissulaire. Une fibrose atriale est une caractéristique essentielle de l'ASR, elle correspond à une accumulation de dépôts de collagène, dans le cadre le plus souvent d'un processus cicatriciel visant à remplacer le parenchyme myocardique dégénératif, et induisant une expansion du volume interstitiel (matrice extracellulaire).

1.2.3 Remodelage atrial et réentrée

1.2.3.1 Diminution de la durée du PA et de la période réfractaire

Sur le plan électrophysiologique, la période réfractaire du tissu atrial est intimement liée à la durée du PA. Cette durée varie essentiellement du fait de l'entrée d'ions Ca^{2+} par l'intermédiaire du canal I_{CAL} qui allonge le PA en maintenant les cellules dépolarisées. La durée du PA varie également du fait de la sortie d'ions K^+ qui raccourcissent sa durée en repolarisant les cellules. Le remodelage atrial, lorsqu'il s'associe par exemple à une tachycardie soutenue comme c'est le cas dans la FA, entraîne une surcharge cellulaire en Ca^{2+} , entraînant en réaction une baisse du courant d'entrée de Ca^{2+} par les canaux L-type Ca^{2+} qui diminue la durée du PA et donc de la période réfractaire.

D'autre part, le remodelage atrial entraîne aussi une augmentation du courant de sortie potassique et donc accélère la repolarisation cellulaire, avec les mêmes conséquences en termes de durée de PA et de période réfractaire.

1.2.3.2 Ralentissement de la vitesse de conduction atriale

La vitesse de conduction atriale est liée à la fois à l'énergie initiale du courant de dépolarisation et à sa dissipation progressive le long de son trajet au sein du tissu atrial.

De plus, l'énergie initiale de la conduction dépend essentiellement du courant d'entrée sodique en phase 0 du potentiel d'action (I_{Na}). Or, l'ATR réduit ce courant d'entrée I_{Na} et par là même, l'énergie initiale de la conduction.

D'autre part, dans les conditions physiologiques, la dissipation de l'énergie du courant de dépolarisation est limitée, au niveau myocardique, par la bonne conductance électrique intercellulaire, permise par les connexines-40 des jonctions communicantes (gap-jonctions) qui lient les cardiomyocytes entre eux de manière longitudinale. Cependant, dans un contexte de tachycardie atriale il existe une baisse de l'expression des connexines-40 et donc un ralentissement de la vitesse de conduction par une plus grande dissipation de son énergie initiale [9].

Enfin le remodelage atrial est également très fréquemment associé à une fibrose du tissu atrial, notamment dans le cadre d'une insuffisance cardiaque, avec un allongement des vitesses de conduction au sein de ce tissu du fait d'une augmentation des résistances à la diffusion du courant de dépolarisation et à sa fragmentation au passage des zones fibrotiques non conductrices [10,11]. Par les modifications des canaux sodiques, des jonctions communicantes et de la structure tissulaire atriale, le remodelage favorise ainsi la réentrée par l'allongement des temps de conduction.

1.2.3.3 Dilatation atriale et allongement du circuit de réentrée

La dilatation atriale apparaît comme un facteur pronostic majeur notamment par son caractère prédictif de l'apparition et de la persistance d'une FA dans le temps [12,13].

1.2.4 Remodelage et foyers ectopiques d'hyperexcitabilité

L'existence de foyers ectopiques sous-tend la notion de post dépolarisation tardive (PDT) qui leur est intrinsèquement liée. Lorsque la PDT génère une dépolarisation cellulaire dont la fréquence est supérieure à celle du nœud sinusal, elle vient donc coiffer la dépolarisation atriale physiologique, d'où l'apparition d'un foyer dit « ectopique », car non sinusal.

Dans les conditions physiologiques, les cellules atriales, et en particulier celles du nœud sinusal présentent une dépolarisation spontanée en phase 4 du PA, par l'intermédiaire des canaux If (If pour funny), leur permettant d'atteindre de manière autonome le seuil de dépolarisation et donc de générer le PA suivant. Ce processus caractéristique du tissu atrial, confère aux cellules du nœud sinusal leur automaticité. De plus, lorsque la durée de dépolarisation en phase 4 diminue dans certaines cellules au sein du myocarde atrial, la fréquence des PA accélère et des battements ectopiques voir même une tachycardie atriale soutenue peuvent apparaitre [14]. Or, si une surexpression des canaux If a été rapportée dans la tachycardie atriale ou l'insuffisance cardiaque, le lien direct avec l'apparition d'une FA n'a pas encore été démontré [8].

A l'inverse, des anomalies du métabolisme calcique intracellulaire responsables de l'apparition de tachyarythmies liées à la présence de PDT ont été démontrées dans l'insuffisance cardiaque [15,16]. Les PDT consistent en une dépolarisation précoce et spontanée survenue après la phase de repolarisation complète de la cellule. Lorsque cette dépolarisation atteint le seuil de dépolarisation, elle génère un PA responsable d'un battement ectopique pouvant aboutir à une réentrée s'il s'associe au substrat anatomique décrit plus haut.

Les PDT peuvent également générer par elles-mêmes des tachycardies soutenues. De plus, en cas de tachycardie soutenue, la charge calcique intracellulaire se voit alors augmentée, par le biais des canaux calciques (de type L Ca^{2+}) permettant l'entrée de calcium à chaque potentiel d'action, renforçant le phénomène de PDT et pérennisant le trouble du rythme.

Ainsi, un foyer ectopique peut, même si sa cadence est régulière, générer une FA par la rupture et le fractionnement de l'onde de dépolarisation au contact de tissus atriaux fibrosés qui ne peuvent conduire en 1/1 [17]. D'autre part, ces foyers ectopiques peuvent initier une réentrée en pénétrant des zones de vulnérabilité tissulaire favorisées par le remodelage atrial.

1.3 Bases moléculaires du remodelage atrial

Comme décrit plus haut, les deux principaux types de remodelages impliqués dans le déclenchement et l'apparition d'une FA sont le remodelage structurel (ASR), impliquant le ralentissement de la vitesse de conduction, la dilatation de l'OG ou encore la fibrose du tissu atrial et le remodelage lié à une tachycardie (ATR) qui entraîne un raccourcissement de la durée du PA, ou encore l'émergence de PDT créant ainsi les conditions du maintien d'une FA dans le temps. Il existe de nombreuses voies de signalisation, impliquant différents courants ioniques, dont la connaissance a beaucoup progressé ces dernières années et qui constituent les bases moléculaires du remodelage atrial favorisant le développement d'une FA.

1.3.1 Remodelage et fibrose atriale

L'Ang II est une des principales molécules impliquées dans le développement de la fibrose atriale. Par sa fixation au récepteur de type 1 (ATR1), l'Ang II stimule la prolifération des fibroblastes, l'hypertrophie des cardiomyocytes ainsi que l'apoptose [18].

Cette voie de signalisation implique l'activation des MAPKinases (mitogen-activated protein kinase) qui jouent un rôle central dans le phénomène de

remodelage [19]. Cette cascade enzymatique entrainera ensuite l'activation de facteurs de transcription tels que, c-jun et c-fos qui auront pour rôle de moduler l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation fibroblastiques. Il existe également une stimulation de l'expression du TGF β (Transforming growth factor β). Ce dernier induit des réponses pro-fibrotiques en augmentant l'expression des composants de la matrice extracellulaire, en réprimant les enzymes cataboliques et en induisant la prolifération des fibroblastes ainsi que leur différenciation en myofibroblastes [20]. Un autre effecteur important des voies de signalisation liées à l'Ang II est la voie de la phospholipase C qui implique l'activation de la protéine kinase C et l'activation de facteurs de transcription tels que le nuclear factor- κ B (NF κ B) (Figure 2). Certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) réduisent la fibrose et améliorent des paramètres de la FA dans les modèles expérimentaux [86]. En outre, certains anti-aldostérone comme la spironolactone réduisent la fibrose atrial post infarctus [20]. De plus, l'activation du système nerveux autonome pourrait induire des modifications électrophysiologiques atriales et induire des tachyarythmies atriales et de la FA [21].

1.3.2 Implication du stress oxydant au cours de l'IDM

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et anti-oxydants. Au cours de la séquence ischémie/reperfusion il existe des modifications de la balance oxydative en faveur de la production d'espèces radicalaires, comme l'anion superoxyde [22]. Ainsi, une augmentation du stress oxydatif pourrait être un médiateur important de remodelage atrial, ce qui en fait une cible de choix de futures classes thérapeutiques [23]. Les vitamines antioxydantes en sont un exemple puisqu'elles semblent prévenir la récurrence de FA par suppression de l'ATR [24].

De la même manière, certaines statines ont montré qu'elles pouvaient limiter le développement d'une FA dans plusieurs travaux expérimentaux probablement par leurs effets pléiotropes. En effet, par leurs actions antioxydantes et anti-inflammatoires, elles réduisent l'activation des fibroblastes et donc la fibrose atriale [24, 25].

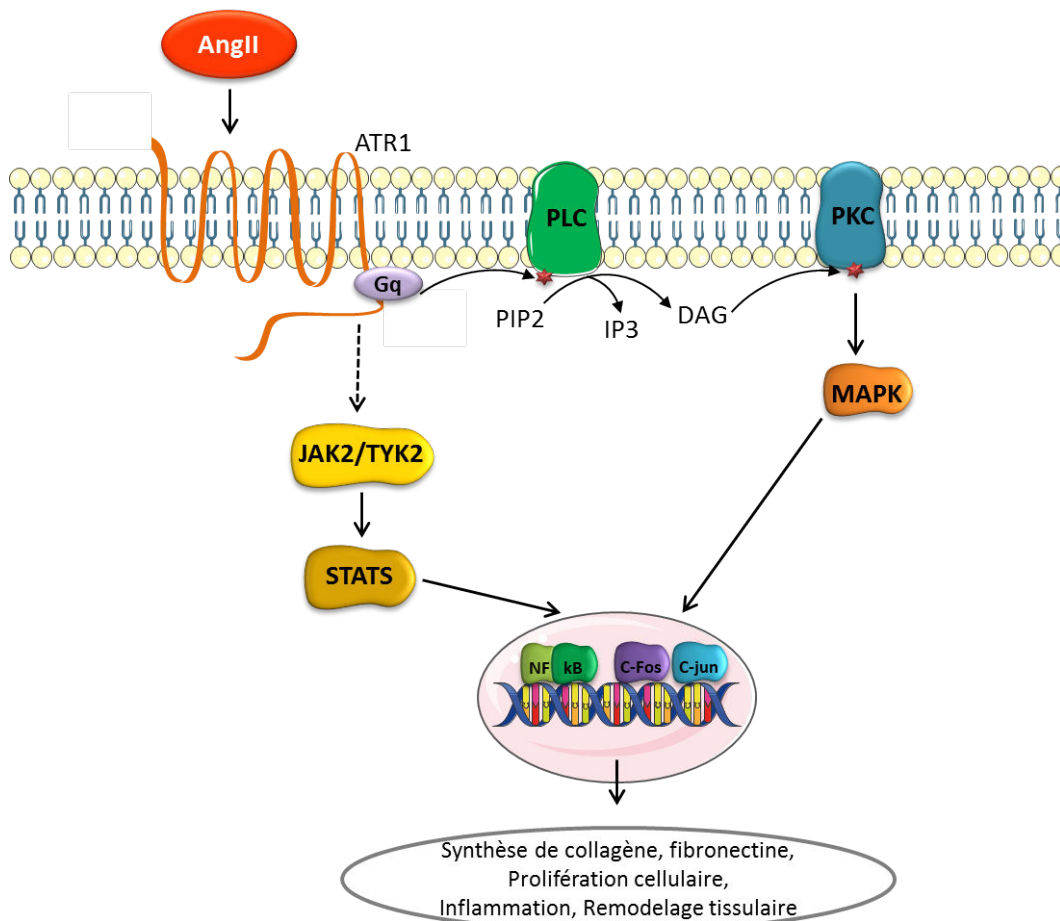


Figure 2 : Schéma des mécanismes d'un des principaux effecteurs du remodelage structural lié à l'ischémie myocardique : l'angiotensine II (Ang II).

L'interaction de l'AngII et le récepteur de type 1(ATR1) couplée à la protéine G (Gq) stimule la prolifération des fibroblastes, l'hypertrophie des cardiomyocytes ainsi que l'apoptose. Cette voie de signalisation implique l'activation de la MAPKinase (mitogen-activated protein kinase) active une cascade enzymatique qui entraîne ensuite l'activation de facteurs de transcription tels que, c-jun et c-fos qui modulent l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation fibroblastiques. Un autre effecteur important des voies de signalisation liées à l'AngII est la voie de la phospholipase C (PLC) qui implique l'activation de la protéine kinase C par l'intermédiaire du diacylglycérol (DAG) et l'activation de facteurs de transcription tels que le nuclear factor-κB (NFκB). Enfin, la fixation d'AngII peut entraîner une activation de la janus kinase 2 (JAK2) et donc de signal transducer and activators of transcription (STAT).

1.4 Diagnostic de la fibrillation atriale

La détection de la FA repose sur la mise en évidence d'une anomalie rythmique répondant à la définition de la FA selon les recommandations européennes [26]:

- A l'ECG de surface, des intervalles RR strictement irréguliers.
- Pas d'ondes P individualisables, avec une trémulation de la ligne de base
- Un rythme auriculaire >300 bpm ou intervalle entre deux activations atriales <200 ms.

Le diagnostic de FA peut être porté sur un ECG de surface douze dérivations sans considération de durée ou sur une bande ECG d'au moins 30 secondes [26].

Or, les complications liées à l'apparition d'une FA ne diffèrent pas selon le type d'épisode. En effet, qu'elle soit paroxystique, persistante ou permanente, qu'elle soit symptomatique ou non une FA peut se compliquer d'évènements thromboemboliques potentiellement graves voir mortelles. Deux études montrent que des épisodes de FA même silencieuse, c'est-à-dire infra-cliniques, étaient associés à une augmentation significative du risque d'AVC ou autres complications thromboemboliques, ce qui nécessite son dépistage systématique dans le bilan d'un accident vasculaire ischémique [27-30]. De ce fait, lors d'un travail comparant les différentes méthodes de dépistage, les non invasives (holter de 3 ou 7 jours, scope ECG, ECG de surface,...), invasives (le holter implantable sous cutané), ou encore les méthodes d'enregistrement intracardiaque (pace maker), les auteurs ont précisé que les performances de détection d'une FA, aussi bien symptomatique que silencieuse, augmentaient avec la durée du monitoring.

Sans qu'il y ait une nette différence entre elles, ils notaient tout de même une tendance pour la supériorité du dépistage par le holter de 7 jours, qui combine la performance d'un dépistage de longue durée et une facilité d'utilisation raisonnable.

Cependant la durée ainsi que la fréquence minimale à partir desquelles une FA était à risque thromboembolique ne sont pas connues (Figure 3). Pourtant, les recommandations sur la prise en charge thérapeutique avec l'indication du traitement anticoagulant ne tiennent compte que des facteurs de risque embolique (Score CHA₂DS₂VASC) sans prendre en compte ces deux paramètres essentiels [30].

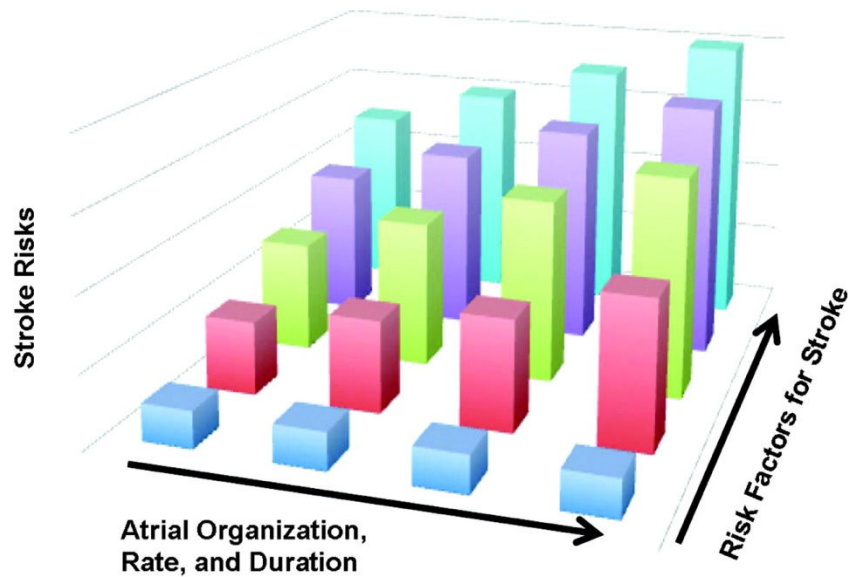


Figure 3 : Représentation du risque d'AVC ischémique en fonction à la fois du type et de la durée d'un épisode d'arythmie et en fonction du nombre de facteurs de risque d'AVC. Ce schéma représente le risque d'AVC en fonction de la fréquence et de la durée d'un épisode de FA, représentées en abscisse et le nombre de facteurs de risque d'AVC évalué par le score CHA₂DS₂VASC. Il est intéressant de remarquer que même pour des durées minimales, les patients avec de nombreux facteurs de risque ont un taux d'AVC élevé. Cela revient à dire que la durée minimale à partir de laquelle un épisode de FA, même asymptomatique, est à risque d'AVC n'est pas connu [30]

Aujourd'hui en pratique clinique de routine pour la prise en charge des patients en phase aiguë d'IDM, on utilise le plus souvent un monitoring par scope ECG durant les 48 à 72 premières heures de leur hospitalisation en USIC.

Le diagnostic de FA fourni par les appareils de surveillance rythmique continue des patients de fait de manière automatique. Il repose sur l'application d'algorithmes déterminés par le logiciel du monitoring, avec une détection d'un rythme compatible avec de la FA sur seulement 15 cycles cardiaques.

L'épisode est considéré comme significatif lorsque sa durée est d'au moins 30 secondes. Ce système de dépistage, que nous utiliserons dans notre travail, permet donc d'allonger la durée du dépistage et de permettre une évaluation plus précise de l'incidence de la FA après un IDM.

D'autre part, la détection automatique permet également le dépistage des épisodes infra-clinique. De récents travaux ont suggéré que ce type de FA était fréquent après un AVC et ses conséquences loin d'être négligeables. Cependant le potentiel impact de ce type de FA sur le pronostic des patients après un IDM reste à démontrer.

1.5 Paramètres échographiques de taille de l'OG : intérêt dans la FA

De longue date la dilatation de l'OG a été identifiée comme un facteur de risque associé au développement d'une FA et à son maintien dans le temps [31,32]. Rapidement l'évaluation échographique des paramètres de l'OG s'est imposée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la dilatation de l'OG dans ce contexte [12]. Des études complémentaires sont venues apporter la preuve d'un impact pronostic direct de ce paramètre [33], en identifiant la dilatation de l'OG comme un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic, augmentant la mortalité toutes causes après un IDM, mais également le risque d'AVC, de réhospitalisation pour décompensation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques [33-36].

Pour expliquer cette association, la dilatation de l'OG a été proposée comme étant un marqueur de la sévérité et de la chronicité d'une élévation des pressions de remplissage de l'OG et donc d'une dysfonction diastolique du VG [37,38].

Différentes valeurs seuil de dilatation de l'OG reposant sur le diamètre, la surface et le volume ont été proposées par les sociétés Européennes et Américaines d'échographie [39]. Le volume de l'OG, surtout lorsque sa valeur est indexée à la surface corporelle est un paramètre particulièrement robuste pour l'évaluation de la dilatation de l'OG, et a été validé par comparaison aux mesures par scanner ou encore par IRM cardiaque. Le volume de l'OG apparaît ainsi bien mieux corrélé aux pathologies cardiovasculaires, probablement car il fournit une meilleure évaluation du remodelage parfois asymétrique de l'OG [40]. Ces données ont été confirmées par un travail comparant, chez des patients en rythme sinusal, le caractère prédictif de mauvais pronostic de la taille de l'OG évaluée soit par le diamètre, soit par la surface, soit par le volume. Le volume de l'OG apparaît comme le marqueur de risque d'événements cardiovasculaires le plus robuste [41].

Concernant plus spécifiquement le risque de survenue d'une FA chez des patients en rythme sinusal, le travail de Leung et al qui avait inclus 483 patients, relativement jeunes (moyenne d'âge à 47,3 ans) a démontré qu'un volume de l'OG indexé à la surface corporelle supérieur à 24mL/m², était un facteur prédictif indépendant non seulement de mortalité cardiovasculaire mais également de survenue d'une FA [13].

2. Fibrillation atriale et infarctus du myocarde

Parmi les situations physiopathologiques favorisant la survenue d'une FA, l'IDM constitue une situation particulièrement propice.

2.1 Epidémiologie

Au cours d'un IDM, l'incidence de la FA n'a que très peu évolué durant les 20 dernières années. A l'avènement de la thrombolyse pour la prise en charge des IDM en phase aiguë, l'étude GUSTO I, en 1997, qui incluait 40981 patients retrouvait une incidence de 7,9% [42], alors l'étude OPTIMAAL sur 5477 patients, en 2005, retrouvait toujours une incidence de 7,2%. Notre équipe qui avait mené un travail sur la FA après un IDM sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) retrouvait quant à elle une incidence de 7,6% [7]. Dans un travail récent évaluant l'impact pronostic de la FA après un IDM, traité par angioplastie primaire pour un IDM avec sus-décalage du segment ST (STEMI), l'incidence retrouvée était de 6,4% [43]. Les déterminants de la survenue d'une FA en phase aiguë d'IDM sont maintenant bien connus. Les plus fréquemment retrouvés restent les paramètres de dysfonction VG, notamment la classe Killip IV à l'admission et l'élévation de la fréquence cardiaque (FC) à l'admission, en particulier lorsque celle-ci s'élève au-delà de 100bpm.

L'âge représente un facteur de risque majeur, très fréquemment retrouvé comme étant associé à la survenue d'une FA [42, 44, 45]. D'autres variables ont pu être identifiées dans les différents travaux, comme par exemple l'antécédent personnel de FA, certains facteurs de risque cardio-vasculaire comme l'hypertension ou le diabète de type II, ainsi que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) [5]. A contrario, la localisation de l'IDM, le type de reperfusion, ainsi que la présence ou non d'un sus-décalage du segment ST, n'apparaissent pas comme étant des facteurs influençant la survenue d'une FA [46-48]. Même si globalement l'incidence reste stable dans le temps, elle reste extrêmement variable d'une étude à l'autre allant de 2,3% à 21%, car très fortement dépendante des modalités et de la durée du dépistage [5].

En fait, seul un dépistage systématique, par l'interrogation d'un pace maker, l'analyse d'un holter ECG, ou d'un holter implantable, peut rendre compte de l'incidence réelle de ce trouble du rythme, qui peut être asymptomatique.

Ces outils restent malheureusement peu utilisables en pratique courante en phase aiguë d'un IDM. Cependant, le dépistage systématique de la FA après un IDM constitue un élément majeur de la prise en charge des patients.

C'est pourquoi, nous nous proposons dans ce travail d'évaluer la faisabilité en pratique courante de l'utilisation du monitoring ECG En Continu (MEC) avec détection automatique comme méthode de dépistage.

2.2 Principaux mécanismes et conséquences

La survenue d'une FA à la phase aiguë de l'IDM est un évènement majeur qui grève le pronostic des patients à court, moyen et long terme. Il s'agit d'un puissant facteur de mauvais pronostic après un IDM [5, 29, 32, 49-52]. En 2005, notre équipe a ainsi montré que la survenue de FA était de mauvais pronostic chez ces patients avec un NSTEMI [7]. Cet impact pronostic est également rapporté dans les travaux portant sur les IDM avec sus décalage du segment ST [53-54]. Cette association a été retrouvée, quel que soit le type de reperfusion en phase aiguë. En effet, de récents travaux rapportent l'effet péjoratif du déclenchement d'une FA en phase aiguë d'IDM sur la mortalité, y compris chez les patients traités par angioplastie [43, 44, 55]. Les pistes évoquées pour expliquer cette surmortalité sont, la baisse du flux coronaire liée à l'accélération et au caractère arythmique de la cadence ventriculaire gauche avec pour conséquence l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Cette altération de FEVG expliquerait la fréquence des épisodes d'insuffisance cardiaque associés au développement d'une FA, concourant à l'élévation des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches et à l'augmentation du volume de l'OG [45]. De plus, par aggravation de l'ischémie myocardique du VG, la FA est associée à une augmentation du risque de troubles du rythme ventriculaire graves [56-54].

Par ailleurs, la phase aiguë d'un IDM correspond à une période pro-inflammatoire myocardique et systémique associée à une élévation des marqueurs plasmatiques [58-60].

Ce processus inflammatoire entraîne une activation des facteurs de croissance cellulaire, et des mécanismes de réparation tissulaire aboutissant à la fibrose et au remodelage atriaux susceptibles de générer le substrat anatomique propice au déclenchement ultérieur d'une FA et à son maintien dans le temps [26]. Les paramètres échographiques de l'OG constituent un reflet indirect du remodelage, en particulier les paramètres de volume auriculaire. Le suivi des patients après un IDM, montre que ceux qui développent une FA de novo, ou qui réactivent une FA paroxystique ou encore qui se présentent en FA permanente dès l'admission présentent un taux de mortalité, intra-hospitalière et à long terme plus importante que les patients sans FA après l'IDM [5]. Mais certains travaux suggèrent que ce taux de mortalité diffère selon le type de FA.

En effet, dans l'essai OPTIMAAL, les patients développant une FA de novo en phase aiguë d'IDM avaient une mortalité intra-hospitalière plus élevée que les patients sans FA, alors cette différence n'était pas retrouvée entre les patients en FA dès l'admission et les patients sans FA [61]. De plus, le travail de l'équipe de P.Jabre a apporté des précisions supplémentaires, en montrant que les patients développant une FA de novo avaient un pronostic, différent selon le timing d'apparition du trouble du rythme. En effet, les patients développant une FA au-delà de 30 jours après l'IDM, avaient un taux de mortalité deux fois plus élevé que les patients sans FA après l'IDM, mais également un taux de mortalité plus élevé que ceux qui développaient la FA entre le deuxième et le trentième jour après l'IDM [29].

Cependant, dans ce travail la période de post IDM précoce, notamment les 48 premières heures, correspond au pic de survenue des épisodes de FA, regroupant à elle seule 30% d'entre eux. Si comme on le voit, le délai de survenu de la FA après l'IDM influence le pronostic des patients, un autre élément majeur conduisant à une surmortalité est l'altération de la FEVG, selon les données de l'étude VALIANT [50].

Les causes principales de décès associées à une FA après un IDM sont liées à une insuffisance cardiaque [61]. Par ailleurs, le sur-risque de mortalité chez ces patients insuffisant cardiaque a également été rattaché à la survenue de mort subite avec un OR de 1.33 (IC 1,19-1,49, $p < 0,001$) [63].

Enfin, la principale complication liée à la FA, le risque d'AVC a été lui aussi étudié. Trois importants travaux ont pu montrer une incidence plus élevée du nombre d'AVC après un IDM, lié à un passage en FA à la phase aiguë. L'analyse des données de l'essai GUSTO-I a ainsi pu montrer une incidence de 3,1% des AVC chez les patients ayant présenté une FA en phase aiguë, contre 1,3% chez les patients en rythme sinusal. Dans ce travail portant sur plus de 40000 patients, la plupart des AVC étaient des AVC ischémiques [42].

La survenue d'une FA, lorsqu'elle complique la phase aiguë d'un IDM est un évènement péjoratif puisqu'elle majore d'une part le risque d'AVC à moyen et long terme mais est également responsable d'une hausse de la mortalité le plus souvent liée à l'insuffisance cardiaque et à la survenue de mort subite.

Si les conditions de survenue de la FA ont fait l'objet de nombreux travaux, en revanche les mécanismes physiopathologiques précis responsables de l'apparition de la FA durant la phase aiguë de l'IDM restent encore mal connus. Ils impliquent notamment l'ischémie myocardique auriculaire, l'augmentation de la PTDVG et son retentissement sur l'OG, les phénomènes neuro-hormonaux et leur lien avec l'hyperexcitabilité atriale et enfin les stress oxydant que nous développerons dans un chapitre dédié.

II. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale

1. Introduction

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et anti-oxydants en faveur des systèmes pro-oxydants. Il en résulte la production d'intermédiaires chimiques appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les radicaux libres sont définis comme des molécules comportant un ou plusieurs électrons non-appariés sur leur couche orbitale la plus externe, leur conférant leur extrême instabilité et ainsi leur réactivité. En effet, les radicaux libres cherchent à appairer leur électron célibataire en réagissant avec d'autres molécules et engendrant ainsi de nombreuses réactions en chaîne.

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxy-nitrites, ont également une importante activité oxydante. Ils résultent du métabolisme cellulaire et sont dotés d'une dualité physiopathologique avec un rôle à la fois protecteur et délétère.

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), radical libre le plus instable et réactif, résulte du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (80%) et de l'activité de certains complexes enzymatiques comme les NADPH oxydases. Il peut être transformé en peroxyde d'hydrogène par la voie des superoxydes dismutases (SODs) puis en H_2O par la voie des catalases et des glutathion peroxydases (GSH). Ces voies correspondent aux voies de détoxification et de protection cellulaire.

Une série de réactions en chaîne, aussi bien intra qu'extracellulaires, transforment les radicaux libres primaires (anion superoxyde, radical hydroxyle, et monoxyde d'azote) en radicaux libres secondaires alkyl-alkoxyl (RO^{\bullet} , ROO^{\bullet} ou NO_2^{\bullet}). Les ERO induisent des dommages biochimiques cellulaires notamment au niveau de l'ADN, des lipides et des protéines pouvant provoquer des dysfonctionnements cellulaires, allant jusqu'à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose. La production de peroxyde d'hydrogène par les mitochondries utilise près de 2% de la totalité de l'oxygène inspiré, dont la majeure partie est éliminée par les voies de détoxification.

Au niveau endothélial, les principales sources d'ERO sont d'origine enzymatique : nicotinamide dinucléotide phosphate (NADPH) oxydases, xanthines oxydases, NO synthases endothéliales (eNOS). La plupart de ces espèces radicalaires possèdent un rôle physiologique notamment dans le cadre des défenses anti-infectieuses. Les effets potentiellement délétères des espèces radicalaires sont, dans les conditions physiologiques contrebalancées par la présence de systèmes de protection efficaces. Ces systèmes antioxydants, sont de deux types : enzymatiques (superoxyde dismutases, catalases, glutathion peroxydases) ou non enzymatiques (Vitamines C, E, acide urique, etc). Du fait de leur demi-vie qui peut être parfois extrêmement courte, 10^{-10} s par exemple pour l'anion superoxyde, la mise en évidence des espèces radicalaires dans les milieux biologiques est complexe.

La technique de référence, la résonance paramagnétique électronique [64] peut être difficile à mettre en œuvre dans le cadre des études cliniques, mais un certain nombre d'autres méthodes d'évaluation ont été étudiées notamment chez des patients avec un IDM [65].

2. Les NO synthases

Le $\cdot\text{NO}$, est un gaz radicalaire hautement réactif à demi-vie courte (< 5 sec), produit par les NOS, à partir de la L-arginine, en présence d'oxygène et de cofacteurs. Les NOS se présentent sous trois isoformes : neuronale (nNOS), inducible (iNOS) et endothéliale (eNOS). Les NOS constitutives (nNOS et eNOS) sont Ca^{2+} /Calmoduline dépendantes tandis que les iNOS sont Ca^{2+} indépendantes [65]. La eNOS joue un rôle majeur dans l'homéostasie vasculaire, via la libération de $\cdot\text{NO}$ qui a des actions notamment vasodilatatrices, antiagrégantes, inhibiteur de la migration et de la prolifération des cellules musculaires lisses et protecteur vis-à-vis de l'oxydation des LDL.

Dans les cellules endothéliales au repos, les NOS se présentent sous forme monomérique, inactive, mais possèdent une activité cytochrome P450 réductase. Chaque monomère contient un domaine N-terminal doté d'une activité oxygénase et un domaine C-terminal avec une activité réductase. Ces deux domaines sont reliés par un site central qui lie la calmoduline et sont stabilisés par un pont qui contient un atome de zinc. Les NOS utilisent la L-arginine comme substrat. Leur activité nécessite un cofacteur indispensable à la réaction : la (6R)5,6,7,8-tétrahydro-L-biopterine (BH_4). Une molécule d'oxygène est également nécessaire au niveau du domaine oxygénase. Le domaine réductase contient les sites de liaison au nicotinamide adénosine diphosphate sous la forme réduite (NADPH) et les cofacteurs flaviniques : la flavine adénine dinucléotide (FAD) et la flavine mononucléotide (FMN). La liaison d'une molécule d'hème au niveau du domaine oxygénase provoque la dimérisation nécessaire à l'activité NO synthase.

La forme active des NOS neuronales et endothéliales nécessite la présence d'une protéine régulatrice appelée calmoduline leur conférant une structure tétramérique.

Après liaison de la calmoduline, un transfert d'électrons intra-enzymatique est initié, depuis les cofacteurs NADPH, FMN et FAD du domaine réductase vers le groupement hème du domaine oxydase. Ensuite, en présence de BH_4 et d'oxygène, les NOS catalysent la conversion de la L-arginine en $\bullet\text{NO}$ à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal chimiquement équivalents du groupe guanidine.

La synthèse se fait en deux étapes, la L-arginine est d'abord hydroxylée en N-hydroxy-L-arginine, puis sont libérés simultanément et de manière stœchiométrique la L-citrulline et le $\bullet\text{NO}$. Pour chaque réaction, une molécule de NADPH est utilisée au niveau du domaine réductase de l'enzyme comme source d'électrons (Figure 4).

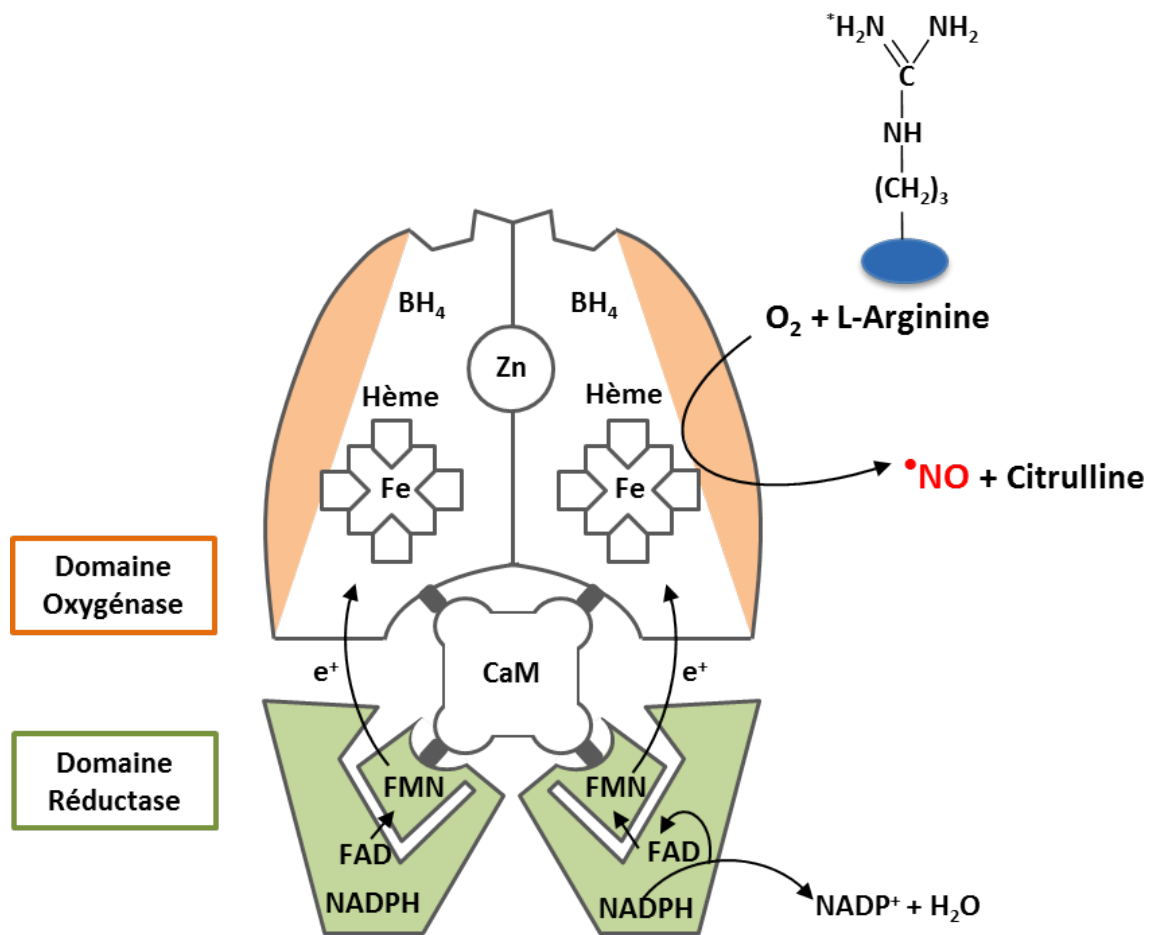


Figure 4 : Représentation schématique de la structure des NOS.

Les NO synthases (NOS) sont constituées de deux domaines l'un réductase et l'autre oxygénase reliés par une molécule de calmoduline (CaM). Des cofacteurs sont indispensables à la biosynthèse du monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$). En effet, le nicotynamide adénosine diphosphate (NADPH) se fixe au domaine réductase des NOS par lequel il est oxydé. Les deux électrons ainsi libérés transitent par le flavine adénine dinucléotide (FAD) puis le flavine mononucléotide (FMN) avant d'aboutir dans le domaine oxygénase, qui possède les sites de fixation de la tétrahydrobioptérine (BH_4) et de l'hème. Le substrat, la L-arginine, est hydroxylé par l'hème du domaine réductase grâce aux électrons provenant du NADPH et à de l'oxygène moléculaire pour donner du monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$) et la citrulline. D'après Rochette *et al* [66].

La eNOS est une protéine de 134 KDa, principalement exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires ainsi que dans les cardiomyocytes et les plaquettes. Elle constitue ainsi l'isoforme la plus exprimée dans le système cardiovasculaire [69].

L'expression des eNOS et leur activité enzymatique peuvent être régulées par des modifications pré ou post transcriptionnelles. De plus, l'activité catalytique des eNOS dépend de leur état de phosphorylation et de la formation du complexe $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$. La L-arginine est l'unique substrat des NOS, sa biodisponibilité est donc un facteur déterminant dans les processus de synthèse du $\bullet\text{NO}$. La concentration intracellulaire de L-arginine excède son K_m pour les NOS d'au moins 2 ou 3 fois. Cela signifie que la concentration de L-arginine ne devrait pas être un facteur limitant de l'activité des NOS et que son administration exogène ne devrait pas non plus influencer sur l'activité des NOS. Néanmoins, dans certaines conditions *in vitro* (cellules endothéliales de patients diabétiques ou hypertendus) et *in vivo* (patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive), l'administration de L-arginine augmente la production de $\bullet\text{NO}$. Ce « paradoxe de la L-arginine » suggère que des facteurs autres que la concentration extracellulaire de L-arginine influencent sa biodisponibilité pour les NOS [66]. Parmi ces possibles facteurs, figurent la co-localisation des NOS et du transporteur de la L-arginine, l'action des arginases (enzymes dégradant la L-arginine) et l'action des inhibiteurs des NOS.

L'un des principaux stimulants de la production de $\bullet\text{NO}$ au niveau vasculaire sont les forces de cisaillement ou shear stress et correspond à une libération de $\bullet\text{NO}$ en réponse aux forces de cisaillement exercées par l'écoulement du sang. Des composés tels que l'acétylcholine, l'histamine, et la bradykinine représentent également les principaux facteurs stimulateurs de la production de $\bullet\text{NO}$ au niveau endothélial.

Dans certaines situations, l'activité des eNOS n'aboutit plus à la formation de $\bullet\text{NO}$, mais à la synthèse de $\text{O}_2^{\bullet-}$ aggravant le déséquilibre en faveur du stress oxydatif. Les eNOS sont alors découplées. Les différents mécanismes impliqués dans le découplage des eNOS comprennent l'oxydation de leur cofacteur essentiel BH₄, la déplétion en L-arginine ou encore l'accumulation de méthyl-arginines (inhibiteurs des NOS) (Figure 5).

L'absence d'un cofacteur essentiel tel que BH₄ du fait de son oxydation ou d'une diminution de son expression, est la principale cause conduisant les eNOS à perdre leur capacité de convertir la L-arginine en $\bullet\text{NO}$ et L-citrulline.

Au cours du découplage, les électrons sont déviés vers l'oxygène à la place de la L-arginine, donnant lieu à une production d'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ et non plus de $\bullet\text{NO}$, conduisant donc à une majoration du stress oxydatif, qui non seulement réduit la biodisponibilité de BH₄, mais aussi celle du $\bullet\text{NO}$ [69-70].

Des dérivés méthylés de la L-arginine, dont nous allons décrire plus loin le métabolisme, peuvent inhiber l'activité des eNOS, de façon compétitive avec la L-arginine, au niveau du site actif de l'enzyme, mais aussi au niveau des transporteurs membranaires de L-arginine.

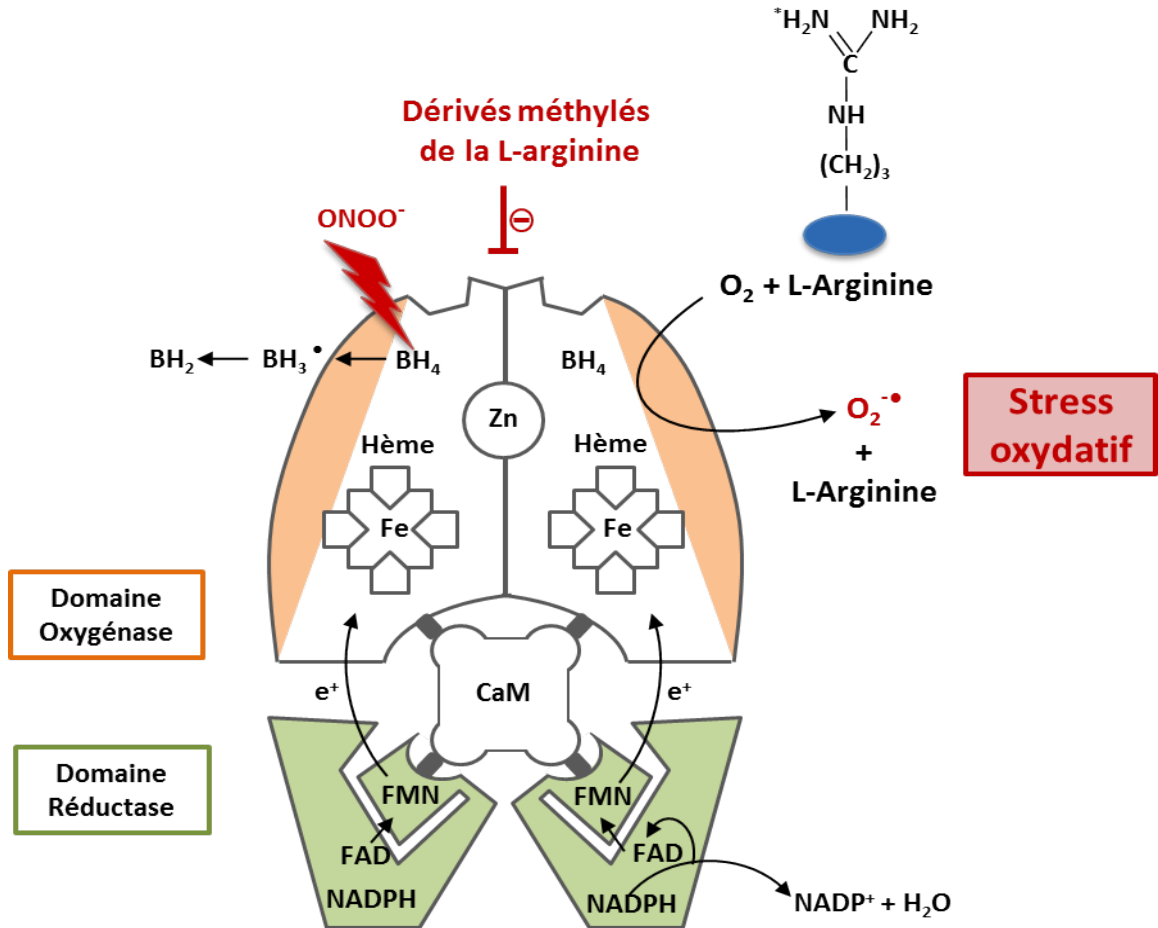


Figure 5 : Représentation schématique du découplage des NOS.

L'absence du cofacteur tétrahydrobioptérine (BH4), la présence de peroxynitrites (ONOO⁻) ou de dérivés méthylés de la L-arginine conduit au découplage des NO synthases (NOS). En effet, les électrons sont déviés vers l'oxygène et non plus vers la L-arginine donnant lieu à la production d'anion superoxyde (O₂^{•-}) et non plus du monoxyde d'azote (*NO). D'après Rochette et al [66].

3. Les dérivés méthylés de la L-arginine

3.1 Métabolisme

L'arginine est un acide aminé dont la méthylation au sein des protéines constitue une modification post-traductionnelle majeure impliquée dans de nombreux processus, cellulaires comme la maturation des ARNm, ou la mise en œuvre de voies de transduction des signaux cellulaires. Ces modifications sont catalysées par des enzymes appelées protéines arginine méthyl-transférases (PRMTs) qui entraînent le transfert de groupements méthyles issus de la S-adénosyl-méthionine (SAM) sur un des atomes d'azote du groupement guanidine terminal des résidus arginines (Figure 6). Les résidus arginines ainsi mono ou diméthylés, de façon symétrique ou asymétrique donnent lieu à la formation respectivement de NG-monométhyl L-arginine (L-MMA), NG,N'G-diméthyl L-arginine symétrique (SDMA) ou NG,NG-diméthyl L-arginine asymétrique (ADMA). Après la formation de L-MMA, dont la synthèse est catalysée par les PRMTs I et II, un second groupement méthyle peut être ajouté par la suite, par une PRMT de type I conduisant à la formation d'ADMA et de type II pour la SDMA [71] (Figure 6).

Les protéines vont ensuite subir une protéolyse qui libère donc les résidus méthyles dans le milieu environnant. La quantité circulante de ces résidus dépend donc, d'une part, du turnover protéique et de leur catabolisme, et d'autre part, au taux de méthylation des résidus arginines dans les protéines. Les méthyl-arginines libérées dans le cytoplasme vont exercer leur action biologique au niveau de leur site d'origine ou rejoindre la circulation générale pour être ensuite importées du plasma vers différents sites via des transporteurs d'acides animés cationiques (CATs) en échange de L-arginine ou autres acides aminés [72]. Les diméthylarginine diméthylaminohydrolases (DDAH) catalysent l'hydrolyse de l'ADMA et de la L-MMA en une molécule de L-citrulline et une molécule de diméthylamine ou monométhylamine respectivement. Cette voie de dégradation représente 80% de l'élimination de l'ADMA, les 20% restant sont éliminés par excrétion rénale.

La voie d'élimination de la SDMA est presque exclusivement urinaire. En effet, de par leur structure moléculaire les DDAHs ne peuvent dégrader la SDMA, leur poche catalytique n'est pas accessible aux molécules de SDMA du fait d'un encombrement stérique différent et d'une instabilité électrostatique [73]. En raison de son élimination urinaire, la SDMA a été proposée comme un nouveau marqueur de la fonction rénale au même titre que la créatinine [74]. Certaines données récentes suggèrent une voie alternative de dégradation des diméthylarginines, via la AGTX2 (Alanine-glyoxylate aminotransférase 2), montrent que cette voie pourrait constituer un lien pathogénique entre l'altération de la fonction rénale et la SDMA [75].

3.2 Transport : Les CATs

Les CATs (Cationic acid transporters) participent aux échanges d'acides aminés entre le milieu intracellulaire et extracellulaire. Parmi les différents systèmes de transport qui se caractérisent par leur spécificité et leur affinité, le système γ^+ est le seul à pouvoir transporter les dérivés méthylés de la L-arginine.

Du fait de la similarité structurelle avec la L-arginine, l'ADMA et la SDMA interfèrent avec la L-arginine au niveau des systèmes de transport CAT, impliqués dans l'assimilation et le relargage de la L-arginine [76].

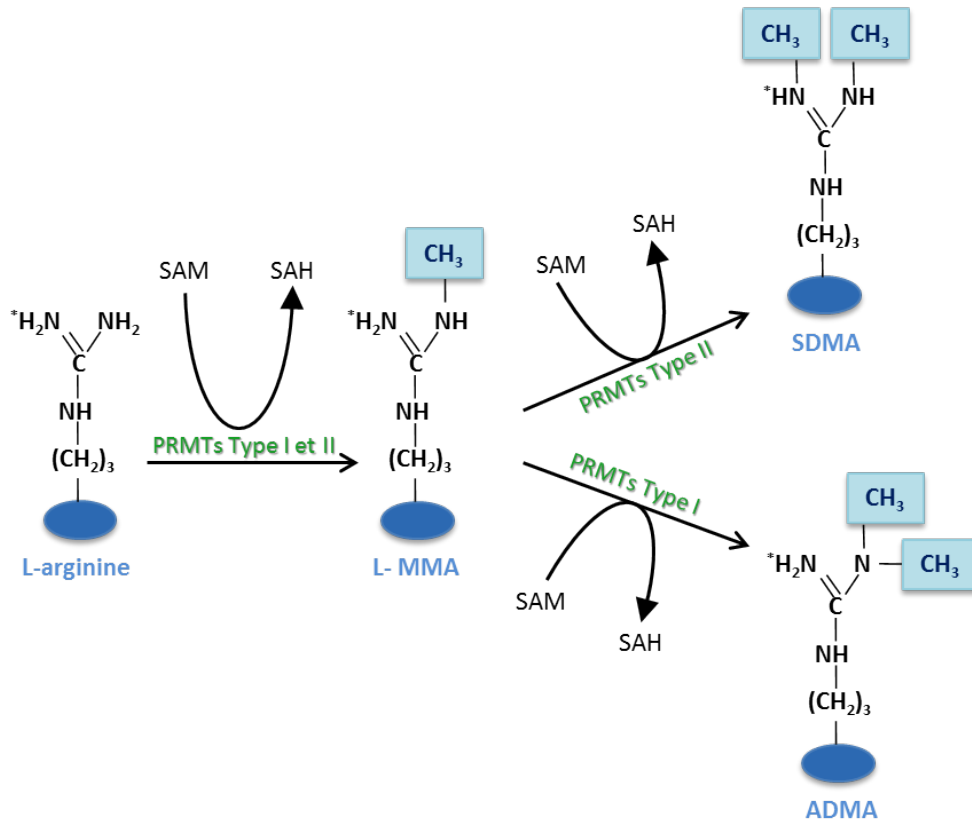


Figure 6 : Métabolisme des méthylarginines à partir de la L-arginine

La méthylation de la L-arginine par les protéines arginine méthyl-transférases (PRMTs) de type I ou II conduit à la synthèse de mono méthyl-L-arginine (L-MMA). Une seconde méthylation par les PRMTs de type I conduit à la formation de diméthyl-arginine asymétrique (ADMA) et par les PRMTs de type II de diméthyl-arginine symétrique (SDMA). Les PRMTs ont pour substrat la S-adénosyl-méthionine (SAM) et ces réactions de méthylation ont pour produit la S-adénosyl-homocystéine (SAH).

3.3 Rôle biologique des méthyl-arginines

L'ADMA, analogue structurel de la L-arginine, est un inhibiteur compétitif et puissant de la eNOS [77]. Ainsi, l'accumulation d'ADMA provoque une diminution de la biodisponibilité de $\bullet\text{NO}$, et cette propriété confère ainsi à l'ADMA son rôle délétère sur la fonction endothéliale [78]. De plus, il a été montré qu'outre l'inhibition compétitive de la eNOS par l'ADMA, celle-ci provoque également un découplage de l'enzyme [79], et donc une majoration du stress oxydatif et de la production d'anion superoxyde.

Au contraire de l'ADMA, la SDMA ne peut inhiber directement les NOS mais peut altérer son fonctionnement par une diminution de la disponibilité de son substrat en rentrant en compétition avec ce dernier pour les transporteurs CATs [80]. De par son incapacité à inhiber directement les NOS, la SDMA a longtemps été considérée comme biologiquement inactive. Cependant, les travaux des dernières années montrent que la SDMA pourrait constituer un nouveau marqueur de la fonction rénale, et être associée à la mortalité après un AVC [81]. Dans la population générale, la SDMA pourrait être associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires et ce avec la même puissance statistique que l'ADMA [82].

4. Stress oxydatif, inflammation et fibrillation atriale

Parmi les facteurs liés au développement d'une FA, il existe une association entre certains paramètres de l'inflammation systémique et la survenue d'une FA. En effet, des taux élevés d'IL-6 et de CRP ultra-sensible ont été retrouvés chez des patients présentant une FA comparés aux patients sans FA [83]. De plus, des études menées sur des modèles animaux ont suggéré qu'une des voies par laquelle l'inflammation pouvait déclencher une FA serait la voie du stress oxydatif. Dans un modèle canin de FA induite par une stimulation par pace maker, une baisse des défenses anti-oxydantes tissulaires (acide ascorbique) ainsi qu'une élévation des marqueurs de stress nitro-oxydant a été observée [84]. Une étude récente chez des porcs soumis à une stimulation atriale rapide pendant une semaine afin de provoquer le passage en FA, a montré au sein de fragments de tissus atriaux, une surproduction de $O_2^{\bullet-}$, de l'ordre de 3 fois le niveau retrouvé chez les animaux contrôles sans FA [85]. De plus, l'étude de fragments de tissus atriaux provenant cette fois de patients souffrant de FA, a montré une élévation de la production de peroxy-nitrites et de radical hydroxyle [86].

Une analyse de fragments de tissus atriaux provenant, de patients après une opération de Maze (traitement chirurgicale de la FA avec une procédure d'ablation par radiofréquence, en peropératoire d'une chirurgie cardiaque le plus souvent), a montré qu'il existait des altérations de type oxydatives dans les myofibrilles des oreillettes (surtout l'OG) de ces patients en FA chroniques. Ces dommages ont été attribués à la libération de peroxy-nitrites et de radical hydroxyle. Ces espèces radicalaires conduisent à la formation de protéines carbonylées et de nitrotyrosine suggérant, chez l'homme, un processus oxydatif dans le myocarde atrial de patients en FA chronique. Ce travail indique un impact majeur du stress oxydatif sur les propriétés électrophysiologiques et mécaniques des myocytes atriaux aboutissant au remodelage propice au développement et au maintien d'une FA.

Par la suite d'autres travaux sont venus renforcer cette hypothèse en soulignant le rôle du métabolisme calcique intracellulaire. En effet, la tachycardie induit l'accumulation du calcium intracellulaire du fait d'une recapture partielle du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, en raison d'une période réfractaire plus courte. De plus, des stimuli mécaniques (étirement des myocytes atriaux en cas d'altération de la FEVG) ou hormonaux (libération d'Ang II) modifient le statut redox de la cellule responsable d'arythmies atriales [87, 88]. En effet, par l'intermédiaire des NADPH oxydases, ils induisent un découplage des NOS et donc un stress oxydant responsable de l'oxydation de CaMKII (Protéine kinase Ca^{2+} /Calmoduline-dépendante). L'oxydation de CaMKII entraîne une surcharge calcique intracellulaire et donc un remodelage atrial électrique responsable du passage en FA et de la pérennisation du trouble du rythme.

L'âge est également un facteur de risque majeur de développement d'une FA. L'âge est corrélé au niveau de stress oxydatif [89], renforçant l'hypothèse du lien entre le stress oxydatif et la FA.

Comme nous l'avons déjà abordé précédemment, les sources d'ERO sont nombreuses au niveau du système cardio-vasculaire, incluant les cytochromes de la chaîne de transport mitochondriale, ou des enzymes comme les xanthines oxydases, les NADPH oxydases ou encore les NOS, responsables de la synthèse du monoxyde

d'azote ($\bullet\text{NO}$). Cependant, nous savons aujourd'hui que les NADPH oxydases représentent la source majeure d'anion superoxyde au niveau cardiovasculaire.

Les peroxy-nitrites jouent un rôle modulateur sur le métabolisme calcique par l'intermédiaire du canal I_{CAL} . De façon intéressante, leur concentration est augmentée dans le tissu auriculaire des patients souffrants de FA [86]. De plus, ils semblent impliqués dans la détérioration de la fonction contractile associée à la FA, principalement par des phénomènes de nitration [86]. En effet, il a été montré que le déséquilibre de la balance redox atriale due à une déplétion en glutathion, entraîne une baisse de la réponse contractile de l'OG après stimulation β -adrénergique. Cette baisse de la contractilité serait due à une diminution du courant I_{CAL} [90]. Ce lien entre le métabolisme calcique et le niveau de stress oxydatif, suggère l'implication directe de ce dernier dans les modifications atriales liées à l'ATR (remodelage lié à la tachycardie) [84, 87, 91].

Dans certaines situations physiopathologiques, les eNOS ne produisent pas de $\bullet\text{NO}$ à partir de la L-arginine mais fonctionnent à l'état découplé, ce qui aboutit à la production d'anion superoxyde. Ce découplage représente un mécanisme déterminant de la dysfonction endothéliale, induisant un déséquilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. La dysfonction endothéliale est associée aux principaux facteurs de risque cardiovasculaires comme le diabète, l'hypertension, le tabac, l'hyper-homocystéinémie, et est fréquente chez les patients à haut risque CV [92].

L'implication du découplage des NOS dans la production de $\text{O}_2^{\bullet-}$ par le tissu myocardique de l'oreillette de patients en FA a été démontrée dans le travail de Kim et al [93]. Une autre source d'anion superoxyde pourrait provenir de l'activité des NADPH oxydases mitochondriales [94].

Cet excès d'espèces radicalaires entraîne des dommages au sein des myofibrilles responsables d'un remodelage structurel aboutissant au développement d'une FA et induit un risque thrombogène potentiel [86, 95]. Dans un modèle canin de FA, une supplémentation en BH_4 conduit à une normalisation de l'activité des NOS et à une réduction de l'inductibilité de la FA [96].

En outre, l'Ang II qui participe au remodelage structurel au cours de processus biochimiques, induit une stimulation de l'activité NADPH oxydase atriale.

Parmi les facteurs susceptibles de moduler la biodisponibilité du \bullet NO, certains dérivés de la L-arginine, comme l'ADMA et son stéréoisomère la SDMA ont été récemment proposées comme de nouveaux biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires [97, 98].

5. Méthyl-arginines, fonction endothéliale et fibrillation atriale

Chez des patients porteurs de FA permanente, il a été décrit une réduction de la biodisponibilité du \bullet NO, associée à une altération de la vasodilatation médiée par le flux traduisant une dysfonction endothéliale [99]. A l'inverse, la cardioversion et donc le retour en rythme sinusal, est associée à une amélioration de la fonction endothéliale. L'équipe d'Usui en 1998 a mis en évidence des taux élevés d'ADMA circulant chez des patients insuffisants cardiaques en FA permanente [100]. Cengel et al avaient également démontré que les patients qui développaient une FA *de novo* avaient des taux d'ADMA plus élevés que les patients en FA chronique [101]. Goette et al ont très récemment montré une diminution des taux d'ADMA après cardioversion [102]. Cette modification des taux circulants d'ADMA peut être une conséquence de la FA mais également une cause de la survenue d'une FA. En effet, certains travaux ont montré que des taux d'ADMA élevés étaient associés à une récurrence plus fréquente de la FA après une cardioversion ou une procédure d'ablation par radiofréquence [103, 104]. De plus, l'ADMA circulante est un facteur de risque d'AVC ischémique et de mortalité cardiovasculaire chez les patients en FA [105].

Chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique en FA, un taux élevé d'ADMA a été démontré comme étant un facteur de risque d'évènements cardiovasculaires incluant, AVC ischémique ou décès d'origine cardiovasculaire. Un taux élevé d'ADMA ($>0,55 \mu\text{mol/L}$) représente un facteur de risque indépendamment de la taille de l'OG et du score CHA₂DS₂VASc [105].

Concernant la SDMA, les données de la littérature sont plus rares. Un travail portant sur 394 patients après un AVC a identifié la SDMA comme un facteur prédictif indépendant de mortalité toutes causes, et a également mis en évidence une association entre la SDMA et la FA [106]. De plus, des études expérimentales ont montré que la SDMA modulait la concentration de calcium intracellulaire des monocytes, par son effet sur les canaux calciques impliqués dans le stockage du calcium. Cette interaction de la SDMA avec l'homéostasie calcique suggère une possible implication dans les modifications de l'électrophysiologie myocytaire qui aboutissent à la survenue d'une FA et pourrait expliquer en partie le rôle prédictif de la SDMA sur la mortalité après un AVC.

Il apparaît donc que les dérivés méthylés de la L-arginine pourraient potentiellement être impliqués dans la survenue de la FA et ses conséquences sur le pronostic des patients. Cependant, peu de travaux ont étudié le lien entre les taux circulants des dérivés méthylés de la L-arginine et la survenue d'une FA après un IDM.

III. Objectif de l'étude

Nous avons donc mené à bien ce premier travail pour préciser l'incidence, les déterminants ainsi que le rôle pronostic de la FA à la phase aiguë de l'infarctus qu'elle soit silencieuse ou symptomatique.

Dans une première partie nous tenterons de répondre tout d'abord à la question de l'incidence de la FA, quel que soit le type, en utilisant pour la première fois dans le cadre d'une étude prospective à la phase aiguë d'un IDM, le dépistage automatique par l'utilisation d'un monitoring ECG en continu (MEC). En effet, l'analyse des études sur la FA en phase aiguë d'un IDM a permis de montrer que l'incidence de la FA restait extrêmement variable en raison à la fois d'une hétérogénéité des méthodes de dépistage et de la définition utilisée pour caractériser ce trouble du rythme. Un enjeu majeur de la survenue de ce trouble du rythme en phase aiguë d'IDM, au-delà de son impact pronostic et de celui de son traitement. En effet, il est souvent nécessaire d'envisager une association AVK/Clopidogrel/aspirine dont les risques hémorragiques peuvent s'avérer mortels.

De plus, toutes les études qui se sont intéressées à la FA en phase aiguë d'IDM ont négligé un stade plus précoce de la maladie, qui est la phase infra-clinique, appelée FA silencieuse.

Nous nous sommes fixé l'objectif d'identifier, d'une part, l'incidence et les déterminants de la FA silencieuse en les comparant à ceux de la FA symptomatique. Notre attention sera portée tout particulièrement sur les paramètres échographiques et notamment les paramètres de taille de l'OG, comme le diamètre, la surface ou encore le volume.

Nous analyserons ensuite l'impact pronostic de la FA silencieuse à court terme (phase intra-hospitalière) puis sur le plus long terme avec un suivi à un an des patients. Pour cela nous nous sommes intéressés à des critères durs en terme de pronostic : les épisodes intra-hospitaliers d'insuffisance cardiaque aiguë ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë durant la période de suivi, ainsi que les décès d'origine cardio-vasculaire en intra-hospitalier dans un premier temps puis à un an de l'IDM initial.

Enfin, afin de mieux situer le rôle du stress oxydatif et des dérivés méthylés de la L-arginine dans la survenue d'une FA après un IDM, nous mènerons un travail évaluant le lien potentiel entre les taux plasmatiques de ces derniers à l'admission pour IDM et la survenue d'une FA symptomatique dépistée par le MEC durant les 48 premières heures de surveillance.

Nous chercherons donc à déterminer si les dimethylarginines peuvent apparaître comme des facteurs indépendamment associés au développement d'une FA après un IDM et si l'évaluation de leur taux plasmatiques peut aider à estimer la survenue de ce trouble du rythme.

Ainsi le but de notre travail de Doctorat a donc été :

- (1) Déterminer l'incidence de la FA silencieuse et symptomatique après un IDM en phase aiguë
- (2) Identifier les déterminants de chacune de ces deux formes de FA
- (3) Evaluer l'intérêt d'une mesure systématique des paramètres de taille de l'OG : diamètre, surface et volume. Evaluer l'impact pronostic de la FA silencieuse à court et à long terme
- (4) Déterminer la place de la L-arginine et de ses dérivés méthylés dans la pathogénèse de ce trouble du rythme après un IDM

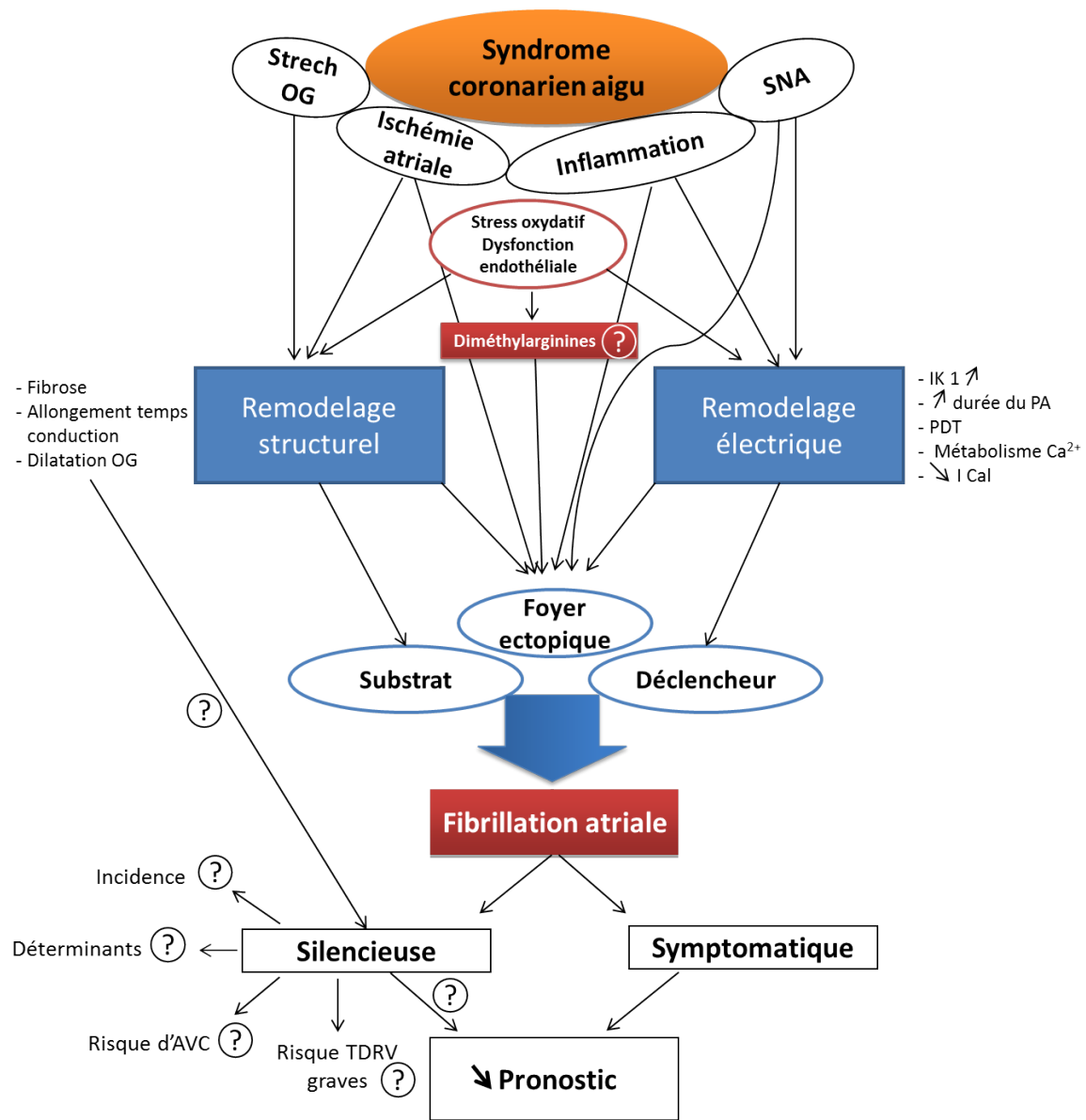


Figure 7 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la FA, de ses déterminants, et de son impact pronostic après un IDM.

Il apparaît clairement que la FA compliquant un IDM est phénomène complexe et multifactoriel qui implique la participation de l'ischémie atriale, de l'inflammation, du stretch de l'OG et encore du système nerveux autonome (SNA). Ces différents phénomènes biologiques entraînent un remodelage atrial qui est de 2 types : le remodelage structurel et le remodelage électrique (\uparrow du courant I_{K1} , \uparrow de la durée du potentiel d'action, survenue de PDT : post-dépolarisations tardives, anomalies du métabolisme calcique intracellulaire et \downarrow du courant I_{CAL}). Les conséquences du remodelage sont l'apparition d'un substrat anatomique, l'émergence de foyers ectopiques et d'éléments déclencheurs (des post dépolarisations tardives par exemple). Ceux-ci concourent à former les circuits de réentrée qui seront responsables du déclenchement de la FA. La FA symptomatique est déjà bien étudiée est connue pour être fréquente après un IDM et être responsable d'un moins bon pronostic notamment avec un fort impact sur la mortalité à court et à long termes. La problématique de notre travail a été de s'intéresser à une forme très peu étudiée : La FA silencieuse. Nous avons tenté d'en analyser l'incidence, les déterminants et l'impact pronostic à court et long termes. De plus, nous avons tenté de préciser le rôle du stress oxydatif et de la dysfonction endothéliale dans la survenue d'une FA après un IDM avec notamment l'intérêt du dosage plasmatique des diméthylarginines.

Résultats

ARTICLE I

Incidence et importance du pronostic de la fibrillation atriale silencieuse chez des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde

Ce travail a été publié dans le journal **International Journal of Cardiology** en 2014 sous la référence :

Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction.

Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, Guenancia C, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Cottin Y.
Int J Cardiol. 2014 Jul 1;174(3):611-7.

1. Objectif de l'étude

La FA est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle atteint près de 20% après 85 ans. De nombreux travaux ont apporté la preuve de sa fréquence et de son impact pronostic négatif après un IDM. En effet, la FA survenant après un IDM est associée à une augmentation de la mortalité à moyen et long terme. Cette surmortalité est associée le plus souvent à la survenue d'une insuffisance cardiaque ou encore des troubles du rythme ventriculaires graves, responsables de mort subite. Cependant, à travers les travaux ayant étudiés la FA en phase aiguë d'IDM, on constate que les moyens de dépistages varient considérablement, ce qui explique une incidence s'étalant selon études de 6 à 21%. De plus, l'immense majorité des études ne se sont intéressées qu'à la FA paroxystique ou persistante. Aucune donnée concernant la FA silencieuse après un IDM n'est à ce jour disponible. Pourtant de récents travaux ont suggéré que ce type de FA était fréquent après un AVC et ses conséquences loin d'être négligeables. Pour le dépistage de la FA silencieuse, des travaux ont rapporté l'intérêt de sa détection automatique par l'utilisation d'un monitoring ECG en continu (CEM).

L'objectif de notre travail, dans le cadre d'une vaste étude prospective, a été d'évaluer l'incidence de la FA silencieuse à la phase aiguë de l'IDM et d'en analyser les déterminants, en particulier les paramètres de dilatation de l'OG. Nous avons également évalué l'impact pronostic de la FA silencieuse sur la mortalité intrahospitalière.

2. Méthode

Nous avons donc inclus, du premier mai 2011 au 13 janvier 2013, tous les patients hospitalisés dans le service de soins intensifs cardiologiques du CHU de Dijon, pour la prise en charge d'un IDM en phase aiguë, à condition qu'ils aient été âgés de plus de 18 ans, que la durée de la surveillance par le MEC était ≥ 48 h et enfin qu'ils aient bénéficié d'une mesure échographique de la FEVG et des paramètres de la taille de l'OG (diamètre, surface et volume).

La détection des épisodes de FA se faisait automatiquement par le MEC. Le rythme était reconnu comme de la FA sur l'analyse de seulement 15 QRS, dont l'irrégularité complète des intervalles RR était contrôlée par le logiciel informatique du dispositif, et seuls les épisodes dont la durée était supérieure à 30 secondes étaient qualifiant et étaient donc retenus comme des épisodes de FA. Le tracé correspondant à chaque épisode de FA détecté par l'appareil était enregistré, analysé et confirmé par deux observateurs. Les patients, ont ensuite été classés dans trois groupes distincts : Pas de FA, et FA silencieuse ou Fa symptomatique, selon qu'ils avaient présenté ou non des symptômes au moment du passage en FA. De plus, tous les épisodes de FA détectés par les moyens standards comme l'ECG 12 dérivations quotidien réalisé à titre systématique ou encore ceux qui ont donné lieu à une prise en charge médicamenteuse ou qui ont justifié une tentative de réduction ont été classés comme symptomatiques. Si bien que seuls les patients qui ont présenté des épisodes de FA totalement asymptomatiques et détecté uniquement au MEC, ont été classés dans le groupe FA silencieuse. Ce groupe réunissait donc les patients qui ont présenté des épisodes de FA qui répondaient à la définition de la FA fournie par les recommandations de la société européenne de cardiologie, mais qui par l'utilisation stricte des méthodes habituelles de dépistage n'auraient pas été diagnostiqués.

De plus, chaque patient à l'admission, bénéficiait d'une évaluation échographique de la FEVG d'une part, mesurée par la méthode de Simpson en incidence apicale 4 cavités (A4C) et 2 cavités (A2C), et des paramètres de taille de l'OG d'autre part.

Cette évaluation de l'OG reposait sur la mesure du diamètre antéro-postérieur en incidence para-sternale grande axe, de la surface et du volume en A4C et A2C. Toutes les valeurs de ces mesures étaient rapportées à la surface corporelle.

Les données continues sont présentées sous la forme de médiane (25^{ème} au 75^{ème} percentile) ou moyenne \pm erreur standard. Un test de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé pour tester la normalité de la distribution de la population. Pour la comparaison de deux groupes de données continues, le test de rang de Mann-Whitney ou le test t de Student ont été utilisés et une analyse ANOVA à un facteur ou Kruskal-Wallis à un facteur a été effectuée pour les comparaisons entre trois groupes.

Les données dichotomiques présentées sous forme de pourcentage, ont été comparées par le test du Chi square ou de Fisher.

3. Résultats obtenus

Au total, 1287 patients étaient candidats à l'inclusion, mais seuls 849 répondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, 180 patients ont développé au moins un épisode de FA au cours de la phase aiguë de leur IDM, soit une incidence totale de 21,2%. Cent trente-cinq ont développé de la FA silencieuse, soit 16% et 45 de la FA symptomatique, soit 5%. Les patients des épisodes de FA, quel que soit leur type, étaient plus âgés (81 vs. 62 ans), plus souvent hypertendus, plus souvent des femmes et moins sujets à l'intoxication tabagique que les patients sans FA après l'IDM. En comparant cette fois les patients avec FA silencieuse aux patients avec FA symptomatique, on notait qu'ils étaient tous âgés d'environ 80 ans, mais que les patients développant de la FA silencieuse étaient plus fréquemment des femmes (43 vs. 24%) et comportaient une plus grande proportion de fumeurs (20 vs.7%).

L'analyse échographique a montré que la FEVG décroissait progressivement entre les trois groupes. En effet, la FEVG était d'en moyenne 55% chez les patients sans FA, 50% chez les patients avec FA silencieuse et 45% chez les patients avec FA symptomatique. A l'inverse, les valeurs des paramètres de taille de l'OG augmentaient progressivement entre les trois groupes. La surface de l'OG passait par exemple de 9,3 à 10,8 et 11,5 cm²/m², quand le volume lui allait de 24,4 à 29,5 et jusqu'à 36,8 mL/m² chez les patients avec FA symptomatique.

L'analyse des déterminants par analyse en régression logistique, a rapporté que l'âge, l'antécédent de FA et la dilatation de l'OG étaient des facteurs indépendants associés à la survenue d'une FA silencieuse en phase aiguë d'un IDM. En plus de ces paramètres, la FEVG et la fréquence cardiaque étaient également des déterminants de la survenue de FA symptomatique.

L'étude de l'impact pronostic, montre que les patients en FA silencieuse et ceux avec FA symptomatique présentaient plus d'épisodes d'insuffisance cardiaque, respectivement 60 et 41,8% contre 21% pour les patients sans FA.

Plus surprenant encore, les patients en FA silencieuse présentaient une mortalité hospitalière significativement augmentée par rapport aux patients sans FA, avec un taux de 10,4% vs. 1,3%. De plus en analyse multivariée, la FA est apparue comme étant un facteur prédictif indépendant de mortalité intra-hospitalière après un IDM, avec un odds ratio de 3,34 (1,28-8,77) IC 95%.

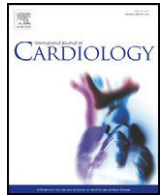
4. Conclusion

Notre travail confirme que la FA est un phénomène fréquent après un IDM et qui est probablement sous-estimé par les méthodes habituelles de dépistage, puisque l'utilisation du MEC décrit ici une incidence totale de 21,2%.

Notre étude montre pour la première fois que la FA silencieuse constitue la principale forme de FA après un IDM, et correspond à environ 2/3 des épisodes. Celle-ci possède des caractéristiques propres, avec une population essentiellement constituée de femmes âgées et le plus souvent non fumeuses. Elle s'associe de manière significative à l'âge, l'antécédent de FA et la dilatation de l'OG.

Notre travail souligne, que la surface de l'OG indexée à la surface corporelle est ici le paramètre de taille de l'OG le plus performant pour la prédiction d'une FA silencieuse après l'IDM.

Le résultat majeur de notre travail concerne le pronostic, puisqu'il apporte la preuve de l'impact pronostic péjoratif de la survenue d'une FA silencieuse avec une mortalité hospitalière à >10%. Il apparaît donc que la FA silencieuse est un événement fréquent et grave de la phase aiguë de l'IDM qui altère sévèrement le pronostic des patients et qui doit être pris en considération pour la prise en charge des patients. La mesure des paramètres de taille de l'OG apparaissent comme particulièrement pertinents pour la prédiction de sa survenue. Des travaux multicentriques sont cependant nécessaires pour confirmer l'impact de cet événement à court et long terme. De plus, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la survenue de ce trouble du rythme en phase aiguë d'IDM restent mal connus. Parmi ces mécanismes, l'implication du stress oxydatif et notamment des régulateurs de la biodisponibilité du \bullet NO a été suggérée, mais reste peu étudiée.



Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction

Karim Stamboul^a, Marianne Zeller^{b,*}, Laurent Fauchier^c, Aurélie Gudjoncik^a, Philippe Buffet^a, Fabien Garnier^a, Charles Guenancia^a, Luc Lorgis^a, Jean Claude Beer^a, Claude Touzery^a, Yves Cottin^a

^a Cardiology Department, University Hospital, Dijon, France

^b Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, UMR INSERM U866, University of Burgundy, Dijon, France

^c Cardiology Department, Trousseau University Hospital and François Rabelais University, Tours, France

article info

Article history:

Received 24 October 2013

Received in revised form 9 April 2014

Accepted 13 April 2014

Available online 22 April 2014

Keywords:

Atrial fibrillation

Acute myocardial infarction

Continuous ECG monitoring

abstract

Background: Silent atrial fibrillation (AF) has been suggested to be frequent after acute myocardial infarction (MI). Continuous ECG monitoring (CEM) has been shown to improve AF screening in patients at risk of stroke. **Objectives:** We aimed to assess the incidence and prognosis of silent AF in patients with acute MI.

Methods: All the consecutive patients with acute MI were prospectively analyzed by CEM ≥ 48 h after admission. Silent AF was defined as asymptomatic episodes lasting at least 30 s. The population was divided into three groups: no-AF, silent AF and symptomatic AF.

Results: Among the 849 patients, 135 (16%) developed silent AF and 45 (5%) symptomatic AF. Compared with the no-AF group, patients with silent AF were markedly older (80 vs. 62 y, $p < 0.001$), more frequently women (43% vs. 30%, $p = 0.006$) and less likely to be smokers (20% vs. 36%, $p < 0.001$). They had impaired left ventricular ejection fraction (LVEF) and left atrial (LA) enlargement. By multivariate analysis, age, history of AF, indexed LA area and LVEF were identified as independent predictors of silent AF. In-hospital heart failure and death rates were markedly higher in silent AF group when compared with no-AF patients (41.8% vs. 21.0% and 10.4% vs. 1.3%, respectively).

Conclusion: Our large prospective study showed for the first time that silent AF is more frequent than symptomatic AF after MI. Our work suggests that indexed LA area could help to predict the risk of developing silent AF. Moreover, the onset of silent AF is associated with worse hospital prognosis.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, and its prevalence is growing with the aging of the population. It is a frequent complication of acute myocardial infarction (AMI), with an incidence ranging from 6 to 21% [1,2]. This wide range of incidence is probably due to the heterogeneity of screening methods and definition of AF [3–5]. Previous or new-onset AF in AMI is associated with a worse short- and long-term prognosis [1,2,6]. This association has been found across the whole spectrum of acute coronary syndromes, including ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) [7]. However, the increased risk of mortality associated with AF in AMI remains controversial [2,8] and the association with post-infarction complications such as impaired left ventricular ejection fraction (LVEF) is unclear. Moreover, although it has been suggested

that silent AF may occur after acute MI, most studies targeted paroxysmal or persistent episodes of AF. However, because AF is often asymptomatic (i.e. silent AF) and paroxysmal, it can escape diagnosis. As a consequence, increasing the detection of silent AF in AMI is of great importance. Recent studies reported that after stroke, automated analysis of Continuous ECG Monitoring (CEM) improved the detection of AF episodes when compared with standard 12-channel electrocardiography (ECG) and 24-hour Holter ECG [3,9].

The aim of this large prospective study was to assess the incidence of silent AF in AMI assessed by CEM and to determine the context in which it develops, including left atrial (LA) characteristics, and its impact on in-hospital outcomes.

2. Methods

2.1. Patients

From 1st May 2011 to 31st January 2013, all consecutive patients hospitalized for AMI at the Coronary Care Unit of Dijon University Hospital who underwent CEM and for whom LA parameters were assessed by echocardiography were included, with the following criteria: 1) age ≥ 18 y, and 2) CEM ≥ 48 h. Patients presenting with cardiogenic shock were excluded from the study.

☆ The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

* Corresponding author at: Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, INSERM U866, Faculty of Medicine, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France. Tel.: +33 380293536; fax: +33 3293879.

E-mail address: Marianne.zeller@u-bourgogne.fr (M. Zeller).

MI was defined by an increase in serum troponin I (2× upper limit of the hospital normal (ULN) range) associated with symptoms of ischemia and/or characteristic ECG signs (ST segment — T wave changes, left bundle branch block, or development of pathological Q waves) [10]. STEMI was defined as chest pain lasting for ≥ 20 min with typical ECG changes including ≥ 1 mV ST segment elevation in two or more limb leads or ≥ 2 mV in two or more contiguous precordial leads.

Cardiovascular history, current medications, risk factors, clinical data, acute management and in-hospital clinical course (including death, and heart failure) were recorded.

Heart failure was defined by Killip class N1. The Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score was calculated for each patient with admission variables including age, heart rate, serum creatinine, systolic blood pressure, Killip class, cardiac arrest, ST-segment deviation, and cardiac markers (<http://www.outcomes.umassmed.org/grace/>). The independent ethics committee of the university hospital of Dijon approved the study protocol and written informed consent was obtained from the patient or his/her legal representative.

2.2. Biological data

Blood samples were drawn on admission. Blood glucose was assessed by the enzymatic method on a Vitros 950 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Plasma creatinine levels were measured on a Vitros 950 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Serum creatinine clearance was estimated by the Cockcroft formula. C-reactive protein (CRP) was determined on a dimension Xpand (Dade Behring, Deerfield, IL) using enzymatic methods. CRP level was dichotomized at 3 mg/L for more clinical relevance. Peak plasma troponin Ic was assessed by sampling every 8 h during the first two days after admission (Dimension Vista Intelligent Lab System, Siemens).

2.3. Echocardiography

All the patients with inclusion criteria had undergone both CEM and echocardiography. LVEF and LA dimensions were assessed by echocardiography within 48 h for each patient. LVEF was calculated using the Simpson method at the apical four-chamber (A4C) and apical two-chamber (A2C) views. LVEF was dichotomized at 40% for more clinical relevance. LA antero-posterior diameter was calculated in the parasternal long-axis view, using the M-mode technique, measuring from the trailing edge of the posterior LA wall to the leading edge of the posterior LA wall. LA area and volume were calculated using the bi-plane area-length method at the A4C view at ventricular end systole (maximum LA size) and were indexed to body surface area (BSA).

2.4. ECG procedure to detect silent AF

All the patients with inclusion criteria had undergone both CEM and echocardiography. AF was diagnosed in accordance with the current European Society of Cardiology Guidelines [11] as follows:

- Absolutely irregular RR intervals
- No distinct P waves
- Atrial cycle length (when visible) ≤ 200 ms (atrial rate ≥ 300 bpm).

CEM Philips intellvue MP50 was started immediately after admission and continued during the first 48 h after hospital admission. The signal was recorded in 2 leads (DII and V1), with a sample frequency equal to 8 kHz, and a gain resolution equal to 5 μV/Least Significant Bit. Monitored ECG data were sent to a computer where an unsupervised automated AF episode detection algorithm was applied. Automatic measurements are based on the analysis of the R-R interval variability, QRS morphology and p wave presence screened on 15 beats. Only 15 beats were required to recognize AF and duration of ≥ 30 s was required to be considered an episode of AF. This monitoring system includes the following rhythm alarms: (1) flat ECG; (2) ventricular fibrillation (VF); (3) couplets or pulsus bigeminus; (4) supra-ventricular extra systoles (SVES); (5) ventricular tachycardia (VT) and (6) preset upper and lower heart rate thresholds (100/min and 40/min). In the case of AF episodes, ECG source data were systematically reviewed by two investigators blinded to symptoms or clinical status.

Patients were systematically interviewed for their symptoms, i.e. heart failure, palpitations, or dyspnea related with AF. Silent AF was defined as any asymptomatic episodes of AF ≥ 30 s at CEM. Symptomatic AF was defined as AF occurring within 48 h after the admission, resulting in clinical symptoms or the need for urgent cardioversion and confirmed on ECG. Silent AF was defined as the occurrence of at least one episode of asymptomatic AF, and solely detected by automatic CEM. Symptomatic AF was diagnosed on the routine screening methods (12 leads ECG and clinical examination, with patient's interview, but no use of questionnaire). Patients who experienced successive episodes of silent and symptomatic AF during the monitoring period were classified as symptomatic AF. Automatic SVES diagnosis was based on the screening of a range of 300 bpm, with a resolution of 1 bpm. The study population was divided into three groups: silent AF, symptomatic AF and no-AF.

2.5. Statistical analysis

Data are presented as medians (IQR) or proportions (n (%)). For continuous variables, normality was checked by the Kolmogorov–Smirnov test. Non-parametric tests for skewed data, or parametric tests for normally distributed values, as appropriate, were performed to compare the 3 groups, either by the Kruskal–Wallis one-way analysis of

variance by rank, for non-normally distributed values or one-way ANOVA for normally distributed values. For 2-group comparisons of non-normally distributed variables, values were tested by either the Mann–Whitney or Wilcoxon rank sum test for unpaired or paired data, respectively. Tukey's test was performed for normally distributed data. Categorical variables were compared by the chi-square test or Fisher's exact test.

Estimates of silent or symptomatic AF were studied by backward logistic regression analysis using inclusion and exclusion cut-offs at 5% and 1%, respectively. Variables entered into the multivariate model to estimate silent AF were chosen according to their relationship in univariate analysis (i.e. age, female gender, smoking, hypertension, diabetes, prior CAD, or stroke or AF, LVEFb 40%, creatinine clearance, CRPN3, indexed LA area). For the parameters associated with symptomatic AF, the following variables were entered into the model: age, smoking, hypertension, prior stroke or AF, heart rate, LVEFb 40%, CRPN3, creatinine clearance and indexed LA area. Backward multivariate logistic regression analyses were also used to test the association with in-hospital mortality, including AF in addition to GRACE risk score and LVEF. Another set of backward multivariate logistic regression analysis was also performed using individual variables (Table 1) associated with mortality in univariate analysis ($p < 0.05$), instead of GRACE risk score (i.e. age, hypertension, smoking, diabetes, prior AF, chronic treatments, admission heart rate and systolic blood pressure, LVEF, CRP). Statistical analyses were performed using the SPSS 12.0 software (IBM Inc., USA).

3. Results

3.1. Patient characteristics

In total, 1287 patients were admitted to the CCU, of whom 849 met the inclusion criteria (Fig. 1). Among the 849 patients included in the study, 135 (16%) developed silent AF as detected by CEM, and 45 (5%) developed symptomatic episodes of AF. Silent AF was roughly three times more frequent than symptomatic AF. Most silent and symptomatic AF occurred at day 1 (72 and 64%, respectively). Table 1 summarizes the characteristics of the study population. When compared with patients without AF, patients from the AF groups were almost 20 y older (81 vs. 62 y), less likely to smoke, and more frequently hypertensive. They were also more likely to have a history of cardiovascular disease, including coronary artery disease (CAD), stroke, prior AF, and renal failure. As a consequence, they were more likely to have chronic CV medication, including VKA. When compared with patients with symptomatic AF, patients who developed silent AF had a similar age (~80 y), but were more frequently women, and markedly more likely to be smokers (43 vs. 24% and 20 vs. 7%, respectively). However, they were less likely to have prior AF and VKA treatment. On admission, rates of heart failure (HF) gradually increased across the three groups. GRACE risk score was much higher in patients with AF, whatever the type of AF. The location and type of MI were similar for the three groups.

Patients with AF had lower creatinine clearance and higher CRP levels than did patients without AF (Table 2). Glucose levels gradually increased across the three groups. There was no difference between the three groups for troponin Ic peak.

3.2. CEM analysis

Table 3 summarizes data from CEM at days 1 and 2. Patients with silent AF had higher heart rates, including maximal, median and minimal heart rates, than those patients with no-AF, but lower than those patients with symptomatic AF. SVES (Supra-Ventricular Extra-Systole) episodes were more frequent in the AF groups. Rates of VT or VF occurrence in patients with silent AF were similar to patients without AF. In contrast, patients with symptomatic AF had markedly more ventricular arrhythmias than patients with silent AF or without AF (24% vs. 5.2% and 4.3%, respectively). In silent AF group, the median (IQR) number of silent AF was greater at day 2 when compared with day 1 (3 (0–14) vs 1 (0–8), $p = 0.002$).

3.3. Echographic analysis

Median LVEF gradually decreased across the three groups. In particular, LVEF was impaired to a greater degree in patients with silent AF than in those without AF (50% vs. 55%) (Table 4). When compared

Table 1

Patients characteristics (n (%) or median (IQR)).

| | No AF N = 669 | Silent AF N = 135 | Symptomatic AF N = 45 | p |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------|--------|
| <i>Risk factors</i> | | | | |
| Age, y | 62 (53–75) | 80 (67–85)* | 81 (71–88) [§] | <0.001 |
| Female | 198 (30%) | 58 (43%)* [#] | 11 (24%) | 0.006 |
| BMI, kg/m ² | 27 (24–29) | 26 (23–30)* | 29 (24–31) | 0.087 |
| Hypertension | 332 (50%) | 96 (72%)* | 35 (80%) [§] | <0.001 |
| Hypercholesterolemia | 303 (46%) | 69 (53%) | 24 (56%) | 0.195 |
| Family history of CAD | 251 (39%) | 39 (30%) | 12 (30%) | 0.102 |
| Diabetes | 144 (22%) | 44 (33%)* | 9 (20%) | 0.020 |
| Smoking | 242 (36%) | 26 (20%)* [#] | 3 (7%) [§] | <0.001 |
| <i>CV history</i> | | | | |
| CAD | 123 (18%) | 43 (32%)* | 14 (31%) [§] | 0.001 |
| Stroke | 34 (5%) | 13 (10%)* | 9 (20%) [§] | <0.001 |
| Chronic renal failure | 23 (4%) | 12 (9%)* | 6 (13%) [§] | 0.001 |
| Atrial fibrillation | 11 (2%) | 14 (10%)* [#] | 15 (33%) [§] | <0.001 |
| <i>Chronic medications</i> | | | | |
| Aspirin | 153 (23%) | 51 (38%)* | 19 (42%) [§] | <0.001 |
| Beta-Blocker | 165 (25%) | 59 (44%)* | 21 (47%) [§] | <0.001 |
| ACE inhibitor | 118 (17%) | 36 (27%)* | 18 (40%) [§] | <0.001 |
| Diuretic | 131 (20%) | 57 (42%)* | 21 (47%) [§] | <0.001 |
| Statin | 203 (30%) | 62 (46%)* | 16 (36%) | 0.002 |
| VKA | 23 (3%) | 17 (13%)* [#] | 15 (33%) [§] | <0.001 |
| Digoxin | 4 (1%) | 5 (4%)* | 4 (9%) [§] | <0.001 |
| Amiodarone | 11 (2%) | 1 (1%) | 1 (2%) | 0.524 |
| <i>Clinical data</i> | | | | |
| HR, beats/min | 75 (66–88) | 77 (65–92) [#] | 92 (77–105) [§] | <0.001 |
| SBP, mm Hg | 137 (120–155) | 133 (115–151) | 135 (114–150) | 0.395 |
| DBP, mm Hg | 80 (69–90) | 74 (65–85)* | 78 (69–90) | 0.028 |
| Heart failure | 135 (20%) | 52 (39%)* | 22 (49%) [§] | <0.001 |
| Anterior wall location | 223 (33%) | 48 (36%) | 18 (40%) | 0.607 |
| STEMI | 306 (46%) | 67 (50%) | 18 (40%) | 0.500 |
| LVEF _b 40% | 124 (19%) | 44 (33%)* [#] | 29 (64%) [§] | <0.001 |
| GRACE risk score | 137 (114–159) | 170 (138–199)* | 183 (154–199) [§] | <0.001 |
| Symptom onset to admission, min | 180 (100–400) | 4 (3–6)* [#] | 318 (120–581) | 0.013 |

ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AF: Atrial fibrillation; BMI: body mass index; CAD: Coronary artery disease; DBP: Diastolic blood pressure; HR: heart rate; ICU: Intensive Care Unit; LVEF: Left ventricular ejection fraction; STEMI: ST segment elevation Myocardial Infarction; VKA: Vitamin K Antagonist.

p < 0.05 for *: No AF versus silent AF; #: Silent AF versus symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

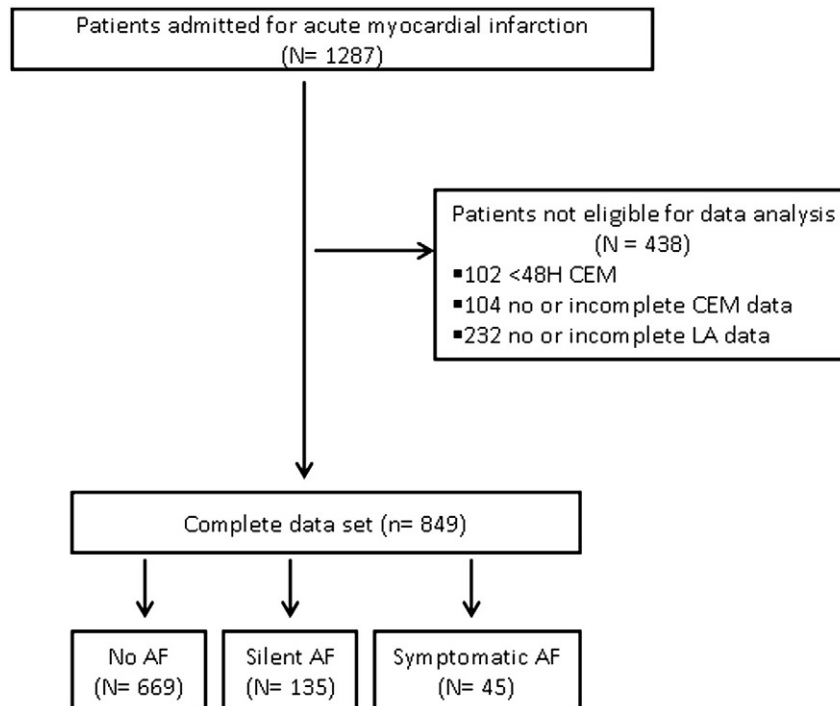


Fig. 1. Flow chart of the patient selection.

Table 2

Biological data (n (%), median (IQR)).

| | No AF N = 669 | Silent AF N = 135 | Symptomatic AF N = 45 | p |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------------|--------|
| CRP ≥ 3 , mg/L | 414 (62%) | 98 (73%)* | 37 (82%) [§] | 0.003 |
| Creatinine clearance, mL/min | 89.1 (60.7–115.7) | 56.9 (36.7–79.0)* | 49.3 (30.6–72.4) [§] | <0.001 |
| Glucose, mmol/L | 6.54 (5.54–8.25) | 7.29 (6.09–9.66)* | 7.34 (6.33–9.16) [§] | <0.001 |
| Troponin Ic peak, $\mu\text{g/L}$ | 14.0 (2.9–70.0) | 16.0 (2.7–68.0) | 9.6 (3.2–40.5) | 0.830 |

AF: Atrial fibrillation; CRP: C-reactive protein.

p < 0.05 for *: No AF versus Silent AF; #: Silent AF versus Symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

with the no-AF group, patients with silent AF had significant LA enlargement, including LA diameter indexed (2.4 (2.0–2.8) vs. 2.1 (1.8–2.5) cm^2/m^2), LA area indexed (10.8 (8.6–12.6) vs. 9.3 (7.5–11.0) cm^2/m^2) and LA volume indexed (29.5 (21.3–43.8) vs. 24.4 (18.2–33.1) cm^3/m^3). In contrast, LA enlargement, including LA area and volume indexed in patients with silent AF was lower than in patients with symptomatic AF.

3.1. Acute therapies

Patients with AF were less likely to receive beta-blockers and ACE inhibitor and to undergo percutaneous coronary intervention (p < 0.001) (Table 5). However, they were more frequently treated by diuretics, amiodarone, VKA and digoxin than patients without AF.

3.2. Determinants of AF

In order to determine the factors associated with AF occurrence during the acute phase of MI, we performed a backward logistic regression analysis. After adjusting for confounding variables, age, history of AF and LA enlargement were identified as independent explanatory variables for the development of silent AF (Table 6). LVEF and heart rate were additional variables associated with symptomatic AF.

3.3. Outcome analysis

Only few patients developed stroke during their hospital stay, with similar rate across the groups (no-AF: 4 (0.6%), Silent AF: 0 (0%), symptomatic AF: 1 (2.2%), p = 0.240). When compared with patients without AF, symptomatic AF was associated with a dramatically increased risk of heart failure and death during the hospital stay (60.0% vs 21.0% and 17.8% vs 1.3%, respectively, p < 0.001) (Table 7). More surprisingly, patients with silent AF had a worse in-hospital prognosis than patients without AF, characterized by a higher rate of HF episodes, which were twice as frequent in the silent AF group (41.8%, vs. 21.0%, respectively). Moreover, mortality was markedly higher in the silent AF group (10.4% vs. 1.3%). Multivariate logistic regression analysis for mortality estimates was performed considering silent AF and symptomatic AF as qualitative variables with no-AF as the reference group (Table 8). LVEF < 40% and GRACE risk score were included as co-variables. The final multivariate model showed that AF, either symptomatic or not, and GRACE risk score were independent explanatory variables for in-hospital death after AMI. Silent AF was associated with a significantly increased risk of in-hospital death (OR (95%CI): 3.65

(1.44–9.23)), although the risk was lower than that of symptomatic AF (OR (95%CI): 5.22 (1.71–15.97)). This model yielded 96% of correct classification. When individual variables associated with mortality were included in the model instead of GRACE risk score, both silent and symptomatic AF remained strongly associated with mortality (OR (95%CI): 3.34 (1.28–8.77) and 4.37 (1.41–13.59), respectively), beyond age and LVEF (OR (95%CI): 1.05 (1.01–1.10) and 0.93 (0.90–0.97), respectively).

4. Discussion

In patients with a high risk of stroke, silent or subclinical AF is a frequent event and is associated with the onset or the recurrence of ischemic accidents [3,9,12,13]. Our work shows for the first time that the onset of silent AF in the course of MI is three times more frequent than symptomatic AF. Measuring LA size, particularly indexed area, by echocardiography may predict the onset of episodes of silent AF. In addition, silent AF is associated with a markedly worse prognosis, increasing risk of heart failure and in-hospital death.

4.1. Symptomatic AF in AMI

In the literature, the onset of symptomatic AF after MI is frequent, ranging from 2% to more than 20% [1,2,14]. Our study found a quite low incidence of symptomatic AF (5%). This low rate could be explained by the duration of screening, which covered only the first 48 h of hospitalization. In addition, as our study reflects current clinical practice, a greater proportion of patients had long-term chronic treatment with cardioprotective drugs (beta-blockers, ACE inhibitors or statins) and acute strategies, notably for revascularization than older studies. A decrease in the incidence of AF after MI over the last decade has been reported [15–17]. In agreement with the data in the literature, our study met the principal predictive factors for the onset of symptomatic AF, namely old age, history of AF, impaired LVEF, high heart rate and LA dilation [2].

Patients in symptomatic AF group had median LA area and volume indexed of 11 cm^2/m^2 and 37 cm^3/m^3 , respectively, corresponding to moderate atrial dilation [18]. As far as we know, our study shows for the first time that echographic markers of LA dilation, in particular LA area indexed, are associated with the onset of AF after MI. Patients with symptomatic AF had dramatically excess risk of mortality (OR (95%CI): 5.22 (1.71–15.97)), with an odds even greater than previously described [2].

Table 3

Echographic measurements (median (IQR)).

| | No AF N = 669 | Silent AF N = 135 | Symptomatic AF N = 45 | p |
|--|------------------|----------------------|-------------------------------|--------|
| LVEF (%) | 55 (45–60) | 50 (40–60)*# | 40 (35–51) [§] | <0.001 |
| LA diameter indexed (cm^2/m^2) | 2.1 (1.8–2.5) | 2.4 (2.0–2.8)* | 2.5 (2.1–3.1) [§] | <0.001 |
| LA area indexed (cm^2/m^2) | 9.3 (7.5–11.0) | 10.8 (8.6–12.6)*# | 11.5 (10.3–14.4) [§] | <0.001 |
| LA volume indexed (cm^3/m^3) | 24.4 (18.2–33.1) | 29.5 (21.3–43.8)*# | 37 (30.6–72.4) [§] | <0.001 |

AF: Atrial fibrillation; LA: Left atrial; LVEF: Left ventricular ejection fraction.

p < 0.05 for *: No AF versus silent AF; #: Silent AF versus symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

Table 4
Continuous scope data within first 48 h (n (%) or median (IQR)).

| | No AF N = 669 | Silent AF N = 135 | Symptomatic AF N = 45 | p |
|--|------------------|-------------------------|----------------------------|--------|
| <i>Day 1</i> | | | | |
| HR median, beat/min | 70 (61–80) | 74 (65–88)*# | 89 (74–105) [§] | <0.001 |
| HR max, beat/min | 92 (82–103) | 100 (87–115)*# | 110 (96–127) [§] | <0.001 |
| HR min, beat/min | 60 (54–66) | 63 (55–74)*# | 73 (57–90) [§] | <0.001 |
| Occurrence of VT or VF | 32 (4.8%) | 2 (1.5%) | 4 (8.9%) [§] | 0.059 |
| Number of silent AF episodes | 0 | 5 (1–10) [#] | 18 (4–42) | 0.005 |
| Occurrence of SVES Number of SVES episodes | 538 (80.4%) | 123 (91.1%)* | 42 (93.3%) [§] | 0.002 |
| | 4 (2–9) | 7 (3–17)* | 12 (4–23) [§] | <0.001 |
| <i>Day 2</i> | | | | |
| HR median, beat/min | 68 (61–78) | 72 (62–89)*# | 87 (69–101) [§] | <0.001 |
| HR max, beat/min | 94 (83–106) | 99 (85–121)*# | 116 (100–138) [§] | <0.001 |
| HR min, beat/min | 58 (52–67) | 61 (50–72) [#] | 69 (57–80) [§] | <0.001 |
| Occurrence of VT or VF | 29 (4.3%) | 7 (5.2%) [#] | 11 (24.4%) [§] | <0.001 |
| Number of silent AF episodes | 0 | 7 (2–27) | 17 (2–58) | 0.152 |
| Occurrence of SVES Number of SVES episodes | 586 (87.6%) | 120 (88.9%) | 40 (88.9%) | 0.894 |
| | 6 (3–12) | 12 (5–30)* | 14 (5–41) [§] | <0.001 |

AF: Atrial fibrillation; HR: Heart rate; SD: Standard deviation; SVES: Supra ventricular extra systoles; VF: Ventricular fibrillation; VT: Ventricular tachycardia. p < 0.05 for *: No AF versus Silent AF; #: Silent AF versus symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

3.1. Silent AF is frequent in acute MI

To improve screening for silent AF in this study we used CEM. This method is a continuous, non-invasive screening method associated with current routine clinical practice for AMI management. Compared with usual 12-lead ECG, CEM allows a longer screening for silent AF and hence improves sensitivity [3]. Since most patients with acute myocardial infarction undergo continuous telemetry and have done so for decades, a distinction between silent and symptomatic atrial fibrillation is usually not differentiated. Our study showed that silent AF after MI is three times more frequent than symptomatic AF. This rate is comparable to the ASSERT study (10%), including older patients (76 y), implanted with a pacemaker and without any symptoms of AF [12]. In our study, the patients with episodes of silent AF were for the most part old women, with co-morbidities and biological characteristics, including CRP, that were similar to symptomatic AF group [2]. However, patients with silent AF were less likely to have a history of AF than patients with symptomatic AF, suggesting that it was an early stage of the disease.

3.2. Determinants of silent AF

Subclinical AF shares similar risk factor with symptomatic AF [2], which include old age and history of AF. In addition, analysis of the echography parameters showed that patients in the silent AF or symptomatic AF groups presented impaired LVEF and dilation of the LA, characterized by a greater LA diameter, area or volume indexed than in

patients without AF. These results are in agreement with studies showing a relationship between LA dilation and the onset of AF or recurrent AF after an ablation procedure [19–21]. However, in patients with silent AF, LVEF was higher and LA enlargement was lower than in symptomatic AF patients. This progressive impairment of LVEF and LA dilation strengthens the hypothesis according to which silent AF is an early stage preceding symptomatic disease. In addition, our work suggests for the first time that systematically measuring the echocardiographic parameters of the LA, in particular the indexed LA area, could help to predict the risk of developing silent AF following MI.

3.3. AF is not a harmless event

One of the major findings of our study is that silent AF is associated with a dramatic worsening of in-hospital prognosis in the acute phase of MI, characterized by a greater incidence of heart failure and excess in-hospital death risk. The increased risk found with AF may not be explained by less use of PCI, as PCI was not significantly associated with prognosis. In the ASSERT population study, subclinical AF was associated with worse prognosis, characterized with increased hazard for stroke or systemic embolism (HR (95%CI): 2.50 (1.28–4.89)) [12]. Moreover, recent studies in type 2 diabetic patients showed that episodes of subclinical AF detected using continuous Holter ECG over 48 h were associated with a greater long-term risk of silent cerebral infarction (HR: 4.4 (2.4–8.2)) or stroke (HR: 4.6 (2.2–9.1)) [22]. Moreover, the number of episodes of silent AF was proportional to the size of the cerebral infarct. In our study, the rate of stroke was too small to allow any firm statistical conclusion on the prognosis. The mechanisms leading to death after silent AF can therefore not be drawn from our study. Further studies are now needed to identify the underlying mechanisms for the worse prognosis.

4. Study limitation

Table 5
Acute therapies, n (%).

| | No AF N = 669 | Silent AF N = 135 | Symptomatic AF N = 45 | p |
|---------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| Aspirin | 659 (99%) | 133 (99%) | 42 (93%) | 0.067 |
| Beta-blockers | 551 (82%) | 90 (67%) [*] | 29 (64%) [§] | <0.001 |
| ACE inhibitor | 385 (58%) | 51 (38%) [*] | 13 (29%) [§] | <0.001 |
| Diuretic | 126 (19%) | 57 (42%) ^{*#} | 30 (67%) [§] | <0.001 |
| Statin | 643 (96%) | 129 (96%) | 43 (96%) | 0.944 |
| VKA | 17 (3%) | 11 (8%) [*] | 6 (13%) [§] | <0.001 |
| Digoxin | 6 (1%) | 2 (2%) [*] | 4 (9%) [§] | 0.003 |
| Amiodarone | 29 (4%) | 22 (16%) ^{*#} | 19 (42%) [§] | <0.001 |
| PCI | 477 (71%) | 78 (58%) [*] | 24 (53%) [§] | 0.001 |

ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AF: Atrial fibrillation; PCI: Percutaneous coronary intervention; VKA: vitamin K antagonist.

p < 0.05 for *: No AF versus silent AF; #: Silent AF versus symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

In our study, the distinction between symptomatic and silent AF was defined according to ESC guidelines [11], and was based on whether AF symptoms were present or not. This definition was therefore not absolutely objective and may overdiagnose asymptomatic arrhythmias and hence hamper the relevance of the message. However, the incidence of symptomatic AF found in our study population (5%) is consistent with previous works in acute MI, ranging from 6 to 21% [1,2], suggesting that the rate of silent AF which may have been misclassified was negligible. Moreover, patients have been rigorously interviewed in order to screen for any symptom related to AF, limiting the potential misclassification bias. CEM was set up to recognize AF rhythm on the analysis of

Table 6
Multivariate logistic regression analysis to estimate silent or symptomatic AF.

| Variable | Silent AF | | | Symptomatic AF | | |
|--|-----------|-----------|-------|----------------|------------|--------|
| | OR | 95%CI | p | OR | 95%CI | p |
| History of AF | 3.07 | 1.38–6.82 | 0.006 | 8.53 | 3.72–19.58 | <0.001 |
| Age, per y | 1.06 | 1.04–1.07 | 0.001 | 1.05 | 1.02–1.08 | 0.003 |
| Indexed LA area, per cm ² /m ² | 1.11 | 1.04–1.18 | 0.002 | 1.23 | 1.08–1.41 | 0.002 |
| LVEF <40% | – | – | – | 3.22 | 1.45–7.14 | 0.004 |
| HR admission, per beat/min | – | – | – | 1.03 | 1.01–1.05 | <0.001 |

AF: Atrial fibrillation; HR: Heart rate; LA: Left atrial; LVEF: Left ventricular ejection fraction.

beats, and to be considered as AF, each episode must last N30 s. Atrial ectopics were picked out applying this algorithm. However, there was a non-negligible portion of false positive (10% (5%–12%)), which were detected by the manual review. These data are consistent with the recent works from Seet et al., reporting a Positive Predictive Value of 88%, a sensitivity of 81%, with a rate of missing AF at 19% [3]. Some patients were not included in the study population, due to exclusion criteria, that may potentially influence the findings. Then, in a new set of analysis, we have compared the characteristics of the patients excluded from the final population with the patients included (n = 849). We found that key characteristics including age, admission heart rate, rate of LVEF ≤ 40%, prior AF, and mortality were similar for the 2 groups (66 ± 15 vs 66 ± 14 y, p = 0.897, 80 ± 21 vs 79 ± 19 b/min, 0.690, 23 vs 23%, 0.983, 6.9 vs 4.7%, 0.174, and 4.6 vs 3.7%, 0.502, respectively). The duration of the silent AF episodes could not be established using our recording methods. It was therefore not possible to determine whether the risk of heart failure and excess risk of in-hospital death were related to the duration of silent AF episodes. However, we were able to provide heart rate over the monitoring period, which may in some aspects reflect the burden of AF in acute MI patient. In addition, ECGs were monitored for only 48 h, and we were therefore unable to determine whether patients who presented silent AF were more likely to develop symptomatic AF at later times.

3. Conclusion

Our work shows for the first time that the onset of silent AF in the course of MI is three times more frequent than symptomatic AF. Measuring LA size, particularly indexed area, by echocardiography may predict the onset of episodes of silent AF. In addition, silent AF is associated with a markedly worse prognosis, increasing risk of heart failure and in-hospital death. Whether silent AF in acute MI patients is a marker or an active contributor of a worse prognosis has to be determined. Further studies are now needed to identify diagnostic strategies and therapeutic

Table 7
Patient outcomes (n (%)).

| | NoAF N = 669 | Silent AF N = 135 | = Symptomatic AF N = 45 | p |
|-----------------|-----------------|----------------------|----------------------------|--------|
| Heart failures | 139 (21.0%) | 56 (41.8%)*# | 27 (60.0%) [§] | <0.001 |
| Hospital deaths | 9 (1.3%) | 14 (10.4%)* | 8 (17.8%) [§] | <0.001 |

AF: Atrial fibrillation.

p < 0.05 for: *: No AF versus silent AF; #: Silent AF versus symptomatic AF; §: No AF versus symptomatic AF.

Table 8
Multivariate logistic regression analysis to estimate in-hospital mortality.

| Variable | OR | 95%CI | p |
|------------------|------|--------------|--------|
| Symptomatic AF | 5.22 | (1.71–15.97) | 0.004 |
| Silent AF | 3.65 | (1.44–9.23) | 0.006 |
| GRACE risk score | 1.03 | (1.02–1.05) | <0.001 |

AF: Atrial fibrillation.

opportunities in subclinical AF. Whether prognosis may be improved with an active and specific management of AF should also be investigated.

Funding

This work was supported by the University Hospital of Dijon and Association de Cardiologie de Bourgogne, and by grants from the Agence Régionale de Santé (ARS) de Bourgogne, Conseil Régional de Bourgogne, Fédération Française de Cardiologie (FFC) and Société Française de Cardiologie (SFC).

Acknowledgments

We wish to thank Florence Bichat and Aline Chagnon for their research assistance and Philip Bastable for the English assistance.

References

- [1] Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123:2094–100.
- [2] Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–45.
- [3] Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011;124:477–86.
- [4] Rizos T, Wagner A, Jenetzky E, et al. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:276–82.
- [5] Ahmad Y, Kirchhof P. Gone fishing (for silent atrial fibrillation). *Circulation* 2013;127:870–2.
- [6] Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:169–74.
- [7] Laurent G, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic impact of new onset atrial fibrillation in acute non-ST elevation myocardial infarction data from the RICO survey. *Heart* 2005;91(3):369–70.
- [8] Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;104:1317–23.
- [9] Doliwa Sobocinski P, Anggardh Rooth E, Frykman Kull V, von Arbin M, Wallen H, Rosenqvist M. Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2012;14:1112–6.
- [10] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020–35.
- [11] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- [12] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–9.
- [13] Turagam MK. Silent atrial fibrillation: a clinical conundrum. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2953.
- [14] Lau DH, Alasady M, Brooks AG, Sanders P. New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:941–8.
- [15] Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
- [16] Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. Circulation* 1998;97:965–70.
- [17] Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406–13.

- [18] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- [19] Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2026–33.
- [20] Shin SH, Park MY, Oh WJ, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:697–702.
- [21] Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467–75.
- [22] Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation were associated with an increased risk of silent cerebral infarct and stroke in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:525–30.

ARTICLE II

Impact pronostic de la fibrillation atriale silencieuse après un infarctus du myocarde : Suivi à un an

Ce travail est inclus dans un manuscrit actuellement soumis à Heart

1. Objectif de l'étude

Le précédent travail évaluant l'incidence de la FA silencieuse à la phase aiguë de l'IDM et ses déterminants, a permis d'apporter la preuve de sa fréquence avec une incidence de 16% et de son impact négatif sur le pronostic intra-hospitalier, avec un taux d'épisodes d'insuffisance cardiaque de 41% et une mortalité de 10,3%. L'analyse des facteurs pronostiques a permis de montrer que la FA silencieuse était un facteur indépendant de mortalité. Donc, s'il est apparu que la FA silencieuse n'était pas un évènement négligeable après un IDM du fait de son association à un mauvais pronostic sur la période intra-hospitalière, la question de son impact sur le pronostic à plus long terme restait posée. Il s'agissait là de l'objectif principal de notre étude.

2. Méthode

Nous avons donc inclus, du premier mai 2011 au 13 janvier 2013, tous les patients hospitalisés dans le service de soins intensifs cardiologiques du CHU de Dijon, pour la prise en charge d'un IDM en phase aiguë et suivants à la sortie de l'hôpital à condition qu'ils aient été âgés de plus de 18 ans, que la durée de la surveillance par le MEC était ≥ 48 h et enfin qu'ils aient bénéficié d'une mesure échographique de la FEVG et des paramètres de la taille de l'OG (diamètre, surface et volume).

La détection des épisodes de FA se faisait selon la méthode décrite dans l'article précédent. Les patients, ont ensuite été classés dans trois groupes distincts :

Pas de FA, et FA silencieuse ou FA symptomatique, selon qu'ils avaient présenté ou non des symptômes au moment du passage en FA.

Les données continues sont présentées sous la forme de médiane (25^{ème} au 75^{ème} percentile) ou moyenne \pm erreur standard. Un test de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé pour tester la normalité de la distribution de la population. Pour la comparaison de deux groupes de données continues, le test de rang de Mann-Whitney ou le test t de Student ont été utilisés et une analyse ANOVA à un facteur ou Kruskal-Wallis à un facteur a été effectuée pour les comparaisons entre trois groupes. Les données dichotomiques présentées sous forme de pourcentage, ont été comparées par le test du Chi square ou de Fisher. La mortalité a été évaluée par l'analyse des courbes de Kaplan-Meier pour chacun des 3 groupes et comparées par un test Log-rank.

3. Résultats obtenus

Au total, parmi les 849 patients de la population initiale, 122 patients sont décédés durant la période intra-hospitalière. Parmi les 737 patients qui ont donc été inclus dans l'étude, 138 patients ont développé au moins un épisode de FA au cours de la phase aiguë de leur IDM, soit une incidence totale de 18,7%. Cent six ont développé de la FA silencieuse (14,3%) et 32 de la FA symptomatique (4,3%). Les patients présentant des épisodes de FA silencieuse, étaient plus âgés (79 vs. 62 ans), plus souvent hypertendus, et moins sujets à l'intoxication tabagique que les patients sans FA après l'IDM. En comparant cette fois les patients avec FA silencieuse aux patients avec FA symptomatique, on notait qu'ils étaient tous âgés d'environ 80 ans, mais que les patients développant de la FA silencieuse avaient tendance à être plus fréquemment des femmes (41 vs. 22%) et comportaient une plus grande proportion de fumeurs (23 vs. 6%). Les traitements chroniques étaient les mêmes dans les deux groupes, à l'exception bien sûr du traitement par AVK qui était plus fréquent chez les patients avec FA symptomatique (41 vs 13%).

Concernant les traitements présents à la sortie d'hospitalisation, les patients avec FA silencieuse étaient moins souvent traités par diurétiques (37 vs 69%) et par AVK (27 vs 50%) que les patients avec FA symptomatique.

Durant l'année de suivi, 24 patients sont décédés (3,3%). Le taux de mortalité était significativement augmenté chez les patients avec FA silencieuse (5,7%), et symptomatique (18,8%), comparé aux patients sans FA (2%).

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier révèle qu'il existe un important risque de surmortalité chez les patients qui présente une FA silencieuse et également asymptomatique, comparée aux patients qui en sont indemnes, mais également que la majeure partie des évènements mortels surviennent dans les 90 jours après la sortie d'hospitalisation.

Par ailleurs, nous avons également constaté que durant la première année suivant leur hospitalisation pour IDM, les patients qui ont présenté une FA silencieuse en phase aiguë étaient plus souvent hospitalisés pour des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë (6,6%) comparativement aux patients indemnes de FA (1,3%). En revanche, ce taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était similaire entre les deux groupes de FA (6,6 et 6,3%).

Concernant les AVC, seulement 5 patients ont présenté un épisode, soit une incidence de 0,7%. Deux de ces patients appartenaient au groupe FA silencieuse (1,9%), deux autres au groupe pas de FA (0,3%) et un seul dans le groupe FA symptomatique.

4. Conclusion

Notre travail vient confirmer que la FA silencieuse est un évènement fréquent et grave, qui, lorsqu'il complique la phase aiguë d'un IDM impacte de façon très significative le pronostic des patients à court et moyen terme. Nous apportons ici la preuve d'une surmortalité qui persiste à un an (5,7%) comparativement aux patients indemnes de FA (2%).

De plus, il apparaît également que la survenue de ce trouble du rythme en phase aiguë d'IDM multiplie par 5 le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë durant la première année après l'évènement.

Ces données indiquent que les épisodes de FA silencieuse ne devraient plus être considérés comme négligeables, et devraient être pris en compte dans la stratification du risque des patients après un IDM.

L'hypothèse principale pour expliquer cette aggravation du pronostic implique l'altération de la FEVG chez les patients présentant un épisode de FA. Cependant, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la survenue de ce trouble du rythme en phase aiguë d'IDM restent mal connus. Parmi ces mécanismes, l'implication du stress oxydatif et notamment des régulateurs de la biodisponibilité du •NO a été suggérée, mais reste peu étudiée.

Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow-up

Corresponding author:

Marianne Zeller, Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, INSERM U866, Faculty of Medicine, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

Tel/Fax: +33380293536/+333293879

Email: Marianne.zeller@u-bourgogne.fr

Karim Stamboul¹, MD, Marianne Zeller², PhD, Laurent Fauchier³, MD, PhD, Aurélie Gudjoncik¹, MD, Philippe Buffet¹, MD, Fabien Garnier¹, MD, Charles Guenancia¹, MD, Luc Lorgis¹, MD, PhD, Jean Claude Beer¹, MD, Claude Touzery¹, PhD, and Yves Cottin¹, MD, PhD.

¹ Cardiology Department, University Hospital, Dijon, France

² Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, UMR INSERM U866, University of Burgundy, Dijon, France

³ Cardiology Department, Trousseau University Hospital and François Rabelais University, Tours, France.

Keywords: atrial fibrillation, acute myocardial infarction, continuous ECG monitoring, prognosis

Total words: 2325

Abstract

Background

Silent atrial fibrillation (AF), assessed by Continuous ECG monitoring (CEM) has recently been shown to be associated with higher hospital mortality. However, the long-term prognosis is still unknown. We aimed to assess 1-year prognosis in patients experiencing silent AF in acute myocardial infarction (AMI).

Methods

All patients with AMI who were prospectively analyzed by CEM during the first 48 hours after admission and who survived at hospital discharge were included. Silent AF was defined as asymptomatic episodes lasting at least 30 sec. Patients were followed up at 1 year for cardiovascular outcomes.

Results

Among the 737 patients, 106(14%) developed silent AF and 32(4%) symptomatic AF. Compared with the no-AF group, patients with silent AF were markedly older (79 vs. 62 years, $p<0.05$), more frequently hypertensive (71% vs. 49%, $p<0.05$) and less likely to be smokers (23% vs. 37%, $p<0.05$). Also, they were more likely to have impaired left ventricular ejection fraction (LVEF) (50 vs 55%, $p<0.05$). A history of stroke or AF were less frequent in silent AF than in symptomatic-AF patients (10 vs 25% and 10 vs 38%, respectively) At 1-year, cardiovascular events including hospitalization for heart failure and cardiovascular mortality were markedly higher in silent-AF patients than in no-AF patients (6.6% vs 1.3% and 5.7% vs. 2.0%, $p<0.05$, respectively).

Conclusion

Our large prospective study showed for the first time that silent AF is associated with worse 1-year prognosis after AMI. Systematic screening and specific management should be investigated in order to improve outcomes of patients after AMI.

- **What is already known about this subject?**
 - Previous or new-onset AF in AMI are associated with a worse short and long-term prognosis
 - Most studies targeted paroxysmal or persistent episodes of AF.
 - Silent AF has recently emerged as a significant complication of the acute phase of MI.
- **What does this study add?**
 - Silent AF after acute MI is associated with a dramatic 3-times higher rate of CV death at 1-year.
 - Hospitalization for acute heart failure during the first year after the acute phase of MI is also increased in patients with silent AF.

How might this impact on clinical practice?

- Systematical screening for silent AF could be recommended to improve risk stratification in patients with acute MI.
- Specific strategies for management have to be developed.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiovascular diseases worldwide, with an increasing global burden associated with ageing of the population. AF frequently occurs in patients with acute myocardial infarction (AMI), with an incidence ranging from 6 to 21%[1, 2]. Over the last decade, the occurrence of AF in AMI, which is associated with an increased risk of dying independently of underlying risk factors, has increased,[3]. Previous or new-onset AF in AMI are both associated with a worse short and long-term prognosis[1, 2, 4]. Moreover, this association has been found across the whole spectrum of acute coronary syndromes, including ST elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) [5]. However, although it has been suggested that silent AF may occur after acute MI, most studies targeted paroxysmal or persistent episodes of AF. Because AF is often asymptomatic (i.e. silent AF) and paroxysmal, it can escape diagnosis. As a consequence, improving the detection of silent AF by systematic screening in AMI is of great importance. Recently, we showed that in the early phase of AMI, silent AF, revealed by Continuous ECG Monitoring (CEM), was 3 times more frequent than symptomatic AF, with an incidence of 16%. Moreover, we highlighted that patients who developed silent AF during the first 48 hours after AMI had a worse prognosis, with higher in-hospital mortality than in patients without AF [6]. However, the long-term prognosis of silent AF in AMI remains unknown [2, 7].

The aim of this large prospective study was to assess the impact of silent AF, assessed by CEM in AMI, on 1-year cardiovascular outcomes.

Methods

Patients. From 1st May 2011 to 31st January 2013, all consecutive patients hospitalized for AMI at the Coronary Care Unit of Dijon University Hospital who underwent CEM and met the following criteria were included: 1) age \geq 18 years, and 2) CEM \geq 48 hours. Patients who died during the in-hospital period were excluded from the study (**figure 1**). MI was defined by an increase in serum troponin I (2X. upper limit of the hospital normal (ULN) range) associated with symptoms of ischemia and/or characteristic ECG signs (ST segment or T-wave changes, left bundle branch block, or the development of pathological Q waves). STEMI was defined as chest pain lasting for

≥20min with typical ECG changes including ≥1mV ST segment elevation in two or more limb leads or ≥2mV in two or more contiguous precordial leads.

As previously described [6], the cardiovascular history, risk factors, clinical and biological data, and chronic, acute and discharge medications were collected by trained staff. Heart failure was defined by Killip class >1. The Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) score was calculated to estimate the risk of death after discharge (<http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>). LVEF were assessed by echocardiography within 48h for each patient using the Simpson method. Information on cardiovascular outcomes at 1-year including CV death, stroke, hospitalization for heart failure was obtained by telephone interview or mail to the patients, the patient's relatives or the treating physician. The independent ethics committee of Dijon University Hospital approved the study protocol, and written informed consent was obtained from the patient or his/her legal representative.

Biological data. Blood samples were drawn on admission. Plasma creatinine levels were measured on a Vitros 950 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Glomerular Filtration Rate was calculated by the CKD-EPI formula [8]. C-reactive protein (CRP) was determined on a dimension Xpand (Dade Behring, Deerfield, IL) using enzymatic methods. CRP level was dichotomized at 3 mg/L for more clinical relevance.

ECG procedure to detect silent AF. AF was diagnosed in accordance with the current European Society of Cardiology Guidelines [9] as follows:

- Absolutely irregular RR intervals
- No distinct P waves
- Atrial cycle length (when visible) ≤ 200ms (atrial rate ≥ 300bpm)

Silent AF was screened for as previously described [6], Briefly, CEM Philips intellvue MP50 was started immediately after admission and continued during the first 48 hours after hospital admission. Silent AF was defined as any asymptomatic episodes of AF ≥30 sec at CEM. Symptomatic AF was defined as AF occurring within 48H after admission, resulting in clinical symptoms or the need for urgent cardioversion and confirmed on an ECG. Patients who experienced successive episodes of silent and symptomatic AF during the monitoring period were classified as symptomatic AF.

The study population was divided into three groups: silent AF, symptomatic AF and no-AF.

Statistical Analysis. Data are presented as medians (IQR) or proportions (n(%)). For continuous variables, normality was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. Non-parametric tests for skewed data were used for continuous variables either Kruskal-Wallis or Mann-Whitney rank sum tests for comparison of 3 groups or 2 groups, respectively. Categorical variables were compared by the chi-square test or Fisher's exact test. Kaplan-Meier survival rates in the 3 groups were calculated and compared with the log-rank test. The significance threshold was set at 0.05. Statistical analyses were performed using the SPSS 12.0 software (IBM Inc, USA).

Results

Patients' characteristics

Among the 737 patients included in the study, 106(14.3%) experienced silent AF and 32 (4.3%) had symptomatic episodes of AF ([Table 1](#)), Silent AF was thus roughly three times more frequent than symptomatic AF. Detailed analyses were performed for comparisons of silent-AF versus No-AF groups and of silent AF versus symptomatic-AF groups.

Silent AF versus No AF

Silent-AF patients were older (79 vs. 62 y), had more co-morbidities and were more likely to have a CV history including prior AF (10 vs. 2%), and stroke (10 vs. 5%) than patients without AF ([Table 1](#)). Silent-AF patients were more likely to be taking chronic medication on admission. The heart failure (HF) rate (31 vs. 18%) and the GRACE risk score (168 vs. 136) were higher in silent-AF patients whereas the left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower (50 vs. 55%). Regarding admission biological data, the proportion of patients with CRP \geq 3 mg/L was higher (73 vs. 62%) in silent-AF patients. These patients also had a lower glomerular filtration rate (66.9 vs 83.8 mL/min),

Silent-AF patients were acutely undertreated, with less beta-blockers (69 vs. 82%), ACE inhibitors (42 vs. 57%) or percutaneous coronary intervention (PCI) (63 vs. 73%) ([Table 2](#)). However, they had more diuretics (40 vs. 17%) and VKA (9 vs. 2%) than No-AF patients. At discharge, they also received less ACE inhibitors (68 vs. 78%), more diuretics (37 vs 14 %), VKA (27 vs 4%) and amiodarone (1 vs. 9%).

Silent AF versus symptomatic AF

Age and risk factors were similar in the 2 groups, except for a higher proportion of smokers (23 vs. 6%) and a trend towards a higher frequency of women among silent-AF patients ([Table 1](#)). Stroke and prior AF were less frequent in silent AF than in symptomatic-AF patients (10 vs. 25% and 10 vs. 38%, respectively). Chronic medications were no different in the 2 groups except for a lower proportion of VKA in silent-AF patients (13 vs. 41%). On admission, silent-AF patients had higher LVEF (50 vs. 40%) and lower GRACE risk scores (168 vs. 185). Biological data were no different in the 2 groups with the exception of a higher glomerular filtration rate (66.9 vs. 55.2 mL/min) in the silent-AF group. Regarding acute therapies, silent-AF patients were less likely to receive diuretics (40 vs. 69%) ([Table 2](#)). However, the rates of other acute therapies and PCI were similar. At discharge, they were less frequently treated with VKA (27 vs 50. %), digoxin (1 vs. 9%), diuretics (37 vs. 69%) and amiodarone (13 vs. 9%).

Outcomes analysis

At 1-year follow-up, 24(3.2%) patients had died from a cardiovascular cause. The risk of death in patient with silent and symptomatic AF was greater than that in patients without AF (5.7% and 18.8% vs. 2% $p<0.001$) ([Figure 2](#)). Patients with AF after AMI were also more frequently hospitalized for acute HF episodes than were patients without AF, but hospitalization rates in the silent and symptomatic-AF groups were similar (6.6 and 6.3%) and higher than in the no-AF group (1.3%). Only 5 patients had stroke after AMI (0.7%), of which 3 occurred in AF groups (i.e. 2 (1.9%) in the silent-AF group and 1(3.1%) in the symptomatic-AF group). There were only 2 strokes in no-AF group (0.3%).

Kaplan-Meier survival curve analysis showed significant differences between the 3 groups ([Figure 3](#)). The survival curve for silent-AF was between that for No-AF ($p=0.025$) and that for symptomatic-AF ($p=0.017$). Interestingly, in both silent and symptomatic-AF groups, most deaths occurred within the first 90 days after hospital discharge.

Discussion

In AMI, 1-year case fatality in patients with AF is twice that in patients without AF, and AF is associated with greater clinical complexity [3, 10, 11]. Though it is now widely accepted that symptomatic AF is associated with a worse prognosis [2], silent AF has only recently emerged as a significant complication of the acute phase of MI, with a negative impact on in-hospital survival (risk of death: OR(95%CI): 3.65(1.41-9.23) [6]. Our present results strongly suggest that silent AF could also dramatically affect the long-term prognosis, as mortality in patients with silent AF is three times that in patients without AF.

Prognosis in silent AF

One major finding of our study is that silent AF was associated with a dramatic 3-times higher rate of CV death at 1-year, showing that it may severely impair the prognosis. Identifying the cause of death at 1-year is an important matter. We found as many deaths from reinfarction ($n=6$) as from cardiovascular death ($n=6$). However, our findings lack sufficient statistical power to be conclusive in this setting. Hospitalization for acute heart failure was much more frequent in patients who experienced AF, either silent or symptomatic, than in patients without AF (6.6 and 6.3% vs 1.3%). Given the similar rates of hospitalization for acute heart failure in the two groups with AF, our work supports the hypothesis that silent AF in the acute phase of AMI may lead to the subsequent development of symptomatic AF occurring within the first year after AMI. As the LVEF was better in the silent AF group than in the symptomatic AF group (50 vs 40%, respectively), we can hypothesize that LVEF deteriorated after discharge in the silent-AF group or that silent AF became symptomatic with longer episodes, which could explain the later onset of LVEF impairment and ultimately HF. Moreover, a late loss of atrial systolic contraction may diminish left heart output, even if the episodes of AF were initially asymptomatic. In our study, stroke was rare after AMI, occurring in only 5 patients, thus limiting the statistical interpretation of this find-

ing. This low event rate is in agreement with recent large population-based studies after MI [12, 13]. Reperfusion, and antiplatelet and lipid lowering therapy were associated with a reduced risk of stroke. In patients with a high risk of stroke, silent or subclinical AF is known to be common and associated with the onset or the recurrence of ischemic accidents [14-16]. A recent study by the European Heart Rhythm Association survey highlighted the lack of consensus regarding the screening of patients with silent AF, and the inconsistency of clinical practice with few existing evidence-based guidelines (11). Most practitioners (71.8%) recommended routine screening for silent AF in patients with previous stroke or transient ischemic attack. In contrast, only 21.9% of MI patients routinely underwent AF screening in the post-myocardial infarction period. Our work showed that after AMI, silent AF is not only common but also durably impairs the long-term prognosis, further suggesting the need for a screening strategy in everyday practice.

Clinical perspectives

Although recent data support the hypothesis that silent AF is associated with a worse prognosis, similar to that in symptomatic AF, no specific strategy for screening and management has been developed for either patients at risk for stroke or post-MI patients. In the ASSERT trial, subclinical AF detected in pacemaker patients was associated with an increased risk of clinical AF and ischemic stroke or systemic embolism [14]. The European Heart Rhythm Association survey reported a strong consensus (78.1%) for prescribing anticoagulant therapy (ACT) after the first, even single, episode of silent AF in patients with $CHA_2DS_2VASC \geq 1$ (11). Post-MI patients have a high thromboembolic risk according to current risk scores, as most patients have a CHA_2DS_2VASC score ≥ 1 . As a consequence, treatment with ACT, associated with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel), may be considered for silent AF patients. Regarding discharge therapies, our study reported a significant use of ACT, as 27% of patients with silent AF and 50% with symptomatic AF were treated with VKA, despite the potential risk of major bleeding [17] in this specific population of predominantly elderly patients. However, the optimal strategy and the place of new oral direct anticoagulants remain unknown, given the risk of thromboembolism or bleeding.

Study limitations

This study has several previously described limitations including the definition of AF according to ESC guidelines, which may overdiagnose asymptomatic arrhythmia, and the lack of data on the duration of the silent AF episodes [6]. Moreover, even though our data showed a trend towards an increased risk of stroke in patients with AF, no firm conclusions on such outcomes can be drawn given the low number of events, which severely reduced the statistical power.

Conclusion

Our work highlights for the first time that silent AF after AMI, assessed early using a simple screening method, was associated with a 3-times higher rate of cardiovascular death and a 5-times higher rate of hospitalization for HF compared to patients without AF. Whether the onset of silent AF in the course of MI is a simple marker of or an active contributor to a worse prognosis 1-year after the index episode remains to be elucidated. However, the association between silent AF, impaired LVEF, a greater infarct size and more heart failure episodes is the most probable underlying mechanism. Further studies are urgently needed to identify diagnostic strategies and therapeutic opportunities in silent AF complicating AMI. Whether the prognosis may be improved by specific management of AF should also be investigated.

References

1. Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;**123**(19):2094-100 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192[published Online First: Epub Date].
2. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European heart journal* 2009;**30**(9):1038-45 doi: 10.1093/eurheartj/ehn579[published Online First: Epub Date].
3. Bengtson LG, Chen LY, Chamberlain AM, et al. Temporal trends in the occurrence and outcomes of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction (from the Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study). *The American journal of cardiology* 2014;**114**(5):692-7 doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.059[published Online First: Epub Date].
4. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2009;**104**(2):169-74 doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.011[published Online First: Epub Date].
5. Laurent G, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic impact of new onset atrial fibrillation in acute non-ST elevation myocardial infarction data from the RICO survey. *Heart* 2005;**91**(3):369-70 doi: 10.1136/hrt.2003.028035[published Online First: Epub Date].
6. Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, et al. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *International journal of cardiology* 2014;**174**(3):611-7 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.158[published Online First: Epub Date].
7. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology* 2009;**104**(10):1317-23 doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.055[published Online First: Epub Date].
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;**150**(9):604-12
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2010;**31**(19):2369-429 doi: 10.1093/eurheartj/ehq278[published Online First: Epub Date].
10. Lopes RD, White JA, Atar D, et al. Incidence, treatment, and outcomes of atrial fibrillation complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *International journal of cardiology* 2013;**168**(3):2510-7 doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.037[published Online First: Epub Date].

11. Giglioli C, Minelli M, Chiostrì M, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation occurrence in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: is dysrhythmia duration a parameter to focus on? *Internal and emergency medicine* 2014;**9**(5):521-8 doi: 10.1007/s11739-013-0959-1[published Online First: Epub Date].
12. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and Predictors of Stroke After Acute Myocardial Infarction: Specific Aspects of In-Hospital and Postdischarge Events. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014 doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006707[published Online First: Epub Date].
13. Ulvenstam A, Kajermo U, Modica A, Jernberg T, Soderstrom L, Mooe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;**45**(11):3263-8 doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005770[published Online First: Epub Date].
14. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England journal of medicine* 2012;**366**(2):120-9 doi: 10.1056/NEJMoa1105575[published Online First: Epub Date].
15. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011;**124**(4):477-86 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029801[published Online First: Epub Date].
16. Doliwa Sobocinski P, Anggardh Rooth E, Frykman Kull V, von Arbin M, Wallen H, Rosenqvist M. Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012;**14**(8):1112-6 doi: 10.1093/europace/eur431[published Online First: Epub Date].
17. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;**126**(10):1185-93 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967[published Online First: Epub Date].

Table 1: Patients' characteristics (n(%) or median (IQR) or Mean±SD).

| | No AF N=599 | Silent AF N=106 | Symptomatic AF N=32 | p |
|------------------------------------|------------------|--------------------|------------------------|--------|
| Risk factors | | | | |
| Age, years | 62 [53-75] | 79 [66-84]* | 80 [71-85]\$ | <0.001 |
| Female | 182 (30%) | 43 (41%) | 7 (22%) | 0.056 |
| BMI, kg/m ² | 27 [24-30] | 26 [23-30] | 28 [23-31] | 0.160 |
| Hypertension | 292 (49%) | 75 (71%)* | 24 (75%)\$ | <0.001 |
| Hypercholesterolemia | 256 (43%) | 55 (52%) | 19 (59%) | 0.052 |
| Family history of CAD | 220 (37%) | 28 (26%) | 10 (31%) | 0.110 |
| Diabetes | 123 (21%) | 29 (27%) | 6 (19%) | 0.268 |
| Smoking | 220 (37%) | 24 (23%)*£ | 2 (6%)\$ | <0.001 |
| CV history | | | | |
| CAD | 65 (11%) | 26 (25%)* | 8 (25%)\$ | <0.001 |
| Stroke | 28 (5%) | 11 (10%)*£ | 8 (25%)\$ | <0.001 |
| Chronic renal failure | 18 (3%) | 9 (9%)* | 1 (3%) | 0.031 |
| Atrial fibrillation | 9 (2%) | 11 (10%)*£ | 12 (38%)\$ | <0.001 |
| Chronic medications | | | | |
| Statin | 151 (25%) | 45 (43%)* | 12 (38%) | 0.001 |
| VKA | 20 (3%) | 14 (13%)*£ | 13 (41%)\$ | <0.001 |
| ACE inhibitor | 80 (13%) | 27 (26%)* | 13 (41%)\$ | <0.001 |
| Aspirin | 110 (18%) | 34 (32%)* | 11 (34%)\$ | 0.001 |
| Amiodarone | 10 (2%) | 1 (1%) | 1 (3%) | 0.651 |
| Biological data | | | | |
| CRP≥3, mg/L | 371 (62%) | 77 (73%)* | 26 (81%)\$ | 0.015 |
| Glomerular filtration rate, ml/min | 83.8 [62.9-97.6] | 66.9 [45.8-83.7]*£ | 55.2 [43.5-72.1]\$ | <0.001 |
| Clinical data | | | | |
| HR, beats/min | 75 [66-88] | 76 [65-93]£ | 93 [79-107]\$ | <0.001 |
| SBP, mmHg | 139 [122-156] | 134 [117-153] | 133 [113-150] | 0.579 |
| DBP, mmHg | 80 [70-91] | 74 [68-86] | 77 [67-90] | 0.063 |
| Heart failure | 108 (18%) | 33 (31%)* | 15 (47%)\$ | <0.001 |
| Anterior wall location | 202 (34%) | 38 (36%) | 14 (44%) | 0.483 |
| STEMI | 275 (46%) | 50 (47%) | 15 (47%) | 0.968 |
| LVEF, % | 55 [45-60] | 50 [40-60]*£ | 40 [35-54]\$ | <0.001 |
| GRACE risk score | 136 [113-157] | 168 [136-189]*£ | 185 [157-199]\$ | <0.001 |
| ICU stay, days | 4 [3-5] | 4 [3-6]*£ | 6 [4-7]\$ | <0.001 |

AF: Atrial Fibrillation; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; BMI: body mass index; CAD: Coronary artery disease; CRP: C-reactive protein; DBP: Diastolic blood pressure; HR: heart rate; ICU: Intensive Care Unit; LVEF: Left ventricular ejection fraction; SBP: Systolic blood pressure; STEMI: ST segment elevation Myocardial Infarction; VKA: Vitamin K Antagonist.

p<0.05: *: No AF versus Silent AF; £: Silent AF versus Symptomatic AF; \$: No AF versus Symptomatic AF.

Table 2: Medications in AMI. n (%)

| | No AF N=599 | Silent AF N=106 | Symptomatic AF N=32 | p |
|-------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------|
| Acute therapies | | | | |
| Aspirin | 589 (98%) | 105 (99%) | 30 (94%) | 0.155 |
| Beta-Blocker | 493 (82%) | 73 (69%)* | 22 (69%) | 0.002 |
| ACE inhibitor | 342 (57%) | 44 (42%)* | 9 (28%)\$ | <0.001 |
| Diuretic | 99 (17%) | 42 (40%)*£ | 22 (69%)\$ | <0.001 |
| Statin | 578 (97%) | 102 (96%) | 32 (100%) | 0.762 |
| VKA | 14 (2%) | 10 (9%)* | 5 (16%)\$ | <0.001 |
| Digoxin | 5 (1%) | 2 (2%) | 3 (9%)\$ | 0.006 |
| Amiodarone | 25 (4%) | 18 (17%)*£ | 12 (38%)\$ | <0.001 |
| PCI | 437 (73%) | 67 (63%)* | 17 (53%)\$ | 0.010 |
| Therapies at discharge | | | | |
| Aspirin | 556 (93%) | 98 (93%) | 27 (84%) | 0.208 |
| Beta-Blocker | 520 (87%) | 89 (84%) | 27 (84%) | 0.632 |
| ACE inhibitor | 468 (78%) | 72 (68%)* | 19 (59%)\$ | 0.006 |
| Diuretic | 85 (14%) | 39 (37%)*£ | 22 (69%)\$ | <0.001 |
| Statin | 544 (91%) | 99 (93%) | 28 (88%) | 0.474 |
| VKA | 22 (4%) | 29 (27%)*£ | 16 (50%)\$ | <0.001 |
| Digoxin | 2 (0.3%) | 1 (1%)£ | 3 (9%)\$ | 0.001 |
| Amiodarone | 8 (1%) | 9 (9%)* | 4 (13%)\$ | <0.001 |

AF: Atrial Fibrillation ; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; VKA: Vitamin K Antagonist;

p<0.05 *: No AF versus Silent AF; £: Silent AF versus Symptomatic AF; \$: No AF versus Symptomatic AF.

Funding: This work was supported by the University Hospital of Dijon, The Association de Cardiologie de Bourgogne, and by grants from the Agence Régionale de Santé (ARS) de Bourgogne, Conseil Régional de Bourgogne, Fédération Française de Cardiologie (FFC) and Société Française de Cardiologie (SFC).

Acknowledgements

We wish to thank Maud Maza, Florence Bichat, Aline Chagnon and Edith Fusier for research assistance and Philip Bastable for English assistance.

No Financial relationship to disclose

Figure legend

Figure 1: Flow chart of patient selection.

Figure 2: Cardiovascular events at 1-year.

Figure 3: Kaplan-Meier survival curves for cardiovascular death at 1-year (log rank test: $p < 0.001$; No AF vs. silent AF: $p = 0.025$; Silent AF vs. symptomatic AF: $P = 0.017$; symptomatic AF vs. no AF: $p < 0.001$).

Figure 1

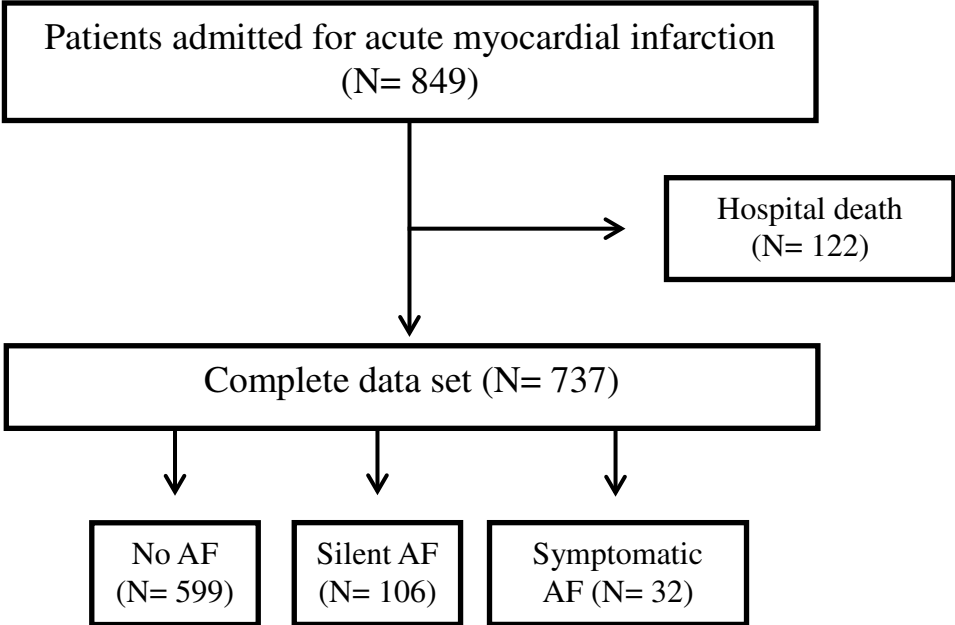


Figure 2

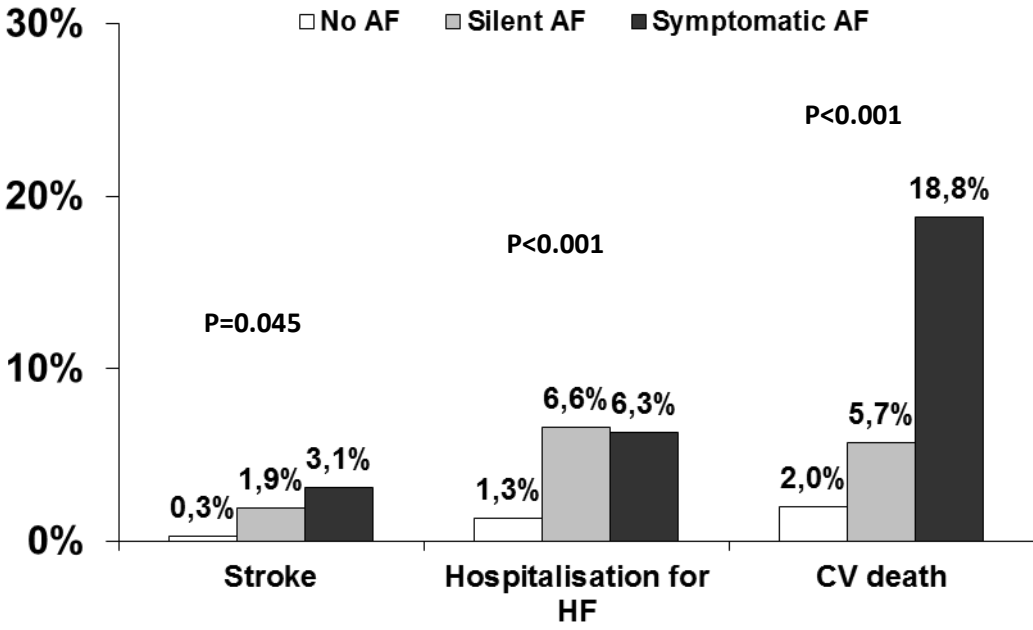
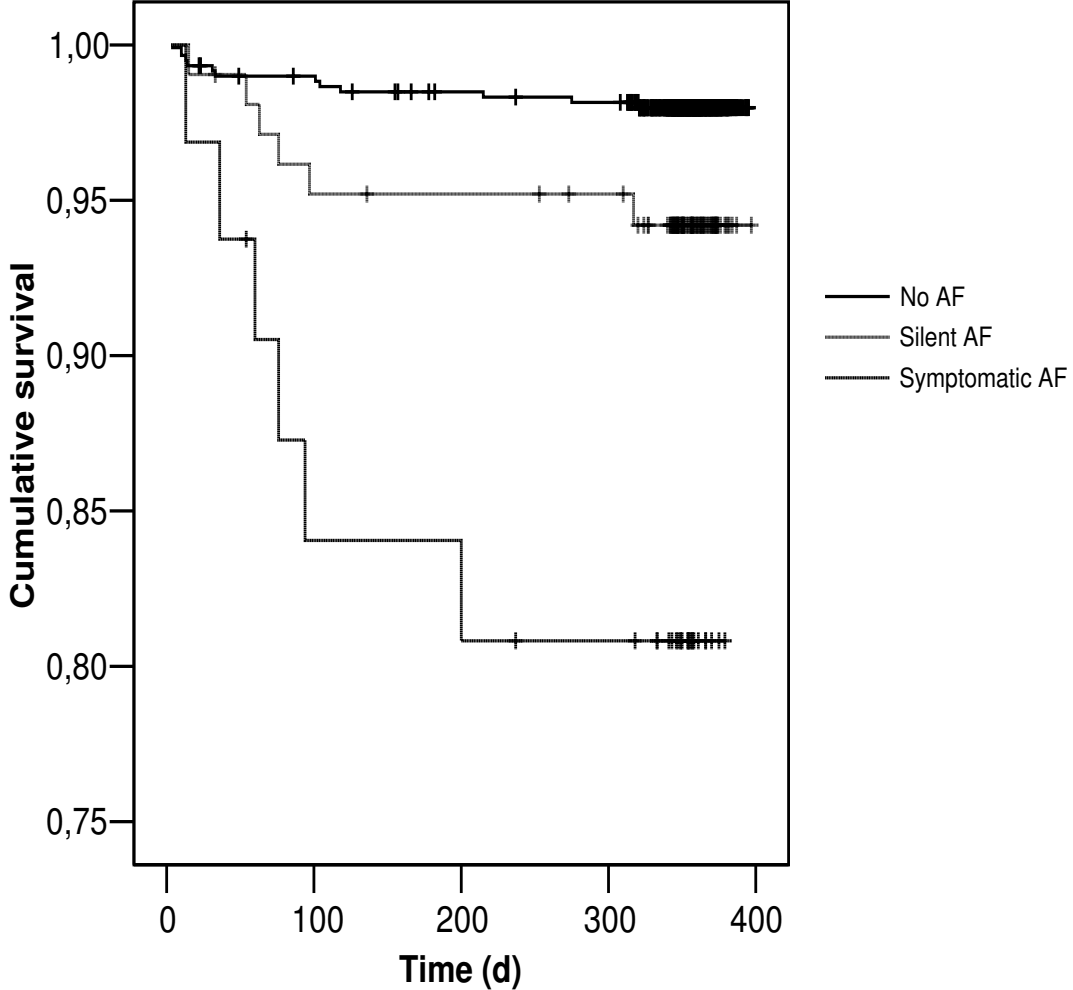


Figure 3



ARTICLE III

La fibrillation atriale est associée à un marqueur de fonction endothéliale et de stress oxydatif chez des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde

Ce travail est inclus dans un manuscrit actuellement soumis à **European Heart Journal**

1. Objectif de l'étude

La FA est une complication fréquente en phase aiguë d'un IDM et sa physiopathologie reste encore mal connue. Plusieurs travaux suggèrent l'implication notamment des facteurs du stress oxydatif et de la dysfonction endothéliale. Les diméthylarginines sont des analogues endogènes de la L-arginine, un précurseur du \bullet NO. L'ADMA, inhibiteur endogène de la synthèse de \bullet NO, est impliquée dans la survenue de nombreuses pathologies cardiovasculaires notamment du fait d'une dysfonction endothéliale, de phénomènes inflammatoires et d'une augmentation du niveau de stress oxydatif. De plus, certaines études ont rapporté que des taux élevés d'ADMA et de SDMA sont associés à la survenue de FA. Mais aucune étude ne s'est intéressée à la relation entre les taux plasmatiques de ces dérivés méthylés de la L-arginine et la survenue d'une FA après un IDM. L'objectif de notre travail a donc été de rechercher l'existence d'une association entre des taux élevés de L-arginine, ADMA ou SDMA à la phase aiguë et la survenue d'une FA après un IDM.

2. Méthode

Du 1er mai 2011 au 31 janvier 2013, nous avons inclus tous les patients pris en charge pour un IDM et qui répondaient aux critères d'inclusion : 1) avoir pu bénéficier du dosage des dérivés méthylés de la L-arginine, 2) être âgé de plus de 18 ans, 3) avoir bénéficié d'au moins 48h de surveillance par MEC, 4) avoir bénéficié de l'évaluation par ETT de la FEVG et des paramètres de taille de l'OG.

La détection de la fibrillation atriale s'est faite selon les méthodes des deux articles précédents. Les patients, ont ensuite été classés dans trois groupes distincts : Pas de FA, et FA silencieuse ou FA symptomatique, selon qu'ils avaient présenté ou non des symptômes au moment du passage en FA.

La mesure des taux plasmatiques de L-arginine, ADMA et SDMA s'est faite par méthode HPLC, après que les échantillons aient été centrifugés à 2500 tours/min et stockés à -80 °C en attendant le dosage [107].

Les données continues sont présentées sous la forme de médiane (25^{ème} au 75^{ème} percentile) ou moyenne \pm erreur standard. Un test de Kolmogorov-Smirnov a été réalisé pour tester la normalité de la distribution de la population. Pour la comparaison de deux groupes de données continues, le test de rang de Mann-Whitney ou le test t de Student ont été utilisés et une analyse ANOVA à un facteur ou Kruskal-Wallis à un facteur a été effectuée pour les comparaisons entre trois groupes. Les données dichotomiques présentées sous forme de pourcentage, ont été comparées par le test du Chi square ou de Fisher.

3. Résultats obtenus

Deux cent soixante-seize patients ont été inclus. Parmi eux, 41 (14,8%) ont développé de la FA silencieuse, et 28 de la FA symptomatique (10,1%). En comparant les taux plasmatiques de diméthylarginines de ces trois groupes, nous avons retrouvé que seule la SDMA était significativement augmentée dans les groupes de patients avec FA comparés aux patients sans FA. Cependant, après analyse multivariée, il apparaissait que cette élévation de SDMA était probablement liée à l'âge avancé des patients.

Nous avons donc comparé les 29 patients présentant de la FA symptomatique avec 29 patients sans FA après l'IDM, en les appariant sur l'âge et le sexe. Les patients avec FA avaient une fréquence cardiaque à l'admission plus élevée (90 vs. 77 bpm), un score GRACE plus élevé (185 vs. 166), une durée de séjour en USI plus longue (5 vs. 4 jours), et une proportion de patients avec FEVG \leq 40% plus importante (28 vs. 3%). De plus, les patients développant une FA symptomatique avaient des taux d'ADMA significativement augmentés par rapport aux patients indemnes de FA (0,56 vs 0,44 μ mol/L). Les taux de SDMA et de L-arginine ne variaient pas entre les deux groupes.

En analyse multivariée, l'ADMA apparaît comme un facteur indépendamment associé à la survenue d'une FA symptomatique après un IDM. En comparant deux modèles d'analyse multivariée avec et sans l'ADMA, on constate que l'ADMA améliore de manière significative l'estimation de la survenue d'une FA.

4. Conclusion

La dysfonction endothéliale joue probablement un rôle important dans la survenue d'une FA après un IDM, lorsqu'on considère les taux circulants d'ADMA. Cette hypothèse est renforcée par les données de notre travail qui montrent que des taux d'ADMA élevés dès l'admission pour un IDM sont associés à la survenue d'une FA symptomatique au cours des premières 48h.

De plus la comparaison des modèles d'analyse multivariée suggère que l'ADMA pourrait être un paramètre important dans la stratification du risque et donc l'amélioration de la prise en charge des patients par des mesures spécifiques dont les modalités restent à déterminer.

Atrial fibrillation is associated with marker of endothelial function and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction

Karim Stamboul ¹, MD, Julie Lorin ², PhD, Luc Lorgis¹, MD, PhD, Jean Claude Beer ¹, MD, Claude Touzery ¹, PhD, Luc Rochette², PharmD, PhD, Catherine Vergely, ² PharmD, PhD, Yves Cottin ¹, MD, PhD and Marianne Zeller ², PhD.

¹ Cardiology Department, University Hospital, Dijon, France

² Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, UMR INSERM U866, University of Burgundy, Dijon, France

Corresponding author:

Marianne Zeller, Laboratory of Cardiometabolic Physiopathology and Pharmacology, INSERM U866, Faculty of Medicine, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

Tel/Fax: +33380293536/+333293879

Email: Marianne.zeller@u-bourgogne.fr

Total words: 6079

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is a frequent complication of acute myocardial infarction (AMI). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and Symmetric dimethylarginine (SDMA), are associated with AF. No study has evaluated the potential relationship between ADMA or SDMA plasma levels and the occurrence AF after acute myocardial infarction (AMI).

Methods and results: 273 patients hospitalized for AMI with the following criteria were included: 1) age \geq 18 years, and 2) continuous electrocardiographic monitoring (CEM) \geq 48 hours. ADMA and SDMA were measured by high performance liquid chromatography. Thirty-nine developed silent AF and 29 symptomatic AF. SDMA was higher in symptomatic AF patients. Assuming that these results were likely due to the older age of the symptomatic AF patients (79 vs 64 y), one to one matching on age with No AF patients was performed. After matching, we highlighted that patients with symptomatic AF had a higher heart rate on admission (90 vs. 77 beats/min; $p=0.002$), a longer duration of ICU stay (5 vs.4 days; $p=0.003$) and a dramatically higher proportion of LV dysfunction (28% vs. 3%, $p=0.025$). Patients who developed symptomatic AF had a significantly higher ADMA level (0.53 vs. 0.43 $\mu\text{mol/L}$; $p=0.001$). SDMA levels were similar in the two groups. Multivariate logistic regression analysis for symptomatic AF occurrence showed that in addition to history of AF, LVEF $<$ 40% and HR elevation, ADMA was found independently associated with symptomatic AF (OR: 2.46 per 0.1 $\mu\text{mol/L}$ [1.21-5.00], $p=0.013$).

Conclusion: ADMA is independently associated with symptomatic AF after AMI and strengthen the capacity to estimate symptomatic AF occurrence.

Keywords: Atrial fibrillation, Acute myocardial infarction, Continuous ECG monitoring, Asymmetric DiMethylArginine

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a major public health burden worldwide, and its prevalence is set to increase owing to widespread population ageing [18]. AF, either subclinical (i.e silent) or symptomatic often complicates acute myocardial infarction (AMI), with an incidence ranging from 6 to 21% [1, 2]. Predictors of the arrhythmia in the setting of AMI include advanced age, heart failure symptoms, elevated heart rate, LA enlargement and depressed left ventricular function[6]. The bulk of evidence demonstrates that AF, either silent or symptomatic, has serious adverse prognostic implications across the whole spectrum of acute coronary syndromes, regarding in-hospital, but also long-term mortality [1, 2, 4]. Reduced Nitric Oxide availability and endothelial dysfunction has been recently recognized as a possible contributor to altered prognosis in AF [19]. Moreover, NOS inhibitors represent a new challenging therapeutic target in CAD [20].

Dimethylarginines including Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and Symmetric dimethylarginine (SDMA) are endogenously occurring analogues of L-arginine, the precursor of nitric oxide (NO). ADMA can inhibit nitric oxide synthase (NOS) and leads to endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress in multiple cardiovascular diseases [21, 22]. Symmetric dimethylarginine (SDMA) does not inhibit directly NOS but could interfere with L-arginine cellular uptake[23]. At levels encountered in patients with coronary artery diseases (CAD), ADMA, experimentally impair endothelium-dependent relaxation and is considered as a circulating marker of endothelial dysfunction [24]. ADMA also causes cardiac dysfunction with decreased cardiac output, increases vascular resistances, and causes vascular injury in animal models [25-27]. Moreover, high plasma ADMA levels have been reported to be an independent risk factor for adverse cardiovascular events and mortality in patients with CAD [28, 29].

Interestingly, elevated plasma levels of ADMA have been found in patients with chronic or acute AF and are predictors of recurrence after electrical cardioversion [30-32]. Moreover, a recent work showed that AF patients referred for coronary angiogram had a higher level of ADMA, and experienced more CV events in the long term, independently of current risk score[33]. However, any study has addressed the relationship between ADMA levels and the occurrence of AF in AMI.

The purpose of our study was to determine whether the methylated derivatives of L-arginine (ADMA and SDMA) could be related with occurrence of AF in patients hospitalized for an AMI.

Methods

Patients. From 1st May 2011 to 31st January 2013, all consecutive patients hospitalized for AMI at the Coronary Care Unit of Dijon University Hospital who underwent CEM and for whom LA parameters were assessed by echocardiography were included, with the following criteria: 1) age ≥ 18 years, and 2) CEM ≥ 48 hours. Patients with cardiogenic shock or who underwent CABG were excluded from the study. MI was defined by an increase in serum troponin I (2X. upper limit of the hospital normal (ULN) range) associated with symptoms of ischemia and/or characteristic ECG signs (ST segment- T wave changes, left bundle branch block, or development of pathological Q waves) (10). STEMI was defined as chest pain lasting for ≥ 20 min with typical ECG changes including ≥ 1 mV ST segment elevation in two or more limb leads or ≥ 2 mV in two or more contiguous precordial leads.

Cardiovascular history, current medications, risk factors, clinical data, acute management and in-hospital clinical course (including death, stroke, and heart failure) were recorded. Heart failure was defined by Killip class >1 . The independent ethics committee of the university hospital of Dijon approved the study protocol and written informed consent was obtained from the patient or his/her legal representative.

Biological data. Blood samples were drawn on admission Median (interquartile range, IR) time from symptom onset to blood sampling was 17(8-28) hours. Blood glucose was assessed by the enzymatic method on a Vitros 950 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Plasma creatinine levels were measured on a Vitros 950 analyzer (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY). Glomerular Filtration Rate was calculated by CKD-EPI formula [8]. C-reactive protein (CRP) was determined on a dimension Xpand (Dade Behring, Deerfield, IL) using enzymatic methods. CRP level was dichotomized at 3 mg/L for more clinical relevance.

Dimethylarginines and L-arginine measurement. Samples were allowed to clot at room temperature for 30 minutes and centrifuged at 2500 rpm for 10 minutes at 4°C. The serum was kept frozen at -80°C until analysis. L-arginine, ADMA, and SDMA, were measured by high performance liquid chromatography (HPLC) as previously described [34, 35]. Briefly, serum was added with N-monomethyl L-arginine (NMMA) as the internal standard and phosphate-buffered saline (PBS). This mixture was extracted on solid-phase extraction (SPE) cartridges (Phenomenex Strata X-C, Torrance, ²⁺, USA). The cartridges were first condi-

tioned with elution buffer (10/0.5/40/50; NH₃ concentrated/1 M NaOH/ultrapure water/CH₃OH; v/v/v/v) followed by ultrapure water before being loaded with the diluted sample.

The SPE cartridge was consecutively washed with HCl (100 mmol/L) and methanol (1:1; v:v). ADMA and SDMA were eluted with elution buffer. All conditioning, washing and elution steps were achieved by vacuum suction. The eluate was dried under nitrogen, reconstituted with KH₂PO₄ (0.2 mmol/L), derivatized with ortho-phthaldialdehyde (OPA) reagent (1:1; v:v) and injected into the HPLC system, with a fluorescent detector Finingan Surveyor (Thermo Fisher (λ_{exc} :340 nm, λ_{em} :455 nm) and Chromolith[®] RP-18E column (100 × 4.6 mm) including a guard cartridge (10 × 4.6 mm) supplied by Merck (Darmstadt, Germany). Chromatographic separation, at room temperature, was performed isocratically at 100% mobile phase A, with 25 mmol/L phosphate buffer (pH 6.8) containing 6.5% CH₃CN, at a flow rate of 1.1 mL/min. After SDMA elution, mobile phase was switched to 100% mobile phase B, with ultrapure water: CH₃CN (50:50, v: v), and the flow rate was increased to 3.0 mL/min to elute strongly retained compounds. Assays were performed in duplicate.

Echocardiography. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) and Left Atrial (LA) dimensions were assessed by echocardiography within 48h. LVEF was calculated using the Simpson method at the apical four-chamber (A4C) and apical two-chamber (A2C) views. LVEF was dichotomized at 40% for more clinical relevance. LA volume was calculated using the bi-plane area-length method at the A4C view at ventricular end systole (maximum LA size) and was indexed to body surface area (BSA).

Atrial fibrillation. All the patients with inclusion criteria had undergone both CEM and echocardiography. AF was diagnosed in accordance with the current European Society of Cardiology Guidelines [9], as absolutely irregular RR intervals, No distinct P waves and Atrial cycle length (when visible) ≤ 200ms (atrial rate ≥ 300bpm) [9].

CEM Philips intellvue MP50 was started immediately after admission and continued during the first 48 hours after hospital admission. The signal gain was 320 to 3200, with a gain error <20%, bandwidth 1 to 80Hz, recorded in 2 leads (DII and V1). Monitored ECG data were sent to a computer where an unsupervised automated AF episode detection algorithm was applied. Automatic measurements are based on the analysis of the R-R interval variability, QRS morphology and p wave presence screened on 15 beats. Only 15 beats were required to recognize AF and duration of ≥30sec was required to be considered an episode of AF. This monitoring system includes the following rhythm alarms: (1) flat ECG; (2) ventricular

fibrillation (VF); (3) couplets or pulsus bigeminus; (4) supra-ventricular extra systoles (SVES); (5) ventricular tachycardia (VT) and (6) preset upper and lower heart rate thresholds (100/min and 40/min). In case of AF episodes, ECG source data were systematically reviewed by two investigators blinded to symptoms or clinical status.

Patients were systematically interviewed for their symptoms, i.e. heart failure, palpitations, or dyspnea related with AF. Silent AF was defined as any asymptomatic episodes of AF ≥ 30 sec at CEM. Symptomatic AF was defined as AF occurring within 48H after the admission, resulting in clinical symptoms or the need for urgent cardioversion and confirmed on ECG. Silent AF was defined as the occurrence of at least one episode of asymptomatic AF, and solely detected by automatic CEM. Symptomatic AF was diagnosed on the routine screening methods (12 leads ECG and clinical examination, with patient's interview, but no use of questionnaire). Patients who experienced successive episodes of silent and symptomatic AF during the monitoring period were classified as symptomatic AF. Automatic SVES diagnosis was based on the screening of a range of 300 bpm, with a resolution of 1 bpm. The study population was divided into three groups: silent AF, symptomatic AF and no AF.

Statistical Analysis. Data are presented as medians (IQR), means \pm SD or proportions (n(%)). For continuous variables, normality was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. Student t test was used for 2-groups comparison of normally distributed data and Mann-Whitney rank sum test for skewed data. Kruskal-Wallis one-way analysis of variance by rank, for non-normally distributed values or one-way ANOVA for normally distributed values was used for 3-groups comparison. Categorical variables were compared by the chi-square test or Fisher's exact test.

The independent factors associated with symptomatic AF were tested by logistic regression analyses. Variables entered into the multivariate model (model 1) were chosen based on their significant relationship ($p < 0.10$) in univariate analysis (Table 1), i.e. prior AF, LVEF $< 40\%$, and HR on admission. A second model (model 2) was built with covariates from model 1+ ADMA. The goodness of the fit was tested by the -2Log Likelihood χ^2 criteria as an index of model quality. The additional prognostic information of ADMA was tested by comparing the -2log likelihoods of model 2 vs model 1 and by category-free Net Reclassification Improvement (NRI). Statistical analyses were performed using SPSS 12.0 software (IBM Inc, USA).

Results

Characteristics

The incidence of silent or symptomatic AF post MI, was 39(14%) and 29 (11%) respectively (n=273) ([Table 1](#)). When compared to No AF group, silent and symptomatic AF patients were almost 20 y older (63 vs. 80 and 82y, respectively), less likely smokers and more frequently hypertensive. They had more often CV history including prior CAD AF and renal failure. AF patients received more frequently chronic CV medications than No AF patients, such as statins, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, Beta-Blocker and aspirin. Concerning acute therapies, AF patients received less Beta-blockers, ACE inhibitor (24 vs. 54%) and conversely more diuretics (55 vs. 17%) and amiodarone (45 vs. 4%) than No AF patients. AF patients were also less likely to be treated by PCI (41 vs. 69%). AF patients had a higher HR on admission, more heart failure, and had more frequently LV dysfunction, with longer ICU stay. Regarding admission biological data, patient in the AF group had reduced eGFR, L-arginine level was similar for the 3 groups. However, there was a trend toward higher ADMA levels in patients with symptomatic AF when compared with silent AF or no AF (0.53 vs 0.49 and 0.49 $\mu\text{mol/L}$, respectively) than patients without AF or silent AF. SDMA serum levels gradually increased across the 3 groups ($p=0.005$).

Parameters of LAVI gradually increased across the 3 groups. Symptomatic and silent AF group had a significant LA enlargement compared with patients without AF ([Table 1](#)).

Outcomes analysis. Patients with silent or symptomatic AF were more likely to experience acute heart failure episodes during their hospital stay than No AF group (10(25.6%) and 18(62%) vs. 33(16%), respectively $p<0.001$). Only 1 patients experienced stroke, from the symptomatic AF group. 17 patients died from cardiovascular cause, most were from the AF groups, further showing that AF patients were at very high risk (Symptomatic AF: 10(35%), silent AF: 3(7.7%) and no AF: 4(2.0%) respectively, $p<0.001$).

Matched population analysis

As symptomatic AF patients were markedly (≈ 20 y) older than No AF patients, we further attempted to reduce the bias of age and related covariables, by nearest neighbour matching. Therefore, the 29 patients who developed symptomatic AF were matched for age with 29 patients from No AF group. After matching, we found no difference regarding CV risk factors, history and chronic medications in the 2 groups ([Table 2](#)). Patients with symptomatic AF had a higher HR on admission (90 vs. 77 beats/min), a longer duration of ICU stay (5 vs.4 days) and a dramatically higher proportion of patients with LV dysfunction (28% vs. 3%). The 2 groups had similar blood pressure, anterior wall location and management delays.

Moreover, both groups were similar for CRP, eGFR), and blood glucose levels. Interestingly, patients who developed symptomatic AF had a significantly higher level of ADMA (0.53 vs. 0.43 $\mu\text{mol/L}$), while SDMA and L-arginine were similar in the two groups. The rate of AF also showed a gradual increase across the ADMA tertiles (21 %, 55 % and 74%, respectively, $p < 0.001$) ([Figure 1](#)).

Factors associated with symptomatic AF

Multivariate logistic regression analysis for AF risk assessment was performed ([Table 3](#)). A first model (model 1) included the variables univariately associated with AF, i.e. HR on admission, LVEF<40% and history of AF. In the second model (model 2), ADMA was added as a covariate to the model 1. ADMA was an independent estimate of AF (OR(95%)CI : 2.46(1.21-5.00)), with a significant incremental value (model 2 vs model 1 : NRI=0.966, $p < 0.001$, -2LL comparison : $p = 0.003$, and Bayesian Information Criteria: 68.0 vs. 73.6). The quality of the 2 models was good (p Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit $p = 0.711$ and $p = 0.510$).

Discussion

Our work provides important data on ADMA levels in high risk patients such as patients with AF in AMI. Our main findings are as follows: 1) ADMA levels are higher in AF patients than non-AF patients. 2) ADMA levels are increased when AF is symptomatic 3) Baseline ADMA levels estimate the risk of AF development beyond traditional determinants of the arrhythmias.

Association between dimethylarginine and AF

We found that SDMA levels were gradually increased across the 3 groups, along with increasing age. SDMA does not appear to directly inhibit NO synthesis and have been reported to competitively inhibit arginine uptake. Other authors have reported stimulating effects of SDMA on ROS production by monocytes [36] but further work in this area is clearly needed. SDMA is currently considered as a marker of advanced age and renal disease [37]. In our study, after adjustment on age, SDMA did not remain an independent factor associated with the risk of symptomatic AF after AMI.

Our findings are in accordance with recent data showing that ADMA levels are elevated in age-matched patients with AF when compared with control non-AF subjects[31, 32]. ADMA levels are elevated in both acute and persistent episodes of tachyarrhythmia or after prolonged rapid atrial pacing (i.e.7 hours)[31]. Moreover, increased serum ADMA concentrations are associated with higher risk of recurrence after catheter ablation or electric cardioversion [38, 39].

Our results showed for the first time a significant association between ADMA plasma levels and symptomatic AF occurrence after AMI, after adjustment for age. Silent AF was not significantly associated with elevation of ADMA levels, which could indicate that only marked elevation of ADMA may promote AF episodes. ADMA is a known endogenous eNOS inhibitor and risk factor for endothelial dysfunction [40]. ADMA have cytokine-like properties, profoundly impairing NO synthesis, and resulting in polymorphonuclear neutrophils activation and adhesion to endothelial cells[41]. ADMA also promotes vascular Reactive Oxygen Species (ROS) production via eNOS uncoupling in patients with advanced atherosclerosis [20, 42]. Although ADMA itself does not reduce eNOS gene expression in human endothelial cells cultures, altered NO availability may favor the development of AF, because of abnormalities in Ca^{2+} handling and fibrosis stimulation [31]. Moreover, a causative link between oxidative stress and AF has been recently demonstrated in human tissues, with NADPH oxidases as a source of ROS [43, 44]. Experimental data showed that AF causes down regulation of NOS expression, with a fall in NO concentration by 73% in left atrial appendage [45], suggesting a positive feedback loop in the maintenance of AF. High ventricular rates associated with AF may impair haemodynamics in AMI patients by increasing oxygen demand, a situation that may be aggravated by microcirculatory effects of elevated levels of ADMA. Furthermore, by reducing endothelial NO production, ADMA accumulation may result in endothelial dysfunction in LA, thus promoting thrombus formation and subsequent thromboembolic events [46]. Unfortunately, in our study the rate of stroke was too low (n=1) to address this outcome. Further studies are needed to fully elucidate the pathophysiological mechanisms linking ADMA and AF occurrence.

ADMA to estimate AF occurrence

Our findings on the clinical characteristics associated with AF in AMI are in accordance with most works, reporting advanced age, heart failure, elevated HR, probably a surrogate of LV dysfunction, and depressed LV function, as predictors of AF and even in contemporary reperfusion strategy [2]. In patients with chronic heart failure, ADMA levels were associated with advanced systolic dysfunction and independently predicted overall long-term adverse event rates[47]. In our study, ADMA was an independent estimate for AF, beyond LV dysfunction, strongly suggesting that measuring ADMA levels at baseline could improve risk prediction of symptomatic AF in the setting AMI. Therefore, ADMA levels, as a marker of endothelial oxidative stress or impaired NOS activity, provides additional prognostic information, complementary to LV dysfunction or heart failure symptoms, which may be particularly relevant in these high risk patients.

Study limitation

Due to the weak sample size, no analysis was available on the thromboembolic event rate (1 stroke occurred during hospital stay). Larger studies are needed to investigate the relationship between AF, ADMA and ischemic events occurrence. Although it could be interesting to address the relationship between ADMA serum levels and number of AF episodes, the duration of the silent AF episodes could not be established using our recording methods. Moreover, this work suffers from the usual limitations of observational, non-randomized studies and therefore determines correlations rather than causal relationships.

Conclusion

Although the occurrence of AF in AMI is common and at very high risk, underlying mechanisms are not fully understood. Our prospective study showed for the first time that AF occurrence is associated with ADMA, a circulating marker related to endothelial dysfunction and oxidative stress. Although no causative role can be drawn from our observational study, our work further support the hypothesis of the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of AF in AMI. Moreover, our works strongly suggest that baseline ADMA serum levels could improve risk stratification in such high risk group, beyond older age and LV dysfunction.

Acknowledgements

We wish to thank Florence Bichat, Aline Chagnon, Séverine Claes, Eve Rigal, and Maud Maza for research assistance and Philip Bastable for English assistance.

Sources of funding

This work was supported by the University Hospital of Dijon, Association de Cardiologie de Bourgogne, and by grants from the Agence Régionale de Santé (ARS) de Bourgogne, Conseil Régional de Bourgogne, Fédération Française de Cardiologie (FFC) and Société Française de Cardiologie (SFC).

Financial disclosures

None declared

References

1. Jabre, P., et al., *Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study*. *Circulation*, 2011. **123**(19): p. 2094-100.
2. Schmitt, J., et al., *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(9): p. 1038-45.
3. Bengtson, L.G., et al., *Temporal trends in the occurrence and outcomes of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction (from the Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study)*. *Am J Cardiol*, 2014. **114**(5): p. 692-7.
4. Saczynski, J.S., et al., *Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(2): p. 169-74.
5. Laurent, G., et al., *Prognostic impact of new onset atrial fibrillation in acute non-ST elevation myocardial infarction data from the RICO survey*. *Heart*, 2005. **91**(3): p. 369-70.
6. Stamboul, K., et al., *Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction*. *Int J Cardiol*, 2014. **174**(3): p. 611-7.
7. Lau, D.H., et al., *Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(10): p. 1317-23.
8. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
9. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
10. Lopes, R.D., et al., *Incidence, treatment, and outcomes of atrial fibrillation complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(3): p. 2510-7.
11. Giglioli, C., et al., *Prognostic impact of atrial fibrillation occurrence in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: is dysrhythmia duration a parameter to focus on?* *Intern Emerg Med*, 2014. **9**(5): p. 521-8.
12. Hachet, O., et al., *Frequency and Predictors of Stroke After Acute Myocardial Infarction: Specific Aspects of In-Hospital and Postdischarge Events*. *Stroke*, 2014.
13. Ulvenstam, A., et al., *Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction*. *Stroke*, 2014. **45**(11): p. 3263-8.
14. Healey, J.S., et al., *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(2): p. 120-9.
15. Seet, R.C., P.A. Friedman, and A.A. Rabinstein, *Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause*. *Circulation*, 2011. **124**(4): p. 477-86.
16. Doliwa Sobocinski, P., et al., *Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke*. *Europace*, 2012. **14**(8): p. 1112-6.
17. Lamberts, M., et al., *Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study*. *Circulation*, 2012. **126**(10): p. 1185-93.
18. Rahman, F., G.F. Kwan, and E.J. Benjamin, *Global epidemiology of atrial fibrillation*. *Nat Rev Cardiol*, 2014. **11**(11): p. 639-654.

19. Polovina, M.M., G.Y. Lip, and T.S. Potpara, *Endothelial (Dys)Function In Lone Atrial Ibrillation*. Curr Pharm Des, 2014.
20. Rochette, L., et al., *Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets?* Pharmacol Ther, 2013. **140**(3): p. 239-57.
21. Boger, R.H., *Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond*. Ann Med, 2006. **38**(2): p. 126-36.
22. Sibal, L., et al., *The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease*. Curr Cardiol Rev, 2010. **6**(2): p. 82-90.
23. Closs, E.I., et al., *Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B*. Nitric Oxide, 1997. **1**(1): p. 65-73.
24. Stuhlinger, M.C., et al., *Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine*. Circulation, 2003. **108**(8): p. 933-8.
25. Kielstein, J.T., et al., *Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans*. Circulation, 2004. **109**(2): p. 172-7.
26. Achan, V., et al., *Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(8): p. 1455-9.
27. Suda, O., et al., *Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(9): p. 1682-8.
28. Schnabel, R., et al., *Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study*. Circ Res, 2005. **97**(5): p. e53-9.
29. Zeller, M., et al., *Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(5): p. 954-60.
30. Cengel, A., et al., *Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation*. Acta Cardiol, 2008. **63**(1): p. 33-7.
31. Goette, A., et al., *The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS*. Int J Cardiol, 2012. **154**(2): p. 141-6.
32. Schulze, F., et al., *Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke*. Atherosclerosis, 2010. **208**(2): p. 518-23.
33. Chao, T.F., et al., *Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71675.
34. Ivanova, M., et al., *HPLC determination of plasma dimethylarginines: method validation and preliminary clinical application*. Clin Chim Acta, 2010. **411**(21-22): p. 1632-6.
35. Lorin, J., et al., *High levels of asymmetric dimethylarginine are strongly associated with low HDL in patients with acute myocardial infarction*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e64796.

36. Schepers, E., et al., *Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(5): p. 1429-35.
37. Schwedhelm, E. and R.H. Boger, *The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease*. *Nat Rev Nephrol*, 2011. **7**(5): p. 275-85.
38. Xia, W., et al., *Effects of rosuvastatin on asymmetric dimethylarginine levels and early atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(12): p. 1562-6.
39. Yang, L., et al., *Asymmetric dimethylarginine concentration and recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011. **32**(2): p. 147-54.
40. Caplin, B. and J. Leiper, *Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(6): p. 1343-53.
41. von Leitner, E.C., et al., *Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase*. *Circulation*, 2011. **124**(24): p. 2735-45.
42. Antoniadou, C., et al., *Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(9): p. 1142-50.
43. Purohit, A., et al., *Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation*. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. 1748-57.
44. Youn, J.Y., et al., *Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase*. *J Mol Cell Cardiol*, 2013. **62**: p. 72-9.
45. Cai, H., et al., *Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke*. *Circulation*, 2002. **106**(22): p. 2854-8.
46. Liu, H., et al., *Variance of DDAH/PRMT/ADMA pathway in atrial fibrillation dogs*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. **377**(3): p. 884-8.
47. Wilson Tang, W.H., et al., *Differential effects of arginine methylation on diastolic dysfunction and disease progression in patients with chronic systolic heart failure*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(20): p. 2506-13.
48. Beinart, R., et al., *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(2): p. 327-34.
49. Moller, J.E., et al., *Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2003. **107**(17): p. 2207-12.

Figure legend

Figure 1: AF occurrence in tertiles of ADMA (p= 0.004)

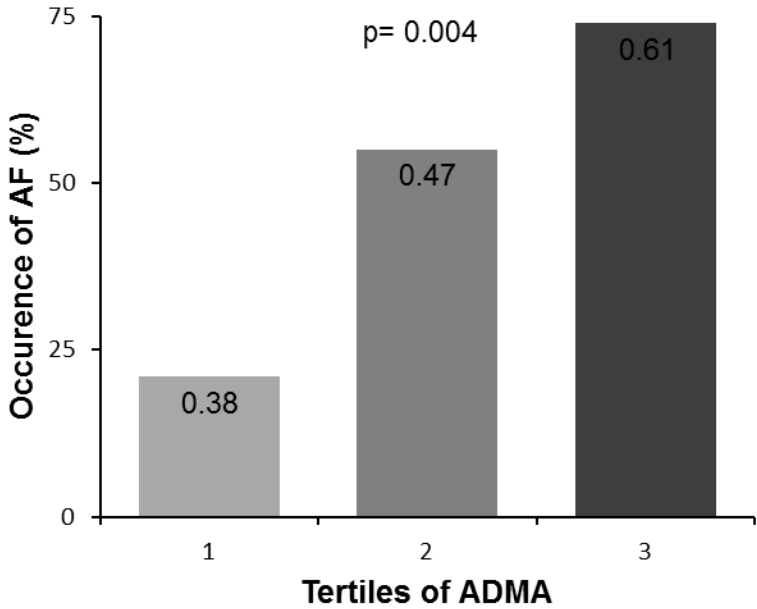


Table 1: Patients characteristics (n(%), median (IQR)).

| | No AF N=205 | Silent AF N=39 | Symptomatic AF N=29 | p |
|--|----------------------|----------------------|------------------------|--------|
| Risk factors | | | | |
| Age, years | 63 [53-76] | 80 [64-85]* | 82 [74-89]£ | <0.001 |
| Female | 63 (31%) | 16 (41%) | 11 (38%) | 0.380 |
| BMI, kg/m ² | 26 [24-29] | 26 [24-30] | 27 [23-30] | 0.848 |
| Hypertension | 92 (45%) | 26 (67%)* | 21 (72%)£ | 0.002 |
| Hypercholesterolemia | 87 (42%) | 21 (54%) | 12 (41%) | 0.403 |
| Family history of CAD | 77 (38%) | 8 (21%)* | 6 (21%) | 0.037 |
| Diabetes | 47 (23%) | 12 (31%) | 6 (21%) | 0.526 |
| Smoking | 70 (34%) | 7 (18%)* | 3 (10%)£ | 0.008 |
| CV history | | | | |
| CAD | 29 (14%) | 11 (28%)* | 11 (38%)£ | 0.002 |
| Stroke | 5 (2%) | 2 (5%) | 2 (7%) | 0.178 |
| Chronic renal failure | 6 (3%) | 4 (10%) | 5 (17%)£ | 0.002 |
| Atrial fibrillation | 5 (2%) | 2 (5%) | 6 (21%)£ | 0.001 |
| Chronic medications | | | | |
| Aspirin | 33 (16%) | 14 (36%)* | 10 (35%)£ | 0.003 |
| Beta-Blockers | 43 (21%) | 16 (41%)* | 13 (45%)£ | 0.002 |
| ACE inhibitor | 27 (13%) | 6 (15%) | 10 (35%)£ | 0.023 |
| Diuretic | 38 (19%) | 18 (46%)* | 9 (31%) | 0.001 |
| Statin | 49 (24%) | 17 (44%)* | 12 (41%)£ | 0.012 |
| VKA | 8 (4%) | 5 (13%)* | 3 (10%) | 0.044 |
| Digoxin | 1 (1%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 0.154 |
| Amiodarone | 4 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Acute therapies | | | | |
| Aspirin | 202 (99%) | 39 (100%) | 28 (97%) | 0.441 |
| Beta-Blockers | 169 (82%) | 27 (69%) | 17 (59%)£ | 0.005 |
| ACE inhibitor | 110 (54%) | 11 (28%)* | 7 (24%)£ | <0.001 |
| Diuretic | 35 (17%) | 13 (33%)* | 16 (55%)£ | <0.001 |
| Statin | 198 (97%) | 37 (95%) | 28 (97%) | 0.858 |
| VKA | 5 (2%) | 2 (5%) | 3 (10%) | 0.058 |
| Digoxin | 1 (1%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0.221 |
| Amiodarone | 9 (4%) | 1 (3%)\$ | 13 (45%)£ | <0.001 |
| PCI | 141 (69%) | 24 (62%) | 12 (41%)£ | 0.014 |
| Clinical data | | | | |
| HR, beats/min | 75 [66-87] | 75 [63-89]\$ | 93 [77-102]£ | 0.001 |
| SBP, mmHg | 141 ± 27 | 134 ± 28 | 130 ± 26£ | 0.049 |
| DBP, mmHg | 81 ± 18 | 77 ± 17 | 77 ± 16 | 0.133 |
| Heart failure | 33 (16%) | 10 (26%)\$ | 16 (55%)£ | <0.001 |
| Anterior wall location | 68 (33%) | 15 (39%) | 12 (41%) | 0.599 |
| STEMI | 101 (49%) | 22 (56%) | 10 (35%) | 0.192 |
| Symptom onset to admission, min | 180 [100-391] | 180 [121-518] | 300 [148-735] | 0.219 |
| ICU stay, days | 4 [3-5] | 4 [3-5] | 5 [4-7]£ | 0.017 |
| LVEF (%) | 55 [45-60] | 55 [40-60]\$ | 40 [35-55]£ | <0.001 |
| LVEF<40% | 16 (8%) | 9 (23%)* | 8 (28%)£ | 0.001 |
| LA Volume indexed (mL/m ²) | 23.6 [18.1-33.3] | 29.5 [21.4-39.7]* | 33.9 [25.4-48.2]£ | <0.001 |
| Biological data | | | | |
| CRP≥3, mg/L | 132 (64%) | 25 (64%) | 20 (69%) | 0.885 |
| eGFR ml/min | 78.0 ± 24.1 | 67.3 ± 26.2* | 56.8 ± 23.4£ | <0.001 |
| Glucose, mmol/L | 6.57 [5.53-8.30] | 7.14 [6.20-8.57] | 7.09 [5.93-9.31] | 0.063 |
| L-arginine, μmol/L | 85.27 [66.29-110.77] | 74.72 [65.66-102.59] | 75.84 [54.52-91.53] | 0.090 |
| ADMA, μmol/L | 0.49 [0.43-0.58] | 0.49 [0.40-0.59] | 0.53 [0.46-0.63] | 0.179 |
| SDMA, μmol/L | 0.51 [0.43-0.67] | 0.63 [0.43-0.83] | 0.76 [0.51-1.00]£ | 0.005 |

ACE: Angiotensin Converting Enzyme ; ADMA : Asymmetric Dimethyl Arginine; AF : Atrial fibrillation ; BMI: body mass index; CAD: Coronary artery disease ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; CRP: C-reactive protein ; CV: Cardiovascular; DBP: Diastolic blood pressure; eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate; HR: heart rate; ICU: Intensive Care Unit; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; SBP: Systolic blood pressure; SDMA: Symmetric Dimethyl Arginine.; STEMI: ST segment elevation Myocardial Infarction; VKA: Vitamin K Antagonist.

p<0.05, *: No AF versus Silent AF, \$: Silent AF versus Symptomatic AF and £: No AF versus Symptomatic AF.

Table 2: Patients characteristics in the matched population (n=58) (n(%), median (IQR) or mean \pm SD).

| | No AF N=29 | Symptomatic AF N=29 | p |
|--|------------------|------------------------|--------|
| Risk factors | | | |
| Age, years | 82 [74-88] | 82 [74-89] | 0.739 |
| Female | 12 (41%) | 11 (38%) | 0.788 |
| BMI, kg/m ² | 26 \pm 4 | 27 \pm 5 | 0.258 |
| Hypertension | 21 (72%) | 21 (72%) | 1 |
| Hypercholesterolemia | 13 (45%) | 12 (41%) | 0.791 |
| Family history of CAD | 10 (35%) | 6 (21%) | 0.240 |
| Diabetes | 7 (24%) | 6 (21%) | 0.753 |
| Smoking | 3 (10%) | 3 (10%) | 1 |
| CV history | | | |
| CAD | 7 (24%) | 11 (38%) | 0.256 |
| Stroke | 1 (3%) | 2 (7%) | 1 |
| Chronic renal failure | 0 (0%) | 5 (17%) | 0.052 |
| Atrial fibrillation | 1 (3%) | 6 (21%) | 0.102 |
| Chronic medications | | | |
| Aspirin | 8 (28%) | 10 (35%) | 0.570 |
| Beta-Blocker | 11 (38%) | 13 (45%) | 0.594 |
| ACE inhibitor | 7 (24%) | 10 (35%) | 0.387 |
| Diuretic | 14 (48%) | 9 (31%) | 0.180 |
| Statin | 10 (35%) | 12 (41%) | 0.588 |
| VKA | 2 (7%) | 3 (10%) | 1 |
| Digoxin | 1 (3%) | 1 (3%) | 1 |
| Amiodarone | 1 (3%) | 0 (0%) | 1 |
| Acute therapies | | | |
| Aspirin | 28 (97%) | 28 (97%) | 1 |
| Beta-Blocker | 23 (79%) | 17 (59%) | 0.089 |
| ACE inhibitor | 15 (52%) | 7 (24%) | 0.030 |
| Diuretic | 9 (31%) | 16 (55%) | 0.063 |
| Statin | 29 (100%) | 28 (97%) | 1 |
| VKA | 1 (3%) | 3 (10%) | 0.611 |
| Digoxin | 1 (3%) | 1 (3%) | 1 |
| Amiodarone | 1 (3%) | 13 (45%) | <0.001 |
| Clinical data | | | |
| HR, beats/min | 77 \pm 13 | 90 \pm 18 | 0.002 |
| SBP, mmHg | 139 \pm 28 | 130 \pm 26 | 0.186 |
| DBP, mmHg | 76 \pm 17 | 77 \pm 16 | 0.928 |
| Heart failure | 9 (31%) | 16 (55%) | 0.063 |
| Anterior wall location | 9 (31%) | 12 (41%) | 0.412 |
| STEMI | 12 (41%) | 10 (35%) | 0.588 |
| LVEF<40% | 1 (3%) | 8 (28%) | 0.025 |
| Symptom onset to admission, min | 260 [82-354] | 300 [148-735] | 0.212 |
| ICU stay, days | 4 [3-5] | 5 [4-7] | 0.003 |
| LVEF (%) | 50[45-63] | 40 [35-55] | 0.002 |
| LVEF<40% | 1(3%) | 8 (28%) | 0.025 |
| LA Volume indexed (mL/m ²) | 30.9[21.4-42.9] | 33.9 [25.4-48.2] | 0.260 |
| Biological data | | | |
| CRP \geq 3, mg/L | 17 (59%) | 20 (69%) | 0.412 |
| eGFR ml/min | 60.1 \pm 24.9 | 56.8 \pm 23.4 | 0.602 |
| Glucose, mmol/L | 7.12 \pm 2.25 | 7.85 \pm 2.57 | 0.257 |
| L-arginine, μ mol/L | 70.9 [56.0-95.6] | 75.8 [54.5-91.5] | 0.969 |
| ADMA, μ mol/L | 0.43 [0.38-0.48] | 0.53 [0.46-0.63] | 0.001 |
| SDMA, μ mol/L | 0.67 [0.47-0.78] | 0.76 [0.51-1.00] | 0.250 |

ACE: Angiotensin Converting Enzyme ; AF : Atrial fibrillation ; BMI: body mass index; CAD: Coronary artery disease ; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HR: heart rate; ICU: Intensive Care Unit; LVEF: Left ventricular ejection fraction; STEMI: ST segment elevation Myocardial Infarction; VKA: Vitamin K Antagonist. CRP: C-reactive protein ; GFR-MDRD : Glomerular Filtration Rate- Modification of Diet in Renal Disease ; CKD : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; ADMA : Asymmetric Dimethyl Arginine; SDMA: Symetric Dimethyl Arginine.

Table 3: Multivariate logistic regression models to estimate symptomatic AF risk in the matched population (n=58)

| Variable | Model 1 | | | Model 2 | | |
|--------------------------------------|---------|------------|-------|---------|-------------|-------|
| | OR | 95%CI | p | OR | 95%CI | p |
| History of AF | 5.48 | 0.56-54.23 | 0.145 | 8.83 | 0.60-130.00 | 0.112 |
| LVEF<40% | 5.83 | 0.61-55.51 | 0.125 | 8.07 | 0.68-95.06 | 0.097 |
| HR admission, <i>per 10 beat/min</i> | 1.60 | 1.09-2.36) | 0.018 | 1.52 | 0.90-2.35 | 0.060 |
| ADMA , <i>per 0,1 μmol/L</i> | - | - | - | 2.46 | 1.21-5.00 | 0.013 |
| -2LL | | 54.5 | | | 63.5 | |
| Model 2 vs. model 1 : p = 0.003 | | | | | | |
| Bayesian Information Criterion | | 68.0 | | | 73.6 | |
| P Hosmer-Lemeshow goodness of fit | | 0.711 | | | 0.510 | |

ADMA = Asymmetric dimethylarginine; AF: Atrial Fibrillation; HR: Heart Rate; LA: Left atrial; LVEF: Left ventricular ejection fraction.
LL=LogLikelyhood

Discussion générale

Les principaux résultats de nos travaux sont les suivants :

- 1) Dans notre série, l'utilisation du monitoring ECG en continu constitue une méthode utilisable en pratique courante pour le dépistage précoce de la fibrillation atriale. Nous confirmons que la FA est un évènement fréquent au cours des premières heures après un IDM, puisque 5% des patients présentent de la FA symptomatique. Nous démontrons pour la première fois que la FA silencieuse en phase aiguë d'IDM est 3 fois plus fréquente que la FA symptomatique, avec une incidence de 16%.

- 2) Nous démontrons également que quel que soit sa forme, la FA a un impact négatif majeur sur le pronostic des patients. Sa forme symptomatique est associée à une mortalité intra-hospitalière de 17,8% auxquels s'ajoute la mortalité à 1 an (18,8%). La FA dans sa forme silencieuse est également un évènement péjoratif sur le plan pronostic puisqu'elle est associée à une mortalité intra-hospitalière de 10,4%, qui reste élevée à 5,7% à un an. De plus, les deux formes de FA sont chacune des facteurs prédictifs indépendants de mortalité au-delà des facteurs de risque traditionnels.

- 3) L'âge avancé, un antécédent de FA, l'altération de la FEVG sont associés à un haut risque de FA. En outre, l'analyse des paramètres de taille de l'OG, montre pour la première fois, que la dilatation de l'OG est un facteur prédictif indépendant de la survenue d'une FA à la phase aiguë d'un IDM.
Notre étude prospective met en évidence une relation significative entre le niveau circulant d'ADMA à l'admission et la survenue d'une FA, indépendamment des facteurs classiquement associés à cette arythmie. Ces résultats suggèrent donc, sans pour autant établir un lien causal, un mécanisme impliquant une altération de la fonction endothéliale chez ces patients à haut risque. Des travaux expérimentaux sont donc nécessaires afin de valider cette hypothèse.

Les objectifs de notre travail étaient les suivants : évaluer l'incidence, les déterminants et l'impact pronostique de la survenue d'une FA symptomatique ou silencieuse en phase aiguë d'IDM, et d'évaluer le rôle des dérivés méthylés de la L-arginine dans la survenue de ce trouble du rythme.

Les résultats de nos travaux ont permis d'apporter la preuve que la FA au sens large est un évènement fréquent de la phase aiguë de l'IDM. L'analyse en continu des paramètres du rythme nous a permis de montrer que l'utilisation d'un MEC était compatible avec le dépistage de la FA au-delà des méthodes conventionnelles, en particulier pour le dépistage de la forme asymptomatique jusque-là peu étudiée : la FA silencieuse.

L'analyse des déterminants de la survenue d'une FA a confirmé que l'âge avancé et les antécédents personnels de FA sont associés à sa survenue après un IDM. Nous montrons que les paramètres échographiques comme la FEVG et surtout la taille de l'OG (notamment la surface et le volume) indexés représentent des prédicteurs pertinents de FA en phase aiguë d'IDM.

De plus, nous confirmons ici que la FA symptomatique est un évènement grave sur le plan pronostic. Un des résultats majeurs de notre travail réside dans la mise en évidence de la fréquence et de la gravité à court et long terme de la FA silencieuse, qui était jusque-là peu étudiée. Nos résultats soulèvent la question de son dépistage systématique à la phase aiguë d'un IDM et donc de sa prise en charge spécifique.

Enfin, si les mécanismes physiopathologiques aboutissant au développement d'une FA sont nombreux, le stress oxydatif pourrait jouer un rôle clé dans sa survenue. En effet, l'ADMA est un des facteurs susceptibles de favoriser la baisse de la biodisponibilité du \bullet NO et par voie de conséquence, l'élévation du stress oxydant.

Perspectives

Dès lors que nous rapportons que la FA est un évènement fréquent et grave en phase aiguë d'IDM, se pose la question de son dépistage systématique et donc celle de la méthode de dépistage. Les données de la littérature suggèrent que l'augmentation de la durée du dépistage améliore son efficacité [30]. Or, la durée minimale de dépistage n'est pas connue et nécessite des travaux complémentaires. Notre travail démontre que l'utilisation du MEC est possible en pratique courante; toutefois elle doit faire l'objet d'une étude comparative avec le holter de 7 jours qui reste la méthode de référence afin de valider son intérêt [30]. De plus, nous soulignons que la FA silencieuse est la forme de FA la plus représentée en phase aiguë d'un IDM (<48h). Cependant, deux informations supplémentaires pourront être apportées dans le cadre d'une étude prospective, par la réalisation d'un holter de longue durée : 1) d'une part, la charge en FA, c'est à dire la durée totale de passage en arythmie, qui pourrait révéler des sous-groupes de sensibilités différentes selon la durée totale des épisodes cumulés, et 2) d'autre part, le devenir rythmique de ces patients à distance de la phase aiguë pour déterminer notamment, si la phase silencieuse est bien une phase plus précoce de la maladie. Cette étude visera donc à analyser le suivi rythmique des patients avec FA silencieuse. De plus, l'analyse comparative du pronostic des patients avec FA symptomatique et silencieuse montre que, durant la période intra-hospitalière, les patients avec FA symptomatique présentaient plus d'épisodes d'insuffisance cardiaque. Au contraire, durant la première année après l'IDM, les taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont comparables pour ces deux groupes respectivement (6,3 vs. 6,6%). Pourtant, les patients avec FA symptomatique ont une FEVG significativement plus basse respectivement (40 vs. 50%). Pour expliquer ces données apparemment contradictoires, l'analyse holter à un mois après l'évènement pourra permettre de déterminer le risque de passage en FA (paroxystique ou persistante). Il s'agira également de vérifier l'hypothèse selon laquelle la FEVG des patients ayant présenté de la FA silencieuse s'altère après la sortie de l'hôpital, expliquant ainsi l'importance du taux de réhospitalisation pour épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë.

L'autre hypothèse, correspond aux modifications hémodynamiques qui sont susceptibles d'accompagner les périodes de FA silencieuse. En effet, le passage en FA s'accompagne à la fois de la perte de la systole auriculaire, qui, chez de nombreux patients contribue à une part importante du débit cardiaque, mais aussi d'une irrégularité des contractions ventriculaires gauches, ainsi qu'un asynchronisme auriculo-ventriculaire qui altère le remplissage VG en diastole. Ces événements contribuent à la baisse du débit cardiaque et à l'élévation des pressions de remplissages télédiastoliques du VG, avec pour conséquences cliniques des signes d'insuffisance ventriculaire gauche pouvant conduire à l'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque [108]. Ces conséquences hémodynamiques peuvent être d'autant plus marquées qu'elles surviennent sur une cardiopathie ischémique sous-jacente, comme c'est le cas des patients de notre étude. Une analyse échographique à 6 mois et un an serait susceptible de déterminer l'impact de la FA silencieuse sur des paramètres de fonction VG, tels que la déformation du VG et l'évaluation des pressions de remplissage VG, mais aussi les conséquences sur la taille de l'OG, pour apprécier le remodelage structurel.

Par ailleurs, nos travaux suggèrent également que l'évaluation des paramètres de taille de l'OG, et notamment la surface indexée, est un des déterminants majeurs de la FA, quelque soit son type, survenant après un IDM. Or, ces données sont en contradiction avec les données actuelles de la littérature : en effet, bien que l'augmentation de la taille de l'OG soit toujours associée à l'apparition d'une FA, et quel que soit le paramètre mesuré, le volume indexé de l'OG apparaît à travers les différentes études comme étant le paramètre le plus robuste pour prédire la survenue d'une FA chez les patients en rythme sinusal ou après une procédure d'ablation [109, 110]. Dans notre travail, la dilatation de l'OG est un facteur de risque indépendant de mortalité intra-hospitalière et à un an de la phase aiguë. Cette observation est en accord avec les données de la littérature, en utilisant le volume indexé [51,52]. Cette discordance s'explique probablement par la précision de la mesure échographique des paramètres OG. En effet, la surface qui s'évalue en A4C et A2C, est mesurée directement par l'opérateur, alors que le volume est déduit à partir des surfaces et des diamètres longitudinaux obtenus en A4C et A2C. Or les diamètres longitudinaux peuvent varier considérablement selon l'incidence, le temps du cycle cardiaque ou encore la qualité de l'image obtenue.

C'est pourquoi à la lumière de ces données, dans le cadre d'un travail complémentaire, nous envisagerons d'évaluer la fonction auriculaire gauche de manière plus précise, par l'intermédiaire d'outils plus robustes, tel que le speckle tracking de l'OG. En effet ce paramètre simple à évaluer avec les techniques échographiques actuelles, a montré son rôle prédicteur du maintien du rythme sinusal après une cardioversion par choc électrique externe [111]. De plus, son évaluation chez des patients après un NSTEMI a montré qu'il existait une altération significative de la fonction auriculaire, évaluée par speckle tracking, au-delà de la simple dilatation évaluée par les paramètres habituels. De plus, cette altération de la déformation auriculaire gauche était significativement associée à une altération de la fonction VG [112], suggérant qu'elle pourrait constituer une aide à la compréhension des mécanismes conduisant à l'apparition d'une FA après un IDM.

La mise en évidence dans ce travail, de l'impact pronostic péjoratif, jusque-là méconnu, de la FA silencieuse, fait poser la question de sa prise en charge. La mise en place d'une anticoagulation, chez ces patients qui sont déjà pour la plupart sous double antiagrégation plaquettaire, doit être discutée. En effet, nous montrons dans ce travail que les patients ayant présenté de la FA sont plus fréquemment traités par AVK à la sortie d'hospitalisation (27% pour les patients avec FA silencieuse et 50% pour les patients avec FA symptomatique). Bien que nous n'ayons pas évalué le risque hémorragique, ces données suggèrent une potentielle implication des évènements hémorragiques dans la surmortalité des patients. Nos travaux montrent que si la mortalité « toutes causes » est plus élevée dans les groupes avec FA, celle-ci est principalement portée par les décès d'origine cardiovasculaire. Or, le taux de ré-infarctus n'est pas différent entre les trois groupes, et la puissance statistique est insuffisante pour analyser la mortalité liée aux AVC. Par contre, les données d'analyse rythmique fournies par le MEC montrent que les patients avec FA symptomatique ont un taux de troubles du rythme ventriculaire graves (tachycardie et fibrillation ventriculaire) plus élevé que les patients sans FA (24.4% vs 4.3%) qui pourrait expliquer la surmortalité.

L'étude des traitements montre qu'à la phase aiguë, où le risque de trouble du rythme est maximal, ces patients sont certes plus traités par amiodarone et digoxine mais paradoxalement sont moins souvent traités par bêta-bloquants. Cette différence n'est pas retrouvée à la sortie pour les bêta-bloquants, ce qui n'explique donc pas le sur-risque de mortalité cardio-vasculaire à un an.

Nous montrons néanmoins qu'en ce qui concerne les IEC il existe toujours une sous-utilisation en défaveur des patients avec FA. Il paraît intéressant dans le cadre d'études prospectives d'analyser d'une part, l'impact du remodelage, auriculaire et ventriculaire, sur la survenue des troubles du rythme ventriculaire graves et surtout l'impact des traitements par IEC ou ARA2 dans la survenue des complications rythmiques graves liées à la FA. Une analyse en sous-groupe selon le traitement bêta-bloquant à la phase aiguë permettrait de déterminer si les patients non traités par bêta-bloquants présentent un sur-risque de mortalité. La définition d'une prise en charge adaptée couvrant les risques spécifiques de cette population à haut risque se révèle donc être un enjeu clinique important. Cela est particulièrement vrai lorsque l'on analyse plus précisément les données relatives à la FEVG : une altération de la FEVG est un déterminant majeur du risque de passage en FA. Ainsi, le lien entre FA et FEVG pourrait expliquer le moins bon pronostic de ces patients. Or, nous démontrons dans notre travail que même dans le sous-groupe de patients avec une FEVG conservée (FEVG >40%), la FA silencieuse est un facteur prédictif de mortalité indépendant (résultats non publiés). Cela identifie donc une population spécifique, qui reste sous dépistée et probablement sous traitée, notamment parce que les raisons exactes de leur mauvais pronostic restent à identifier.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition d'une FA, sont nombreux et complexes dans le cadre du remodelage structurel et électrique. Ces processus probablement auto-entretenus comprennent notamment le remodelage de l'OG, avec la fibrose myocardique, et des modifications électrophysiologiques qui favorisent l'émergence de circuits de réentrées ou encore l'apparition de foyers ectopiques d'excitabilité [8]. Parmi les différents facteurs impliqués, des taux plasmatiques élevés des dérivés méthylés de la L-arginine, ADMA et SDMA sont associés au déclenchement d'une FA [101, 102, 106].

Notre travail a permis de préciser la place de dérivés méthylés de la L-arginine tels que l'ADMA dans l'apparition d'une FA symptomatique après un IDM. L'élévation des taux d'ADMA a initialement été décrite comme une conséquence du passage en FA, intervenant dans les 7 heures qui suivaient une stimulation atriale rapide [102]. A l'inverse, notre travail démontre ici qu'une élévation des taux plasmatiques d'ADMA mesurés dès l'admission est préalable au développement d'une FA symptomatique durant la phase aiguë de l'IDM.

La principale hypothèse pour expliquer cette association repose sur une augmentation de la production d'espèces radicalaires, en rapport avec une baisse de la biodisponibilité du NO , secondaire à l'augmentation des taux d'ADMA [113, 114]. Cependant, le rôle causal de l'ADMA ne peut en aucun cas être tiré de nos travaux. Des travaux expérimentaux sont nécessaires afin de vérifier cette hypothèse.

En outre, l'analyse statistique suggère l'utilité de la mesure d'ADMA dans l'estimation du risque de passage en FA, indépendamment de la FEVG, et des autres facteurs de risque de FA. Nos travaux suggèrent l'intérêt de l'ADMA comme un biomarqueur de risque de passage en FA après un IDM au-delà des paramètres hémodynamiques ou structurels évalués par échographie. Nos travaux indiquent également l'intérêt de mesurer le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale pour l'évaluation du risque de passage en FA à la phase aiguë. Le rôle du stress oxydatif dans les mécanismes impliqués dans la FA a été principalement abordé dans le cadre d'études expérimentales, proposant une place centrale des NADPH oxydases comme source de ERO. Nos travaux suggèrent qu'il existerait chez l'homme également un rôle d'autres sources d'ERO notamment issues du découplage des NOS. Le rôle de la dysfonction endothéliale dans la physiopathologie de la FA en phase aiguë d'IDM sera également intéressant dans ce cadre. Ainsi, nos travaux suggèrent de nouvelles voies de recherche métaboliques et pharmacologiques sur la FA, afin d'améliorer la survie de ces patients à haut risque cardiovasculaire.

Références bibliographiques

1. Friberg, L., et al., *High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke*. Stroke, 2014. **45**(9): p. 2599-605.
2. Estes, N.A., 3rd, et al., *ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2008. **117**(8): p. 1101-20.
3. Lau, D.H., et al., *New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(7): p. 941-8.
4. Pizzetti, F., et al., *Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data*. Heart, 2001. **86**(5): p. 527-32.
5. Schmitt, J., et al., *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications*. Eur Heart J, 2009. **30**(9): p. 1038-45.
6. Lau, D.H., et al., *Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes*. Am J Cardiol, 2009. **104**(10): p. 1317-23.
7. Laurent, G., et al., *Prognostic impact of new onset atrial fibrillation in acute non-ST elevation myocardial infarction data from the RICO survey*. Heart, 2005. **91**(3): p. 369-70.
8. Nattel, S., B. Burstein, and D. Dobrev, *Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(1): p. 62-73.
9. van der Velden, H.M., et al., *Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat*. Cardiovasc Res, 2000. **46**(3): p. 476-86.
10. Li, D., et al., *Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 87-95.
11. Shinagawa, K., et al., *Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs*. Circulation, 2002. **105**(22): p. 2672-8.
12. Henry, W.L., et al., *Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation*. Circulation, 1976. **53**(2): p. 273-9.

13. Leung, D.Y., et al., *Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm*. Am J Cardiol, 2010. **105**(11): p. 1635-9.
14. Nattel, S., et al., *Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation*. Physiol Rev, 2007. **87**(2): p. 425-56.
15. Stambler, B.S., et al., *Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(5): p. 499-507.
16. Yeh, Y.H., et al., *Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(2): p. 93-102.
17. Berenfeld, O., et al., *Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium*. Circ Res, 2002. **90**(11): p. 1173-80.
18. Xiao, H.D., et al., *Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death*. Am J Pathol, 2004. **165**(3): p. 1019-32.
19. Hunyady, L. and K.J. Catt, *Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II*. Mol Endocrinol, 2006. **20**(5): p. 953-70.
20. Burstein, B. and S. Nattel, *Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(8): p. 802-9.
21. Chen, P.S., et al., *Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy*. Circ Res, 2014. **114**(9): p. 1500-15.
22. Vergely, C., et al., *Identification and quantification of free radicals during myocardial ischemia and reperfusion using electron paramagnetic resonance spectroscopy*. Arch Biochem Biophys, 2003. **420**(2): p. 209-16.
23. Neuman, R.B., et al., *Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation*. Clin Chem, 2007. **53**(9): p. 1652-7.
24. Shiroshita-Takeshita, A., et al., *Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2313-9.
25. Korantzopoulos, P., et al., *Anti-inflammatory and antioxidant actions of statins may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2004. **93**(9): p. 1200.

26. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
27. Doliwa Sobocinski, P., et al., *Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke*. Europace, 2012. **14**(8): p. 1112-6.
28. Healey, J.S., et al., *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 120-9.
29. Jabre, P., et al., *Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study*. Circulation, 2011. **123**(19): p. 2094-100.
30. Seet, R.C., P.A. Friedman, and A.A. Rabinstein, *Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 477-86.
31. Garber, E.B., M.G. Morgan, and S.P. Glasser, *Left atrial size in patients with atrial fibrillation: an echocardiographic study*. Am J Med Sci, 1976. **272**(1): p. 57-64.
32. Zatuchni, J., *Atrial fibrillation and left atrial size*. Am Heart J, 1988. **115**(6): p. 1339-40.
33. Moller, J.E., et al., *Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2207-12.
34. Barnes, M.E., et al., *Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 1008-14.
35. Beinart, R., et al., *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 327-34.
36. Modena, M.G., et al., *Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study*. Clin Cardiol, 1997. **20**(6): p. 553-60.
37. Appleton, C.P., et al., *Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7): p. 1972-82.
38. Tsang, T.S., et al., *Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden*. Am J Cardiol, 2002. **90**(12): p. 1284-9.

39. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification*. Eur J Echocardiogr, 2006. **7**(2): p. 79-108.
40. Lester, S.J., et al., *Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size*. Am J Cardiol, 1999. **84**(7): p. 829-32.
41. Tsang, T.S., et al., *Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter?* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(5): p. 1018-23.
42. Crenshaw, B.S., et al., *Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(2): p. 406-13.
43. Rene, A.G., et al., *Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial)*. Am J Cardiol, 2014. **113**(2): p. 236-42.
44. Kinjo, K., et al., *Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol, 2003. **92**(10): p. 1150-4.
45. Rathore, S.S., et al., *Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes*. Circulation, 2000. **101**(9): p. 969-74.
46. Laurent, G., et al., *[Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005. **98**(6): p. 608-14.
47. Madias, J.E., D.C. Patel, and D. Singh, *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit*. Clin Cardiol, 1996. **19**(3): p. 180-6.
48. Siu, C.W., et al., *Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke*. Chest, 2007. **132**(1): p. 44-9.
49. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.
50. Kober, L., et al., *Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction*. Eur J Heart Fail, 2006. **8**(6): p. 591-8.
51. Saczynski, J.S., et al., *Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2009. **104**(2): p. 169-74.

52. Tsang, T.S., et al., *Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective*. Prog Cardiovasc Dis, 2005. **48**(1): p. 1-8.
53. Beukema, R.J., et al., *Atrial fibrillation after but not before primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction of prognostic importance*. Neth Heart J, 2012. **20**(4): p. 155-60.
54. Wong, C.K., et al., *New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience*. Am Heart J, 2000. **140**(6): p. 878-85.
55. Podolecki, T., et al., *Effect of type of atrial fibrillation on prognosis in acute myocardial infarction treated invasively*. Am J Cardiol, 2012. **109**(12): p. 1689-93.
56. Gronefeld, G.C., et al., *Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: results from a prospective study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(11): p. 1208-14.
57. Roy, D., P. Brugada, and H.J. Wellens, *Atrial tachycardia facilitating initiation of ventricular tachycardia*. Pacing Clin Electrophysiol, 1983. **6**(1 Pt 1): p. 47-52.
58. Nian, M., et al., *Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling*. Circ Res, 2004. **94**(12): p. 1543-53.
59. Suleiman, M., et al., *Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(5): p. 962-8.
60. Yoshizaki, T., et al., *Activated inflammation is related to the incidence of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction*. Intern Med, 2012. **51**(12): p. 1467-71.
61. Lehto, M., et al., *Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience*. Eur Heart J, 2005. **26**(4): p. 350-6.
62. Wang, T.J., et al., *Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2003. **107**(23): p. 2920-5.
63. Pedersen, O.D., et al., *Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure*. Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2866-70.
64. Peyrot, F., et al., *Pharmacokinetics of 1-nitrosomelatonin and detection by EPR using iron dithiocarbamate complex in mice*. Biochem J, 2005. **387**(Pt 2): p. 473-8.

65. Lorgis, L., et al., *The free oxygen radicals test (FORT) to assess circulating oxidative stress in patients with acute myocardial infarction*. *Atherosclerosis*, 2010. **213**(2): p. 616-21.
66. Rochette, L., et al., *Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets?* *Pharmacol Ther*, 2013. **140**(3): p. 239-57.
67. Mungrue, I.N., M. Husain, and D.J. Stewart, *The role of NOS in heart failure: lessons from murine genetic models*. *Heart Fail Rev*, 2002. **7**(4): p. 407-22.
68. Boger, R.H., *Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor*. *J Nutr*, 2004. **134**(10 Suppl): p. 2842S-2847S; discussion 2853S.
69. Forstermann, U. and W.C. Sessa, *Nitric oxide synthases: regulation and function*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(7): p. 829-37, 837a-837d.
70. Li, H. and U. Forstermann, *Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease*. *Curr Opin Pharmacol*, 2013. **13**(2): p. 161-7.
71. Gary, J.D. and S. Clarke, *RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation*. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1998. **61**: p. 65-131.
72. Baylis, C., *Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease*. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006. **2**(4): p. 209-20.
73. Murray-Rust, J., et al., *Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase*. *Nat Struct Biol*, 2001. **8**(8): p. 679-83.
74. Kielstein, J.T., et al., *Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(9): p. 2446-51.
75. Luneburg, N., et al., *Genome-Wide Association Study of L-Arginine and Dimethylarginines Reveals Novel Metabolic Pathway for Symmetric Dimethylarginine*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014.
76. Teerlink, T., et al., *Cellular ADMA: regulation and action*. *Pharmacol Res*, 2009. **60**(6): p. 448-60.
77. Vallance, P., et al., *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure*. *Lancet*, 1992. **339**(8793): p. 572-5.

78. Antoniades, C., et al., *Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis*. Hypertension, 2011. **58**(1): p. 93-8.
79. Antoniades, C., et al., *Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis*. Eur Heart J, 2009. **30**(9): p. 1142-50.
80. Closs, E.I., et al., *Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B*. Nitric Oxide, 1997. **1**(1): p. 65-73.
81. Schwedhelm, E. and R.H. Boger, *The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease*. Nat Rev Nephrol, 2011. **7**(5): p. 275-85.
82. Kiechl, S., et al., *Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population*. Atherosclerosis, 2009. **205**(1): p. 261-5.
83. Li, J., et al., *Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2010. **7**(4): p. 438-44.
84. Carnes, C.A., et al., *Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation*. Circ Res, 2001. **89**(6): p. E32-8.
85. Dudley, S.C., Jr., et al., *Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases*. Circulation, 2005. **112**(9): p. 1266-73.
86. Mihm, M.J., et al., *Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation*. Circulation, 2001. **104**(2): p. 174-80.
87. Dhalla, N.S., R.M. Temsah, and T. Netticadan, *Role of oxidative stress in cardiovascular diseases*. J Hypertens, 2000. **18**(6): p. 655-73.
88. Van Wagoner, D.R., *Redox modulation of cardiac electrical activity*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**(2): p. 183-4.
89. Bokov, A., A. Chaudhuri, and A. Richardson, *The role of oxidative damage and stress in aging*. Mech Ageing Dev, 2004. **125**(10-11): p. 811-26.
90. Nishijima, Y., et al., *Canine nonischemic left ventricular dysfunction: a model of chronic human cardiomyopathy*. J Card Fail, 2005. **11**(8): p. 638-44.
91. Ben Abraham, R., et al., *Electromechanical impairment of human auricle and rat myocardial strip subjected to exogenous oxidative stress*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(1): p. 66-73.

92. Kietadisorn, R., R.P. Juni, and A.L. Moens, *Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012. **302**(5): p. E481-95.
93. Kim, Y.M., et al., *A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation*. *Circ Res*, 2005. **97**(7): p. 629-36.
94. Youn, J.Y., et al., *Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase*. *J Mol Cell Cardiol*, 2013. **62**: p. 72-9.
95. Babusikova, E., et al., *Oxidative modification of rat cardiac mitochondrial membranes and myofibrils by hydroxyl radicals*. *Gen Physiol Biophys*, 2004. **23**(3): p. 327-35.
96. Nishijima, Y., et al., *Tetrahydrobiopterin depletion and NOS2 uncoupling contribute to heart failure-induced alterations in atrial electrophysiology*. *Cardiovasc Res*, 2011. **91**(1): p. 71-9.
97. Caplin, B. and J. Leiper, *Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(6): p. 1343-53.
98. Zeller, M., et al., *Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(5): p. 954-60.
99. Guazzi, M. and R. Arena, *Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation*. *Heart*, 2009. **95**(2): p. 102-6.
100. Usui, M., et al., *Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure*. *Life Sci*, 1998. **62**(26): p. 2425-30.
101. Cengel, A., et al., *Asymmetrical dimethylarginine level in atrial fibrillation*. *Acta Cardiol*, 2008. **63**(1): p. 33-7.
102. Goette, A., et al., *The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS*. *Int J Cardiol*, 2012. **154**(2): p. 141-6.
103. Xia, W., et al., *Effects of rosuvastatin on asymmetric dimethylarginine levels and early atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(12): p. 1562-6.
104. Yang, L., et al., *Asymmetric dimethylarginine concentration and recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2011. **32**(2): p. 147-54.

105. Chao, T.F., et al., *Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71675.
106. Schulze, F., et al., *Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke*. Atherosclerosis, 2010. **208**(2): p. 518-23.
107. Lorin, J., et al., *High levels of asymmetric dimethylarginine are strongly associated with low HDL in patients with acute myocardial infarction*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e64796.
108. Savelieva, I. and A. John Camm, *Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment*. Europace, 2004. **5 Suppl 1**: p. S5-19.
109. Olshansky, B., et al., *Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(12): p. 2026-33.
110. Tsang, T.S., et al., *Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women*. Mayo Clin Proc, 2001. **76**(5): p. 467-75.
111. Doruchowska, A., et al., *Role of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting persistent atrial fibrillation electrical cardioversion success and sinus rhythm maintenance at 6 months*. Adv Med Sci, 2014. **59**(1): p. 120-5.
112. Jing, Z., et al., *Comparison of left atrial function in healthy individuals versus patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking echocardiography*. Cardiovasc J Afr, 2013. **24**(5): p. 154-60.
113. Cai, H., et al., *Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke*. Circulation, 2002. **106**(22): p. 2854-8.
114. Chang, J.P., 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**(2): p. 99-106.

Annexes

1. Publications scientifiques

Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, Guenancia C, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Cottin Y. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):611-7.

Guenancia C, **Stamboul K**, Garnier F, Beer JC, Touzery C, Lorgis L, Cottin Y, Zeller M. Obesity and new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a gender specific risk factor. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):1039-41.

Hachet O, Guenancia C, **Stamboul K**, Daubail B, Richard C, Béjot Y, Yameogo V, Gudjoncik A, Cottin Y, Giroud M, Lorgis L. Frequency and Predictors of Stroke After Acute Myocardial Infarction: Specific Aspects of In-Hospital and Postdischarge Events. *Stroke.* 2014 Nov 4. pii: STROKEAHA.114.006707.

Kahli A, Guenancia C, Zeller M, Grosjean S, **Stamboul K**, Rochette L, Girard C, Vergely C. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2014 Aug 29;9(8):e105759.

Guenancia C, Cochet A, Humbert O, Dygai-cochet I, Lorgis L, Zeller M, **Stamboul K**, Brunotte F, Cottin Y. 5. Predictors of post-stress LVEF drop 6 months after reperfused myocardial infarction: a gated myocardial perfusion SPECT study. *Ann Nucl Med.* 2013;27(2):112-22.

Lorgis L, Jourda F, Hachet O, Zeller M, Gudjoncik A, Dentan GP, **Stamboul K**, Guenancia C, Mock L, Cottin Y; on behalf of the RICO Survey Working Group. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung.* 2013; 42(5):326-31.

2. Communications affichées

2014 :

Stamboul K, Lorin J, Hachet O, Beer JC, Zeller M, Vergely C, Lorgis L, Rochette L, Cottin Y. Relationship between level of oxidative stress and the no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. Barcelone, ESC Congress août 2014. European Heart Journal 2014;35:649.

Stamboul K, Fernandez V, Gudjoncik A, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Zeller M, Cottin Y. Left atrial echographic parameters predict silent atrial fibrillation after myocardial infarction 24^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 2014. Arch Cardiovascular Diseases, 2014;6:14.

Stamboul K, Fernandez V, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Zeller M, Cottin Y. Silent AF impairs patient's outcome after acute myocardial infarction. Printemps de la Cardiologie, Strasbourg, Avril 2014. Archives of Cardiovascular Diseases, 2014;6:37.

Lorin J, Guillard JC, **Stamboul K**, Maza M, Touzery C, Cottin Y, Rochette L, Vergely C, Zeller M. Increased symmetric dimethylarginine level is associated with worse hospital outcomes through altered LVEF in patients with acute myocardial infarction. 18^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Poitiers Avril 2014. Fundamental & Clinical Pharmacology, 2014;28:76.

Kahli A, Zeller M, Grosjean S, **Stamboul K**, Lorin J, Rochette L, Girard C, Vergely C. Cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass in patients with stable coronary disease : growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictive factor of adverse events ? Printemps de la Cardiologie, Strasbourg, Avril 2014. Archives of Cardiovascular Diseases, 2014;6:77.

2013 :

Stamboul K., Gudjoncik A., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Zeller M., Cottin Y. Association between silent atrial fibrillation and heart failure after acute myocardial infarction

Authors: Amsterdam, ESC Congress 2013. European Heart Journal 2013;vol 34 (Abstract Supplement):739:P4070.

Stamboul K., Gudjoncik A., Lorgis L., Beer J.C., Touzery C., Zeller M., Cottin Y. Silent atrial fibrillation during the acute phase of myocardial infarction. Amsterdam, ESC Congress 2013. European Heart Journal 2013;vol 34 (Abstract Supplement):1039:P5611.

Stamboul K., Lorin J., Guillard J.C., Cottin Y., Rochette L., Zeller M., Lorgis L., Vergely C. Decreased plasma level of asymmetric dimethylarginine at the culprit lesion site after primary percutaneous coronary intervention. Amsterdam, ESC Congress 2013. *European Heart Journal* 2013;vol 34 (Abstract Supplement):1014:P5509.

Stamboul K, Gudjoncik A, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Zeller M, Cottin Y. Improved screening for silent AF during the acute phase of myocardial infarction. XXIII^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 2013. *Arch Cardiovascular Diseases*, 2013;5:055.

Stamboul K, Gudjoncik A, Lorgis L, Touzery C, Beer JC, Zeller M, Cottin Y. Association between silent Atrial Fibrillation and heart failure after Acute Myocardial infarction. XXIII^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 2013. *Arch Cardiovascular Diseases*, 2013;5:175.

Stamboul K, Lorin J, Kahli A, Zeller M, Lorgis L, Cottin Y, Vergely C: Relation between local and systemic levels of oxidative stress and no-reflow phenomenon in myocardial infarction, G.R.R.C., Printemps de la Cardiologie. Marseille, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2013, pp 25(P023)

Stamboul K, Gudjoncik A, Lorgis L, Beer J-C, Touzery C, Zeller M, Cottin Y: Left atrial parameters assessed by echography as predictors of silent AF episodes during the acute phase of myocardial infarction, G.R.R.C., Printemps de la Cardiologie. Marseille, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2013, pp 31(P385)

Stamboul K, Lorin J, Guillard JC, Zeller M, Rochette L, Lorgis L, Cottin Y, Vergely C: Decreased plasmatic level of asymmetric dimethylarginine in the culprit artery after acute myocardial infarction, G.R.R.C., Printemps de la Cardiologie. Marseille, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2013, pp 23(P386)

Boge A, Bonnet M, **Stamboul K**, Guenancia C, Leclerc T, Hachet O, Dautriche A, Zeller M, Sgro C, Cottin Y. Cardiac iatrogenic admissions in a coronary care unit A prospective study on 7550 admissions. XXIII^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 2013. *Arch Cardiovascular Diseases*, 2013;5:315.

Kahli A, **Stamboul K**, Zeller M, Grosjean S, Lorin J, Rochette L, Girard C, Vergely C: Growth differentiation factor-15 (GDF-15) release during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass, G.R.R.C., Printemps de la Cardiologie. Marseille, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2013, pp 81(P287)

2012 :

Stamboul K, Fernandez V, Ez Zemmam C, Gudjoncik A, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Zeller M, Cottin Y. Only one kind of Atrial Fibrillation during the acute phase of myocardial infarction ? Printemps de la Cardiologie, Société Française de Cardiologie, Bordeaux, 12-13 avril 2012. Archives of Cardiovascular Diseases, 2012;3:41 0417.

Boge A., Bonnet M., **Stamboul K.**, Guenancia C., Leclerq T., Hachet O., Zeller M., Dautriche A., Sgro C., Cottin Y. Cardiac iatrogenic admissions in a coronary care unit. A prospective study on 5517 admissions. XXII^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 2012. Arch Cardiovascular Diseases, 2012 ;018.

Boge A, Bonnet M, **Stamboul K**, Guenancia C, Leclerq T, Hachet O, Zeller M, Dautriche A, Sgro C, Cottin Y. Cardiac iatrogenic admissions in a coronary care unit. A prospective study on 6116 admissions. Printemps de la Cardiologie, Société Française de Cardiologie, Bordeaux, 12-13 avril 2012. Archives of Cardiovascular Diseases, 2012;3:47 0350.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a frequent complication of acute myocardial infarction (AMI) with a poorer prognosis. Silent atrial fibrillation has been suggested to be frequent after AMI. However, most part of the studies has targeted only paroxysmal or persistent AF. Thus, Reduced Nitric Oxide availability and endothelial dysfunction has been recently recognized as a possible contributor to altered prognosis in AF. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) can inhibit nitric oxide synthase and leads to endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress in multiple cardiovascular diseases. However, any study has addressed the relationship between ADMA levels and the occurrence of AF in AMI.

We aimed to assess in-hospital and 1-year prognosis in patients experiencing silent AF in AMI and evaluate the potential relationship between dimethylarginines plasma levels and the occurrence AF after acute myocardial infarction.

Our first prospective study shows for the first time that silent AF is more frequent than symptomatic AF after AMI and is associated with a worse prognosis.

Our second work confirms the impact of silent AF on prognosis, with a prognosis that remains worse one year after the acute phase of MI.

Our third work proved that ADMA is independently associated with symptomatic AF after AMI and strengthen the capacity to estimate symptomatic AF occurrence.

In conclusion our studies highlight that AF is not a negligible event after AMI, in particular silent AF. That suggests that systematic screening and specific management should be investigated in order to improve outcomes of patients. ADMA appears to be a potential predictor of AF after AMI, because of its significant association.

Keywords: Silent Atrial fibrillation – Acute myocardial infarction – Continuous ECG monitoring – Prognosis – Asymmetric diméthylarginine

Résumé

La fibrillation atriale (FA) est une complication fréquente de la phase aiguë de l'infarctus (IDM) avec un moins bon pronostic des patients. Sa forme silencieuse pourrait être fréquente après un IDM. Cependant, toutes les études ayant porté sur la FA se sont focalisées sur les formes symptomatique, paroxystique ou persistante. De plus, la réduction de la biodisponibilité du NO et la dysfonction endothéliale peuvent altérer le pronostic des patients en FA. Or, l'asymétrie diméthylarginine (ADMA) en inhibant de façon endogène l'action des NO synthases peut conduire à une dysfonction endothéliale, une inflammation ou encore à un stress oxydatif, qui sont impliqués dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Cependant, aucune étude n'a évalué la relation potentielle entre le taux plasmatique d'ADMA et la survenue d'une FA après un IDM.

Notre objectif a été d'évaluer dans le cadre d'une étude prospective le pronostic hospitalier et à un an des patients présentant de la FA silencieuse en phase aiguë d'IDM, et évaluer le lien potentiel entre les diméthylarginines et l'apparition d'une FA.

Notre première étude prospective montre pour la première fois que la FA silencieuse est plus fréquente que la FA symptomatique et est associée à un moins bon pronostic après un IDM.

Notre second travail, démontre que l'impact négatif de la FA silencieuse sur le pronostic des patients se maintient à un an après l'IDM.

Notre troisième travail montre également, que l'ADMA est associée de manière indépendante à la survenue d'une FA symptomatique après un IDM. Ces données suggèrent qu'un dépistage et qu'une prise en charge spécifiques de la FA après un IDM pourraient améliorer le pronostic des patients. L'ADMA pourrait ainsi être utilisée comme un marqueur de risque de passage en FA après un IDM.

Mots clefs : Fibrillation atriale silencieuse – Infarctus du myocarde en phase aiguë – Monitoring ECG en continu – Pronostic – Asymétrie diméthylarginine