



**HAL**  
open science

# Apports des nouvelles techniques échocardiographiques (3d, strain) dans l'évaluation du risque thromboembolique chez les patients en fibrillation atriale

Laurie Dufour Soulat

## ► To cite this version:

Laurie Dufour Soulat. Apports des nouvelles techniques échocardiographiques (3d, strain) dans l'évaluation du risque thromboembolique chez les patients en fibrillation atriale. Cardiologie et système cardiovasculaire. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS372 . tel-04334318

**HAL Id: tel-04334318**

**<https://theses.hal.science/tel-04334318>**

Submitted on 10 Dec 2023

**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.

Sorbonne Université

Ecole doctorale 394 Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique

INSERM UMRS 1666

**Place des biomarqueurs et des nouvelles techniques**  
**échocardiographiques (3D, strain) dans l'évaluation du patient en**  
**fibrillation atriale**

Laurie Soulat-Dufour

Thèse de doctorat

Dirigée par le Professeur Ariel Cohen

Co-Directeur Professeur Stéphane Hatem

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2021 à Paris

Devant un jury composé de

Dr Mathias MERICKSKAY

Président

Pr Patricia REANT

Rapporteur

Pr Anne BERNARD

Rapporteur

Pr Roberto LANG

Examineur

## **Résumé**

**Objectifs.** Le but de notre travail était de préciser la fonction atriale et d'évaluer le remodelage cavitaire au cours du suivi d'un patient suivi pour fibrillation atriale (FA).

**Contexte.** Précédant l'apparition de la FA, la cardiomyopathie atriale correspond à un remodelage anatomique, fonctionnel et électrique de l'oreillette. L'amélioration de la caractérisation de la cardiomyopathie atriale en amont et/ou lors d'un épisode de FA pourrait améliorer sa prise en charge.

**Méthodes.** Des patients en FA ont été étudiés sur le plan clinique, biologique (métabolomique) et échocardiographique (bidimensionnelle, tridimensionnelle et strain) pour préciser la fonction et le remodelage cavitaire au cours du suivi.

**Résultats.** Nous avons montré que la restauration active d'un rythme sinusal chez un patient en FA a induit un remodelage reverse anatomique et/ou fonctionnel des cavités cardiaques et semble être corrélé à la régression des fuites fonctionnelles atrio-ventriculaires. Nous avons aussi identifié différentes variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques associées au strain réservoir de l'oreillette gauche. L'approche combinée multiparamétrique semble être la plus précise pour prédire l'altération de la déformation myocardique de l'oreillette gauche dans le suivi (Surface sous la courbe ROC : 0.871).

**Conclusion.** La restauration du rythme sinusal dans la FA devrait être discutée en pratique clinique pour chaque patient afin d'améliorer le remodelage reverse des cavités cardiaques et la sévérité des fuites fonctionnelles atrio-ventriculaires. Le strain OG pourrait constituer un intégrateur des multiples déterminants du stress myocardique dans la FA.

**Mots clés :** fibrillation atriale ; cardiomyopathie atriale ; échocardiographie tridimensionnelle ; strain atrial ; remodelage cavitaire ; fuites valvulaires fonctionnelles.

## **Summary**

**Objectives.** The aim of our studies was to evaluate atrial function and cavity remodeling during follow-up of patients with atrial fibrillation (AF).

**Background.** Preceding the onset of AF, atrial cardiomyopathy corresponds to anatomic, functional, and electrical remodeling of the atria. Improved characterization of atrial cardiomyopathy anterior to and/or during an episode of AF may improve its management.

**Methods.** AF subjects were studied with clinical, biological (metabolomics), and echocardiographical (2-dimensional, 3-dimensional, and strain) parameters to evaluate cavity function and cavity remodeling during follow-up.

**Results.** We showed that active restoration of sinus rhythm in a patient with AF induced anatomic and/or functional reverse remodeling of the cardiac cavities and appeared to correlate with regression of atrioventricular functional regurgitation. We also identified different clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic variables associated with left atrial reservoir strain. The combined multiparametric approach appears to be the most accurate in predicting alteration of left atrial myocardial strain in follow-up (Area Under the ROC Curve 0.871).

**Conclusion.** Restoration of sinus rhythm in AF patients should be discussed in clinical practice for each patient to improve reverse cavity remodeling and functional regurgitation severity. Left atrial strain could be an integrator of multiple determinants of myocardial stress in AF.

**Key words:** atrial fibrillation; atrial cardiomyopathy; three-dimensional echocardiography; atrial strain; cavity remodeling; functional valve regurgitation.

## Remerciements

Au Professeur Ariel Cohen. Vous m'avez guidé au fil de ces dix dernières années sur les voies de la clinique, de l'enseignement et de la recherche. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés. Vous êtes pour tous une source d'inspiration au quotidien. Merci d'avoir dirigé cette thèse.

Au Professeur Stéphane Hatem. Merci de m'avoir intégré dans votre unité de recherche et de m'avoir permis de travailler avec votre équipe. Ces moments de travail en commun ont été pour moi une vraie source d'inspiration et de motivation. Les projets futurs seront je l'espère nombreux. Merci d'avoir co-dirigé cette thèse.

Au Docteur Mathias MERICKSKAY. Vos connaissances fondamentales en physiopathologie cardiovasculaire seront indispensables pour l'évaluation de nos travaux et nous aideront à les améliorer. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Au Professeur Anne Bernard. C'est un véritable honneur d'avoir votre avis éclairé sur ces différents travaux. En espérant pouvoir collaborer dans le futur sur différents projets. Merci de me faire l'honneur d'être rapporteur de cette thèse.

Au Professeur Patricia Réant. Bénéficier de votre expertise sur ces différents travaux est un privilège. En espérant pouvoir collaborer dans le futur sur différents projets. Merci de me faire l'honneur d'être rapporteur de cette thèse.

To Professor Roberto Lang. Thank you Roberto to participate to the evaluation of my thesis. The year in your cardiovascular imaging department in the University of Chicago was a fabulous experience and opened my mind to research in echocardiography. Your questions, your advice, your support helped me a lot in the achievement of these different projects. You are an example for all. Thank you for your participation in my thesis jury.

A Sylvie Lang. Merci pour m'avoir accompagné dans tous ces travaux qui n'auraient pas été réalisable sans ta rigueur, ton expertise et ton soutien.

Un immense merci à toute l'équipe médicale du service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine pour votre soutien pendant l'élaboration de cette thèse. Sans vous ce travail aurait été impossible. Un merci

tout particulier à Stéphane Ederhy. Ainsi qu'à Franck Boccara, Saroumadi Adavane-Scheuble, Marion Chauvet-Droit, Pascal Nhan, Marie Liesse Jean, Iris Kamami, Rim Ben Said, Pauline Issaurat, Élodie Capderou, Camille Arnaud.

Merci à l'unité INSERM UMRS 1166 et tout particulièrement à l'équipe de métabolomique, Farid Ichou, Maharajah Ponnaiah pour m'avoir fait découvrir votre domaine et avoir partagé vos connaissances sur la thématique de la fibrillation atriale.

Thanks to the Department of Cardiovascular Imaging at the University of Chicago during this year and especially Pr Roberto Lang, Karima Addetia and Victor Mor Avi.

Merci à la FFC et à l'AP-HP de m'avoir soutenu pendant mon année recherche à Chicago.

Merci à mes parents et à ma famille pour votre soutien permanent.

Merci à mon mari Gilles et à mes enfants Edouard et Margot pour toute la joie que vous m'apportez au quotidien.

## Liste des abréviations

FA : fibrillation atriale

OG : oreillette gauche

OD : oreillette droite

VG : ventricule gauche

VD : ventricule droit

TD : télédiastolique

TS : télésystolique

ETT : échocardiographie transthoracique

ETO : échocardiographie transoesophagienne

IRM : imagerie par résonance magnétique

TDM : tomodensitométrie

Ang-II : angiotensin-II

TGFβ1 : transforming growth factor-β1

PDGF : platelet-derived growth-factor

CTGF : connective-tissue growth-factor

ROS : reactive oxygen species

Cx43 : connexine-43

Cx40 : connexine-40

Ca<sup>2+</sup> : calcium

TNF : tumour necrosis factor

IL : interleukine

CRP : C-reactive protein

Hs-CRP : CRP haute sensibilité

ATP : adénosine triphosphate

SDMA : symmetric dimethylarginine

ADMA : asymmetric dimethylarginine

NMMA : monométhylarginine

## Table des matières

Introduction .....	11
1. Contexte de la recherche sur la fibrillation atriale .....	11
2. Cardiomyopathie atriale .....	12
2.1. De la morphologie à la fonction de l'oreillette .....	12
2.2. Le concept de cardiomyopathie atriale .....	16
3. Genèse et progression de la FA .....	17
3.1. Mécanismes électrophysiologiques impliqués dans la genèse de la FA.....	17
3.2. Déterminants moléculaires de la fibrose atriale.....	19
3.3. Dysrégulation des connexines .....	24
3.4. Mécanismes moléculaires de la progression de la FA .....	25
3.5. Inflammation et FA .....	26
3.6. Tissu adipeux, région épicaudique et FA .....	29
3.7. Métabolisme énergétique et cardiomyocytes.....	31
4. Approches « omiques » .....	35
4.1. Processus d'analyse en métabolomique.....	36
4.2. Métabolomique et maladies cardiovasculaires .....	38
5. Imagerie et FA.....	44
5.1. Echocardiographie, tomographie et imagerie par résonance magnétique .....	44
5.2. Intérêt de l'imagerie dans l'évaluation du patient en FA .....	51
Objectifs de nos travaux .....	54
Méthodes.....	56
1. Présentation de l'étude FASTRHAC.....	56
1.1. Paramètres cliniques, électrocardiographiques et biologiques.....	57
1.2. Paramètres échocardiographiques .....	58
2. Présentation de la WASE study.....	58
3. Analyse métabolomique .....	59
Résultats.....	61
1. Etude numéro 1. Remodelage biatrial dans la fibrillation atriale : intérêt de l'échocardiographie tridimensionnelle et du strain.....	61
1.1. Contexte et objectifs .....	61
1.2. Résultats.....	61



2. Etude numéro 2. Valeurs normales de l'oreillette droite selon l'âge, le sexe et l'ethnicité : résultats de la « World Alliance Societies of Echocardiography Study ».....	73
3. Etude numéro 3. Le remodelage cardiaque reverse / l'amélioration des fuites valvulaires après restauration active du rythme sinusal chez les patients en fibrillation atriale.....	91
4. Etude numéro 4. Strain de l'oreillette gauche, la mémoire du stress myocardique dans la fibrillation atriale .....	137
Discussion.....	187
Limites .....	195
Perspectives .....	197
Conclusion.....	199
Bibliographie .....	200
Annexes.....	216

## **Table des Figures.**

Figure 1. Evolution des volumes atriaux au cours du cycle cardiaque et calcul des différents indices de fonction atriale (applicable pour l'oreillette droite et l'oreillette gauche).

Figure 2. Classification histologique et physiopathologique des cardiomyopathies auriculaires (EHRA/HRS/APHS/SOLAECE) : Classification EHRAS.

Figure 3. Mécanismes principaux impliqués dans la genèse de la FA.

Figure 4. Tissu cardiaque normal et deux catégories principales de fibrose (réactive et réparatrice) représentées schématiquement.

Figure 5. Déterminants moléculaires de la fibrose tissulaire.

Figure 6. Dysrégulation des connexines dans la FA.

Figure 7. Voies moléculaires impliquées dans la progression de la FA.

Figure 8. Cellules et médiateurs de l'inflammation modulant les propriétés électrophysiologiques et structurelles de l'oreillette.

Figure 9. Lien physiopathologique entre l'inflammation et la genèse de la thrombose.

Figure 10. De la réactivation de l'épicarde, à la formation du substrat arythmogène.

Figure 11. A/ Engrenage énergétique et travail myocardique. B/ Déséquilibre métabolique et stress métabolique en FA.

Figure 12. Production d'énergie dans le cardiomyocyte.

Figure 13. Voies métaboliques pouvant se retrouver modifiées en cas de FA.

Figure 14. Représentation classique (A) ou centrée sur la métabolomique (B) des approches « omiques ».

Figure 15. Processus d'analyse en métabolomique.

Figure 16. Représentation de la voie de la kynurénine et son interaction avec les voies de l'inflammation.

Figure 17. Mécanisme d'action potentiel des métabolites du tryptophane dans les maladies cardiovasculaires.

Figure 18. Vue d'ensemble sur le métabolisme de l'arginine et son lien avec la fonction endothéliale.

Figure 19. Echocardiographie tridimensionnelle : analyse de l'oreillette droite (en haut à gauche), du ventricule droit (en haut à droite), de l'oreillette gauche et du ventricule gauche (en bas) avec logiciel Tomtec (Philips).

Figure 20. Tomodensitométrie cardiaque : analyse de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires.

Figure 21. Analyse du rehaussement tardif de l'OG en imagerie par résonance magnétique.

Figure 22. Analyse du flux 4D intra cavitaires en imagerie par résonance magnétique.

# Introduction

## 1. Contexte de la recherche sur la fibrillation atriale

L'incidence de la fibrillation atriale (FA) est en constante augmentation ces dernières années et sa prise en charge représente un défi majeur pour les différents systèmes de santé à travers le monde. De nombreux travaux de recherche sont actuellement consacrés à l'étude des mécanismes sous-jacents de la FA, son évolution naturelle, sa détection précoce et ses traitements. La prévalence de la FA chez les adultes est actuellement estimée entre 2 % et 4 % (1) et on s'attend à ce qu'elle soit multipliée par 2,3 (2–4) en raison de l'allongement de l'espérance de vie dans la population générale et de l'intensification de la recherche de la FA silencieuse (5). L'augmentation de l'âge est le facteur prépondérant associé à la FA mais l'augmentation de nombreuses comorbidités incluant l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronaire, l'insuffisance rénale chronique (6), l'obésité et le syndrome d'apnée du sommeil sont aussi impliqués (7–11). L'impact des facteurs de risque cliniques et des comorbidités sur le risque de FA suggère qu'une intervention précoce, et un contrôle des facteurs de risque pourraient réduire l'incidence de la FA.

Ces dernières années, différents résultats publiés dans la littérature ont progressivement fait émerger le concept de cardiomyopathie atriale. Tout d'abord, il a été noté que les stratégies de contrôle du rythme cardiaque ne semblaient pas diminuer le risque d'infarctus cérébral (12). Il a ensuite été observé l'absence apparente de relation temporelle entre les épisodes de FA paroxystique et les infarctus cérébraux chez les patients porteurs de dispositifs électroniques cardiaques implantables (13). S'est ainsi développée l'idée que d'autres facteurs en sus de la FA devaient contribuer à la maladie embolique. Précédant l'apparition de la FA, la cardiomyopathie atriale correspond à un remodelage anatomique, fonctionnel et électrique de l'oreillette qui se développe progressivement sous l'influence de différents facteurs tels que le vieillissement, l'inflammation, le stress oxydatif et la dilatation atriale

(14). La FA ne serait ainsi que l'expression clinique d'une pathologie plus profonde et plus chronique de l'oreillette où le remodelage auriculaire (structurel, électrique, autonome), la dysfonction endothéliale et l'état pro-thrombotique y sont associés. L'interaction complexe entre ces différents mécanismes crée un cercle vicieux de cardiomyopathie auriculaire qui ne cesse de s'aggraver entraînant un risque plus élevé de FA et d'infarctus cérébral. Ainsi, identifier précocement la cardiomyopathie atriale et les facteurs impliqués dans son développement permettrait d'adapter les thérapeutiques et notamment la stratégie anticoagulante (14).

Le but de notre travail est, grâce à l'utilisation des nouveaux biomarqueurs et de nouvelles techniques échocardiographiques (3D, strain), de pouvoir affiner l'évaluation du patient en FA en évaluant le remodelage cavitaire et la sévérité de la cardiomyopathie atriale.

## 2. Cardiomyopathie atriale

### 2.1. De la morphologie à la fonction de l'oreillette

#### 2.1.1. Histologie atriale

Les cardiomyocytes auriculaires sont principalement mononucléés avec un diamètre transversal de 12 mm, de plus petite taille en comparaison avec les cardiomyocytes ventriculaires (20-22 mm) (15,16). Les cardiomyocytes auriculaires présentent quelques particularités en comparaison avec les cardiomyocytes ventriculaires : les tubules transverses sont plus rares ; les complexe de Golgi sont périnucléaires et associés à des granules spécifiques contenant de l'ANP, du BNP et des peptides apparentés ; les citernes du réticulum sarcoplasmique sont nombreuses et forment des contacts discontinus avec la membrane cellulaire (réticulum corbulaire) ; et enfin il est à noter une haute densité de mitochondries. Sur le plan biochimique, les cardiomyocytes auriculaires ont un contenu lipidique plus élevé que les cardiomyocytes ventriculaires (17).

Le tissu interstitiel atrial est constitué d'éléments cellulaires et extracellulaires. Il existe probablement une très grande diversité de cellules dans le myocarde atrial, comme aux autres étages, qui commence juste à être identifiée grâce aux approches de type single RNA sequencing (18).

Classiquement, on distingue des fibroblastes/myofibroblastes, des adipocytes (dont le nombre augmente avec l'âge), des cellules mésenchymateuses indifférenciées et des cellules inflammatoires isolées. La paroi sous épocardique auriculaire comporte aussi un nombre important de vaisseaux sanguins. Les composants extracellulaires sont constitués de fibres de collagène principalement de type I (formant la majeure partie de l'architecture extra cellulaire et représentant 5% du volume auriculaire) des protéoglycanes, des débris lipidiques, de micro particules, de vésicules matricielles et de terminaisons nerveuses (14).

#### 2.1.2. Electrophysiologie atriale

Le type, les propriétés et la distribution des canaux ioniques confèrent aux potentiels d'action des cardiomyocytes auriculaires des propriétés spécifiques, différentes de celles des cardiomyocytes ventriculaires (19,20) . Les potentiels de repos des cardiomyocytes auriculaires sont moins négatifs (en moyenne 70–75 mV) en comparaison a ceux des cardiomyocytes ventriculaires (80–85 mV). Il existe une phase de repolarisation précoce ou Notch importante. Ces particularités du potentiel d'action auriculaire sont liées principalement à l'expression de canaux potassiques particulières au myocarde auriculaire : IK<sub>ACh</sub> ; canaux K<sub>v</sub> de type K<sub>v</sub>1.5, canaux stretch ... (20–22). La distribution des connexines diffère aussi entre les oreillettes et les ventricules : les cardiomyocytes auriculaires contiennent deux type de connexines, la connexine-40 (Cx40) et la connexine-43 (Cx43), tandis que les cardiomyocytes ventriculaires contiennent exclusivement des Cx43 (19).

Les ganglions autonomes cardiaques situés dans les oreillettes, principalement dans la région des ostia des veines pulmonaires, peuvent contribuer à l'efficacité antiarythmique lors des procédures d'ablation de FA (23,24).

Par ailleurs, il faut souligner que le myocarde auriculaire a une structure tridimensionnelle complexe avec des fibres multiples d'orientation diverses qui pourraient avoir un rôle important dans la genèse de l'arythmie (25).

### 2.1.3. Fonction(s) atriale(s)

Les oreillettes apportent une contribution importante mais variable à la fonction cardiaque (26,27). Trois phases peuvent être distinguées : 1) une phase réservoir pendant la systole ventriculaire aboutissant au remplissage auriculaire ; 2) une phase conduit, pendant la proto-mésodiastole ventriculaire permettant la vidange passive des oreillettes dans les ventricules et 3) une phase contractile active pendant la télédiastole ventriculaire achevant le remplissage ventriculaire. A partir de ces différentes phases différents indices de fonction atriale peuvent être calculés (Figure 1).

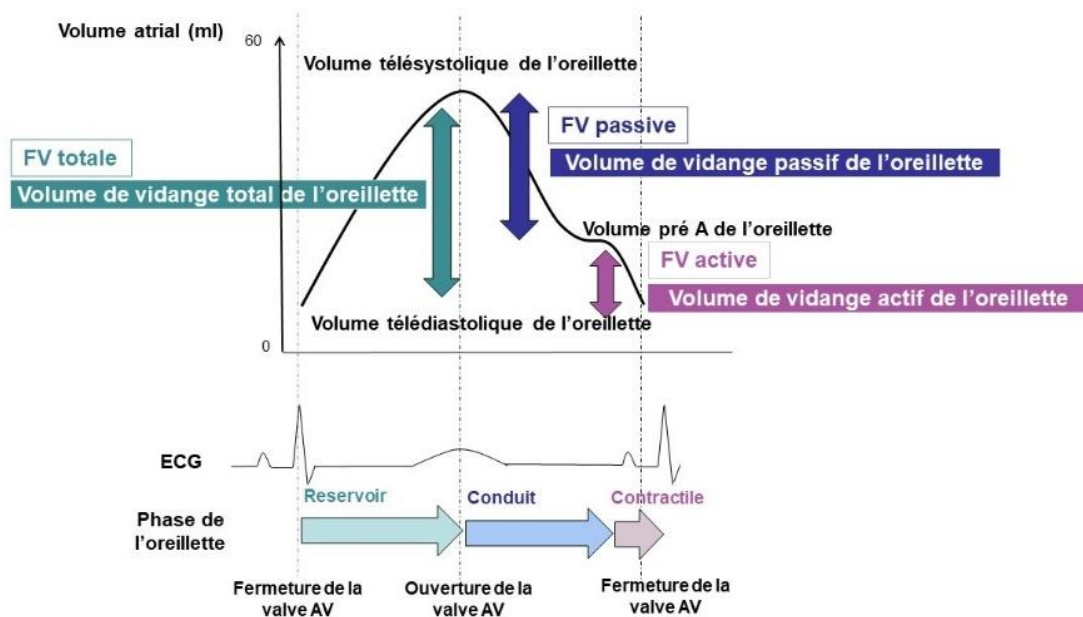


Figure 1. Evolution des volumes atriaux au cours du cycle cardiaque et calcul des différents indices de fonction atriale (applicable pour l'oreillette droite et l'oreillette gauche).

Volume de vidange total de l'oreillette = (Volume télésystolique de l'oreillette) - (Volume télédiastolique de l'oreillette). Volume de vidange passif de l'oreillette = (Volume télésystolique de l'oreillette) - (Volume pré A de l'oreillette). Volume de vidange actif de l'oreillette = (Volume pré A de l'oreillette) - (Volume télédiastolique de l'oreillette)

FV totale = (Volume de vidange total de l'oreillette) / (Volume télésystolique de l'oreillette). FV passive = (Volume de vidange passif de l'oreillette) / (Volume télésystolique de l'oreillette). FV active = (Volume de vidange actif de l'oreillette) / (Volume pré A de l'oreillette)

AV : auriculo-ventriculaire ; ECG : électrocardiogramme ; FV : fraction de vidange ; pré A : avant la systole auriculaire

Les réponses des cellules atriales aux différents stimuli peuvent comprendre une hypertrophie et/ou une dysfonction contractile des cardiomyocytes auriculaires, des modifications fonctionnelles des canaux ioniques, une prolifération des fibroblastes auriculaires, une hyperinnervation et des modifications thrombogènes intra cavitaires (27). Ainsi, tout processus pathologique affectant les oreillettes pourrait avoir un impact substantiel sur la performance cardiaque, la survenue d'arythmies atriale et le risque d'infarctus cérébral cardio-embolique (26,28).

Un autre rôle physiologique des oreillettes est de sécréter le peptide natriurétique. Ce sont les myocytes atriaux qui synthétisent les peptides et les sécrètent selon un processus d'exocytose régulé, qui est déclenché par le stress mécanique des cellules (*shear stress*) et qui met en jeu la libération de calcium intracellulaire. Cette propriétés « endocrine » des myocytes atriaux expliquent probablement



leurs spécificités ultra structurale (abondance du réticulum sarcoplasmique corbulaire) et physiologique notamment la densité des canaux stretch (29).

## 2.2. Le concept de cardiomyopathie atriale

Comme proposé dans le consensus d'expert de 2016 (14), la cardiomyopathie atriale est définie comme « tout changement structurel, architectural, contractile ou électrophysiologique affectant les oreillettes et susceptible d'induire des manifestations cliniques ».

La classification EHRAS est une classification histopathologique de la cardiomyopathie atriale en 4 stades (Figure 2). Classe I : les modifications structurelles touchent principalement les cardiomyocytes sans présence significative de fibrose ou de modifications interstitielles (15,30–33) . Classe II : les modifications sont principalement en rapport avec la présence de fibrose, les cardiomyocytes ont une apparence macroscopique normale (32,34,35) . Classe III : combinaison de modifications des cardiomyocytes et de modifications fibrotiques (15,30,36) . Classe IV : infiltration principalement non collagénique (avec ou sans modification des cardiomyocytes) (37–39). Il est important de souligner que cette classification est descriptive et qu'il n'y a pas de progression de la sévérité de la classe I à la classe IV de l'EHRAS. Par ailleurs chez un même patient, la classe EHRAS peut varier au sein de différentes zones anatomiques de l'oreillette. Cette classification peut être utile pour corréler le degré histologique d'atteinte de la cardiomyopathie atriale et les résultats obtenus par exemple en imagerie ; elle pourrait même être utile dans le futur pour guider la thérapeutique selon la classe EHRAS présentée par le patient.

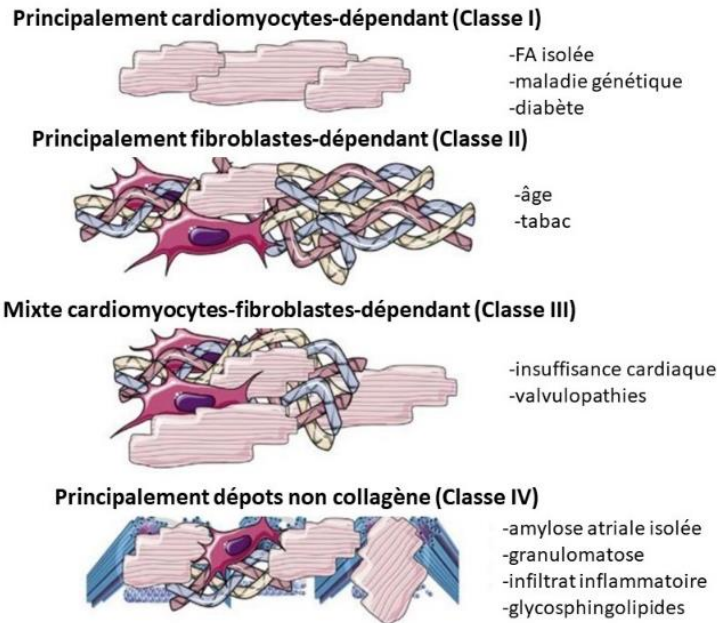


Figure 2. Classification histologique et physiopathologique des cardiomyopathies auriculaires (EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE) : Classification EHRAS. Modifiée d'après (14).

### 3. Genèse et progression de la FA

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents au développement de la cardiomyopathie atriale, au développement et à la pérennisation de la FA sont indispensables pour aboutir à une meilleure détection de la FA et une amélioration de la prise en charge des patients.

#### 3.1. Mécanismes électrophysiologiques impliqués dans la genèse de la FA

La FA est une pathologie connue pour ses mécanismes d'autoentretien aggravés après chaque épisode de FA (« AF begets AF » (40)) et étroitement liée à la sévérité de la cardiomyopathie atriale sous-jacente (14). Le début de la FA est déterminé par différents facteurs mécaniques.

La genèse de la FA implique à la fois des foyers ectopiques auriculaires et un substrat myocardique propice aux réentrées. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués isolément ou en association : les veines pulmonaires ont une place centrale à la fois comme foyers ectopiques et zones de réentrée ; le

système nerveux autonome est un régulateur clé ; la fibrose tissulaire et/ou les anomalies de la connexine prédisposent à la réentrée.

Les différents mécanismes impliqués dans l'occurrence de la FA sont résumés dans la Figure 3 (41). L'activité ectopique focale à l'origine de la FA est liée à la libération spontanée de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) à partir du réticulum sarcoplasmique via les récepteurs de la ryanodine (RyR2). La post-dépolarisation précoce due à une perte de fonction du courant sortant ou à un gain de fonction du courant entrant sont également associées à l'ectopie spontanée. La persistance de la FA nécessite un déclencheur et un substrat favorisant la formation de micro-circuits de réentrée de l'influx électrique. Le substrat associe des modifications des périodes réfractaires et des anomalies de conduction favorisées par la fibrose, la dystrophie du myocarde, les infiltrats fibro-adipeux notamment sous-épicaudique et la désorganisation des jonctions gaps (cf section 3.3.). Les veines pulmonaires, en raison de leur organisation histologique, avec pénétration comme dans un golf de myocytes excitables sont à la fois des localisations privilégiées des foyers ectopiques de FA et des zones de réentrée (42).

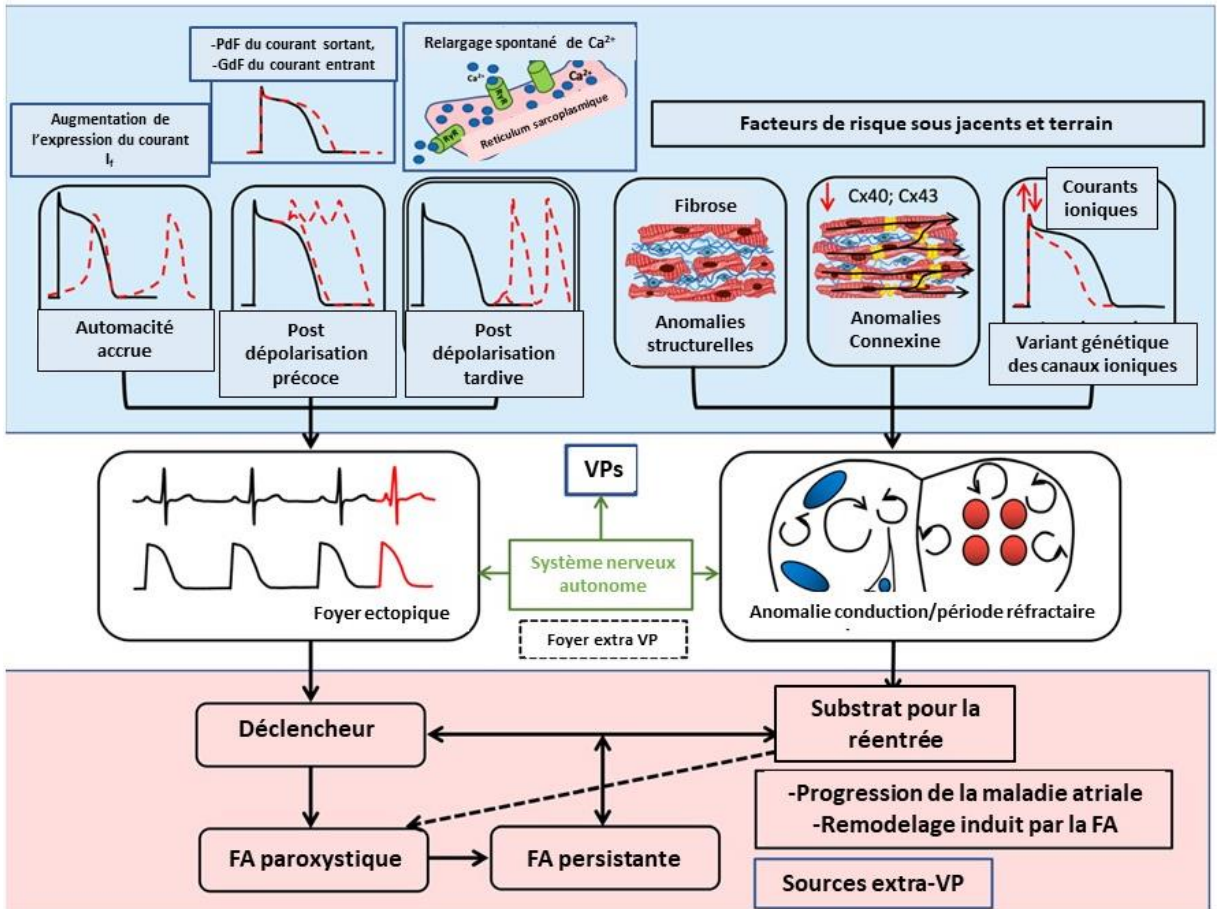


Figure 3. Mécanismes principaux impliqués dans la genèse de la FA. Modifiée d'après (41).

FA : fibrillation atriale ; GdF : gain de fonction ; PdF : perte de fonction ; VPs : veines pulmonaires

### 3.2. Déterminants moléculaires de la fibrose atriale

La prolifération des fibroblastes et le dépôt d'une matrice extracellulaire (fibrose) en réponse à des agressions telles que le vieillissement (43), l'étirement auriculaire (44), l'inflammation (45,46) et le stress oxydatif (45,47) peuvent prédisposer à l'anisotropie et à la réentrée et ainsi pérenniser l'arythmie (48–50).

Les fibroblastes sont de petites cellules fusiformes de la matrice extracellulaire, qui constituent jusqu'à 75 % du nombre des cellules cardiaques et 10 à 15 % de la masse cardiaque (51). La présence d'un stimulus fibrotique conduit les fibroblastes à proliférer et à se différencier en un phénotype sécrétoire et non prolifératif, le myofibroblaste. Les myofibroblastes possèdent des propriétés contractiles via l'«  $\alpha$ -smooth muscle actin ». Le processus fibrotique est un processus complexe qui implique une production et une activité accrues d'une variété de protéines de la matrice extracellulaire sécrétées par les fibroblastes, notamment la fibronectine, le procollagène, la lysyl oxydase, les métalloprotéinases (52).

Deux catégories principales de fibrose ont été décrites dans la littérature et peuvent co-exister au sein d'une même oreillette chez un même patient (53,54) (Figure 4). Dans la fibrose « réactive », la prolifération des fibroblastes, la différenciation vers le phénotype myofibroblaste et l'accumulation de collagène sont des phénomènes qui se produisent dans l'espace périvasculaire et le péri-mysium entourant les faisceaux musculaires. La couche de tissu fibreux normalement mince située autour des faisceaux musculaires va se transformer en une gaine plus épaisse, les fibres musculaires conservant quant à elles une architecture intacte (Figure 4). La fibrose « réparatrice » ou de remplacement se produit lorsque le tissu fibreux remplace les zones de cardiomyocytes morts (Figure 4). L'exemple le plus évident est la cicatrice d'un infarctus du myocarde (54,55) mais peut être aussi présent dans l'insuffisance cardiaque (56). La fibrose réparatrice est un processus irréversible et sa prévention est liée à la prévention de la mort cellulaire des cardiomyocytes (52).

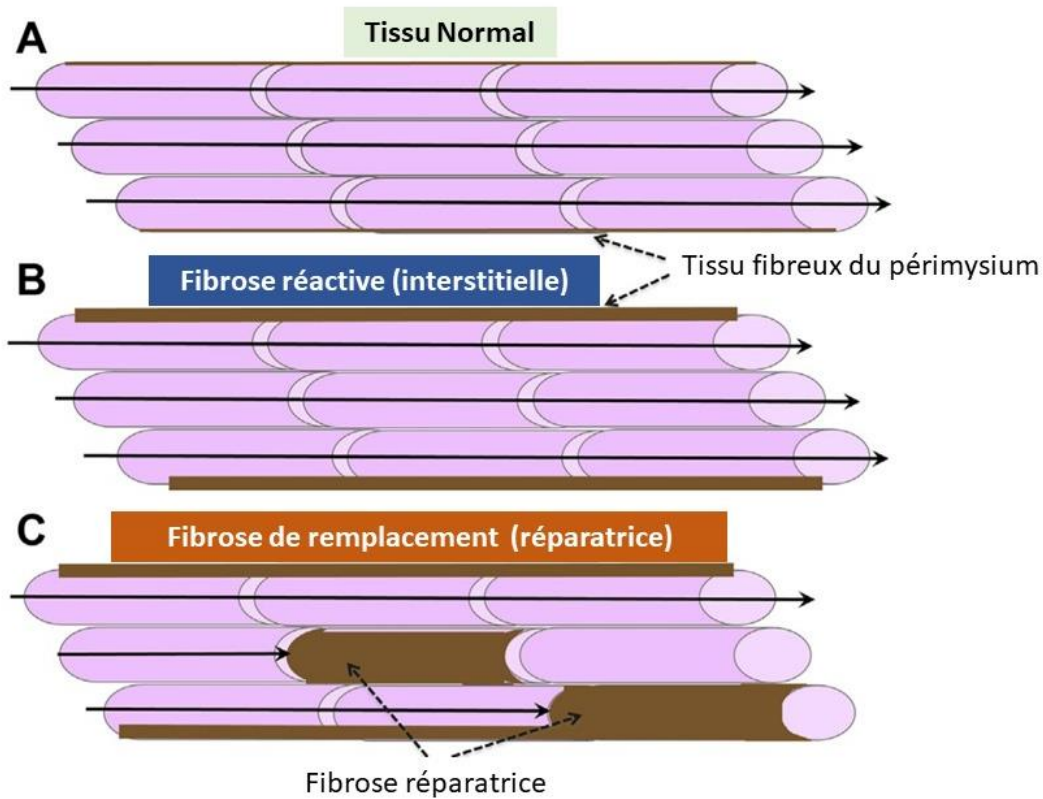


Figure 4. Tissu cardiaque normal et deux catégories principales de fibrose (réactive et réparatrice) représentées schématiquement. Modifiée d'après (52). (A) Faisceau d'un tissu cardiaque normal composé de cardiomyocytes disposés longitudinalement entourés de la gaine de tissu fibreux du pérимysium. Les flèches indiquent la conduction longitudinale. (B) La fibrose réactive (interstitielle) augmente la quantité de tissu fibreux du pérимysium entourant les faisceaux musculaires. (C) La fibrose de remplacement (réparatrice) remplace les cardiomyocytes morts et peut entraver la conduction longitudinale.

Plusieurs voies de signalisation sont mises en jeu dans la fibrose du myocarde, (Figure 5) (41), activées par l' « angiotensin-II » (Ang-II), le « transforming growth factor- $\beta$ 1 » (TGF $\beta$ 1), le « platelet-derived growth-factor » (PDGF) et le « connective-tissue growth-factor » et qui aboutissent à la

production de fibronectine ou à l'activation du système métalloprotéinase-TIMP (41). La métalloprotéase, matrylisin MMP7 sécrétée par les myocytes atriaux, intervient précocement dans le remodelage de la matrice péri cellulaire (57). Les « reactive oxygen species » (ROS) sont générées par la réduction de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase couplée aux récepteurs de l'Ang-II de type 1 et aux récepteurs du TGF $\beta$  et jouent un rôle important dans la FA (58). Les ROS sont des stimuli importants de la fibrose tissulaire, en stimulant les « mitogen-activated protein kinases », la formation de l'inflammasome NLRP3 et les voies de signalisation pro fibrotiques inflammatoires. Les canaux ioniques des fibroblastes contrôlent l'entrée du Ca<sup>2+</sup> pour réguler l'activation des fibroblastes (41).

Dans des études animales (59,60) et cliniques (61,62), les anti aldostérone atténuent la fibrose auriculaire dans l'insuffisance cardiaque (63,64) . Les modèles de souris qui surexpriment le TGF $\beta$  présentent une fibrose atriale profonde en FA, avec des ventricules normaux (65). Dans un modèle d'insuffisance cardiaque canine, Kunamalla et al. (95) ont montré que l'expression auriculaire ciblée d'un plasmide exprimant un récepteur inhibiteur du TGF $\beta$  empêchait la fibrose auriculaire.

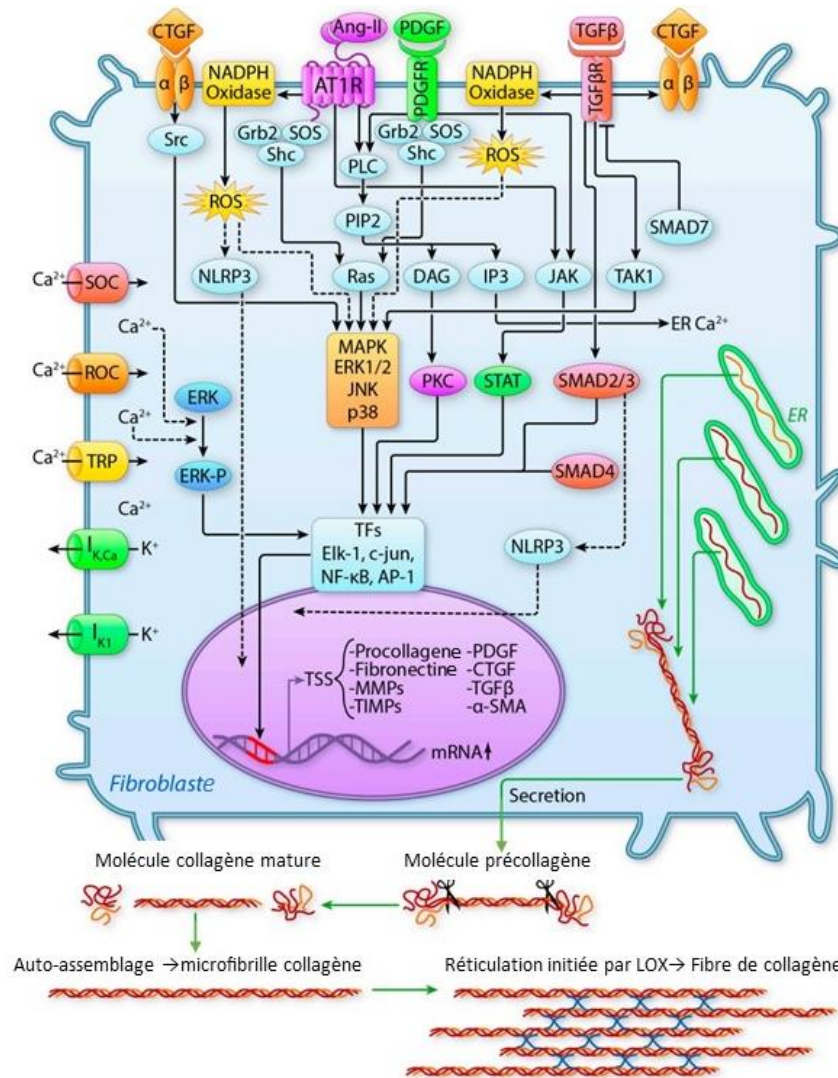


Figure 5. Déterminants moléculaires de la fibrose tissulaire. Modifié d'après (41).  $\alpha\beta$  : alpha and beta subunits of CTGF receptor; AP : activator-protein; AT1R : angiotensin-II type-1 receptor; CTGF : connective-tissue growth-factor; ER : endoplasmic reticulum; ERK1/2 : extracellular signal-related kinase-1/2 ; ERK-P : phosphorylated extracellular signal-related kinase ; Grb2 : growth-factor receptor binding-protein 2 ;  $IK_{Ca}$  : inward-rectifier  $K^+$ -channel ;  $IP_3$  : inositol 1,4,5-trisphosphate ; JAK : Janus kinase; JNK : c-jun N-terminal kinase; LOX : lysyl oxidase ; MAPK: mitogen-activated protein kinase ; MMP : matrix metalloproteinase; NADPH : nicotine adenine dinucleotide-phosphate; NF- $\kappa$ B : nuclear factor-kappa B ; NLRP3 : NACHT-, LRR-, and PYD domains-containing protein 3 ; PKC : protein-kinase C ;



PDGFR : PDGF-receptor ; PIP2 : phosphatidylinositol bisphosphate ; PLC : phospholipase-C ; ROC : receptor-operated channel; ROS : reactive-oxygen species; Shc : src homologous and collagen protein ; SMAD : sma- and mad-related proteins; SOC : store-operated channel ; SOS : son of sevenless protein ; Src : sarcoma proto-oncogene tyrosine kinase ; STAT : signal transducers and activators of transcription ; TF : transcription factor; TGF $\beta$ R : transforming growth factor  $\beta$  receptor ; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase ; TRP : transient receptor potential ; and TSS : transcriptional start site

### 3.3. Dysrégulation des connexines

Les connexines forment de gros canaux peu sélectifs qui permettent les communications intercellulaires et leur désorganisation joue un rôle important dans la physiopathologie de l'arythmie (66,67). Ces jonctions sont constituées de protéines transmembranaires organisées en connexons. Chaque connexon est formé de 6 sous-unités appelées connexines. Les connexines se disposent de manière circulaire pour permettre le passage de différentes molécules et des ions entre les cellules. Ces connexions permettent au tissu cardiaque de fonctionner comme un syncytium électrique. Les principales connexines des cardiomyocytes auriculaires sont Cx43 et Cx40, codées respectivement par GJA1 et GJA5. Alors que la Cx43 est exprimée de manière ubiquitaire dans les tissus cardiaques, Cx40 est exprimée uniquement dans les oreillettes, et pas dans les ventricules. Des anomalies dans le nombre de connexines, la fonction ou la localisation des connexines altèrent la propagation électrique et peuvent conduire à l'initiation et/ou à la stabilisation de circuits de réentrée qui favorisent la FA (Figure 6). Dans des études animales, l'expression de connexines mutées ralentit la conduction auriculaire et augmente la vulnérabilité à la FA (68,69).

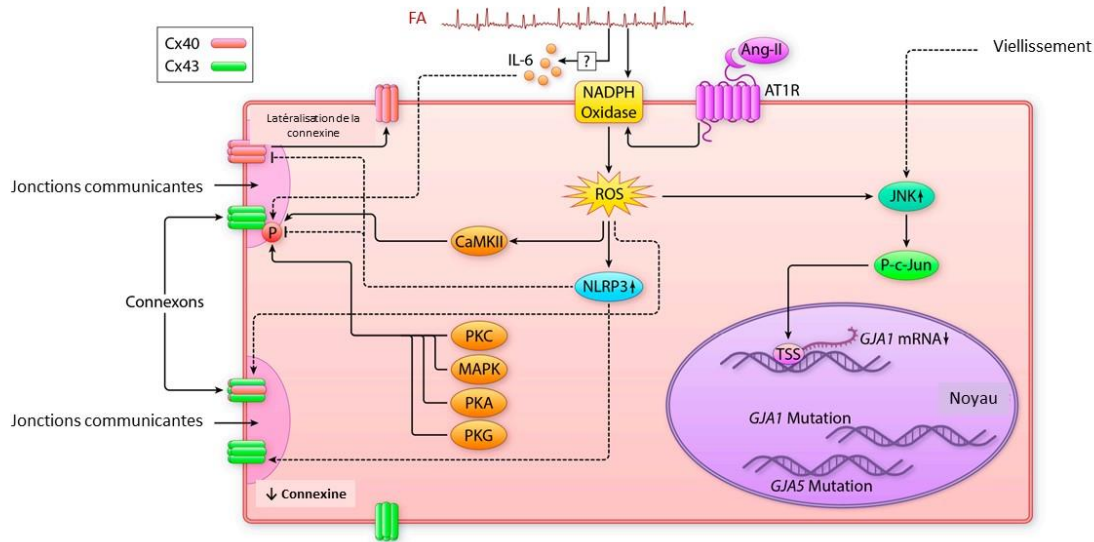


Figure 6. Dysrégulation des connexines dans la FA. Modifié d'après (41). Ang-II : angiotensin-II ; AT1R : angiotensin-receptor type-1 ; CaMKII : Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependent kinase type-II ; IL-6 : interleukin-6 ; JNK : c-Jun N-terminal kinase ; MAPK: mitogen-activated protein-kinase; P: phosphate; PKA: protein-kinase A ; PKC : protein-kinases C ; PKG : protein-kinase G ; ROS : reactive oxygen species.

### 3.4. Mécanismes moléculaires de la progression de la FA

Les différentes voies moléculaires impliquées dans la progression de la FA sont détaillées dans la Figure 7. Dans des modèles animaux canins, la stimulation auriculaire rapide entraîne une charge en Ca<sup>2+</sup> dans les cardiomyocytes atriaux (70). Cette charge cellulaire en Ca<sup>2+</sup> engage des mécanismes compensatoires qui atténuent la charge calcique (en vert dans la Figure 7) mais qui diminuent aussi la durée du potentiel d'action et favorise ainsi la réentrée. La charge en Ca<sup>2+</sup> est un signal proximal aboutissant à la diminution de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire dans les cardiomyocytes, ainsi qu'à une production accrue de collagène par les fibroblastes, provoquant ainsi la

progression du substrat et favorisant la réentrée. Il en résulte une boucle de rétroaction positive, dans laquelle la FA perpétue les événements à l'origine de sa progression.

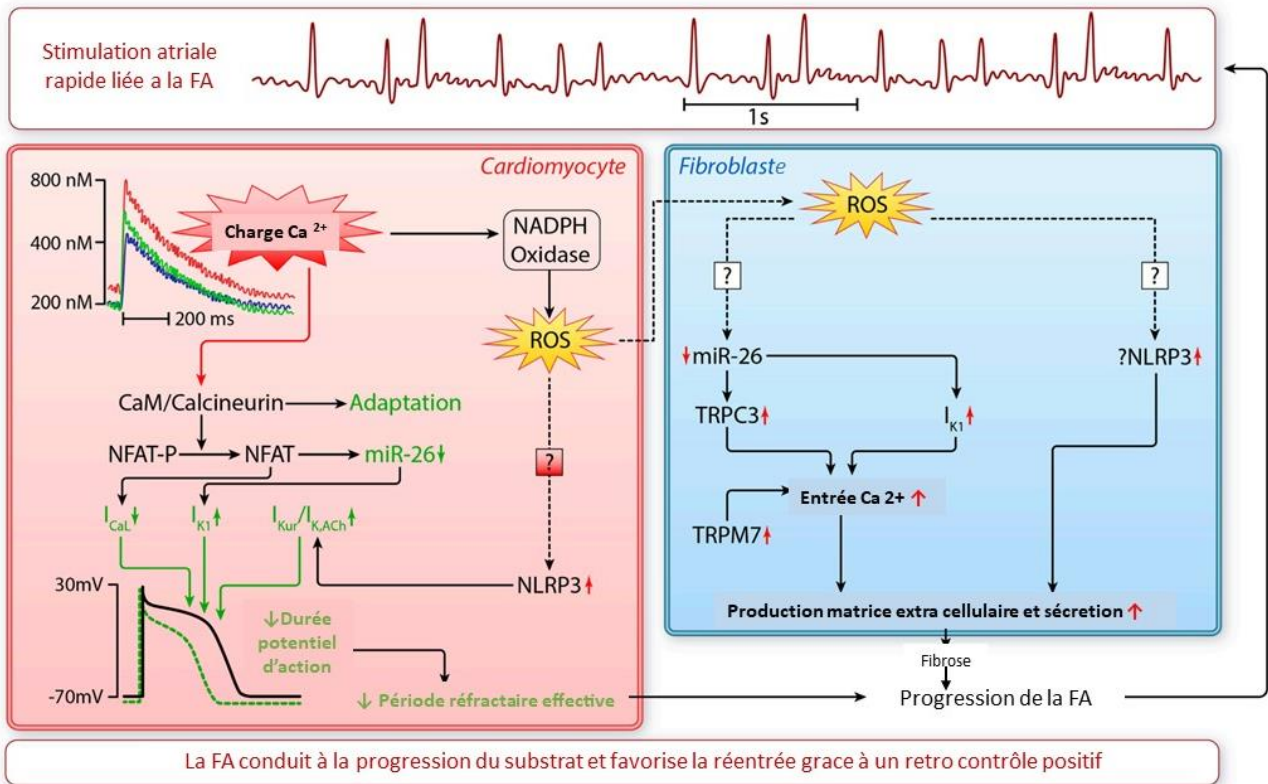


Figure 7. Voies moléculaires impliquées dans la progression de la FA. Modifiée d'après (41).

ECM : indicates extracellular matrix ; ERP : effective refractory period ;  $I_{Ca,L}$ : L-type  $Ca^{2+}$ -current;  $I_{K1}$  : inward-rectifier  $K^+$ -current ; miR, microRNA ; NLRP3, NACHT-, LRR-, and PYD domains-containing protein 3 ; TRPM7 : transient-receptor potential channel melastatin type-7 ; TRPC3 : transient-receptor potential channel canonical type-3 ; ROS : reactive oxygen species

### 3.5. Inflammation et FA

L'inflammation peut être à l'origine d'un remodelage électrique et structurel de les oreillettes (Figure 8) (71) . L'homéostasie du  $Ca^{2+}$  dans les cardiomyocytes est régulée par le « tumor necrosis factor » (TNF), le PDGF et l'interleukine (IL)-2, qui déclenchent des triggers de la FA et un

raccourcissement de la durée du potentiel d'action. Le TNF diminue l'expression des connexines Cx40 et Cx43. La myéloperoxydase, le PDGF et le TNF activent les fibroblastes et la synthèse du collagène activant ainsi la fibrose auriculaire. Le TNF augmente également l'apoptose et la lyse des cardiomyocytes. Les heat shock protein protègent les cardiomyocytes contre une charge anormale en  $Ca^{2+}$ , l'apoptose et la lyse des cardiomyocytes. L'ensemble des mécanismes est résumé dans la Figure 8 (71).

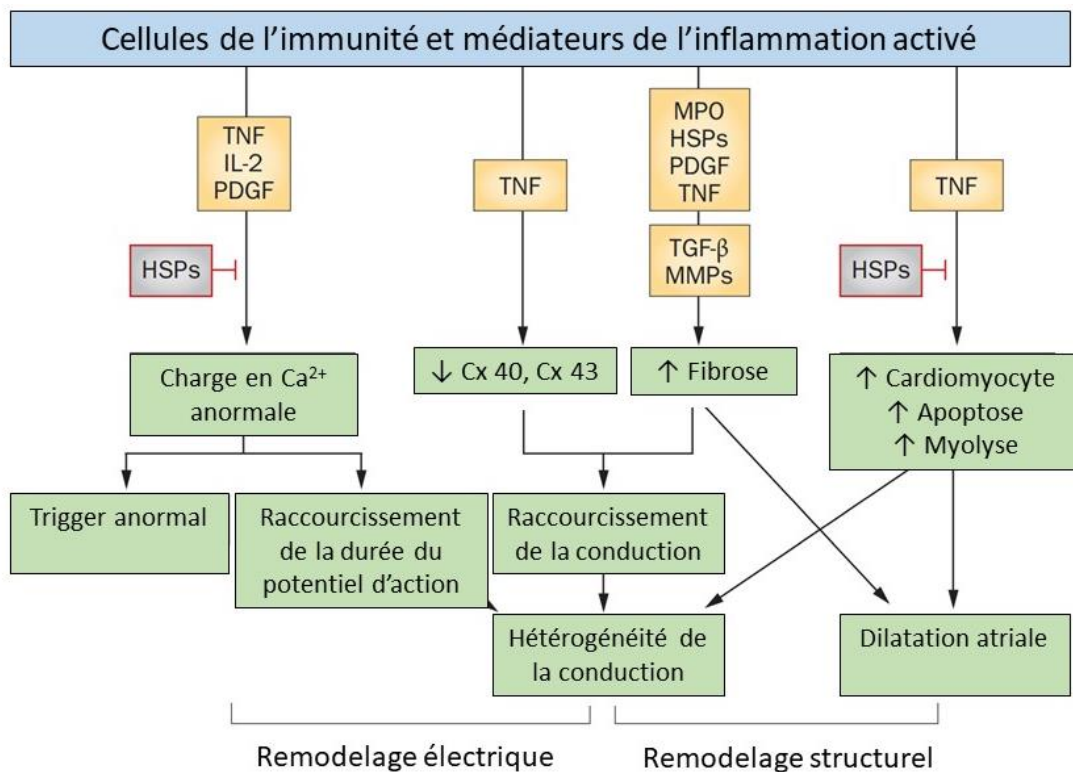


Figure 8. Cellules et médiateurs de l'inflammation modulant les propriétés électrophysiologiques et structurelles de l'oreillette. Modifiée d'après (71).

Cx: connexin ; HSP : heat shock protein ; IL-2 : interleukin 2 ; MCP-1 : C-C motif chemokine 2 (monocyte chemoattractant protein 1) ; MMP : matrix metallopeptidase ; MPO : myeloperoxidase ; PDGF : platelet derived growth factor ; TGF : transforming growth factor ; TLR : Toll-like receptor ; TNF : tumour necrosis factor

Le rôle de l'inflammation dans les mécanismes thrombogènes présents dans la FA a été décrit dans la littérature, avec une association indépendante directe entre le taux de C-reactive protein (CRP) et d'IL6 et le risque d'infarctus cérébral (72,73). Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont l'hypercoagulabilité, l'activation plaquettaire, et les facteurs de coagulation (Figure 9) (71). L'infiltration des cellules immunitaires induit un dysfonctionnement endothélial, qui diminue l'expression de la « endothelial nitric oxide synthase », mais augmente l'expression du facteur Willebrand, de la thrombine du facteur tissulaire et du « proteinase-activated receptor 1 » dans l'endocarde de l'oreillette. Les leucocytes (neutrophiles et monocytes) qui sont partiellement activés par des cytokines pro-inflammatoires interagissent avec les plaquettes et les activent par l'intermédiaire de CD36, CD40 et P-sélectine. L'adhésion et l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation contribuent ainsi à la formation d'un caillot thrombotique (Figure 9) (71).

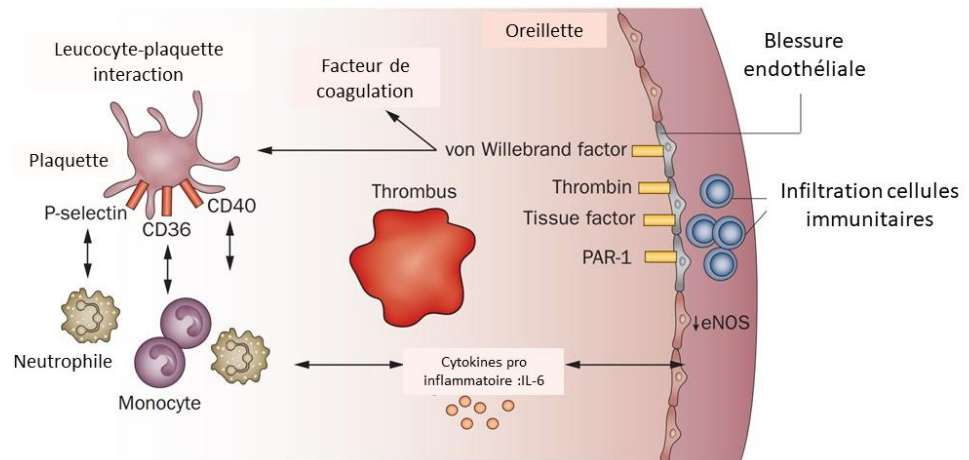


Figure 9. Lien physiopathologique entre l'inflammation et la genèse de la thrombose. Modifiée d'après (71) eNOS : endothelial nitric oxide synthase ; PAR-1 : proteinase-activated receptor 1.

### 3.6. Tissu adipeux, région épocardique et FA

Ces dernières années, la région épocardique est devenue une zone d'intérêt dans l'étude des mécanismes physiopathologique à l'origine de la FA (74). La région épocardique est une région délimitée par l'épicarde, le feuillet externe mésothélial du cœur. Dans les oreillettes d'adultes sains, l'épicarde est une monocouche cellulaire avec une fine matrice extracellulaire en contact avec le myocarde ou le tissu adipeux. L'épicarde contient des progéniteurs multipotents qui peuvent se différencier en différentes cellules durant l'ontogenèse (cellules musculaires lisses, vaisseaux coronaires, fibroblastes myocardiques, cellules endothéliales coronaires et cardiomyocytes). Il a récemment été montré que les progéniteurs épocardiques peuvent se différencier en adipocytes et contribuer à l'accumulation du tissu gras épocardique (75,76). L'épicarde a aussi des fonctions paracrines importantes vers le myocarde adjacent. Normalement quiescent chez l'adulte sain, l'épicarde peut être réactivé pour devenir une source de fibroblaste, de facteurs de croissance et de facteurs angiogéniques.

Le sous épicode est situé entre l'épicarde et le myocarde et est principalement constitué de tissu conjonctif ; on retrouve aussi des cellules musculaires lisses, des lymphocytes, des mastocytes, des macrophages, des fibroblastes, des fibres nerveuses et des capillaires.

Le tissu adipeux épocardique est situé entre le myocarde et le péricarde viscéral et appartient à la région épocardique. C'est une région fine, vascularisée par les artères coronaires qui se trouve directement en contact avec le myocarde sous épocardique permettant une diffusion directe de peptides et d'adipokines entre ces deux tissus. Les adipocytes qui constituent le tissu adipeux épocardique proviennent des progéniteurs de l'épicarde. Il est à différencier du tissu adipeux situé à l'extérieur du péricarde fibreux. Le tissu adipeux épocardique comprend certaines spécificités : c'est une importante source d'acide gras libre, il protège le cœur contre l'hypothermie et il régule le stress oxydatif myocardique grâce à la libération d'adiponectine qui inhibe l'activité de la nicotinamide adénine

dinucléotide phosphate oxydase (77) . Le potentiel d'action des cardiomyocytes sous épocardiques a une durée plus courte comparée aux autres cardiomyocytes. Ainsi, un gradient de repolarisation existe entre le sous épicarde et le sous endocarde afin de prévenir la dépolarisation rétrograde des couches sous endocardiques (74).

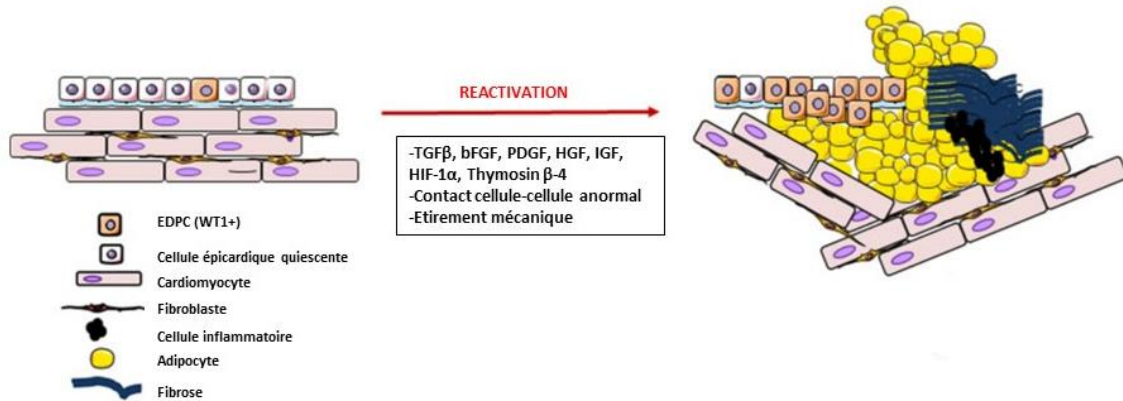
La FA peut être liée à réactivation de l'épicarde et au remodelage du sous-épicarde par plusieurs mécanismes. Les fibres musculaires transmuraux reliant le sous épicarde au sous endocarde peuvent constituer le substrat pour les réentrées (78). De plus, des cartographies de la FA ont permis d'enregistrer des enregistrements asynchrones de l'activation endo-épicardique de la paroi atriale (79). Un remodelage fibro-graisseux du sous épicarde atrial a aussi été décrit chez les patients souffrant de FA analysé au cours d'une chirurgie cardiaque et confirmé dans un modèle animal (mouton) de FA persistante : l'épicarde peut s'épaissir et le tissu adipeux se fibroser, entraînant des infiltrats fibro-graisseux dont l'importance est corrélée à la progression de la FA (de paroxystique à permanente) (80) . En s'infiltrant dans les couches myocardiques sous-épicardiques, les adipocytes et la fibrose perturbent le couplage normal myocyte-myocyte, ce qui entraîne un ralentissement de la conduction. Dans cette même étude, une inflammation cellulaire avait été mise en évidence avec différents lymphocytes identifiés dans la région épocardique : des lymphocytes T CD3+, dont la grande majorité étaient des cellules T cytotoxiques CD8+ (80).

La réactivation de l'épicarde et l'infiltration fibro grasseuse du myocarde atrial peut être liée à différentes voies/molécules : atrial natriuretic peptide , Ang- II, cGMP-dependent protein kinase, C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , transforming growth factor- $\beta$ , fibroblast growth factors, PDGF, Notch, retinoic acid, or thymosin- $\beta$ -4 (74–76).

Les mécanismes résumant les liens entre le remodelage fibro grasseux de la région épocardique et la FA sont résumés dans la figure 10 (74).

### A. ZONE EPICARDIQUE QUIESCENTE

### B. REMODELAGE FIBRO GRAISSEUX DE LA ZONE EPICARDIQUE



### C. MECANISMES ARRYTHMOGENES SECONDAIRES AU REMODELAGE FIBRO GRAISSEUX

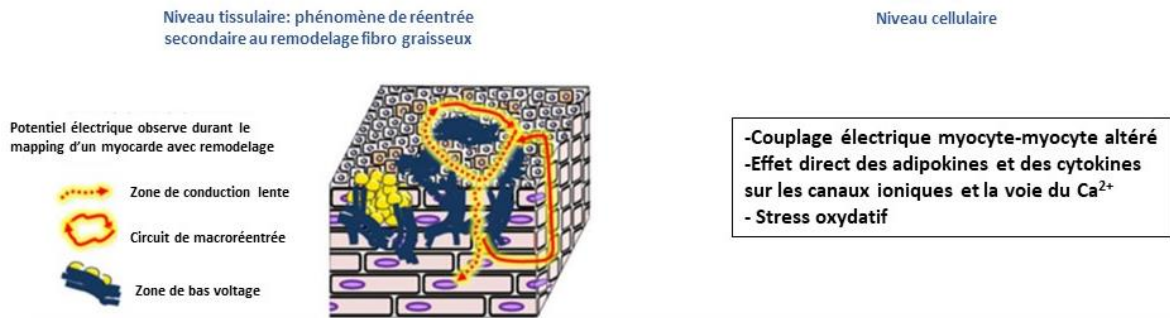


Figure 10. De la réactivation de l'épicarde, à la formation du substrat arythmogène. Modifiée d'après (74). EPDCs : multipotent mesenchymal epicardium-derived cells ; TGF $\beta$  : transforming growth factor- $\beta$  ; bFGF : basic fibroblast growth factor ; PDGF : platelet derived growth factor ; HGF : hepatocyte growth factor ; IGF : insuline-like growth factor ; HIF-1 $\alpha$  : hypoxia-inducible factor 1-alpha.

### 3.7. Métabolisme énergétique et cardiomyocytes

Physiologiquement, le flux sanguin coronaire fournit de l'énergie et de l'oxygène au myocarde ce qui permet le métabolisme énergétique et ainsi la production du travail cardiaque (Figure 11 A). En cas de FA, l'irrégularité de l'excitation et de la contraction myocardique, ainsi que la haute fréquence



cardiaque, vont déséquilibrer le rapport entre les demandes et les apports énergétiques de l'oreillette provoquant ainsi un stress métabolique (Figure 11 B) (81).

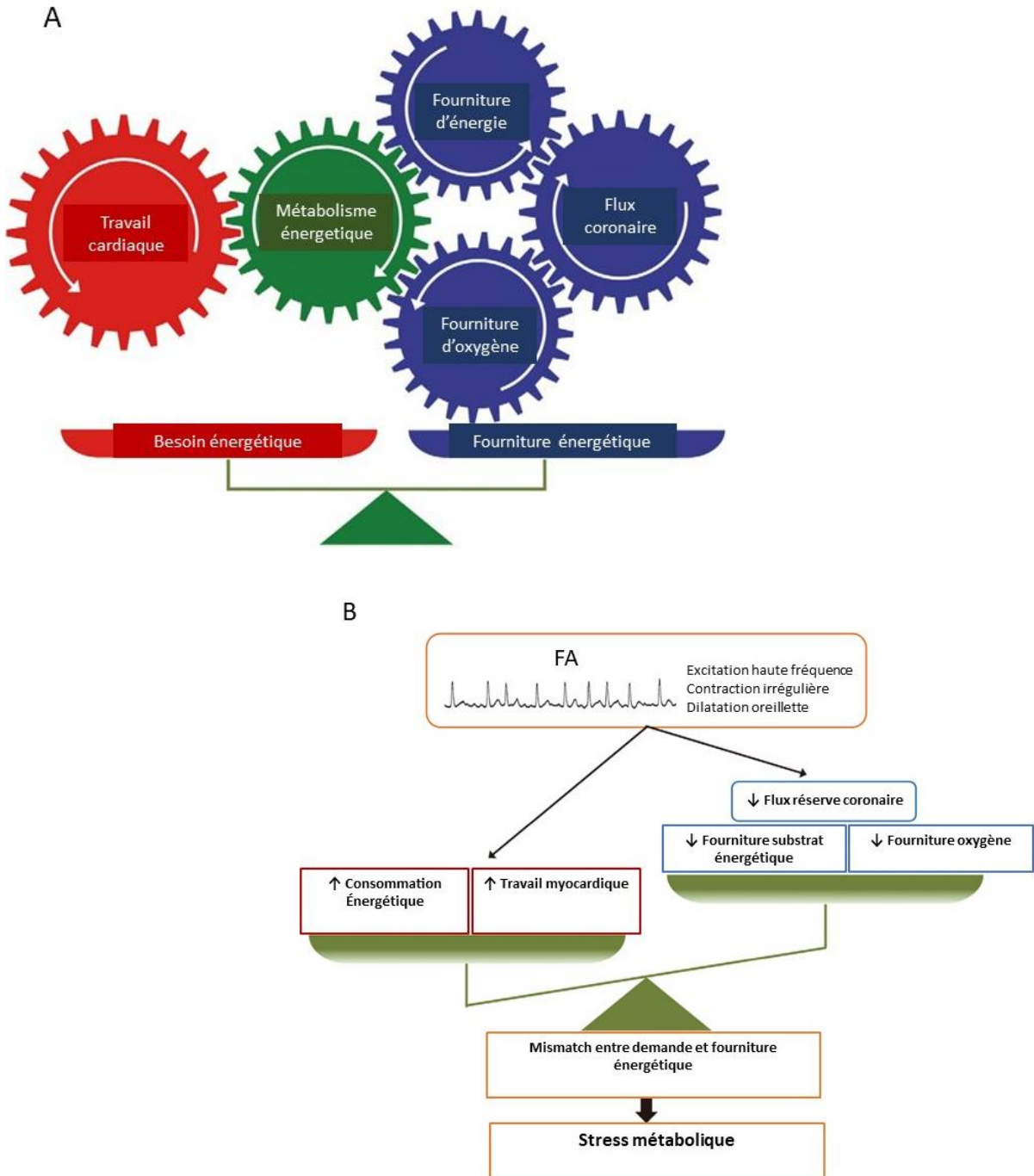


Figure 11. A/ Engrenage énergétique et travail myocardique. B/ Déséquilibre métabolique et stress métabolique en FA. Modifiée d'après (81).

L'adénosine triphosphate (ATP) est une source d'énergie essentielle pour le travail myocardique qui est nécessaire à la contraction et à la relaxation de la fibre musculaire. L'ATP est le principal produit du métabolisme de plusieurs substrats, notamment les acides gras, le glucose, les acides aminés et les corps cétoniques. Les acides gras et le glucose sont les principaux substrats énergétiques dans les cardiomyocytes. Les voies de production d'énergie comprennent (1) la glycolyse (dans le cytosol) et (2) l'oxydation du glucose, (3) l'oxydation des acides gras, (4) le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) et (5) le métabolisme de la chaîne de transport d'électrons dans la mitochondrie (81).

Pendant la production d'énergie, le nicotinamide adénine dinucléotide et de la flavine adénine dinucléotide sont générées et dirigés dans la chaîne de transport d'électrons mitochondriale pour produire de l'ATP via des réactions d'oxydoréduction. La réaction d'oxydoréduction mitochondriale produit également des espèces de la voie ROS (Figure 12) (81).

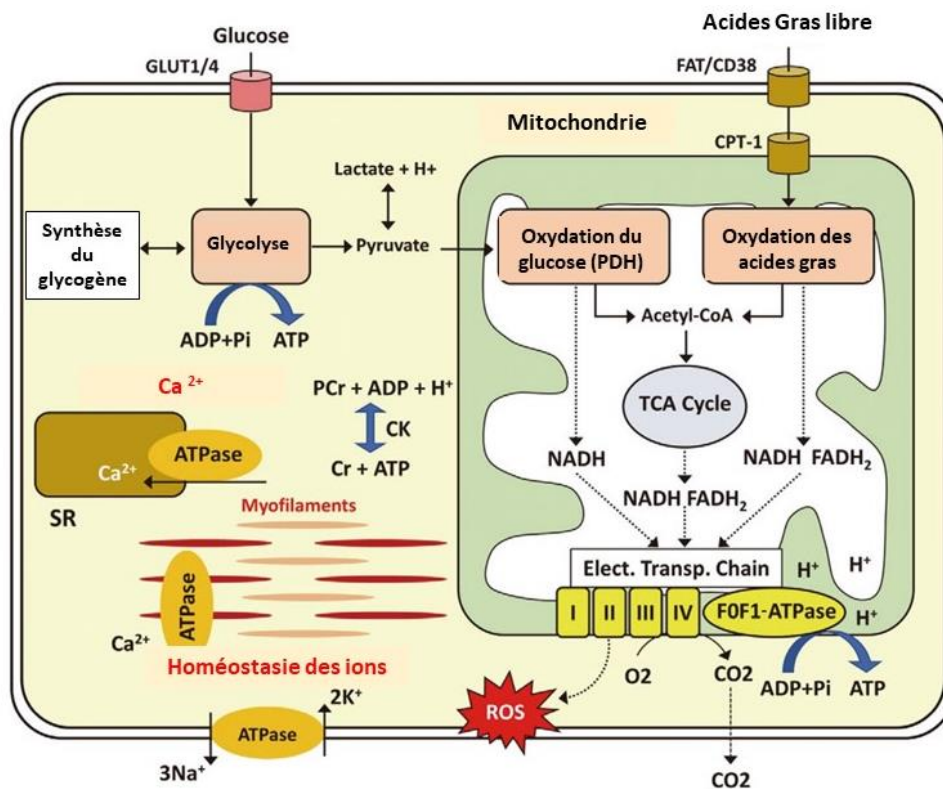


Figure 12. Production d'énergie dans le cardiomyocyte. Modifié d'après (81). CK : creatine kinase ; CPT-1 : carnitine palmitoyl transferase-1 ; Cr : creatinine ; ETC : electron transport chain; FAT : Fatty Acid transporter ; FADH<sub>2</sub> : flavin adenine dinucleotide ; GLUT ¼ : glucose transporter type-1/4 ; NADH : nicotinamide adenine dinucleotide ; PCr : phosphocreatine ; PDH : pyruvate dehydrogenase ; ROS : reactive oxygen species ; SR : sarcoplasmic reticulum ; TCA cycle : tricarboxylic acid cycle

Au cours de la FA, différentes voies métaboliques peuvent être altérées. La Figure 13 propose une mise en avant de certaines voies métaboliques possiblement altérées dans la FA.

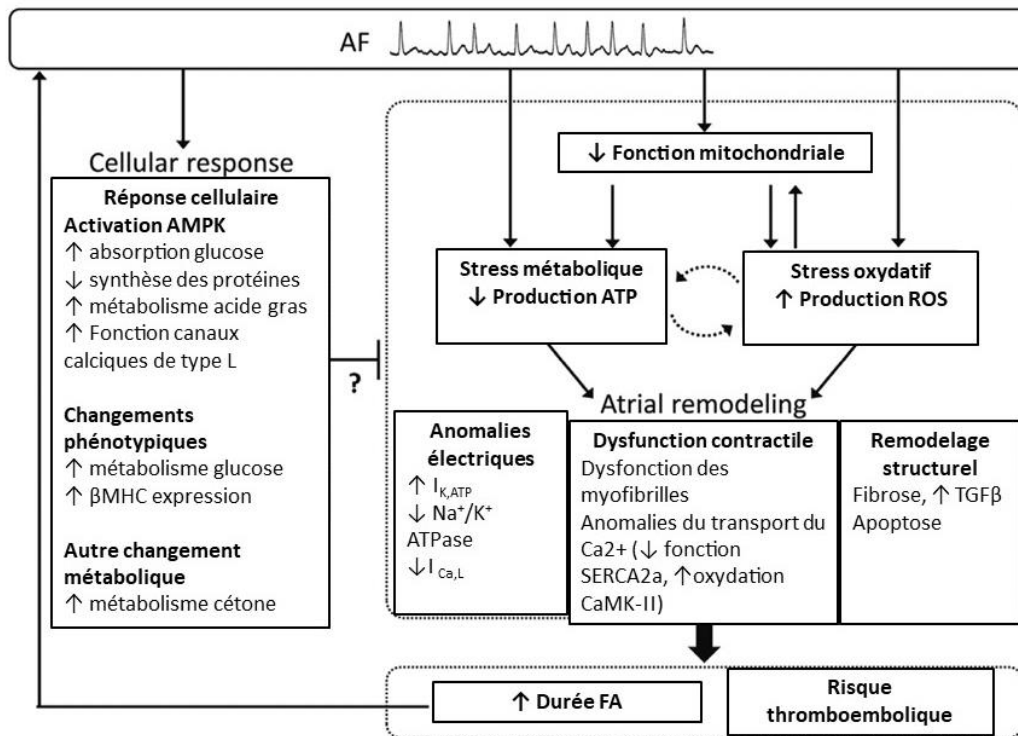


Figure 13. Voies métaboliques pouvant se retrouver modifiées en cas de FA. Modifiée d'après (81).

AMPK : adenosine monophosphate activated protein kinase ; β-MHC : β-myosin heavy chain ; TGF-β : transforming growth factor-β ; ROS : reactive oxygen species ; SERCA2a : sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase type 2a.

#### 4. Approches « omiques »

Les différents types d'approches « omiques » permettent une analyse simultanée d'un grand nombre de variable, et l'obtention d'informations sur la réponse cellulaire face à une exposition. Peuvent être différenciés la génomique (étude du « Single Nucleotide Polymorphism » par exemple), la transcriptomique (expression des gènes et leur régulation), la protéomique (analyse des protéines), et la métabolomique (étude des métabolites produits) (Figure 14). Après l'ère du tout génomique, se sont progressivement développés la protéomique, la métabolomique et récemment le concept de fluxomique (mesure de la dynamique du métabolisme). Dans la représentation classique de l'approche « omique » (Figure 14 A), les variations génétiques (génomique) peuvent conduire à des changements dans l'expression des gènes (transcriptomique) et ainsi affecter les variations dans les protéines (protéomique). La variation des protéines peut en partie déterminer l'activité enzymatique et donc la variation métabolique (métabolomique) et le flux dans les voies métaboliques (fluxomique). Dans la représentation de la hiérarchie « omique » centrée sur le métabolisme (Figure 14 B), le phénotype métabolique est une photographie instantanée des concentrations de métabolites de la dynamique des flux. Il est influencé par de nombreux facteurs (environnement, mode de vie, microbiome, xénobiotique). Les variations du métabolisme peuvent à leur tour modifier la génomique (via l'épigénomique), le transcriptomique (via l'épitranscriptomique) et le protéomique (via les modifications post-traductionnelles). Un réseau de régulation peut se mettre en place pour donner suite à des mécanismes de rétroaction qui régulent le métabolisme global.

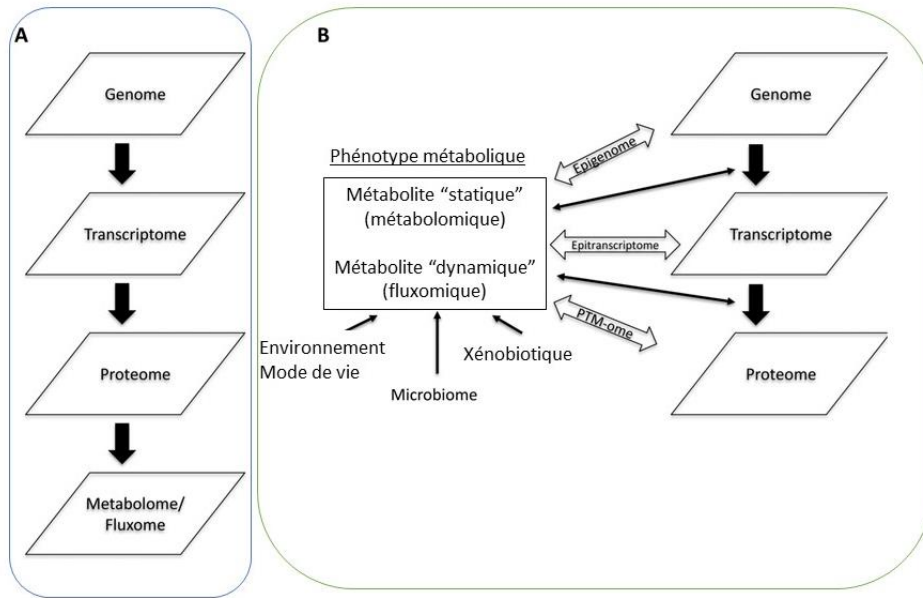


Figure 14. Représentation classique (A) ou centrée sur la métabolomique (B) des approches « omiques ». Modifiée d’après (82).

Le nombre de données générées par ces différents types d’approche atteint un niveau sans précédent et nécessite des moyens bio-informatique et statistiques puissants pour leur interprétation. Ces différentes technologies peuvent se heurter à certaines limites car l’interprétation biologique de biomarqueurs et/ou la relation entre la signature moléculaire et la toxicité reste parfois à valider.

#### 4.1. Processus d’analyse en métabolomique

Le processus d’analyse en métabolomique peut être séparé en plusieurs phases (Figure 15) (82). Après identification d’une problématique biologique d’intérêt, des échantillons sont collectés et préparés pour l’analyse métabolomique. Les caractéristiques des métabolites sont détectées dans les échantillons grâce à une analyse par résonance magnétique nucléaire ou par spectrométrie de masse. Ensuite, des analyses statistiques sont effectuées pour : 1/ déterminer les métabolites significatifs, 2/ les identifier (par recherche dans une base de données), 3/ les quantifier par des analyses ciblées. Enfin,

l'analyse des données par voie métabolomique permet d'approfondir les résultats et permet de les confronter à la lumière de l'hypothèse initiale.

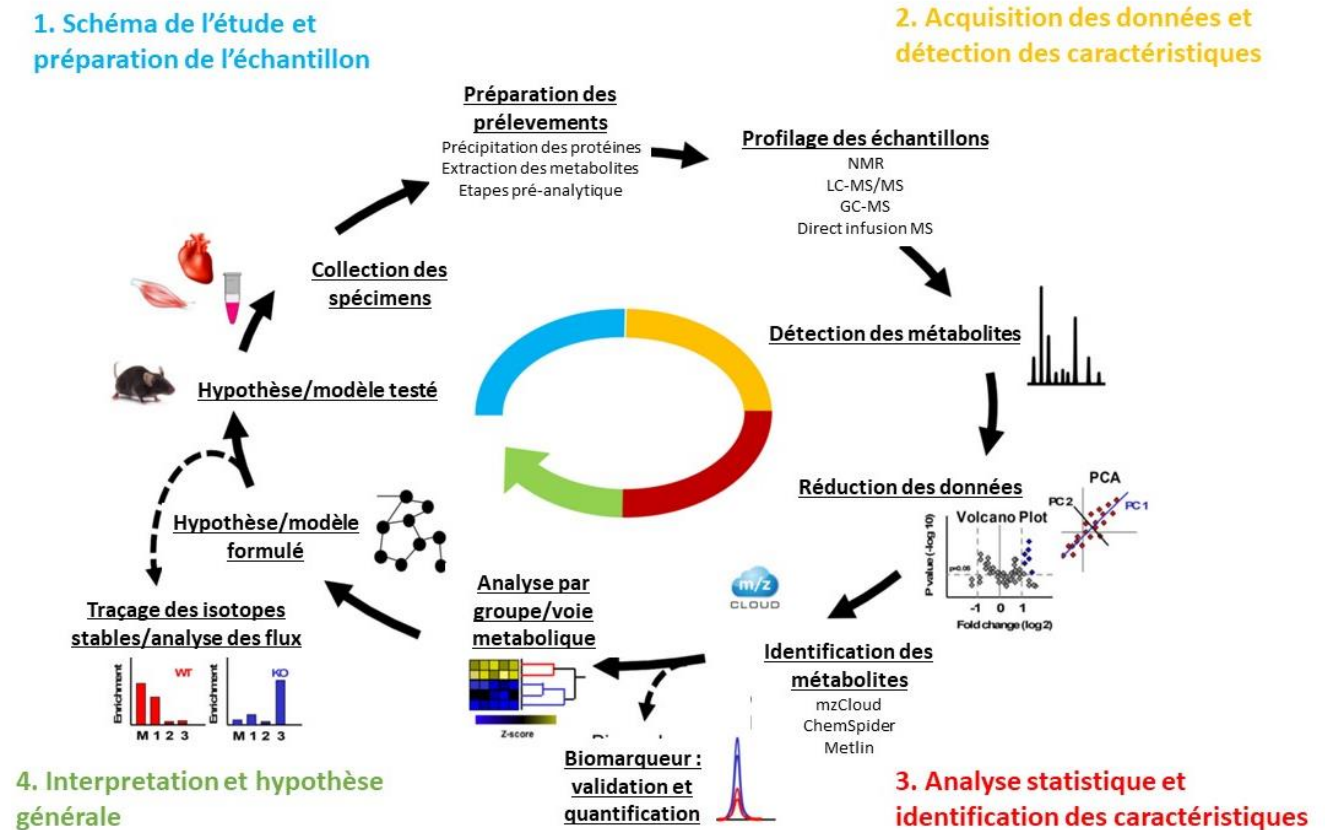


Figure 15. Processus d'analyse en métabolomique. Modifiée d'après (82).

NMR : Nuclear Magnetic Resonance ; LC-MS/MS : Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry ; GC-MS : Gas chromatography-mass spectrometry ; Direct infusion MS : direct infusion mass spectrometry

## 4.2. Métabolisme et maladies cardiovasculaires

Nous allons discuter la place de trois métabolites dont la caractérisation se trouve modifiée dans nos travaux ainsi que dans la littérature associée aux maladies cardiovasculaires.

### 4.2.1. Kynurénine et maladies cardiovasculaires

La voie de la kynurénine est la principale voie métabolique de dégradation du tryptophane. Les cytokines, telles que les IL, IFN- $\alpha$  et - $\gamma$ , ou le TNF, régulent étroitement l'activité des enzymes impliquées dans les différentes étapes du processus de conversion du tryptophane en kynurénine (83) (Figure 16).

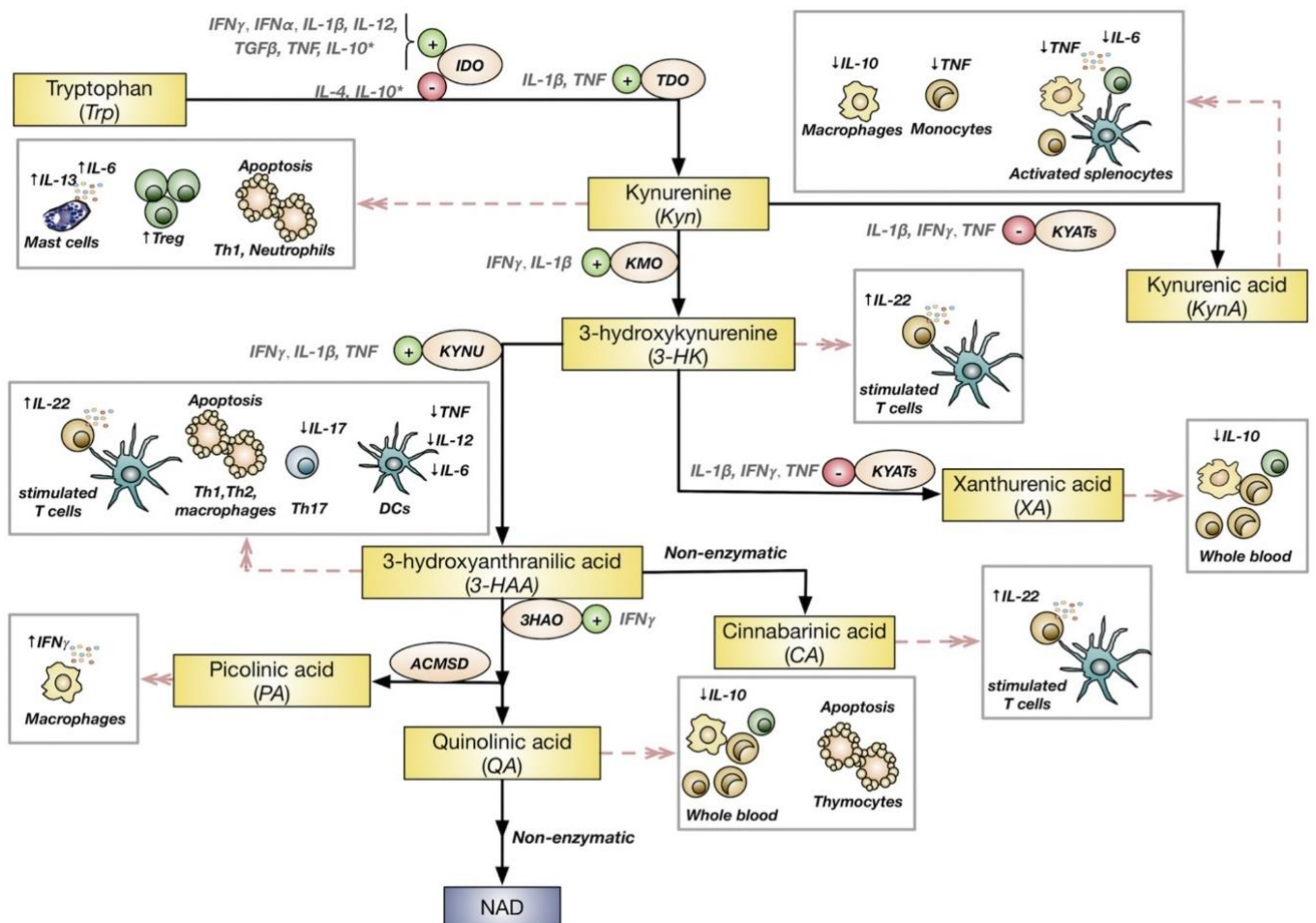


Figure 16. Représentation de la voie de la kynurénine et son interaction avec les voies de l'inflammation. D'après (83). Les rectangles jaunes représentent les métabolites ; les ellipses rose clair représentent les enzymes de la voie de la kynurénine ; les cercles verts indiquent l'induction donnée par les cytokines ; les cercles rouges signifient la réduction de l'expression ; les lignes pleines noires montrent les voies métaboliques ; les lignes pointillées rouges indiquent l'effet des métabolites sur les cellules immunitaires ; les cases grises indiquent les cytokines. TDO2 : Tryptophan 2,3-Deoxygenase ; IDO1 : Indoleamine 2,3-Dioxygenase1 ; IDO2 : Indoleamine 2,3-Dioxygenase 2 ; KMO : Kynurenine monooxygenase ; KYNU : Kynureninase ; KYATs, Kynurenine-aminotransferases ; HAAO : 3-Hydroxyanthranilate 3,4-Dioxygenase ; QPRT : Quinolinate Phosphoribosyltransferase ; ACMSD : Aminocarboxymuconate Semialdehyde Decarboxylase ; NAD : Nicotinamide adenine dinucleotide ; Th : T helper cell ; Treg : regulatory T cell ; DC : dendritic cell

La place de la kynurénine dans l'évaluation du risque cardiovasculaire a pu être évaluée dans différentes situations (Annexe I) (84–89) . Ainsi, le niveau de kynurénine semble être associé à l'infarctus myocardique chez la souris via l' « Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 » des cellules endothéliales (84). Une association est aussi rapportée entre les métabolites du tryptophane et le risque, le type et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque (85,86,89). Peu de données sont décrites chez le patient en FA. Le niveau de kynurénine semble être associé dans cette population à la rigidité aortique (87); une autre étude récente décrit une association plus faible des métabolites de la voie du tryptophane avec la FA en comparaison avec l'insuffisance cardiaque (85). La figure 17 présente les mécanismes potentiels d'action des métabolites du tryptophane dans les maladies cardiovasculaires (90).



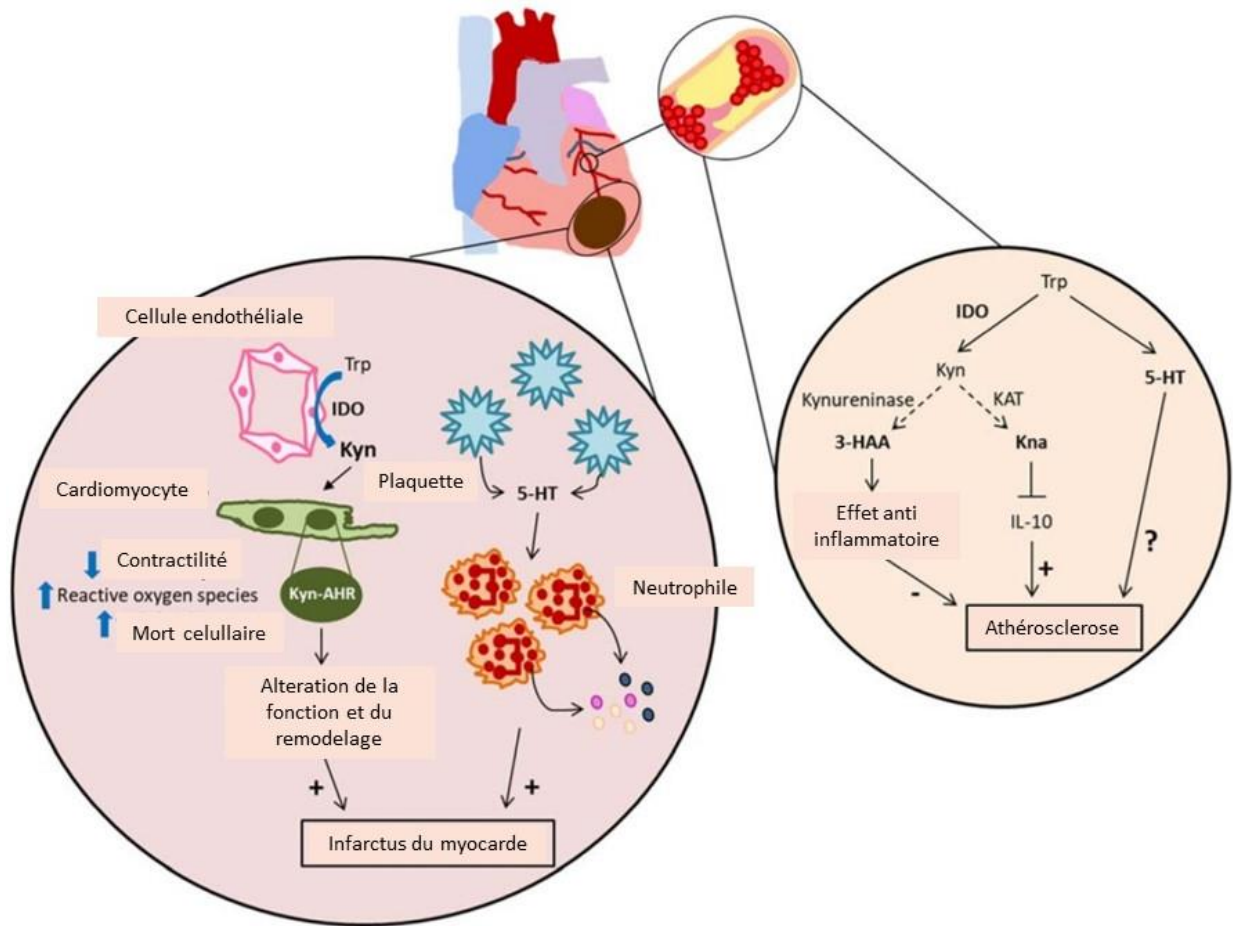


Figure 17. Mécanismes d'action potentiels des métabolites du tryptophane dans les maladies cardiovasculaires. Modifié d'après (90). Dans l'infarctus du myocarde l'ischémie provoque la libération d'Indoleamine 2, 3-Dioxygénase 1 par les cellules endothéliales et est responsable d'effets paracrines : sur l'apoptose des cardiomyocytes par l'intermédiaire d'un récepteur AHR (aryl hydrocarbon receptor), et sur la contractilité des cardiomyocytes. La sérotonine (5-HT) produite par les plaquettes active la dégranulation des neutrophiles, qui aggrave l'infarctus. Dans l'athérosclérose, les métabolites dérivés de la kynurénine exercent des effets opposés sur le développement de la plaque : le 3-HAA (acide hydroxyanthranilique), exerce un effet protecteur, tandis que l'acide kynurénique (Kna), exerce des effets délétères via la régulation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

#### 4.2.2. Arginine et maladies cardiovasculaires

L'arginine est un acide aminé synthétisé via le cycle de l'urée. Les mécanismes reliant l'arginine à la fonction endothéliale sont détaillés dans la Figure 18 (91). La cellule endothéliale ne synthétise pas d'arginine et est capable d'en absorber via des transporteurs d'acides aminés cationiques. L'arginine sert ensuite de substrat à l'oxyde nitrique synthase. L'homoarginine, dont la structure est similaire à celle de l'arginine, provient principalement de l'activité catalytique de l'arginine et présente une affinité plus faible à l'oxyde nitrique synthase. Les dérivés endogènes de l'arginine (symmetric dimethylarginine (SDMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA) et monométhylarginine (NMMA)) résultent de la protéolyse par la « protein arginine methyltransferases ». L'ADMA et la NMMA sont des inhibiteurs endogènes de l'oxyde nitrique synthase et la SDMA a été identifiée comme un inhibiteur de l'absorption cellulaire d'arginine. Lorsque la biodisponibilité de l'arginine est réduite, une modification de l'activité enzymatique de l'oxyde nitrique synthase peut se produire, entraînant la production d'espèces radicalaires de l'oxygène ("uncoupling NOS"). L'oxyde nitrique peut être inactivé par sa réaction avec un anion superoxyde, ce qui entraîne la formation de peroxyde d'azote, un oxydant puissant qui endommage les protéines, les lipides et l'ADN (91).

Ainsi, les deux diméthylarginines ne sont pas seulement associées à une baisse de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, mais peuvent également contribuer à une augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène qui jouent un rôle crucial dans la progression de l'athérosclérose. Le stress oxydatif comme l'inflammation, ou les dommages cellulaires secondaires à une pathologie aiguë (infarctus cérébral), conduisent à une augmentation de la production de diméthylarginine en favorisant à la fois l'activité de la protein arginine methyltransferase et en inhibant la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (l'enzyme qui dégrade l'ADMA et la NMMA). A noter la présence d'une autre voie de dégradation de l'ADMA et le SDMA : l'alanine-glyoxylate aminotransférase 2 mitochondriale.

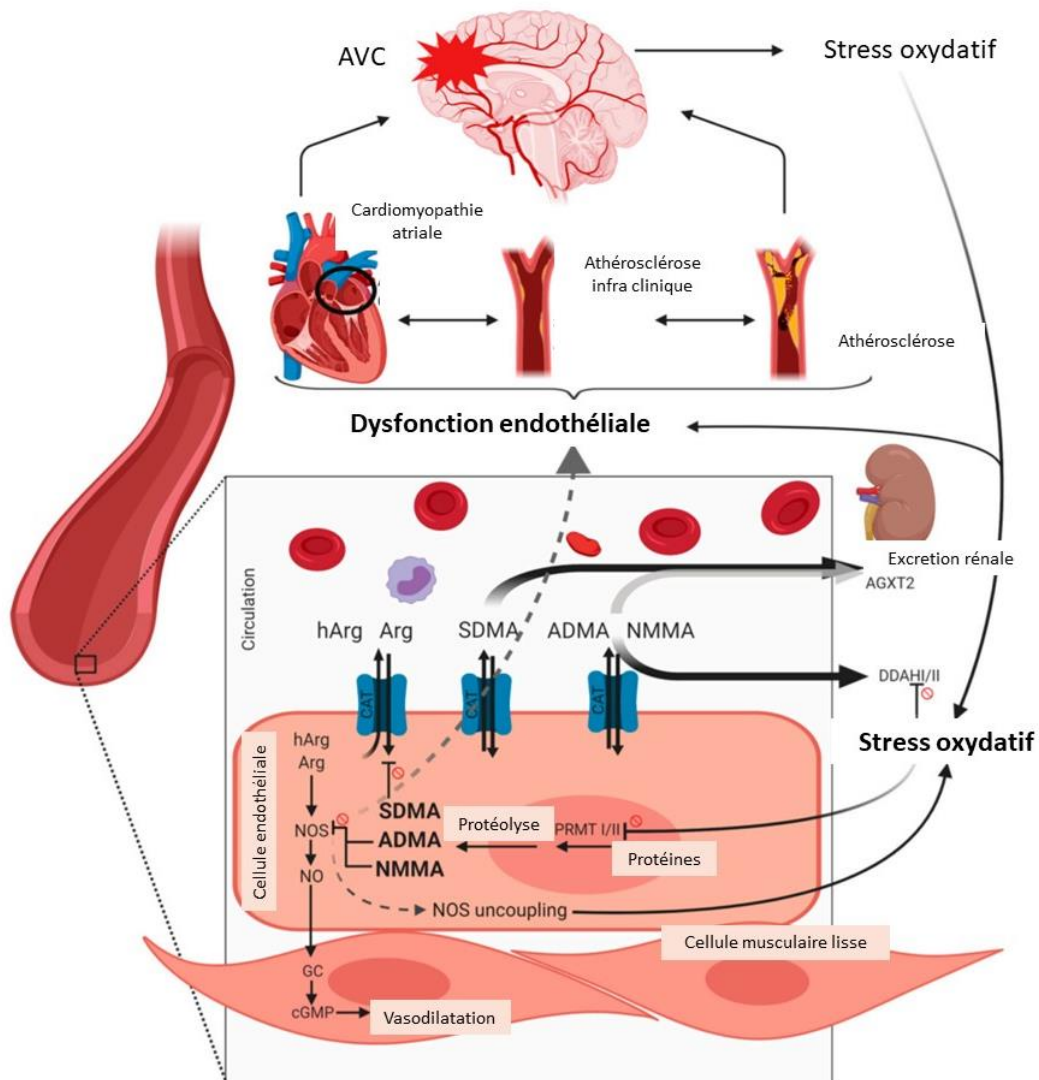


Figure 18. Vue d'ensemble sur le métabolisme de l'arginine et son lien avec la fonction endothéliale.

Arg : arginine; CAT : cationic amino acid transporters ; DDAH : dimethylarginine dimethylaminohydrolase ; hArg : homoarginine ; ADMA : asymmetric dimethylarginine ; AGXT2 : alanine-glyoxylate aminotransferase 2 ; SDMA : symmetric dimethylarginine ; NMMA : monomethylarginine ; NOS : nitric oxide synthase ; PRMT : protein arginine methyltransferases.  
Modifiée d'après (91).

Dans la population générale, certaines études décrivent une association inverse entre le taux d'arginine et les événements cardiovasculaires et la mortalité totale (92) alors que d'autres études ne

retrouvent pas d'association avec les évènements cardiovasculaires (93) ou avec l'occurrence de la FA (94). Dans les formes graves d'insuffisance cardiaque, ADMA et SDMA étaient élevées tandis que la L-arginine comme le ratio L-arginine/ADMA étaient plus bas (95).

Dans la FA, il est décrit une association entre le rythme cardiaque du patient au moment de la prise de sang et le taux d'ADMA et hArg (96). Dans l'infarctus cérébral d'étiologie indéterminé, SDMA est associée au volume de l'oreillette gauche (OG) (97). En comparaison aux patients ayant présenté un infarctus cérébral dans un contexte de FA, les patients avec un infarctus de cause indéterminée ont des valeurs plus basses de SDMA et des valeurs plus hautes de L-arginine (98).

#### 4.2.3. Stress oxydatif et maladies cardiovasculaires

A l'état basal, la balance redox (balance antioxydants/pro-oxydants) est en équilibre. Certaines situations induisent un déséquilibre de cette balance : vieillissement, athérosclérose, obésité, tabac. Le stress oxydatif semble aussi impliquer dans le développement, la progression et l'auto-entretien de la FA (99). L'oxydation de la méthionine qui entraîne la formation de méthionine sulfoxyde, et la régénération de la méthionine par la méthionine sulfoxyde réductase ont été identifiés comme un mécanisme reliant les espèces réactives de l'oxygène à la FA (100,101). En effet, l'oxydation de la méthionine par les espèces réactives de l'oxygène résulte en un mélange de deux diastéréoisomères, méthionine-S-sulfoxyde et méthionine-R-sulfoxyde, qui sont des régulateurs importants de l'homéostasie redox. Cette réaction peut être, réversible, car les deux diastéréoisomères peuvent être transformés en méthionine à l'aide de la méthionine sulfoxyde réductase, ou irréversible, si la méthionine sulfoxyde est à nouveau oxydé en méthionine sulfone par des espèces réactives de l'oxygène.

Dans notre étude numéro 4 (page 140) nous avons également trouvé une diminution du rapport méthionine/ méthionine sulfoxyde (soit une augmentation du taux de méthionine sulfoxyde) chez des

patients présentant une altération importante du strain réservoir de l'OG, à 6 mois d'un épisode de FA. Nous y reviendrons ultérieurement.

## 5. Imagerie et FA

### 5.1. Echocardiographie, tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique

Les récentes recommandations de la société européenne de cardiologie (102) et le consensus d'experts de l'association européenne d'imagerie cardiovasculaire et de rythmologie (103) ont toutes deux souligné l'importance de l'imagerie pour évaluer le substrat de la FA. Le remodelage atrial est défini comme une modification de la structure ou de la fonction auriculaire qui favorise les arythmies auriculaires. Les interactions étroites entre la cardiomyopathie atriale, la FA et l'infarctus cérébral créent un cercle vicieux entre l'aggravation de la cardiomyopathie atriale, l'augmentation du risque de FA soutenue et l'augmentation du risque d'infarctus cérébral (14,104,105).

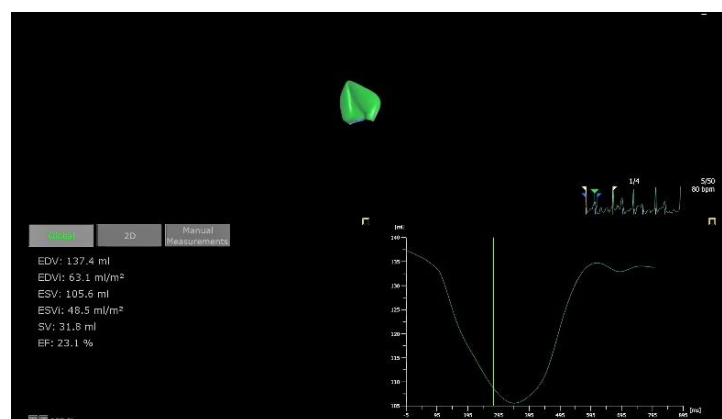
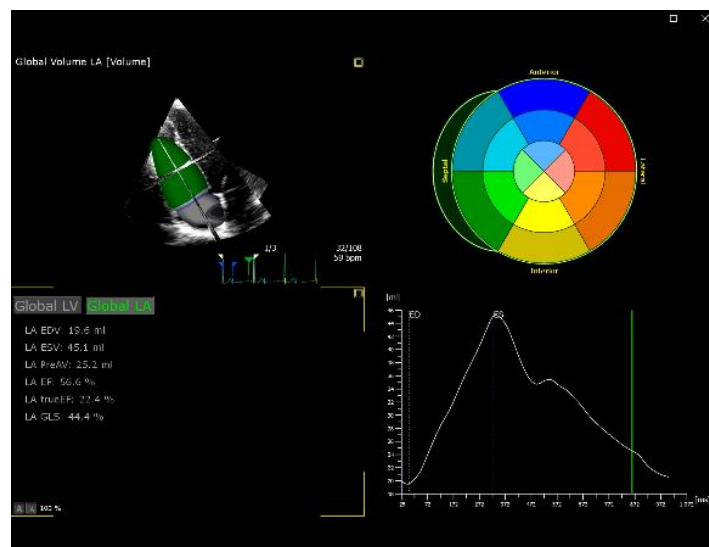
#### 5.1.1. Echocardiographie bi et tri dimensionnelle

L'échocardiographie évalue la structure et la fonction de l'OG. Cependant, l'échocardiographie bi dimensionnelle sous évalue les volumes en comparaison avec l'échocardiographie tridimensionnelle (106), la tomodensitométrie (TDM) (107) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (108). La méthode de mesure standard de l'OG en échocardiographie transthoracique (ETT) bi dimensionnelle est l'évaluation selon la méthode surface longueur ou le Simpson biplan (109).

L'étude de la déformation myocardique en ETT est un paramètre intéressant dans l'étude du remodelage de l'OG. La déformation myocardique semble être corrélée au degré de fibrose myocardique. Dans une étude menée sur des patients avec une insuffisance mitrale sévère et ayant une intervention chirurgicale (110) , une corrélation importante était notée entre le pic de déformation de

l'OG mesurée en échocardiographie et le degré de fibrose de l'OG trouvée après analyse histologique ( $r = -0.82$ ,  $p < 0.0001$ ) et un degré de corrélation plus faible était trouvé avec le volume de l'OG indexé ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.01$ ) et la fraction de vidange de l'OG ( $r = -0.61$ ,  $p < 0.005$ ).

L'évaluation de l'OG en échocardiographie tri dimensionnelle présente moins d'approximation géométrique et fournit ainsi une meilleure corrélation avec l'IRM dans l'évaluation des volumes et des fonctions (106,111). En comparaison avec l'échocardiographie bi dimensionnelle, l'évaluation de l'OG en imagerie tridimensionnelle semble présenter une meilleure reproductibilité (112). Le développement de nouveaux logiciels de post traitement a considérablement diminué le temps d'analyse et réduit la variabilité des mesures (Figure 19).



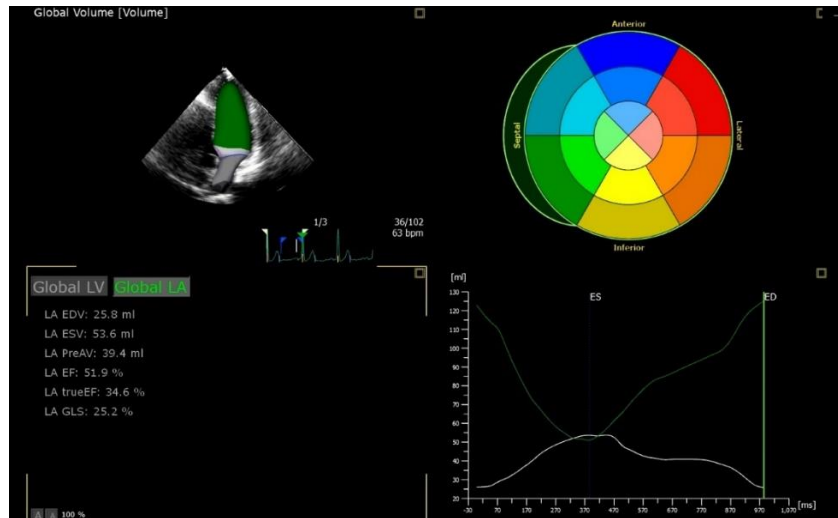


Figure 19. Echocardiographie tridimensionnelle : analyse de l'oreillette droite (en haut ), du ventricule droit (au milieu), de l'oreillette gauche et du ventricule gauche (en bas) avec logiciel Tomtec (Philips).

Un des paramètres importants à prendre en compte dans l'analyse des volumes 3D en FA est la cadence image. En effet, pour pouvoir s'affranchir des artéfacts d'acquisition liés à l'irrégularité du rythme cardiaque, l'acquisition doit se faire avec des logiciels spécifiques de post traitement qui permettent de conserver une cadence image suffisante pour l'analyse cavitaire volumique 3D tout en diminuant les artéfacts secondaires à l'irrégularité du rythme cardiaque. Ainsi par exemple en mode HVR (« High Volume rate ») chez Philips, le volume est reconstruit à partir de sous-volumes qui consistent en des motifs épars imbriqués. Le volume final est le résultat de différents voxels extraits de différents cycles cardiaques et peut être considéré comme un volume moyen. Ce mode diminue les artéfacts d'acquisition tout en conservant une cadence image satisfaisante, le plus souvent autour de 20Hz.

### 5.1.2. Tomodensitométrie cardiaque

Le volume de l'OG en TDM cardiaque semble fournir une évaluation plus précise qu'en échocardiographie (113,114) et une bonne corrélation avec les mesures en IRM (114). Le temps d'acquisition est plus court en TDM en comparaison avec l'IRM. Cependant, l'exposition aux rayonnements ionisants reste un problème, en particulier pour les suivis longitudinaux fréquents, bien que l'irradiation ait nettement diminué depuis l'apparition des scanners multibarrettes. La qualité de l'acquisition scanographique dépend : de la capacité du patient à retenir sa respiration en fin d'inspiration, de la possibilité de l'injection de produit de contraste et de la tolérance à l'administration de bêta-bloquants pour contrôler la fréquence cardiaque. De plus, les techniques de balayage prospectif récemment adoptées pour réduire l'irradiation ne permettent pas de mesurer les volumes tout au long du cycle cardiaque. Cependant, certains scanners haute définition ont démontré une estimation précise du volume de l'OG, même en FA (107).

Un des grands apports du scanner cardiaque est de pouvoir fournir des données anatomiques précises concernant les veines pulmonaires (115) dans les procédures pré ablation de FA ou pour la surveillance de sténoses pulmonaires post ablation (Figure 20).

En scanner, il est également possible d'analyser la graisse épicaudique. Le volume de graisse épicaudique est fortement associé au type de FA (avec un volume de graisse supérieur en cas de FA persistante en comparaison avec les patients en FA paroxystique), indépendamment des facteurs de risque traditionnels, notamment l'hypertrophie de l'OG (116) et associé aussi au risque de récurrence de FA (117).



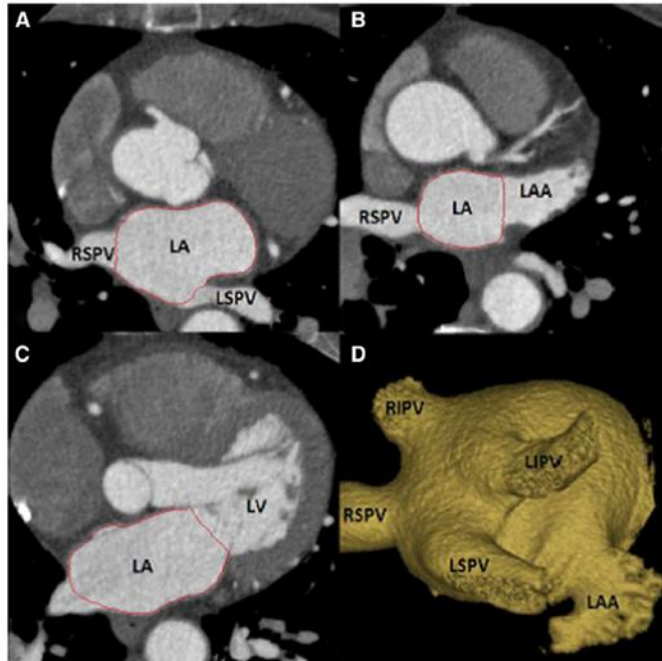


Figure 20. Tomodensitométrie cardiaque : analyse de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires. D'après (118). A. Détermination du volume de l'oreillette gauche (ligne rouge), en excluant les veines pulmonaires. B. Détermination du volume de l'oreillette gauche (ligne rouge), en excluant l'auricule gauche. C. Détermination du volume de l'oreillette gauche (ligne rouge) en s'arrêtant au plan de l'anneau mitral. D. Vue tridimensionnelle de l'oreillette gauche avec les veines pulmonaires et l'auricule gauche.

LA : left atrium ; LAA : left atrial appendage ; LIPV : left inferior pulmonary vein ; LSPV : left superior pulmonary vein ; LV : left ventricle ; RIPV : right inferior pulmonary vein ; and RSPV : right superior pulmonary vein.

### 5.1.3. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est considérée comme l'imagerie de référence des volumes de l'OG. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer le volume de l'OG : la méthode multi coupe petit axe volume total très chronophage en terme d'acquisition et de post traitement ; la méthode surface longueur qui est en

pratique la plus souvent utilisée. Cependant, l'IRM cardiaque est encore aujourd'hui en France un examen de disponibilité difficile, d'un certain coût, et conservant des contre-indications relatives pour les patients portant des dispositifs tels que les stimulateurs cardiaques ou les défibrillateurs automatiques implantables.

Un des avantages de l'IRM est de pouvoir fournir une caractérisation tissulaire, même si la finesse de la paroi cavitaire de l'OG peut rendre cette interprétation difficile. La fibrose de l'OG a été décrite en IRM grâce à l'étude des séquences tardives après injection de gadolinium chez des patients atteints de FA paroxystique et persistante (119). Les patients en FA persistante semblaient présenter une fibrose de l'OG accrue par rapport aux patients avec une FA paroxystique et avec une déformation myocardique évaluée en échocardiographie inversement proportionnel au degré de fibrose présent en IRM (119). Par ailleurs, la quantification initiale de rehaussement tardif de l'OG en IRM (<10% versus > 10%) permet de classer dans le suivi les patients présentant un remodelage reverse de l'OG (groupe avec fibrose initiale OG <10%) et une augmentation de la récurrence de la FA (groupe avec fibrose initiale OG > 10%) (120). Un autre travail de la même équipe (121) soulignait que la fibrose initiale de l'OG classée en 4 stades (<10% de la paroi atriale, 10%-20%, 20%-30%, et >30%) permettait d'évaluer le risque de récurrence (Figure 21). Cependant, ces résultats sont difficiles à extrapoler et en pratique, l'analyse du rehaussement tardif de l'OG reste du domaine de la recherche.

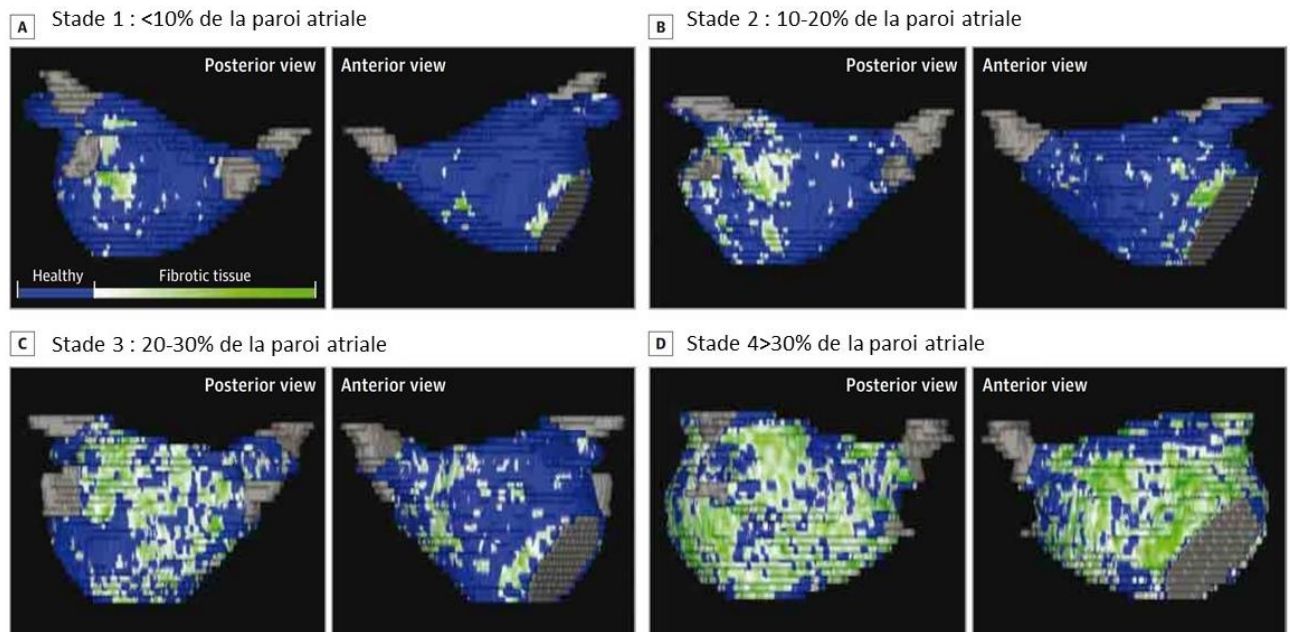


Figure 21. Analyse du rehaussement tardif de l'OG en imagerie par résonance magnétique. D'après (121). Quatre stades de rehaussement tardif de l'OG basé sur une analyse en IRM 3D sur des séquences de rehaussement tardif.

Quelques modalités d'analyses complémentaires en IRM semblent être prometteuses dans l'étude du patient en FA. Une étude a souligné que la présence de graisse épocardique évaluée en IRM est associée à la présence de FA, à la gravité de la FA, aux volumes de l'OG et à de moins bons résultats après ablation de FA (122). L'analyse de la déformation myocardique en IRM (« cardiac magnetic resonance imaging feature tracking ») est une technique qui semble être corrélée au degré de remplacement fibro graisseux du myocarde atrial chez des patients ayant eu une chirurgie de la valve mitrale (123). L'analyse des vitesses de l'OG et de l'auricule gauche (AG) en IRM de flux 4D peut se révéler une technique prometteuse pour l'analyse des patients en FA. La FA semble entraîner une dynamique de flux globalement altérée avec des variations individuelles de vitesse dans l'OG et l'auricule gauche (124) (Figure 22).

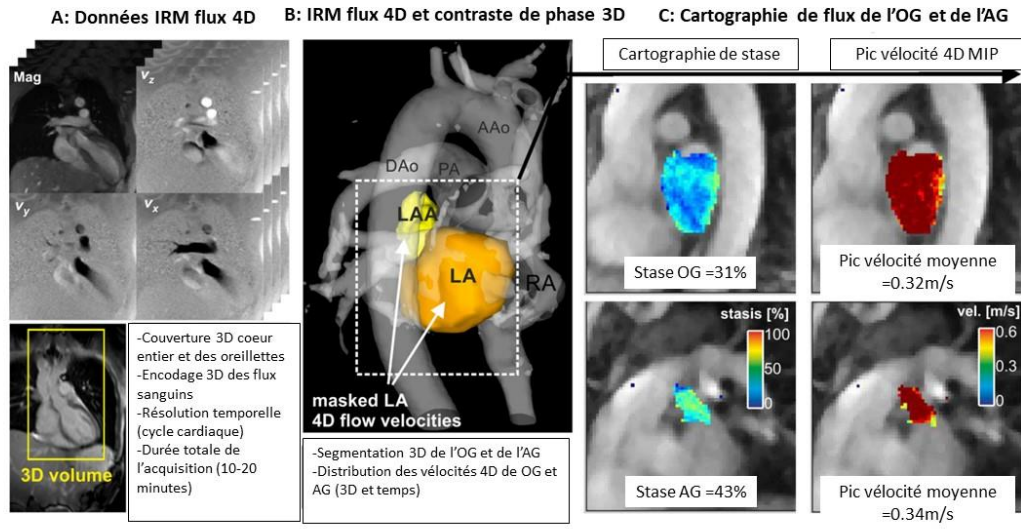


Figure 22. Analyse du flux 4D intra cavitaires en imagerie par résonance magnétique. D'après (124). Exemple d'un patient de 64 ans en FA (FC 56bpm, CHA2DS2-VASc score= 1, rythme sinusal pendant l'IRM). AAO/Dao : ascending/descending aorta ; RA : right atrium ; LV : left ventricle ; PA : pulmonary artery.

OG : oreillette gauche ; AG : auricule gauche

## 5.2. Intérêt de l'imagerie dans l'évaluation du patient en FA

### 5.2.1. Evaluation de l'incidence de la FA et du risque de récurrence de la FA

Dans une population saine, l'évaluation anatomique et fonctionnelle de l'OG identifie les patients présentant un risque élevé de développer une FA (125–131). Certaines variables de l'oreillette droite (OD) (127,132) et du ventricule droit (VD) (133) semblent également corrélées au risque d'incidence de FA.

L'Annexe III, résume les différentes études s'intéressant au risque de FA incidente selon les paramètres OG, OD et VD.

Concernant le risque de récurrence de FA, une méta-analyse en échocardiographie bidimensionnelle (21 études, 3822 sujets) a montré qu'un volume OG plus important était associé à un taux de récurrence de FA plus élevé après ablation de la FA (134).

#### 5.2.2. Stratification du risque d'infarctus cérébral

Dans une étude de cohorte prospective multicentrique (1 611 patients), la dilatation de l'OG évalué en échocardiographie bidimensionnelle était associée à un risque accru de récurrence d'infarctus cérébral chez les patients en FA et ayant subi un infarctus cérébral ischémique (135) .

L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) est également un outil puissant d'analyse des marqueurs de formation de thrombus dans l'auricule gauche : vitesses de vidange et de remplissage de l'auricule gauche (136) , volume de l'auricule gauche (137) et géométrie de l'auricule gauche (138).

L'évaluation fonctionnelle de l'OG grâce à l'étude de la déformation myocardique est aussi utile pour stratifier le risque d'infarctus cérébral (139–142). L'Annexe IV, résume les différentes études s'intéressant à la place de la déformation myocardique dans la stratification du risque d'accident vasculaire cérébral.

A noter que l'évaluation anatomique et fonctionnelle de l'OG et de l'auricule gauche ne font pas partie actuellement des critères retenus dans les algorithmes classiques de stratification du risque d'infarctus cérébral qui restent encore des scores de risques uniquement cliniques (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

#### 5.2.3. Evaluation du remodelage et du remodelage reverse cavitaire

Le remodelage cavitaire correspond à une dilatation (remodelage structurel) et une perte de fonction (remodelage fonctionnel) survenant au cours de la FA. C'est un phénomène qui a principalement été étudié au niveau de l'OG.

Le remodelage reverse de l'OG a été plutôt défini pour des stades précoces de remodelage dans les études animales (143,144). Néanmoins, une étude clinique en échocardiographie retient la valeur seuil de 15% pour parler de remodelage reverse de l'OG après ablation de FA (145).

Les études cliniques sont principalement focalisées sur l'analyse anatomique et fonctionnelle du remodelage reverse après ablation de la FA(145–152). Peu de données sont disponibles concernant les autres cavités cardiaques. Quelques études éparses ont rapporté un remodelage reverse du ventricule gauche (VG), du VD (152) et de l'OD (146,150,151) après restauration du rythme sinusal.

L'Annexe V, résume les différentes études s'intéressant au remodelage reverse cavitaire après restauration du rythme sinusal.

## Objectifs de nos travaux

Les objectifs des différents travaux étaient multiples.

1/ Tout d'abord, dans une étude exploratoire, nous avons déterminé grâce à l'échographie tridimensionnelle et l'imagerie de déformation la place du remodelage reverse atrial (OD, OG) dans le suivi de patients en FA à 6 mois de son hospitalisation initiale (étude numéro 1, page 64, *Soulat-Dufour et al. Arch Cardiovasc Dis. 2019;112:585-593 (146)*).

La présence d'un remodelage reverse atrial structurel et fonctionnel chez les patients présentant une restauration du rythme sinusal, nous a particulièrement intéressés notamment les résultats sur l'OD. En effet, quelques données de la littérature soulignent la place de l'OD dans la genèse de certains types de FA (153). Cependant, cette cavité reste peu étudiée dans la littérature et peu de données sont actuellement disponibles chez le sujet sain et encore moins dans la population en FA. Ainsi, avant de pouvoir déterminer précisément la place de l'OD en FA et afin de préciser correctement son analyse structurelle et fonctionnelle, une analyse large en population saine était nécessaire. Cela nous a conduit à l'étude numéro 2.

2/ Dans l'étude 2, nous avons étudié une large cohorte internationale de sujets sains en échocardiographie bidimensionnelle, tridimensionnelle et en imagerie de déformation pour déterminer les paramètres physiologiques de l'OD et ainsi avoir une base de référence physiologique (étude numéro 2, page 76, *Soulat-Dufour et al. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34:286-300 (154)*)

3/Il nous a paru intéressant, au-delà du remodelage atrial, d'étudier en échographie 3D le remodelage des 4 cavités cardiaques au cours du suivi à un an de patients hospitalisés pour FA. Le but était, d'évaluer le remodelage structurel et fonctionnel des 4 cavités cardiaques, mais aussi les conséquences sur l'évolution des fuites fonctionnelles valvulaires (insuffisance mitrale (IM) et insuffisance tricuspide

(IT)). Cette idée nous a amené à réaliser l'étude numéro 3 (étude numéro 3, page 94, *Reverse Cardiac Remodeling/Improvement of Regurgitation after Active Restoration of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation*. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Boccara F, M. Lang R, Cohen A, MD, 2021, revised version under review, JACC).

4/Enfin, l'étude numéro 1 et numéro 3 nous ont permis de mettre en évidence que malgré le retour en rythme sinusal, les paramètres atriaux de déformation ne revenaient pas strictement à une valeur normale, comme si les oreillettes gardaient une empreinte d'une dysfonction myocardique persistante témoignant d'une cardiomyopathie atriale sous-jacente. L'utilisation de la déformation myocardique pour catégoriser les patients selon le degré de sévérité de la cardiomyopathie atriale et déterminer les différents paramètres impliqués dans cette altération de la déformation myocardique (cliniques, biologiques, métabolomiques, échographiques) nous a conduit à réaliser l'étude numéro 4 (étude numéro 4, page 140, *Left Atrial Strain, the Memory of Severity Myocardial Stress in Atrial Fibrillation*. Soulat-Dufour L, Ichou F, Ponnaiah M, Lang S, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Le Goff W, Boccara F, Hatem S, Cohen A, Submitted Circulation)



## Méthodes

### 1. Présentation de l'étude FASTRHAC

Une partie des résultats présentés dans la thèse sont extraits de l'étude FASTHRAC. L'étude FASTRHAC (Fibrillation Atriale et STRatification du risque thrombo-embolique et Hémorragique des patients sous AntiCoagulant) est une étude prospective observationnelle nationale multicentrique regroupant 3 centres en Ile-de-France (Investigateur principal : Hôpital Saint Antoine à Paris (Professeur Ariel Cohen, Docteur Laurie Soulat-Dufour, Sylvie Lang), Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris (Pr Nadjib Hammoudi), Centre Cardiologique du Nord à Saint-Denis (Dr Aliocha Scheuble) et la clinique Pasteur à Toulouse (Dr Anne Sophie Beraud). Son objectif est d'étudier chez des patients hospitalisés pour FA, les marqueurs cliniques, biologiques, et échocardiographiques associés au remodelage cavitaire, à la cardiomyopathie atriale et d'évaluer ainsi le risque thromboembolique.

Les critères d'inclusion étaient : adultes âgés d'au moins 18 ans ; présence d'une FA paroxystique ou persistante documentée par un ECG ; présence d'un consentement éclairé et écrit. Les critères d'exclusion étaient : présence d'une valvulopathie significative à l'échocardiographie (sténose mitrale avec une surface mitrale  $< 2 \text{ cm}^2$  ; insuffisance mitrale organique de grades 3 ou 4 ; insuffisance aortique organique de grades 3 ou 4 ; insuffisance tricuspide organique de grades 3 ou 4 ; sténose aortique  $< \text{à } 1.5 \text{ cm}^2$ ); présence d'une prothèse valvulaire mécanique ; présence d'une FA secondaire à une cause aiguë (thyrotoxicose, péricardite aiguë, infection, maladie de système) ; présence d'une contre-indication aux traitements anticoagulants ; non-affiliation à un régime de sécurité sociale ou sans CMU ; antécédents psychiatriques sévères ; absence de suivi possible.

### 1.1. Paramètres cliniques, électrocardiographiques et biologiques

Chaque patient bénéficiait d'un examen clinique et de la réalisation d'un électrocardiogramme à l'inclusion puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Les caractéristiques cliniques des patients avec leurs facteurs de risque cardiovasculaires, leurs comorbidités, le profil de la FA, les motifs d'hospitalisation étaient analysés. La FA était définie sur l'électrocardiogramme comme la mise en évidence d'une irrégularité des intervalles R-R et l'absence d'onde P visible. Elle était classée à l'inclusion comme premier épisode, paroxystique ou persistante selon les définitions énoncées par la Société Européenne de Cardiologie, 2020 (102) . Les traitements pharmacologiques administrés à l'inclusion et au cours du suivi étaient laissés à l'appréciation de chaque clinicien et respectaient les recommandations en vigueur (102,155). La stratégie concernant la prise en charge de la FA (cardioversion électrique et/ou médicamenteuse, ablation par cathétérisme, abstention thérapeutique avec stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque) était discutée collégalement pour chaque patient.

Une analyse biologique complète était réalisée à l'admission, et à un an de suivi. Cette analyse comprenait : 1 tube de 4ml EDTA pour la NFS, 1 tube de 4 ml d'héparinate de lithium pour la biochimie standard, 1 tube de 4 ml EDTA pour le dosage du BNP ,1 tube de 3,5 ml gel SST pour la CRP haute sensibilité (hs-CRP), 1 tube de 3,5 ml de citrate de sodium pour le dosage des D-Dimères, 1 tube de 4 ml d'héparinate de lithium pour le dosage de la troponine, 1 tube EDTA, sang total pour extraction de l'ADN : DNAtèque (exclusivement à l'inclusion), au moins 2 aliquotes et jusqu'à 4 aliquotes (de 400 µL, issus d'un prélèvement sur tube sec) par patients pour la serothèque et au moins 2 aliquotes et jusqu'à 4 aliquotes (de 400 µL, issus d'un prélèvement sur tube EDTA) pour la plasmathèque, 1 tube héparinate de lithium pour le dosage de l'ANP et de la copeptine, 1 tube citrate de sodium pour le dosage du facteur van Willebrand et des microparticules.

## 1.2. Paramètres échocardiographiques

Une ETT et transoesophagienne complète 2D et 3D était réalisée pour chaque patient selon les recommandations Nord-Américaines et Européennes (109) , à l'inclusion puis tous les 6 mois pendant 2 ans en ETT, et à l'inclusion puis à un an et à 2 ans de suivi en ETO.

L'ensemble des examens échocardiographiques étaient réalisés sur des appareils Philips de type EPIQ ou IE33 avec une sonde X5-1 en échographie transthoracique et une sonde X7-2t en échographie transoesophagienne (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Chaque boucle d'acquisition comprenait 3 à 5 cycles cardiaques afin de permettre un moyennage des mesures. La relecture de chaque examen était réalisée sur une console de relecture Tomtec (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA).

L'ensemble des acquisitions effectuées en ETT et transoesophagienne 2D et 3D est résumé dans l'Annexe VI.

## 2. Présentation de la WASE study

Une autre partie des résultats sont extraits de l'étude de la « World Alliance Societies of Echocardiography » (WASE). L'étude WASE est une étude internationale multicentrique qui a regroupé des centres issus des Etats Unis, Canada, Mexique, Brésil, Argentine, Australie, Niger, Inde, Chine, Japon, Corée, Philippines, Iran, Italie et Angleterre. Lancé en 2016 par l'American Society of Echocardiography (ASE), chaque centre devait réaliser une échocardiographie complète 2D et 3D chez 100 sujets sains répartis équitablement en âge et en sexe. Toutes les échocardiographies étaient analysées en collaboration entre MedStar Health Research Institute (Pr Asch, Washington) et l'Université de Chicago (Pr Lang, Chicago). Le but de ce travail était de d'étudier les paramètres normaux de l'échocardiographie

2D et 3D à travers les âges et à travers les différents pays. En effet, la plupart des recommandations actuelles sur les valeurs normales des cavités cardiaques sont extraites d'études caucasiennes (109) et ne s'appliquent probablement pas à tous les pays. Différents travaux ont déjà été publiés à partir de cette cohorte sur les valeurs normales de la racine aortique (156), de l'OG (157), du VD (158), du débit cardiaque (159), de la fonction diastolique du VG (160) et de la taille du VG (161).

### 3. Analyse métabolomique

Une partie des échantillons de sérum provenant de patients à jeun collectés lors de l'inclusion dans l'étude FASTRHAC a été analysé en métabolomique avec la collaboration de l'équipe de l'unité INSERM UMRS-1166 et l'Institut du cardiométabolisme et de la nutrition (ICAN) (Farid Ichou, Maharajah Ponnaiah, Pr Stéphane Hatem). Les prélèvements ont été analysés par une approche non ciblée, réalisée à l'aide de la chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse à haute résolution. Une colonne à interaction hydrophile a été utilisée pour la séparation des métabolites. Les étapes de traitement (logiciel R.22), détection, la correction, l'alignement et l'intégration des pics (loR XCMS, CentWave23, 24, Workflow4Metabolomics25) ont été réalisés à l'aide du logiciel R et de l'outil XCMS. L'approche non ciblée est une approche de quantification relative des métabolites où les quantités sont exprimées sous forme d'aire sous la courbe. L'ensemble des données est ensuite transformé en Log10, normalisé, filtré et nettoyé, sur la base de contrôle de qualité (PoolQC). Une étude pilote exploratoire sur la base d'un sous-groupe de patient (31 patients) de la cohorte FASTRHAC a été menée à l'aide d'une approche non ciblée afin de comparer les patients présentant des schémas de FA paroxystiques et persistantes. Cette étude a été reproduit sur un groupe plus important de patients ayant une FA dite paroxystique et persistante afin de valider la liste des métabolites candidats à devenir des marqueurs pour notre cohorte FastRHAC. Une dernière comparaison a été également mise en œuvre pour confronter nos résultats précédents au score clinique de référence le CHADs-VAsc. Les marqueurs

trouvés dans les différentes investigations ont été comparé pour créer une liste restreinte de marqueurs.

Les données et les résultats discutés dans l'étude numéro 4 (p140) se concentrent uniquement sur cette liste restreinte de métabolites spécifiques ou de ratios de métabolites qui se sont avérés significatifs dans nos investigations préliminaires et dans la littérature : ratio citrulline/arginine, arginine et ses dérivés méthylés (diméthylarginine symétrique et asymétrique)(fonction endothéliale), rapport urée/créatinine (fonction rénale), succinate, l'alpha-cétoglutarate et le rapport fumarate/succinate (cycle de Krebs-métabolisme énergétique), le rapport méthionine/sulfoxyde de méthionine (stress oxydatif), la kynurénine et le rapport kynurénine/tryptophane (inflammation).

## Résultats

### 1. Etude numéro 1. Remodelage biatrial dans la fibrillation atriale : intérêt de l'échocardiographie tridimensionnelle et du strain

#### 1.1. Contexte et objectifs

Dans ce premier travail nous nous sommes focalisés sur l'analyse du remodelage biatrial (OD et OG) à 6 mois d'une hospitalisation pour FA. L'objectif principal était de voir si l'utilisation d'outils échocardiographiques tel que l'échocardiographie 3D et l'imagerie de déformation nous permettait d'affiner les paramètres d'analyse du remodelage atrial dans le suivi d'un patient présentant une FA.

Trois points nous paraissaient essentiels dans cette première analyse : 1/ apporter des données de suivi longitudinal dans l'évaluation du remodelage atrial 2/ étudier une population hétérogène de patients hospitalisés pour FA 3/ intégrer l'OD dans l'analyse pour avoir des résultats exhaustifs sur les paramètres atriaux.

#### 1.2. Résultats

Dans ce travail préliminaire 48 patients hospitalisés pour FA ont été analysés avec un suivi de 6 mois en échocardiographie : 25 (52.1%) patients présentaient à 6 mois une restauration du rythme sinusal (groupe FA-RS) ; 13 (27.1%) patients présentaient à 6 mois une persistance de la FA (groupe FA-FA) ; 10 (27.1%) patients s'étaient réduits spontanément lors de l'hospitalisation initiale avant l'échographie d'inclusion et restaient en rythme sinusal à 6 mois (groupe RS-RS).

Sur le plan structurel et fonctionnel, nous avons trouvé en échocardiographie 3D et en imagerie de déformation à 6 mois d'évolution dans le groupe avec restauration du rythme sinusal :

1/ une diminution significative des volumes télésystoliques (TS) et télédiastolique (TD) de l'OD et l'OG,  
2/ une amélioration significative de la fraction de vidange de l'OD et de l'indice d'expansion de l'OD, 3/  
une amélioration significative du strain de l'OG et de l'OD.

## **Résumé**

**Contexte.** Le remodelage atrial a été peu étudié dans la fibrillation atriale (FA) et peu d'études ont ciblé plus spécifiquement le remodelage biatrial.

**But.** Évaluer le remodelage de l'oreillette droite (OD) et de l'oreillette gauche (OG) dans la FA en utilisant le strain atrial global pendant la phase réservoir et les volumes atriaux en échocardiographie 3D selon le rythme du patient à moyen terme.

**Méthodes.** Une échocardiographie complète 2D et 3D était réalisée dans les 24 h (M0) et à 6 mois (M6) du suivi chez des patients admis pour FA. Les paramètres OD et OG étaient évalués : volume 3D maximum (Max 3D OD Voli, Max 3D OG Voli) et volume 3D minimum (Min 3D OD Voli, Min 3D OG Voli) indexés à la surface corporelle, fraction de vidange des oreillettes (3D FVOD, 3D FVOG), index d'expansion des oreillettes (3D IEOD, 3D IEOG) et strain global réservoir de l'OD et de l'OG.

**Résultats.** Quarante-huit patients consécutifs ont été prospectivement inclus. Trois groupes ont été identifiés selon le rythme à M0 et M6 : FA à M0 et rythme sinusal (RS) à M6 (FA-RS) chez 25 (52,1 %) patients ; FA à M0 et FA à M6 (FA-FA) chez 13 (27,1 %) patients ; et RS à M0 (cardioversion spontanée avant la première ETT) et RS à M6 (RS-RS) chez 10 (20,8 %) patients. Entre M0 et M6 dans le groupe FA-RS, nous avons trouvé : une diminution significative du Max 3D OD Voli ( $p = 0,020$ ), Min 3D OD Voli ( $p = 0,0008$ ), Max 3D OG Voli ( $p = 0,001$ ) et du Min 3D OG Voli ( $p = 0,0021$ ) ; une augmentation significative de la 3D FVOD ( $p = 0,037$ ) et du 3D IEOD ( $p = 0,034$ ) ; pas de différence significative de la 3D FVOG et du 3D IEOG ; et il existe une augmentation significative du strain global réservoir de l'OD et de l'OG ( $p < 0,0001$  pour les 2 paramètres). Il n'y a pas de différence significative pour l'ensemble de ces paramètres dans le groupe FA-FA et RS-RS.

**Conclusion.** L'analyse des paramètres en 3D et du strain peuvent être utile pour évaluer le remodelage reverse de l'OD et de l'OG chez les patients présentant un succès de cardioversion de FA.





Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

## Biatrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight



*Remodelage biatrial dans la fibrillation atriale : intérêt de l'échographie tridimensionnelle et du strain*

Laurie Soulat-Dufour<sup>a,b</sup>, Sylvie Lang<sup>a</sup>,  
Stephane Ederhy<sup>a</sup>, Yann Ancedy<sup>a</sup>,  
Anne-Sophie Beraud<sup>c</sup>, Saroumadi Adavane-Scheuble<sup>a</sup>,  
Marion Chauvet-Droit<sup>a</sup>, Nadjib Hammoudi<sup>b,d</sup>,  
Aliocha Scheuble<sup>e</sup>, Pascal Nhan<sup>a</sup>,  
Magali Charbonnier<sup>a</sup>, Franck Boccara<sup>a,f</sup>,  
Ariel Cohen<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de cardiologie, Sorbonne universités, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux de l'Est Parisien, AP-HP, 75012 Paris, France

<sup>b</sup> Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition, UMRS-ICAN 1166, Inserm, 75013 Paris, France

<sup>c</sup> Clinique Pasteur, 31076 Toulouse, France

<sup>d</sup> Service de cardiologie, Sorbonne universités, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

<sup>e</sup> Centre cardiologique du nord, 93200 Saint-Denis, France

<sup>f</sup> Inserm, UMR S 938, centre de recherche Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Received 5 March 2019; received in revised form 6 June 2019; accepted 8 June 2019  
Available online 17 September 2019

**Abbreviations:** 2D, Two-dimensional; 3D, Three-dimensional; AF, Atrial fibrillation; LA, Left atrial; LAEF, Left atrial emptying fraction; LAEI, Left atrial expansion index; Max 3D LA Vol<sub>i</sub>, Body surface area-indexed minimal three-dimensional left atrial volume; Max 3D RA Vol<sub>i</sub>, Body surface area-indexed minimal three-dimensional right atrial volume; Min 3D LA Vol<sub>i</sub>, Body surface area-indexed minimal three-dimensional left atrial volume; Min 3D RA Vol<sub>i</sub>, Body surface area-indexed minimal three-dimensional right atrial volume; MRI, Magnetic resonance imaging; RA, Right atrial; RAEF, Right atrial emptying fraction; RAEI, Right atrial expansion index; SR, Sinus rhythm; TTE, Transthoracic echocardiography.

\* Corresponding author. Service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris cedex 12, France.

E-mail address: ariel.cohen@aphp.fr (A. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.010>  
1875-2136/© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

**KEYWORDS**

Atrial function;  
Atrial remodelling;  
Atrial strain;  
3D echocardiography;  
Atrial fibrillation

**Summary**

**Background.** – Atrial remodelling has been poorly investigated in atrial fibrillation (AF), and few studies have focused on biatrial remodelling.

**Aim.** – To evaluate right atrial (RA) and left atrial (LA) remodelling in AF using global atrial reservoir strain and three-dimensional (3D) atrial volumes, according to rhythm outcome at mid-term follow-up.

**Methods.** – Two-dimensional and 3D transthoracic echocardiography (TTE) were performed within 24 hours after admission (M0) and at 6-month follow-up (M6) in patients admitted for AF. RA and LA variables were assessed: body surface area-indexed maximum 3D volume (Max 3D RA Vol<sub>i</sub>, Max 3D LA Vol<sub>i</sub>) and minimum 3D volume (Min 3D RA Vol<sub>i</sub>, Min 3D LA Vol<sub>i</sub>); atrial emptying fraction (3D RAEF, 3D LAEF); atrial expansion index (3D RAEI, 3D LAEI); and global RA and LA reservoir strain.

**Results.** – Forty-eight consecutive patients were included prospectively. Three groups were identified depending on rhythm at M0 and M6: AF at M0 and sinus rhythm (SR) at M6 (AF-SR) in 25 (52.1%) patients; AF at M0 and AF at M6 (AF-AF) in 13 (27.1%) patients; and SR at M0 (spontaneous cardioversion before first TTE) and SR at M6 (SR-SR) in 10 (20.8%) patients. Between M0 and M6 in the AF-SR group, we found: significant decreases in Max 3D RA Vol<sub>i</sub> ( $P=0.020$ ), Min 3D RA Vol<sub>i</sub> ( $P=0.0008$ ), Max 3D LA Vol<sub>i</sub> ( $P=0.001$ ) and Min 3D LA Vol<sub>i</sub> ( $P=0.0021$ ); significant increases in 3D RAEF ( $P=0.037$ ) and 3D RAEI ( $P=0.034$ ); no significant differences in 3D LAEF and 3D LAEI; and significant increases in global RA and LA reservoir strain (both  $P<0.0001$ ). There was no significant difference with regard to these variables in the AF-AF and SR-SR groups.

**Conclusion.** – 3D volume and strain analyses were useful in the evaluation of RA and LA reverse remodelling in successfully cardioverted patients with AF.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

**MOTS CLÉS**

Fonction atriale ;  
Remodelage atrial ;  
Strain atrial ;  
Échocardiographie  
3D ;  
Fibrillation atriale

**Résumé**

**Contexte.** – Le remodelage atrial a été peu étudié dans la fibrillation atriale (FA) et peu d'études ont ciblé plus spécifiquement le remodelage biatrial.

**But.** – Évaluer le remodelage de l'oreillette droite (OD) et de l'oreillette gauche (OG) dans la fibrillation atriale (FA) en utilisant le strain atrial global pendant la phase réservoir et les volumes atriaux en échocardiographie 3D selon le rythme du patient à moyen terme.

**Méthodes.** – Une échocardiographie complète 2D et 3D était réalisée dans les 24 h (M0) et à 6 mois (M6) du suivi chez des patients admis pour FA. Les paramètres OD et OG étaient évalués : volume 3D maximum (Max 3D OD Vol<sub>i</sub>, Max 3D OG Vol<sub>i</sub>) et volume 3D minimum (Min 3D OD Vol<sub>i</sub>, Min 3D OG Vol<sub>i</sub>) indexés à la surface corporelle, fraction de vidange des oreillettes (3D FVOD, 3D FVOG), index d'expansion des oreillettes (3D IEOD, 3D IEOG) et strain global réservoir de l'OD et de l'OG.

**Résultats.** – Quarante-huit patients consécutifs ont été prospectivement inclus. Trois groupes ont été identifiés selon le rythme à M0 et M6 : FA à M0 et rythme sinusal (RS) à M6 (FA-RS) chez 25 (52,1 %) patients ; FA à M0 et FA à M6 (FA-FA) chez 13 (27,1 %) patients ; et RS à M0 (cardioversion spontanée avant la première ETT) et RS à M6 (RS-RS) chez 10 (20,8 %) patients. Entre M0 et M6 dans le groupe FA-RS, nous avons trouvé : une diminution significative du Max 3D OD Vol<sub>i</sub> ( $p=0,020$ ), Min 3D OD Vol<sub>i</sub> ( $p=0,0008$ ), Max 3D OG Vol<sub>i</sub> ( $p=0,001$ ) et du Min 3D OG Vol<sub>i</sub> ( $p=0,0021$ ) ; une augmentation significative de la 3D FVOD ( $p=0,037$ ) et du 3D IEOD ( $p=0,034$ ) ; pas de différence significative de la 3D FVOG et du 3D IEOG ; et il existe une augmentation significative du strain global réservoir de l'OD et de l'OG ( $p<0,0001$  pour les 2 paramètres). Il n'y a pas de différence significative pour l'ensemble de ces paramètres dans le groupe FA-FA et RS-RS.

**Conclusion.** – L'analyse des paramètres en 3D et du strain peuvent être utile pour évaluer le remodelage inverse de l'OD et de l'OG chez les patients présentant un succès de cardioversion de FA.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

## Background

The relationship between left atrial (LA) size and non-valvular atrial fibrillation (AF) has been established. Data from the Framingham study identified LA size as an independent echocardiographic predictor of AF [1]. Currently, in addition to LA size, LA function can be evaluated using three-dimensional (3D) volumetric or two-dimensional (2D) strain atrial variables [2]. Increased atrial size and impaired atrial function are hallmarks of atrial remodelling, an important underlying substrate in AF [3]. The atrial remodelling process is complex and poorly understood, and includes atrial fibrosis, hypocontractility, fatty infiltration, inflammation, vascular remodelling, ischaemia, ion channel dysfunction and Ca<sup>2+</sup> instability [3,4]. The term "atrial cardiomyopathy" has been suggested to refer to "any complex of structural, architectural, contractile, or electrophysiological changes affecting the atria with the potential to produce clinically relevant manifestations" [5].

Previous studies have described the potential role of transthoracic echocardiography (TTE) in the evaluation of LA remodelling in AF in several clinical settings: to determine the effect on LA size, volume and function, before and after catheter ablation [6]; to identify patients with a high risk of AF recurrence [7]; and, more recently, to predict AF in cryptogenic cerebrovascular accidents [8,9]. Finally, right atrial (RA) remodelling has been poorly investigated in AF, and few studies have focused on biatrial remodelling in AF [10,11].

In this study, we sought to evaluate LA and RA remodelling in AF using TTE-derived global atrial reservoir strain and 3D atrial volumes, according to rhythm outcome at mid-term follow-up.

## Methods

### Study population

The FASTRHAC study (Fibrillation Atriale et STRatification du risque thrombo-embolique et Hémostatique des patients sous AntiCoagulant) is a French national multicentre study of patients hospitalized for non-valvular AF since July 2015 (inclusion still in progress). The study is being conducted in compliance with local regulations, French laws regarding patient care (act of 04 March 2002 on patients' rights) and the principle of the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all patients.

Inclusion criteria were: documented paroxysmal, persistent or permanent AF on electrocardiography; age > 18 years; and provision of patient consent. Exclusion criteria were: valvular AF (mitral stenosis, defined as an area < 2 cm<sup>2</sup>; mitral, aortic or tricuspid regurgitation greater than moderate to severe; moderate or severe aortic stenosis; mechanical or biological prosthesis); contraindication to anticoagulant treatment; no affiliation to a social security regimen; severe psychiatric history; or unlikelihood to attend follow-up.

A comprehensive physical examination and electrocardiogram were carried out and clinical data were collected at admission and every 6 months for 2 years. Biological samples were collected at admission and 1 year after admission.

Comprehensive TTE and transoesophageal echocardiography were performed within 24 hours after admission (M0). Comprehensive TTE was repeated every 6 months for 2 years, and comprehensive transoesophageal echocardiography at 1-year and 2-year follow-up.

In this study, the first forty-eight consecutive patients enrolled in the FASTRHAC study were analysed at M0 and at 6-month follow-up (M6) to evaluate TTE results of atrial strain and 3D atrial volumes in AF, and biatrial remodelling at 6-month follow-up.

## TTE

### 2D analysis

Comprehensive TTE examinations were performed at M0 and M6. TTE was always performed by experienced cardiologists using an X5-1 transducer on the iE33 system or an X5-1 transducer on the EPIQ system (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). The data were transferred and analysed offline using the IntelliSpace CardioVascular (ISCV) workstation (Philips Medical Systems). All images and measurements were performed using standard views, according to American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging guidelines [12]. Three to five consecutive cardiac cycles were recorded and averaged, and all volumetric measures were indexed to body surface area.

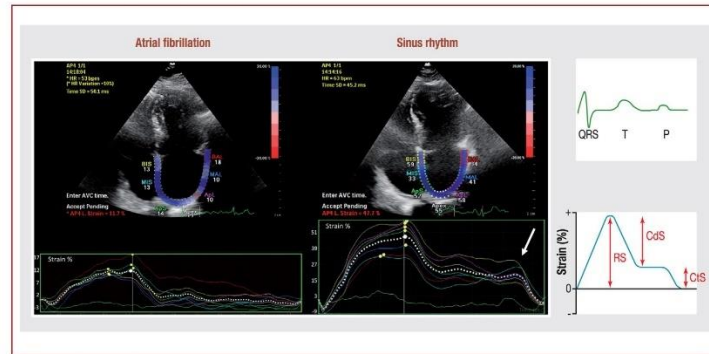
### 3D analysis

3D full-volume and high-volume rate acquisitions were performed in the four-chamber view during end-expiratory apnoea, to evaluate 3D atrial volumes. The frame rate was set to between 20 and 35 frames/s. The 3D data sets were stored digitally, and quantitative analyses were performed offline (QLAB Advanced Cardiac 3D Quantification software, version 10.7; Philips Medical Systems). The LA endocardium was defined on two orthogonal planes to obtain non-foreshortened views of the LA. The endocardial surfaces of the atria were drawn by a semiautomated contour tracing algorithm developed for the left ventricle.

3D TTE was used to determine:

- body surface area-indexed minimal RA volume (Min 3D RA Vol<sub>i</sub>) (defined as the volume immediately after tricuspid closure) and body surface area-indexed maximal RA volume (Max 3D RA Vol<sub>i</sub>) (defined as the volume immediately before tricuspid valve opening) and;
- body surface area-indexed minimal 3D LA volume (Min 3D LA Vol<sub>i</sub>) (defined as the volume immediately after mitral closure) and body surface area-indexed maximal 3D LA volume (Max 3D LA Vol<sub>i</sub>) (defined as the volume immediately before mitral valve opening).

3D TTE was also used to evaluate atrial function using the following formulae: 3D RA emptying fraction (3D RAEF) =  $([\text{Max 3D RA Vol}_i - \text{Min 3D RA Vol}_i] / \text{Max 3D RA Vol}_i) \times 100$ ; 3D LA emptying fraction (3D LAEF) =  $([\text{Max 3D LA Vol}_i - \text{Min 3D LA Vol}_i] / \text{Max 3D LA Vol}_i) \times 100$ ; 3D RA expansion index (3D RAEI) =  $([\text{Max 3D RA Vol}_i - \text{Min 3D RA Vol}_i] / \text{Min 3D RA Vol}_i) \times 100$ ; and 3D LA expansion index (3D LAEI) =  $([\text{Max 3D LA Vol}_i - \text{Min 3D LA Vol}_i] / \text{Min 3D LA Vol}_i) \times 100$ .



**Figure 1.** Evaluation of LA strain (A) before and (B) after electrical cardioversion in the same patient, using QRS complex of zero as reference point. A. Only reservoir strain (RS) was recorded in atrial fibrillation. B. RS, conduit strain (CdS) and contractile strain (CIS) (reappearance in B of a second deflection [arrow] of the atrial strain curve) were recorded in patients in sinus rhythm. Note the improvement in longitudinal strain in the four-chamber view, before and after electrical cardioversion (red, +11.7% in A; red, +47.7% in B).

### Strain analysis

RA and LA reservoir strain were analysed using semiautomated software developed for the left ventricle (QLAB Automated Cardiac Motion Quantification software, version 10.7; Philips Medical Systems). Three to five consecutive cardiac cycles were recorded and averaged. The frame rate was set between 60 and 80 frames/s. The initiation of strain calculation was chosen as the onset of the QRS complex (R-R gating), as proposed in most studies [13].

The endocardial surfaces of the atria were drawn by a semiautomated contour tracing algorithm: first, the operator manually defined the septal, lateral and apex of the atrium, and then the software automatically generated a region of interest in a four-chamber view for the RA, and in four-chamber and two-chamber views for the LA; these were manually adjusted, as needed, to allow for adequate speckle tracking. Three patterns of atrial strain were recorded in patients in sinus rhythm (SR): the first peak between the R wave and the T wave was the reservoir strain; the second peak, starting on the P wave, was the contractile strain (atrial systole); and finally, the difference between reservoir strain and contractile strain values reflected the conduit strain [14] (Fig. 1). In AF, only the reservoir strain was determined because of the loss of atrial systole and thus the loss of contractile strain [15] (Fig. 1).

The software divided the region of interest into seven segments in the four-chamber and two-chamber views, and a regional longitudinal strain was generated for each segment. The global longitudinal strain of each apical view was calculated as a weighted combination of the regional strains (related to the length of each segment). The RA global longitudinal strain was the global longitudinal strain derived from the RA four-chamber view. The LA mean global longitudinal strain was calculated as the average of the global longitudinal strain from the LA four-chamber and LA two-chamber views. The atrial global longitudinal strain was considered as not evaluable if more than one segment in the apical view was inadequate or if not assessed

concomitantly in four-chamber and two-chamber views for LA global longitudinal strain.

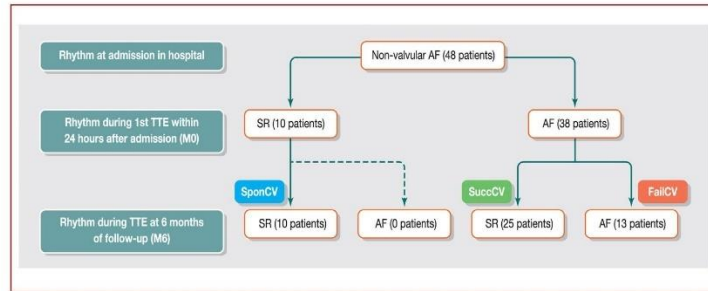
All TTEs were reviewed by one observer who was experienced in strain imaging and 3D echocardiography (L. S.-D.), and evaluation of atrial strain and atrial 3D volumes was performed in all patients at M0 and M6.

### Reproducibility

Intraobserver and interobserver variability for atrial 3D volume and atrial strain were assessed in 10 randomly selected subjects. Intraobserver variability was tested by one observer (L. S.-D.) who reanalysed the same images 6 months apart, blinded to the first measurements. For interobserver variability, two observers (L. S.-D. and Y. A.) analysed the same images, and were blinded to the other observer's measurements and to the outcome at M6.

### Statistical analysis

The baseline characteristics of the patients, stratified by cardiac rhythm at M0 and M6 follow-up, are presented as means  $\pm$  standard deviations or medians (25th and 75th percentiles) for continuous data, and as absolute numbers and percentages for categorical data. The Kruskal-Wallis rank-test was used to compare continuous variables, and Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Comparison between inclusion and follow-up echocardiographic data measurements was done using the paired *t*-test after assessment of the normal distribution of the data using the Shapiro-Wilk test. The results are presented as means  $\pm$  standard errors. Intraobserver and interobserver variability of the echocardiographic measurements were evaluated using the concordance correlation coefficient and Bland-Altman plots. A two-sided *P*-value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were performed using STATA V12 statistical software (StataCorp, College Station, TX, USA).



**Figure 2.** Cardiac rhythm evolution between inclusion and 6-month follow-up. AF: atrial fibrillation; FailCV: failed cardioversion; SponCV: spontaneous cardioversion; SR: sinus rhythm; SuccCV: successful cardioversion; TTE: transthoracic echocardiography.

**Results**

**Study population**

Forty-eight consecutive patients hospitalized for non-valvular AF were included prospectively. The population was divided depending on the rhythm at M0 and M6: AF at M0 and SR at M6 (AF-SR) in 25 (52.1%) patients; AF at M0 and AF at M6 (AF-AF) in 13 (27.1%) patients; SR at M0 (spontaneous cardioversion before the first TTE) and SR at M6 (SR-SR) in 10 (20.8%) patients. No patient was in SR at M0 and AF at M6 (Fig. 2).

The mean age of the population was 62.7 ± 11.7 years, 36 (75.0%) patients were men, and the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years [doubled], diabetes mellitus, stroke/transient ischaemic attack/thromboembolism [doubled], vascular disease, age 65–74 years, sex category [female]) risk score was ≥ 2 in 32 (66.7%) patients. There were significant differences across the groups in terms of history of AF and heart failure. There was no significant difference between the three groups according to the other variables (including heart rate, cardiovascular risk factors, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, B-type natriuretic peptide, troponin, C-reactive protein, D-dimer, M0 TTE variables and treatment at discharge) (Table A.1).

**Structural reverse remodelling: 3D volume analysis**

At M0 and M6, 3D RA volume was assessed in 33 (68.8%) patients, and 3D LA volume was assessed in 35 (72.9%) patients (Table 1). Between M0 and M6, in the AF-SR group, we found a significant decrease in Max 3D RA Vol<sub>i</sub> (P=0.020) and Min 3D RA Vol<sub>i</sub> (P=0.0008), and in Max 3D LA Vol<sub>i</sub> (P=0.001) and Min 3D LA Vol<sub>i</sub> (P=0.0021). There were no significant differences with regard to these variables in the SR-SR and AF-AF groups (Table 1).

**Functional reverse remodelling**

**3D volume analysis**

Between M0 and M6, in the AF-SR group, we found a significant increase in 3D RAEF (P=0.037) and 3D RAEI (P=0.034).

There were no significant differences with regard to these variables in the AF-AF and SR-SR groups (Table 2). There were also no significant differences in the AF-SR, AF-AF and SR-SR groups for 3D LAEF and 3D LAEI (Table 2).

**Strain analysis**

At M0 and M6, global RA strain was assessed in all patients, and mean global LA strain was assessed in 40 (83.3%) patients. Between M0 and M6, in the AF-SR group, we found significant increases in global RA and LA reservoir strains (both P < 0.0001), but no significant differences in the AF-AF and SR-SR groups (Fig. 3).

**Reproducibility**

The reproducibility of atrial 3D volume and atrial strain was good, with a concordance correlation coefficient ± standard error between 0.88 ± 0.07 and 0.98 ± 0.01 for intraobserver reproducibility and between 0.68 ± 0.15 and 0.96 ± 0.03 for interobserver reproducibility (Table A.2).

**Discussion**

In this prospective observational study, we demonstrated significant structural and functional reverse remodelling of the left and right atria, evaluated by 2D echocardiography (strain analysis) and 3D echocardiography (3D atrial volume), in patients with AF who were successfully cardioverted.

**LA remodelling**

LA structural and functional remodelling have been described previously in patients with AF, using TTE. Maintenance of SR after radiofrequency catheter ablation results in structural remodelling, with a reduction in the 2D LA area/diameter [16–18], 2D LA volume [11,19–22] and 3D LA volume [23–26], assessed by 2D and 3D TTE. We found similar results in our study among patients with AF who were successfully cardioverted, with reverse LA structural remodelling at 6 months, characterized by a significant decrease in LA 3D volumes.

**Table 1** Evolution of three-dimensional atrial volumes during follow-up.

	At baseline (M0)	At 6 months (M6)	P <sup>a</sup>
<i>Right atrium</i>			
SR-SR (n = 10)			
Max 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	31.4 ± 6.3	26.4 ± 3.1	0.24
Min 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	18.0 ± 4.6	15.9 ± 1.5	0.55
AF-SR (n = 25)			
Max 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 16)	33.3 ± 2.70	26.9 ± 2.00	0.020
Min 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 16)	21.5 ± 2.0	14.6 ± 1.2	0.0008
AF-AF (n = 13)			
Max 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 8)	40.1 ± 4.6	45.3 ± 5.1	0.19
Min 3D RA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 8)	28.9 ± 3.5	32.7 ± 4.0	0.18
<i>Left atrium</i>			
SR-SR (n = 10)			
Max 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	37.1 ± 2.9	34.6 ± 1.9	0.32
Min 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	17.5 ± 2.5	14.2 ± 1.4	0.32
AF-SR (n = 25)			
Max 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 17)	45.2 ± 2.6	37.9 ± 2.5	0.001
Min 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 17)	27.3 ± 2.3	20.3 ± 2.1	0.0021
AF-AF (n = 13)			
Max 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	48.3 ± 5.2	50.9 ± 5.4	0.063
Min 3D LA Vol <sub>i</sub> (mL/m <sup>2</sup> ) (n = 9)	34.2 ± 3.8	34.1 ± 4.2	0.97

Data are expressed as mean ± standard error. 3D: three-dimensional; AF: atrial fibrillation; AF-AF: AF at M0 and AF at M6; AF-SR: AF at M0 and SR at M6; Max 3D LA Vol<sub>i</sub>: body surface area-indexed maximal three-dimensional left atrium volume; Max 3D RA Vol<sub>i</sub>: body surface area-indexed maximal three-dimensional right atrium volume; Min 3D LA Vol<sub>i</sub>: body surface area-indexed minimal three-dimensional left atrium volume; Min 3D RA Vol<sub>i</sub>: body surface area-indexed minimal three-dimensional right atrium volume; SR: sinus rhythm; SR-SR: SR at M0 and SR at M6.

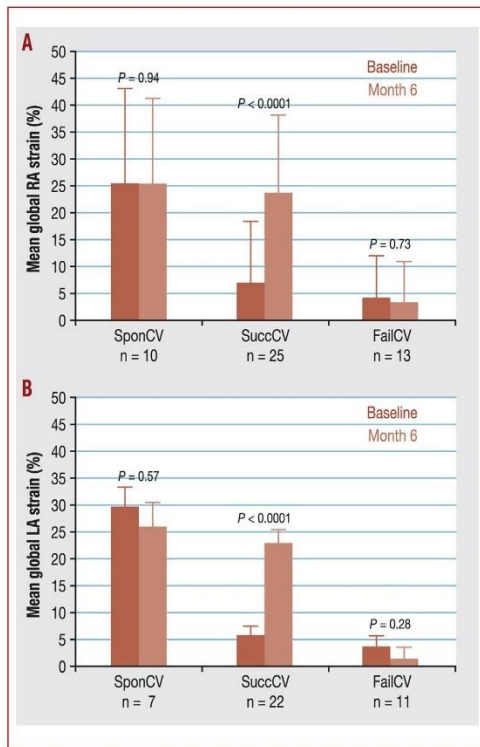
<sup>a</sup> P-values derived from the paired t-test.

**Table 2** Evolution of three-dimensional atrial function during follow-up.

	At baseline (M0)	At 6 months (M6)	P <sup>a</sup>
<i>Right atrium</i>			
SR-SR (n = 10)			
3D RAEF (%) (n = 9)	45.9 ± 15.3	38.0 ± 4.4	0.095
3D RAEI (%) (n = 9)	96.7 ± 18.6	68.6 ± 13.0	0.13
AF-SR (n = 25)			
3D RAEF (%) (n = 16)	34.3 ± 4.0	44.2 ± 4.3	0.037
3D RAEI (%) (n = 16)	65.2 ± 15.3	96.4 ± 15.4	0.034
AF-AF (n = 13)			
3D RAEF (%) (n = 8)	27.3 ± 4.4	27.7 ± 2.1	0.87
3D RAEI (%) (n = 8)	42.5 ± 4.5	54.3 ± 8.9	0.73
<i>Left atrium</i>			
SR-SR (n = 10)			
3D LAEF (%) (n = 9)	53.6 ± 4.5	58.2 ± 4.3	0.51
3D LAEI (%) (n = 9)	131.4 ± 21.1	172.8 ± 44.5	0.46
AF-SR (n = 25)			
3D LAEF (%) (n = 17)	40.6 ± 2.8	46.9 ± 3.8	0.18
3D LAEI (%) (n = 17)	75.4 ± 9.8	103.5 ± 13.5	0.078
AF-AF (n = 13)			
3D LAEF (%) (n = 9)	29.3 ± 2.3	33.6 ± 3.6	0.14
3D LAEI (%) (n = 9)	42.5 ± 4.5	54.3 ± 8.9	0.12

Data are expressed as mean ± standard error. 3D: three-dimensional; AF: atrial fibrillation; AF-AF: AF at M0 and AF at M6; AF-SR: AF at M0 and SR at M6; LAEF: left atrial emptying fraction; LAEI: left atrial expansion index; RAEF: right atrial emptying fraction; RAEI: right atrial expansion index; SR: sinus rhythm; SR-SR: SR at M0 and SR at M6.

<sup>a</sup> P-values derived from the paired t-test.



**Figure 3.** Evolution of global longitudinal right atrial strain (left panel) and mean global longitudinal left atrial strain function (right panel) between baseline and 6-month follow-up, according to cardiac rhythm outcome. Error bars indicate standard error. FailCV: failed cardioversion; LA: left atrial; RA: right atrial; SponCV: spontaneous cardioversion; SuccCV: successful cardioversion.

Other studies have demonstrated the potential of LA strain to analyse LA functional remodelling and identify patients at high risk of AF recurrence among individuals who were candidates for catheter ablation. Ma et al. [7], in a meta-analysis of eight studies, demonstrated that patients with recurrence of AF were characterized by lower LA strain compared with patients without AF recurrence. In our study, we found a significant improvement in LA strain between M0 and M6 exclusively in the AF-SR group. Thus, we confirmed the potential positive impact of cardioversion on LA functional reverse remodelling. Of note in this group, no significant differences were observed with regard to 3D LAEF or 3D LAEI, probably because of lack of power as a result of the small size of our population sample.

### RA remodelling

One key finding in our study was the observation of RA reverse remodelling in addition to LA reverse remodelling. Indeed, RA structural and functional remodelling have been poorly investigated in AF. AF causes biatrial enlargement

[27], and restoration of SR after ablation or cardioversion leads to biatrial reverse remodelling, with few reported data on RA structural and functional remodelling. An electrophysiology study [28] with detailed biatrial electroanatomic mapping has demonstrated that AF is associated with remodelling processes affecting both atria. The observed RA remodelling could be an accurate correlate of LA remodelling [28].

RA structural remodelling in AF has been evaluated using TTE [10] and magnetic resonance imaging (MRI) [11,29]. These studies demonstrated a significant decrease in 3D RA volume after restoration of SR. In a study by Therkelsen et al. [29], only the RA volume normalized 180 days after cardioversion in comparison with healthy volunteers. This may underline the greater and faster ability of the RA to reverse structural remodelling. In our study, we also observed RA structural reverse remodelling restricted to the AF-SR group at M6, with significant decreases in both Max 3D RA Vol<sub>i</sub> and Min 3D RA Vol<sub>i</sub>, to the same extent as observed with LA reverse remodelling.

To our knowledge, only MRI studies [11,29] have evaluated RA functional reverse remodelling in AF, and demonstrated a significant increase in 3D RAEF after restoration of SR. In our study, we also found significant increases in 3D RAEF, 3D RAEI, and global RA reservoir strain between M0 and M6 in the AF-SR group only.

### Strain and 3D analysis in AF

Most studies of atrial strain or 3D analysis in AF have only included patients with paroxysmal AF, and echocardiographic variables were analysed during SR. AF is a difficult condition in which to use 3D and strain analysis. In our study, AF was present in 38 patients during the first TTE, and in 13 patients during the second TTE (Fig. 2). All patients had 3D and strain acquisition, but not all data were interpretable, because of artefacts or echogenicity. 3D analysis was possible in 68.8–72.9% of cases, and strain analysis in 83.3–100%. Currently development of 3D allows single beat acquisition, thus extending the use of 3D to patients with AF. Furthermore, the intraobserver and interobserver variability showed good results for strain and 3D analysis (Table A.2). It is also interesting to note that RA strain (concordance correlation coefficient  $\pm$  standard error,  $0.96 \pm 0.03$ ) and LA strain ( $0.95 \pm 0.03$ ) had the lowest interobserver variability among all atrial measures (Table A.2). This result may be explained by the semiautomated software analysis, which increases interobserver reproducibility.

### Study limitations

First, the rate of AF recurrence is likely to have been underestimated, given the absence of Holter monitoring. However, with evaluation of rhythm during TTE at 6 months, we had a global assessment of the evolution of rhythm. Second, with a 6-month follow-up, our results need to be confirmed with longer clinical and echocardiography follow-up. Third, we evaluated biatrial remodelling only with TTE imaging; it would be interesting to have complementary data with MRI. However, most patients in our study were in AF during the first TTE, which can make interpretation of the MRI more difficult. Finally, concerning the software

used for the strain analysis, we used LV-dedicated software. Our results will improve with the current development of strain and 3D software specific for RA/LA analysis. Furthermore, in our study, strain analysis software used seven-segment models and calculated global longitudinal strain with weighted combination of the regional strains. The atrial global strain could be refined with six-segment analysis rather than seven-segment analysis, and thus calculation according to the entire myocardial line length (following the speckle task force consensus [30,31]).

## Conclusions

By using 3D TTE and strain analysis, we evaluated reverse biatrial remodelling in patients with AF who were successfully cardioverted. We observed structural and functional remodelling, with a significant decrease in biatrial 3D volume and a significant improvement in biatrial global reservoir strain, 3D RAEF and 3D RAEI. It would be interesting to evaluate in a larger population sample whether these new echocardiographic tools are useful for predicting rhythm outcome and long-term remodelling during follow-up in AF.

## Funding

This work was partially funded by Bayer.

## Acknowledgments

Editorial support was provided by Sophie Rushton-Smith (MedLink Healthcare Communications Limited), and was funded by the authors.

## Disclosure of interest

A. C. research grants from RESICARD (research nurses) and the companies ARS, Bayer and Boehringer-Ingelheim. Consultant and lecture fees from the companies AstraZeneca, Bayer Pharma, BMS-Pfizer Alliance, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo and Novartis, unrelated to the present work.

The other authors declare that they have no competing interest.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at:

## References

- [1] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724–30.
- [2] Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65–77.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- [4] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335–45.
- [5] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455–90.
- [6] Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:1317–26.
- [7] Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, et al. Clinical relevance of left atrial strain to predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Echocardiography* 2016;33:724–33.
- [8] Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, et al. Left atrial dysfunction in the pathogenesis of cryptogenic stroke: novel insights from speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30 [71–9.e1].
- [9] Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, et al. Use of atrial strain to predict atrial fibrillation after cerebral ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1557–65.
- [10] Muller H, Noble S, Keller PF, et al. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008;10:1073–8.
- [11] Wylie Jr JV, Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:656–62.
- [12] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28 [1–39.e14].
- [13] Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30 [59–70.e8].
- [14] Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493–505.
- [15] Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: a useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;220:208–13.
- [16] Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089–95.
- [17] Liu Z, Ling Z, Su L, et al. The effect of different treatment strategies on left atrial size in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation—a prospective cohort study. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:167–73.
- [18] Reant P, Lafitte S, Jais P, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896–903.
- [19] Choi JI, Park SM, Park JS, et al. Changes in left atrial structure and function after catheter ablation and electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Circ J* 2008;72:2051–7.
- [20] Rodrigues AC, Scannavacca MI, Caldas MA, et al. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:395–8.
- [21] Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation



- for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006;97:1220–2.
- [22] Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, et al. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:741–6.
- [23] Delgado V, Vidal B, Sitges M, et al. Fate of left atrial function as determined by real-time three-dimensional echocardiography study after radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1285–90.
- [24] Marsan NA, Tops LF, Holman ER, et al. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol* 2008;102:847–53.
- [25] Montserrat S, Sitges M, Calvo N, et al. Effect of repeated radiofrequency catheter ablation on left atrial function for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:1741–6.
- [26] Schaaf M, Andre P, Altman M, et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:46–53.
- [27] Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
- [28] Prabhu S, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. A comparison of the electrophysiologic and electroanatomic characteristics between the right and left atrium in persistent atrial fibrillation: is the right atrium a window into the left? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:1109–16.
- [29] Thekelsen SK, Groenning BA, Svendsen JH, Jensen GB. Atrial and ventricular volume and function evaluated by magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1213–9.
- [30] Badano LP, Kolia TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI//ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591–600.
- [31] Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI//ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.

## 2. Etude numéro 2. Valeurs normales de l'oreillette droite selon l'âge, le sexe et l'ethnicité : résultats de la « World Alliance Societies of Echocardiography Study »

### 2.1. Contexte et objectifs

Nos résultats dans l'étude précédente sur l'existence d'un remodelage reverse de l'OD après restauration d'un rythme sinusal nous ont conduit à travailler sur les valeurs normales de la taille et de la fonction de l'OD. En effet dans la littérature les études concernant les valeurs normales de la taille et la fonction OD sont rares et de faible effectif. Une revue de la littérature regroupant les principales études s'intéressant aux valeurs normales de l'OD est présentée en Annexe VII.

Il nous semblait important d'affiner les connaissances de la fonction normale de l'OD pour pouvoir ensuite l'appliquer dans la pathologie. Dans la littérature, des modèles animaux de FA associés à de l'hypertension pulmonaire sont directement liés à des changements structurels, fonctionnels, électriques et biologiques de l'OD (153). Des données récentes ont montré que les changements de structure et de fonction de l'OD avaient une implication pronostique dans différentes situations cliniques (162–165). Dans l'insuffisance cardiaque, des études échocardiographiques et d'imagerie par résonance magnétique ont montré que la dilatation et l'altération de la fonction de l'OD sont des prédicteurs de la mortalité à long terme (166). De même, chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire, la taille de l'OD et l'altération des strain réservoir et conduit sont des facteurs prédictifs de mortalité, indépendamment de la pression de l'OD (162,165,167). Dans une étude extraite de la cohorte de la MESA, les volumes OD étaient associés à la FA incidente au cours du suivi (132). En outre, ces valeurs normales pourraient contribuer à éclairer le rôle de l'OD dans la dilatation de l'anneau tricuspide en cas de fibrillation auriculaire (168,169).

## 2.2. Résultats

Dans ce travail sur 2 008 adultes sains, répartis uniformément en sous-groupes selon le sexe et l'âge et répartis dans différents pays à travers le monde, nos résultats sont les suivants :

1/ Les volumes OD 2D et 3D étaient plus grands chez les hommes que chez les femmes (même après indexation sur la surface corporelle).

2/ L'amplitude de la fraction de vidange totale de l'OD en 3D et de la déformation longitudinale réservoir et conduit étaient plus élevées chez les femmes.

3/ Pour les deux sexes, il n'y avait pas de différences significatives liées à l'âge dans les mesures 2D du volume de l'OD, et les valeurs 3D différaient peu avec l'âge.

4/ La fraction de vidange totale et passive, le strain réservoir et l'amplitude du strain conduit de l'OD étaient plus faibles dans le groupe des sujets plus âgés.

5/ Des variations géographiques importantes ont été identifiées.

## **Résumé**

**Contexte :** L'étude « World Alliance Societies of Echocardiography » (WASE) est une étude multicentrique, internationale, prospective et transversale dont les objectifs étaient d'évaluer des adultes sains afin d'établir les valeurs normales des paramètres échocardiographiques en fonction de l'âge, du sexe, et du pays. Dans cette étude nous nous sommes focalisés sur l'analyse échocardiographique bidimensionnelle (2D) et tridimensionnelle (3D) de l'oreillette droite (OD).

**Méthodes :** Des images échocardiographiques transthoraciques 2D et 3D ont été obtenues chez 2 008 adultes sains, répartis uniformément en sous-groupes selon le sexe (1 033 hommes, 975 femmes) et l'âge : 18 à 40 ans (n = 854), 41 à 65 ans (n = 653), et >65 ans (n = 501). En ce qui concerne l'origine ethnique, 34,9 % étaient blancs, 41,6 % asiatiques, et 9,7 % noirs. Les images ont été analysées dans un laboratoire central conformément aux directives actuelles de l'American Society of Echocardiography/ European Association of Cardiovascular Imaging. Les mesures de l'OD comprenaient les dimensions 2D, les volumes 2D et 3D de l'OD (VOD) indexés sur la surface corporelle (SC), la fraction de vidange (FV) et la déformation longitudinale globale, y compris le ratio des phases total/réservoir, passive/conduit et active/contractile. Les différences entre les catégories d'âge et de sexe et entre les pays ont également été examinées.

**Résultats :** Les VOD étaient plus grands chez les hommes (même après indexation à la SC), tandis que l'amplitude de la FVOD totale 3D et de la déformation longitudinale globale étaient plus élevées chez les femmes. Pour les deux sexes, il n'y avait pas de différences significatives liées à l'âge dans les mesures 2D du VOD, mais les valeurs 3D de VOD différaient peu avec l'âge, restant significatives après indexation à la SC. La FV totale et passive de l'OD, le strain réservoir de l'OD et l'amplitude du strain conduit étaient plus faibles dans les groupes plus âgés. Il est intéressant de noter que, alors que la FV active de l'OD augmente avec l'âge, l'amplitude de la déformation contractile diminue. Des variations géographiques considérables ont été identifiées : les asiatiques des deux sexes avaient une SC significativement plus faible que les non-Asiatiques, et leurs VOD télésystolique 2D et 3D étaient significativement plus petits même après indexation à la SC. Il est à noter que les VOD 2D dans ce groupe étaient considérablement inférieures aux valeurs normales fournies dans les recommandations actuelles.

**Conclusion :** Il existe une variabilité significative des paramètres normaux de taille et de fonction de l'OD en fonction du sexe, de l'âge et de la géographie. Selon les résultats de cette étude, les valeurs normales recommandées actuellement pour les paramètres de taille et de fonction de l'OD doivent être ajustées à la situation géographique du sujet.

# Normal Values of Right Atrial Size and Function According to Age, Sex, and Ethnicity: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study



Laurie Soulat-Dufour, MD, Karima Addetia, MD, Tatsuya Miyoshi, MD, Rodolfo Citro, MD, Masao Daimon, MD, PhD, Pedro Gutierrez Fajardo, MD, FASE, Ravi R. Kasliwal, MD, FASE, James N. Kirkpatrick, MD, FASE, Mark J. Monaghan, PhD, Denisa Muraru, MD, FASE, Kofo O. Ogunyankin, MD, FASE, Seung Woo Park, MD, Ricardo E. Ronderos, MD, FASE, Anita Sadeghpour, MD, FASE, Gregory M. Scalia, MD, FASE, Masaaki Takeuchi, MD, PhD, FASE, Wendy Tsang, MD, Edwin S. Tucay, MD, FASE, Ana Clara Tude Rodrigues, MD, Amuthan Vivekanandan, MD, DM, FASE, Yun Zhang, MD, FASE, Markus Diehl, MS, Marcus Schreckenberg, MS, Victor Mor-Avi, PhD, FASE, Federico M. Asch, MD, FASE, and Roberto M. Lang, MD, FASE, on Behalf of the WASE Investigators, *Chicago, Illinois; Washington, District of Columbia; Salerno, Italy; Tokyo and Kitakyushu, Japan; Guadalajara, Mexico; Gurgaon and Madurai, India; Seattle, Washington; London, United Kingdom; Milan, Italy; Lagos, Nigeria; Seoul, Korea; Buenos Aires, Argentina; Tebran, Iran; Brisbane, Australia; Toronto, Ontario, Canada; Quezon City, Philippines; São Paulo, Brazil; Jinan, China; and Unterschleissheim, Germany*

**Background:** The World Alliance Societies of Echocardiography study is a multicenter, international, prospective, cross-sectional study whose aims were to evaluate healthy adult individuals to establish age- and sex-normative values of echocardiographic parameters and to determine whether differences exist among people from different countries and of different ethnicities. The present report focuses on two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) right atrial (RA) size and function.

**Methods:** Transthoracic 2D and 3D echocardiographic images were obtained in 2,008 healthy adult individuals evenly distributed among subgroups according to sex (1,033 men, 975 women) and age 18 to 40 years ( $n = 854$ ), 41 to 65 years ( $n = 653$ ), and >65 years ( $n = 501$ ). For ethnicity, 34.9% were white, 41.6% Asian, and 9.7% black. Images were analyzed in a core laboratory according to current American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging guidelines. RA measurements included 2D dimensions, 2D and 3D RA volumes (RAVs) indexed to body surface area (BSA), emptying fraction (EmF), and global longitudinal strain, including total/reservoir, passive/conduit, and active/contractile phases. Differences among age and sex categories and among countries were also examined.

**Results:** RAVs were larger in men (even after BSA indexing), while 3D total EmF and global longitudinal strain magnitudes were higher in women. For both sexes, there were no significant age-related differences in 2D RAV measurements, but 3D RAV values differed minimally with age, remaining significant after BSA indexing. RA total EmF and reservoir strain and passive EmF and conduit strain magnitude were lower in older groups

From the University of Chicago, Chicago, Illinois (L.S.-D., K.A., V.M.-A., R.M.L.); MedStar Health Research Institute, Washington, District of Columbia (T.M., F.M.A.); the University of Salerno, Salerno, Italy (R.C.); The University of Tokyo, Tokyo, Japan (M.D.); Hospital Bernardette, Guadalajara, Mexico (P.G.F.); Medanta Medicity, Gurgaon, India (R.R.K.); the University of Washington, Seattle, Washington (J.N.K.); King's College Hospital, London, United Kingdom (M.J.M.); the University of Milano-Bicocca and Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milan, Italy (D.M.); First Cardiology Consultants Hospital Ikoyi, Lagos, Nigeria (K.O.O.); Samsung Medical Center/Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea (S.W.P.); Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina (R.E.R.); Rajaie Cardiovascular Medical Center, IUMS, Tehran, Iran (A.S.); GenesisCare, Brisbane, Australia (G.M.S.); University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan (M.T.); Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (W.T.); Philippine Heart Center, Quezon City, Philippines (E.S.T.); Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil (A.C.T.R.); Jeyalakshmi Heart Center, Madurai, India (A.V.); Qilu Hospital of Shandong

University, Jinan, China (Y.Z.); and TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany (M.D., M.S.).

Dr. Soulat-Dufour has received a grant from Fédération Française de Cardiologie. Mr. Diehl and Mr. Schreckenberg are employees of TomTec Imaging Systems. All authors have been involved in the design of the WASE study, patient enrollment, and/or data analysis, and all have critically reviewed and approved the final manuscript prior to submission. A full list of WASE investigators is provided in the Appendix. Jordan B. Strom, MD, FASE, served as guest editor for this report.

Reprint requests: Roberto M. Lang, MD, FASE, University of Chicago, 5758 S Maryland Avenue, MC 9067, DCAM 5509, Chicago, IL 60637 (E-mail: [rlang@medicine.bsd.uchicago.edu](mailto:rlang@medicine.bsd.uchicago.edu)).

0894-7317/\$36.00

Copyright 2020 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.11.004>

for both sexes. Interestingly, whereas RA active EmF increased with age, contractile strain magnitude decreased. Considerable geographic variations were identified: Asians of both sexes had significantly lower BSA than non-Asians, and their 2D and 3D end-systolic RAVs were significantly smaller even after BSA indexing. Of note, 2D end-systolic RAVs in this group were considerably lower than normal values provided in the current guidelines.

**Conclusions:** There is significant sex, age, and geographic variability in normal RA size and function parameters. Current guideline-recommended normal ranges for RA size and function parameters should be adjusted geographically on the basis of the results of this study. (J Am Soc Echocardiogr 2021;34:286-300.)

**Keywords:** Normal values, Right atrium, Right atrial volume, Right atrial strain

Abbreviations
<b>2D</b> = Two-dimensional
<b>3D</b> = Three-dimensional
<b>ASE</b> = American Society of Echocardiography
<b>BSA</b> = Body surface area
<b>EACVI</b> = European Association of Cardiovascular Imaging
<b>ED</b> = End-diastolic
<b>EmF</b> = Emptying fraction
<b>ES</b> = End-systolic
<b>GLS</b> = Global longitudinal strain
<b>NORRE</b> = Normal Reference Ranges for Echocardiography
<b>RA</b> = Right atrial
<b>RAV</b> = Right atrial volume
<b>WASE</b> = World Alliance Societies of Echocardiography

The right atrium is an important but often overlooked cardiac chamber. When the tricuspid valve opens during ventricular diastole, the right atrium drains into the right ventricle in two phases: first, the right atrium acts like a conduit emptying passively into the right ventricle, with a pressure gradient driving the flow, whereas in the second phase, emptying of the right atrium is active (i.e., driven by atrial contraction). Various anatomic, physiologic, electrophysiologic, and pathologic features of the right atrium are recognized as unique, and echocardiographic parameters of right atrial (RA) dysfunction have been shown to correlate with severity and prognosis in several disease states, such as heart failure, pulmonary hypertension, and atrial fibrillation.<sup>1-6</sup> Distinguishing between normal and abnormal RA size and function is therefore clinically relevant. However, currently available normative

data, including two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) echocardiography-derived RA size and function characteristics and RA strain, are scant.<sup>7,8</sup>

The American Society of Echocardiography (ASE) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2015 chamber quantification guidelines provide recommendations for evaluation of the right atrium on the basis of cutoff values of only three variables derived from 2D echocardiography, namely, maximal major- and minor-axis RA dimensions and 2D volumes calculated from the apical four-chamber view.<sup>8</sup> Although used worldwide, the currently available normative values of 2D derived RA dimensions and volumes are based on small studies predominantly with data acquired from white North American and European populations.<sup>7,9</sup> Accordingly, most of the currently available data are not representative of the diverse ethnicities and regions of the world, although recent studies have suggested that there might be significant differences in normal values among different populations.<sup>10-13</sup> In addition, no large data sets exist to test for age- and sex-related differences in 3D RA volume (RAV), emptying characteristics, or RA strain.

The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE) Normal Values Study was designed to create a large database of normal echocardiographic images and determine similarities and differences in echocardiographic parameters in healthy adults across races, sexes, age groups, ethnicities, and countries worldwide.<sup>12,14</sup> Accordingly, the specific aims of this substudy of the WASE Normal Values Study were to establish normative values for the 2D and 3D echocardiographic parameters of RA size and function, including dimensions, volumes, emptying fraction (EmF), and global longitudinal strain (GLS), and to investigate their age, sex, and geographic dependency.

## METHODS

### Study Design and Population

The rationale and design of the WASE study have been described in detail elsewhere.<sup>12,14</sup> Briefly, WASE is a multicenter, international, observational, prospective, cross-sectional study of healthy adult individuals. The ASE invited representatives of member societies of the ASE International Alliance Partners to participate in this study. Each of the centers was asked to enroll 100 normal local healthy adult volunteers without histories or clinical evidence of heart, lung, or kidney disease. Detailed inclusion and exclusion criteria aimed at rigorous ascertainment of normal cardiac anatomy and function are listed in the previous two publications from the WASE study.<sup>12,14</sup>

From September 2016 to January 2019, 2,262 individuals were screened at 19 centers in 15 countries, representing six continents. Collection of basic demographic information and acquisition of comprehensive transthoracic 2D and 3D echocardiograms were performed in a single visit for each subject. The study was approved by the local ethics committee of each participating institution, and informed consent was obtained from all subjects.

A total of 2,008 subjects (1,033 men, 975 women) formed the final population of the 2D and 3D analysis of the right atrium after the exclusion of 254 subjects who either did not meet the inclusion criteria ( $n = 237$ , mostly slightly elevated blood pressure) or had incomplete echocardiographic data sets suitable for analysis ( $n = 17$ , mostly corrupt image loops that would not open for analysis). Basic demographic characteristics of the study population, including race and ethnicity, are listed in Table 1. Most individuals were of white (701 [34.9%]) or Asian (836 [41.6%]) race, with a minority being black (194 [9.7%]) or mixed race (277 [13.8%]). Subjects from the different nationality groups were also evenly distributed among age groups and sex, with the exception of Italy, Japan, India, and the United States, which had two enrollment centers per country. Subjects were evenly distributed in six subgroups according to age and sex: 18 to 40 years (435 men, 419 women), 41 to 65 years (344 men, 309 women), and >65 years (254 men, 247 women).

**HIGHLIGHTS**

- Normative values of 2D and 3D echocardiographic right atrial size and function.
- 2D dimensions, 2D and 3D volumes, emptying fractions, global longitudinal strain.
- Sex-, age- and geographic variability in normal RA size and function parameters.
- Current recommendations should be adjusted based on the results of this study.

**Echocardiographic Image Acquisition and Analysis Protocol**

A comprehensive transthoracic echocardiogram was acquired using the enrolling center's ultrasound imaging system of preference, provided that it was capable of acquiring 2D and 3D data sets. Data acquisition was performed following a study-specific standardized acquisition protocol created by the two WASE core laboratories (MedStar Health Research Institute and the University of Chicago) on the basis of recent ASE/EACVI guidelines.<sup>8,15</sup> The core laboratories provided feedback to each site on the quality of images to ensure uniformly high-quality image acquisition.

Two-dimensional images and 3D full-volume data sets of the RA images were analyzed by two investigators (L.S.-D. and K.A.) at the University of Chicago (K.A.), including strain measurements, using a vendor-agnostic workstation (Image Arena; TomTec, Unterschleissheim, Germany) following ASE/EACVI guidelines.<sup>8,9,16</sup> Analyses of 2D and 3D data sets were performed independently from each other by an investigator blinded to patients' characteristics.

**Table 1** Basic demographic characteristics of the study population (*n* = 2,008)

	Value
Age, y	47 ± 17
Gender, male/female	1,033/975
Height, cm	167 ± 10
Weight, kg	68 ± 14
BSA, m <sup>2</sup>	1.77 ± 0.22
Systolic BP, mm Hg	120 ± 13
Diastolic BP, mm Hg	74 ± 9
Race	
White	701 (34.9)
Black	194 (9.7)
Asian	836 (41.6)
Other	277 (13.8)
Ethnicity	
White (North America/Europe)	605 (30.1)
White (Middle East)	162 (8.1)
Black	196 (9.8)
Asian	839 (41.8)
Hispanic	196 (9.8)
Other	10 (0.5)

BP, Blood pressure.

Values are mean ± SD or number (percentage).

Two-dimensional measurements were performed at ventricular end-systole in the apical four-chamber view, including RA longitudinal/major axis, RA mediolateral/transverse/minor axis, and RAV using the single-plane method of disks. Care was taken to avoid foreshortening of the RA long axis (Figure 1A). All 2D dimensions and volume measurements were indexed to body surface area (BSA).

Three-dimensional full-volume data sets were analyzed using dedicated software designed for 3D volumetric analysis of the left atrium (TomTec 4D LA Analysis; Figure 1C). Three-dimensional data sets were deemed adequate for analysis if all RA walls were visible in the dynamic data set. Three-dimensional RAV versus time curves were created, from which maximal RAV at end-systole (3D ES RAV), RAV before atrial contraction (3D pre-A RAV), and minimal RAV at end-diastole (3D end-diastolic IEDI RAV) were obtained. All 3D volume measurements were also indexed to BSA.

The following indices were calculated (Figure 1C):

- 3D total emptying RAV = (3D ES RAV) – (3D ED RAV);
- 3D passive emptying RAV = (3D ES RAV) – (3D pre-A RAV);
- 3D active emptying RAV = (3D pre-A RAV) – (3D ED RAV);
- 3D total EmF = (3D total emptying RAV)/(3D ES RAV);
- 3D passive EmF = (3D passive emptying RAV)/(3D ES RAV); and
- 3D active EmF (atrial contraction) = (3D active emptying RAV)/(3D pre-A RAV).

In addition, RA longitudinal strain was measured using 2D speckle-tracking in a dedicated mode for atrial analysis and reported separately for the reservoir, conduit, and contractile phases, as defined in the guidelines<sup>17-20</sup> (Figure 1B). This analysis was performed using a semiautomatically traced region of interest along the RA endocardial border. If necessary, the region of interest was adjusted manually. The quality of tracking was visually confirmed throughout the cardiac cycle using a moving display and confirmed after visualization of the morphology of the strain curve. The time reference used to define the zero baseline for the RA strain curves was ventricular end-diastole. The RA wall was divided into segments, and inadequate quality of RA strain was defined as inadequate tracking of the RA endocardial border in more than one segment.

The following strain parameters were calculated:

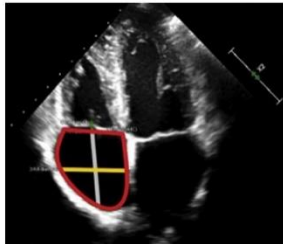
- reservoir RA strain = (ES RA strain) – (ED RA strain);
- conduit RA strain = (ES RA strain) – (pre-A RA strain); and
- active emptying RA strain = (pre-A RA strain) – (ED RA strain).

**Statistical Analysis**

All data are presented as mean ± SD. Group differences were evaluated using unpaired two-tailed Student's *t* tests. Bonferroni corrections were used in cases of multiple comparisons that involved the same data set. Statistical significance was defined as *P* < .05.

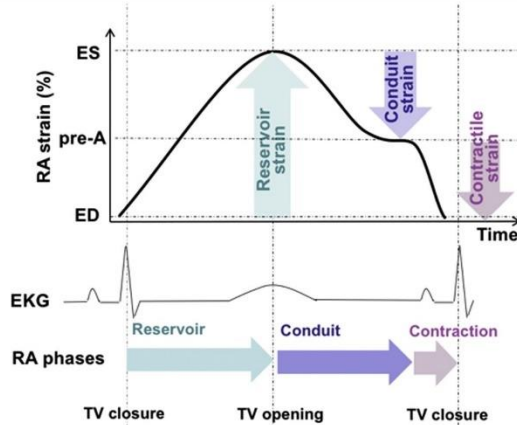
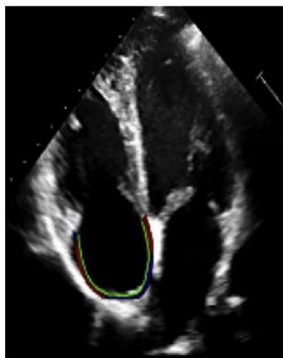
Normal ranges for each parameter were defined as those that would include 95% of the population. Three different approaches were used in generating normal ranges on the basis of normality of data distribution, which was tested using the Kolmogorov-Smirnov test: (1) If data distribution was normal, range was calculated as mean ± 1.96 × SD. (2) If data distribution was not normal, log transformation was performed, and the data were retested for normality. If log-transformed data were normal, range was obtained using mean ± 1.96 × SD of lognormal variable and transformed back using antilog. (3) If lognormal variable did not show normal distribution, normal range was defined as the range between the 2.5th and 97.5th percentiles.

## A 2D RA MEASUREMENTS

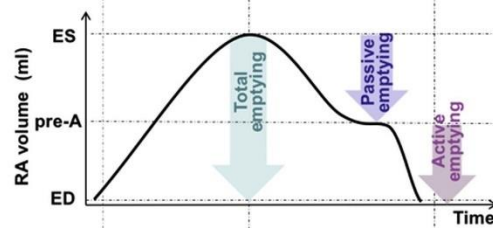


2D RA ES longitudinal dimension  
2D RA ES transverse dimension  
2D RA ES Simpson single-plane volume

## B 2D RA STRAIN



## C 3D RA VOLUME



**Figure 1** Explanation of 2D RA measurements (A), 2D RA strain (B), and 3D RA measurements (C). See text for details. EKG, Electrocardiogram; TV, tricuspid valve.



Statistical analyses were performed using Excel (Microsoft, Redmond, WA) and MedCalc version 19.5.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

## RESULTS

Feasibility of RA analyses was excellent: 2D ES RAV measurements were feasible in 1,785 subjects (89%), 3D ES RAV was acquired in 1,637 subjects (81%), RA reservoir strain was acquired in 1,543 subjects (77%), and RAV and RA strain curves were obtained in 1,585 (79%) and 1,543 (77%) subjects, respectively.

### Sex Differences in RA Size and Function

Table 2 shows the nonindexed and BSA-indexed mean values for all subjects and sex-specific values of linear RA ES longitudinal or RA ES

**Table 2** Sex dependency of RA size measurements: RA dimensions, volumes, and strain listed for all subjects and for both sexes separately

	All subjects (N = 2,008)	Men (n = 1,033)	Women (n = 975)
BSA, m <sup>2</sup>	1.77 ± 0.22	1.89 ± 0.19	1.65 ± 0.16*
RA ES longitudinal dimension, mm	43.4 ± 5.0	44.7 ± 5.1	42.0 ± 4.4*
Indexed RA ES longitudinal dimension, mm/m <sup>2</sup>	24.6 ± 2.9	23.8 ± 2.6	25.5 ± 2.9*
RA ES transverse dimension, mm	35.0 ± 5.3	36.7 ± 5.4	33.2 ± 4.6*
Indexed RA ES transverse dimension, mm/m <sup>2</sup>	19.8 ± 2.8	19.5 ± 2.8	20.1 ± 2.7*
2D ES RAV, mL	34.6 ± 12.7	39.1 ± 13.6	29.8 ± 9.6*
Indexed 2D ES RAV, mL/m <sup>2</sup>	19.4 ± 6.0	20.6 ± 6.4	18.0 ± 5.3*
3D ES RAV, mL	39.2 ± 14.8	43.9 ± 15.7	34.0 ± 11.7*
Indexed 3D ES RAV, mL/m <sup>2</sup>	21.9 ± 7.1	23.2 ± 7.4	20.5 ± 6.4*
3D pre-A RAV, mL	26.2 ± 11.0	29.6 ± 11.7	22.5 ± 8.9*
Indexed 3D pre-A RAV, mL/m <sup>2</sup>	14.7 ± 5.5	15.6 ± 5.7	13.6 ± 5.0*
3D ED RAV, mL	18.4 ± 7.4	20.8 ± 7.8	15.8 ± 5.9*
Indexed 3D ED RAV, mL/m <sup>2</sup>	10.3 ± 3.6	11.0 ± 3.8	9.6 ± 3.3*
3D total emptying RAV, mL	16.9 ± 11.0	19.2 ± 11.9	14.6 ± 9.4*
3D passive emptying RAV, mL	10.6 ± 8.3	11.9 ± 9.1	9.2 ± 7.3*
3D active emptying RAV, mL	6.3 ± 4.8	7.3 ± 5.2	5.3 ± 4.0*
3D total EmF, %	52.9 ± 6.7	52.5 ± 6.5	53.3 ± 6.9*
3D passive EmF, %	32.8 ± 12.9	32.2 ± 12.4	33.5 ± 13.3
3D active EmF, %	29.0 ± 5.9	29.2 ± 5.7	28.9 ± 6.1
RA reservoir strain, %	45.8 ± 13.0	44.6 ± 12.5	47.0 ± 13.4*
RA conduit strain, %	-18.4 ± 7.5	-17.8 ± 7.0	-19.1 ± 7.9*
RA contractile strain, %	-27.6 ± 9.7	-27.0 ± 9.3	-28.2 ± 10.1*

Data are expressed as mean ± 1.96 × SD.

\*P < .05.

transverse dimensions as well as 2D and 3D RAVs, EmF, and strain, including phasic EmF and strain. Two-dimensional absolute dimensions were larger in men but larger in women once indexed to BSA. Two-dimensional and 3D RAVs were significantly larger in men compared with women, even when adjusted for BSA. Conversely, 3D total EmF was minimally but significantly higher in women than men, while no sex differences were noted for either active or passive 3D EmF. Similar to total EmF, the magnitudes of all three RA phasic strains were larger in women than men. For both sexes, 3D ES RAV values were larger than 2D ES RAV measurements (P < .05).

### Age-Related Differences in RA Size and Function

Table 3 shows the age-specific data for all subjects combined and for men and women separately. Patients were divided into three age groups: 18 to 40, 41 to 65, and >65 years. At more advanced ages, there were minimal differences in 2D ES RAV, which did not reach statistical significance. In contrast, 3D ES RAV measurements showed a trend toward lower values in older age groups, which reached statistical significance between the youngest and the two older groups of subjects of both sexes combined and for several comparisons between the two sex groups. At the same time, age-related stepwise differences were noted in both 3D ED RAV and 3D pre-A RAV, which were significant in most age group comparisons for both sexes, irrespective of BSA indexing. These age-related differences resulted in significant stepwise differences in 3D total and passive emptying volumes, accompanied by a concomitant increase in 3D active emptying volume for both sexes. As a result, similar differences were noted in 3D EmF: stepwise decreases in total EmF and passive EmF from younger to older subjects, accompanied by a concomitant increase in active EmF. Interestingly, the magnitudes of all three strain components were lower in older subjects, including the contractile strain, unlike active EmF, which increased with age. However, similar to active EmF, the relative proportion of the active contractile component out of total (reservoir) strain increased with age (the ratio of active to total strain was 30.0/52.3 = 0.57 in the youngest group, 25.6/41.5 = 0.62 in the middle-age group, and 25.5/38.4 = 0.66 in the older group).

Figure 2 shows 3D RAV time curves and their derivatives, namely, RAV change rate throughout the cardiac cycle, averaged for all study subjects divided into six age decades. The volume curves depict a gradual increase in the relative contribution of active atrial contraction occurring late in the cardiac cycle toward total RA emptying. This age-related gradual increase manifests itself in the gradual equalization followed by a reversal of the magnitudes of the early (E-wave) versus late (A-wave) negative peaks seen in the respective derivative curves: E waves are larger than the A waves in the decades of the 20s and 30s, are roughly equal in the 40s and 50s, and are smaller than the A waves in the 60s and older. Figure 3 shows average RA strain time curves for the six age decades, depicting similar age-related differences in curve morphology, with the relative contribution of the contractile component more prominent in older age groups.

One may notice that peak values of the averaged volume and strain curves in Figures 2 and 3 are considerably lower than the corresponding mean peak values listed in Tables 2 and 3. This is because atrial filling does not reach its peak at the exact same moment in the cardiac cycle in every patient. As a result, when averaging curves from multiple subjects, peak values of some subjects are averaged with

**Table 3** Age dependency of RA size measurements: RA dimensions, volumes, and strain are listed for all subjects and for both sexes separately

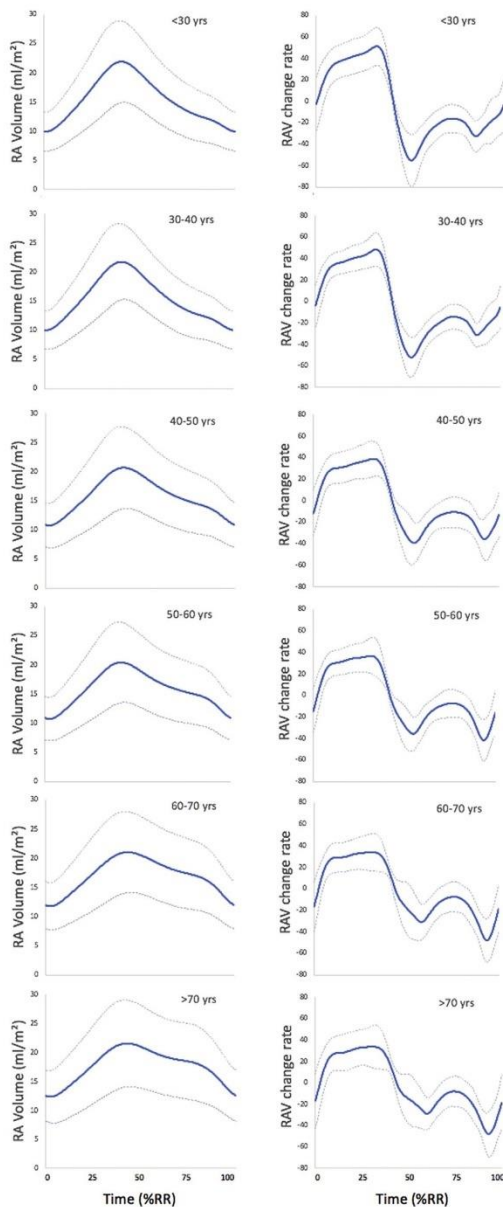
	All subjects				Men				Women			
	18–40 y (N = 854)	41–65 y (N = 653)	>65 y (N = 501)	P	18–40 y (N = 435)	41–65 y (N = 344)	>65 y (N = 254)	P	18–40 y (N = 419)	41–65 y (N = 309)	>65 y (N = 247)	P
BSA, m <sup>2</sup>	1.77 ± 0.23	1.80 ± 0.21	1.74 ± 0.21	*††	1.91 ± 0.20	1.90 ± 0.19	1.84 ± 0.18	†‡	1.64 ± 0.16	1.68 ± 0.15	1.63 ± 0.17	*‡
2D ES RAV, mL	34.4 ± 11.9	34.9 ± 13.3	34.5 ± 13.2		39.2 ± 12.3	39.0 ± 14.7	39.1 ± 14.5		29.3 ± 9.1	30.6 ± 10.1	29.7 ± 9.7	
2D ES RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	19.2 ± 5.5	19.3 ± 6.4	19.7 ± 6.4		20.5 ± 5.7	20.3 ± 6.9	21.2 ± 6.9		17.8 ± 4.9	18.3 ± 5.5	18.2 ± 5.5	
3D ES RAV, mL	40.7 ± 14.8	38.2 ± 14.9	37.7 ± 14.3	*†	46.1 ± 15.3	41.8 ± 16.4	42.7 ± 14.9	*†	34.9 ± 11.7	33.9 ± 11.7	32.4 ± 11.6	
3D ES RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	22.7 ± 6.9	21.1 ± 7.2	21.6 ± 7.1	*†	24.1 ± 7.1	21.8 ± 7.8	23.3 ± 7.3	*‡	21.1 ± 6.3	20.1 ± 6.4	19.9 ± 6.5	*
3D ED RAV, mL	17.1 ± 6.7	18.9 ± 7.6	20.5 ± 8.0	*††	19.6 ± 7.0	20.8 ± 8.3	23.1 ± 8.3	*††	14.4 ± 5.1	16.7 ± 6.0	17.7 ± 6.6	*†
3D ED RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	9.5 ± 3.1	10.4 ± 3.7	11.7 ± 4.0	*††	10.2 ± 3.2	10.9 ± 4.0	12.6 ± 4.1	*††	8.7 ± 2.8	9.9 ± 3.3	10.9 ± 3.7	*††
3D pre-A RAV, mL	22.9 ± 9.0	27.2 ± 11.0	31.3 ± 12.4	*††	26.4 ± 9.4	30.0 ± 12.1	35.4 ± 13.0	*††	19.2 ± 6.9	24.0 ± 8.6	27.0 ± 10.2	*††
3D pre-A RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	12.8 ± 4.2	15.0 ± 5.4	18.0 ± 6.2	*††	13.8 ± 4.3	15.7 ± 5.8	19.3 ± 6.4	*††	11.7 ± 3.8	14.2 ± 4.8	16.6 ± 5.7	*††
3D total emptying RAV, mL	20.4 ± 11.4	15.7 ± 10.2	12.6 ± 9.5	*††	23.2 ± 12.1	17.6 ± 10.9	14.4 ± 10.6	*††	17.5 ± 9.7	13.7 ± 8.8	10.7 ± 7.9	*††
3D passive emptying RAV, mL	15.3 ± 8.9	8.9 ± 6.2	4.7 ± 4.2	*††	17.2 ± 9.5	9.9 ± 6.6	5.3 ± 4.8	*††	13.3 ± 7.7	7.9 ± 5.5	3.9 ± 3.4	*††
3D active emptying RAV, mL	5.1 ± 3.3	6.8 ± 4.7	7.9 ± 6.2	*††	6.0 ± 3.5	7.7 ± 5.1	9.0 ± 6.9	*††	4.2 ± 5.8	5.8 ± 4.0	6.8 ± 5.3	*††
3D total EmF, %	58.1 ± 4.9	50.5 ± 4.0	45.8 ± 4.0	*††	57.5 ± 4.9	50.2 ± 3.8	45.9 ± 4.3	*††	58.8 ± 4.8	50.8 ± 4.2	45.6 ± 3.7	*††
3D passive EmF, %	43.7 ± 7.5	28.6 ± 6.2	17.0 ± 7.6	*††	42.7 ± 7.5	28.1 ± 5.8	17.1 ± 7.9	*††	44.7 ± 7.4	29.1 ± 6.5	16.8 ± 7.4	*††
3D active EmF, %	25.4 ± 4.9	30.5 ± 4.7	34.5 ± 4.0	*††	25.6 ± 4.7	30.5 ± 4.5	34.5 ± 4.0	*††	25.1 ± 5.1	30.4 ± 4.9	34.4 ± 4.0	*††
RA reservoir strain, %	52.3 ± 12.5	41.5 ± 10.7	38.4 ± 10.6	*††	50.0 ± 11.9	40.9 ± 10.9	38.5 ± 11.5	*††	54.8 ± 12.7	42.1 ± 10.4	38.4 ± 9.5	*††
RA conduit strain, %	-22.5 ± 6.8	-16.2 ± 6.0	-13.2 ± 6.0	*††	-21.4 ± 6.2	-15.6 ± 6.0	-13.4 ± 6.1	*††	-23.7 ± 7.3	-16.8 ± 5.9	-12.9 ± 5.9	*††
RA contractile strain, %	-30.0 ± 10.2	-25.6 ± 8.5	-25.5 ± 9.1	*†	-28.8 ± 9.4	-25.6 ± 8.8	-25.4 ± 9.4	*†	-31.3 ± 10.9	-25.6 ± 8.2	-25.7 ± 8.9	*†

Data are expressed as mean ± 1.96 × SD.

\*P < .05, 18 to 40 versus 41 to 65 years.

†P < .05, 18 to 40 versus >65 years.

‡P < .05, 41 to 65 versus >65 years.



**Figure 2** Three-dimensional RAV time curves (*left*) and their derivatives (*right*), averaged for all study subjects divided into six age decades (from *top* to *bottom*).

nonpeak (lower) values of other subjects, resulting in a lower average than the mean peak value obtained when averaging all the peaks, irrespective of their timing. The purpose of creating the average curves was only to visualize the age-related differences in these parameters.

### Geographic Differences in RA Size and Function

Figure 4 illustrates the geographic difference in RA size and function, which were unrelated to the equipment used for image acquisition. In general terms, for both men and women, Asian subjects (China, India, Japan, Korea, and the Philippines) had significantly smaller RA dimensions (both longitudinal and transverse) and RAVs (both 2D and 3D ES RAVs), even when adjusted for BSA. Geographic variations in RA functional parameters (proportions of total, passive, and active emptying volumes) were more uniform among countries than volumes, although differences in RA strain were noted (Figure 4, *bottom*), with reservoir strain being the largest in Italy and the smallest in Nigeria. The green bands in the background of the plots in Figure 4 represent the CIs of the entire WASE study population (separately men and women), demonstrating that normal ranges are country specific, which would result in classifying a subset of normal subjects as abnormal if evaluated using the “universal normal ranges.”

Moreover, Figure 5 shows in a similar format the country-specific data from our study for RA dimensions and 2D ESV with the normal ranges from the current guidelines, further demonstrating the inadequacy of universal normal ranges, when applied to subjects in geographic locations other than where the “universal normal values” were obtained. As the normal ranges in the guidelines are based on data from predominantly white populations of north America and Europe. The data in Figure 5 show that (1) a sizable proportion of the normal WASE population falls outside the normal ranges of RAVs, and (2) the guideline-recommended normal RAV ranges are considerably higher than they should be on the basis of our findings, especially in countries with predominantly nonwhite populations. As a hypothetical reversal exercise, we created “normal Asian ranges” of RAV by using data from China, India, Japan, Korea, and the Philippines and calculated the number (and percentage) of normal subjects in the United States, Australia, Italy, and United Kingdom who would be diagnosed with enlarged atria using these hypothetical normative RAV values. This number turned out to be 69 of 531 subjects studied in the latter countries (13%).

Figure 6 reports the significance of the differences in 2D and 3D ES RAV and RA reservoir strain between each pair of countries (arrows indicate  $P < .05$ ), showing that these geographic differences were important and potentially clinically relevant. Country-specific normal ranges for the RA size and function parameters obtained in our study are listed in Table 4 for men and Table 5 for women.

### DISCUSSION

The present substudy of the WASE Normal Values Study provides data that do not exist in the current literature, such as normal reference values for 2D and 3D echocardiographic parameters of the right atrium obtained in a large group of adults (2,008 normal subjects) across a wide range of ages, races, ethnicities, and 15 countries. The main findings of this study are as follows: (1) RAVs were larger in men even after BSA indexing; (2) 3D total EmF and GLS magnitudes were higher in women; (3) for both sexes, 3D RAV was different among age groups; (4) RA total EmF and reservoir strain as well as passive EmF and conduit strain magnitude decreased with age for both sexes; and (5) interestingly, whereas RA active EmF increased with age, contractile strain magnitude decreased, and considerable geographic variations in RA size and function were identified. Asians of both sexes had significantly lower BSA

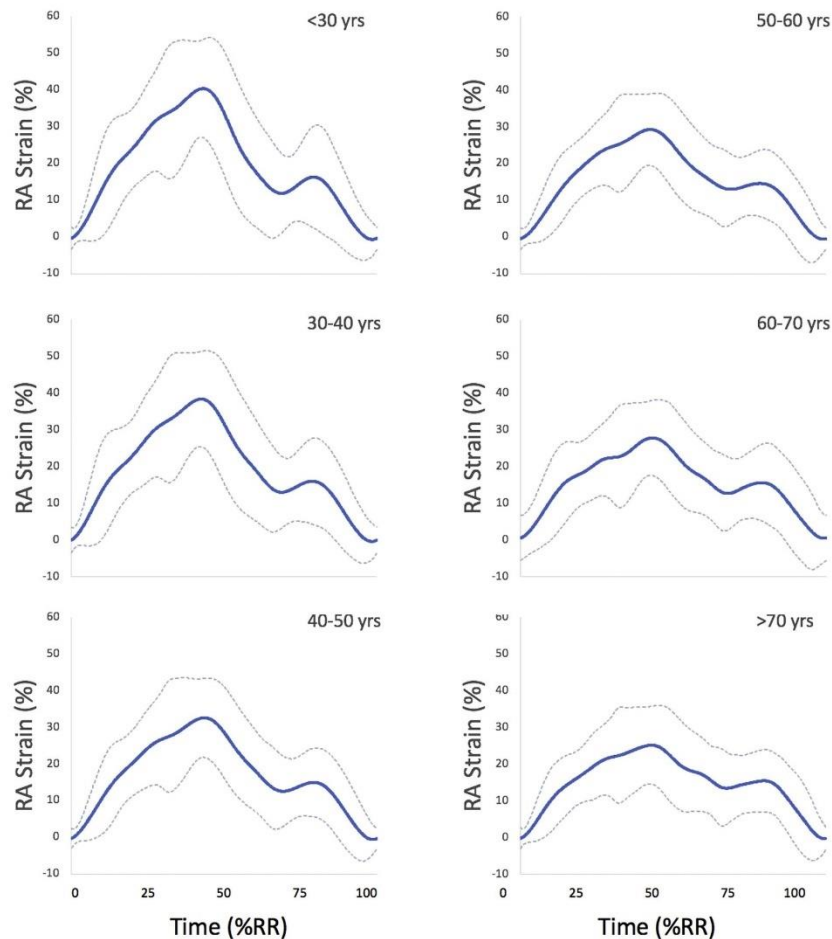


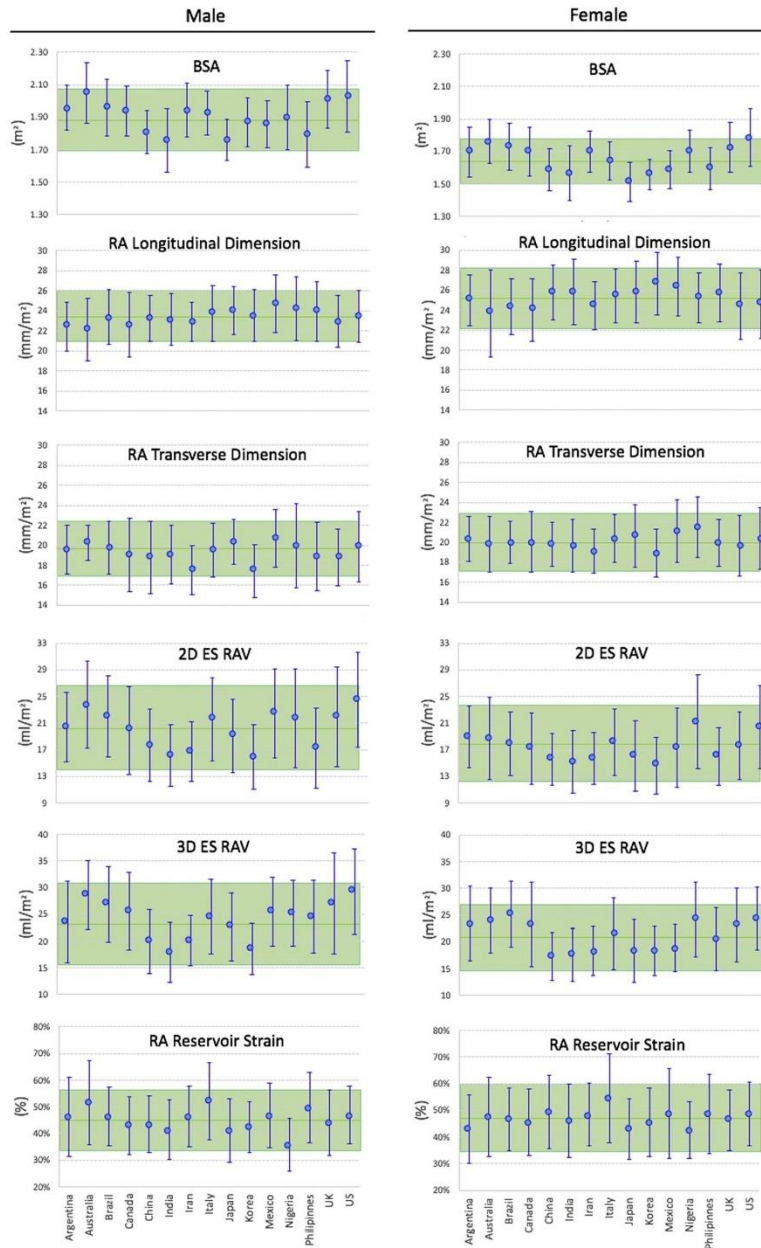
Figure 3 RA strain time curves averaged for all study subjects divided into six age decades.

than non-Asians, and their 2D and 3D ES RAVs were significantly smaller even after BSA indexing. On the basis of the results of this study, the current guideline-recommended normal ranges for RA size and function parameters should be adjusted by age, sex, and geography.

#### Rationale for the 3D WASE Study

The ASE/EACVI chamber quantification recommendations published in 2015 made significant progress relative to the previous 2005 version by including for the first time normal 3D reference values for left and right ventricular volumes.<sup>7,8</sup> The existing normative data were predominantly derived from the Padua and Normal Reference Ranges for Echocardiography (NORRE) studies that reported on medium-sized cohorts from exclusively white European populations.<sup>9,18</sup> It has been postulated that cardiac chambers of

subjects from different parts of the world and ethnicities may have different sizes and function values.<sup>11-13</sup> Our study is the first to perform a direct comparison of 2D and 3D RA size and function parameters among multiple geographic regions around the world where data were acquired in different laboratories following strict acquisition protocols and analyzed in a centralized core laboratory to obtain high-quality, reproducible measurements. Moreover, the 2015 guidelines did not report on 3D RA and left atrial chamber normative data, because the writing committee believed that published data were insufficient to establish normal values with confidence.<sup>8</sup> In this study, all technical differences in data acquisition between regions were minimized and standardized by using state-of-the-art equipment and strictly following ASE/EACVI recommendations, with the distinct advantage that all data were analyzed in a central core laboratory to ensure uniform, high-quality measurements using a vendor-independent workstation.

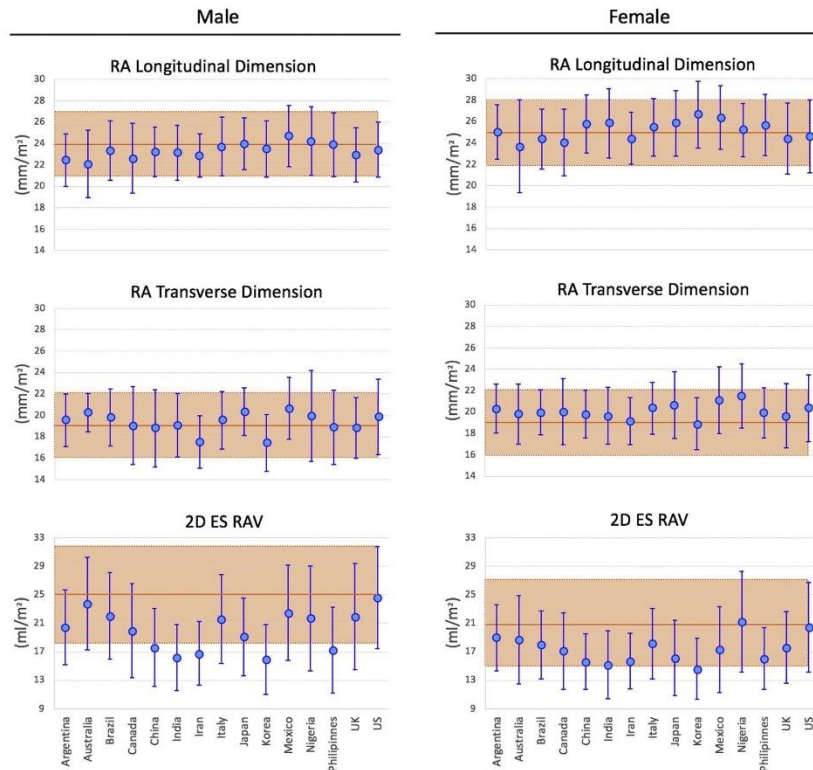


**Figure 4** RA size and function indices for male (left) and female (right) subjects obtained in individual countries. Green bands in the background represent the CIs of the entire WASE study population. See text for details.

**Two-Dimensional and 3D RA Dimension and Volumes**

The currently available normative values of 2D-derived RA dimensions and volumes are based predominantly on data acquired from

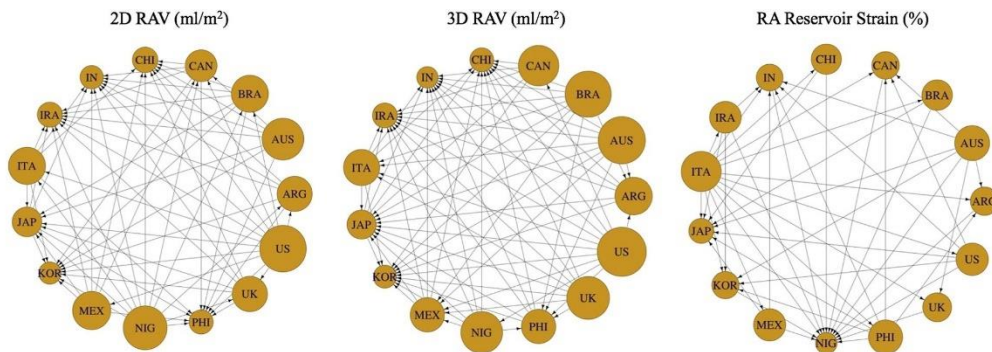
white North American and European populations, with a paucity of normative data obtained in nonwhite subjects.<sup>8,9,18,21</sup> In contrast, our population included only 38% white subjects, with 41.8%



**Figure 5** Two-dimensional RA dimensions and volumes for male (*left*) and female (*right*) subjects obtained in individual countries. *Orange bands* in the background represent the normal values provided in the ASE/EACVI guidelines. See text for details.

Asian and 9.8% black and Hispanic subjects (Table 1). Accordingly, comparison of the data obtained in the present study with preexisting literature should be performed taking into consideration the methodology used as well as the respective geographic locations. In this study, we applied the Simpson single-plane method to nonforeshortened

apical four-chamber views to derive 2D RAV rather than the area-length formula used in other studies. The most recent study reporting on 2D-derived dimensions and RAV values using identical methods as ours was the NORRE study.<sup>9</sup> That study was performed among white European subjects, reporting indexed 2D RA ES longitudinal



**Figure 6** Bubble diagrams depicting the differences in 2D and 3D ES RAV and RA reservoir strain measurements in different countries, with the sizes of the *bubbles* reflecting the magnitude of the depicted variables and the *arrows* indicating pairs of countries for which the differences were significant.

**Table 4** Country-specific normal ranges of RA dimensions, volumes, and strain measurements for male subjects

	Argentina (n = 51)	Australia (n = 52)	Brazil (n = 59)	Canada (n = 52)	China (n = 67)	India (n = 72)	Iran (n = 79)	Italy (n = 92)	Japan (n = 120)	Korea (n = 51)	Mexico (n = 51)	Nigeria (n = 58)	Philippines (n = 49)	United Kingdom (n = 41)	United States (n = 140)
RA longitudinal dimension/ BSA, mm/m <sup>2</sup>	18 to 27	19 to 28	18 to 29	18 to 29	19 to 28	18 to 29	19 to 27	18 to 29	20 to 29	19 to 29	19 to 30	19 to 30	19 to 30	19 to 28	18 to 29
RA transverse dimension/ BSA, mm/m <sup>2</sup>	15 to 24	16 to 24	15 to 25	15 to 25	14 to 25	13 to 25	13 to 22	14 to 25	16 to 25	13 to 22	16 to 26	14 to 27	13 to 25	14 to 24	14 to 26
2D ES RAV, mL	19 to 61	25 to 79	21 to 68	15 to 71	13 to 54	12 to 46	20 to 55	22 to 73	15 to 55	17 to 52	22 to 65	23 to 74	15 to 51	14 to 79	21 to 82
2D ES RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	10 to 31	14 to 36	11 to 34	11 to 39	8 to 29	9 to 28	9 to 25	12 to 36	9 to 30	9 to 27	12 to 36	10 to 36	9 to 28	9 to 37	10 to 40
3D ES RAV, mL	16 to 74	29 to 88	23 to 80	19 to 79	14 to 58	11 to 51	19 to 58	20 to 73	16 to 62	16 to 52	23 to 72	28 to 75	19 to 67	25 to 104	27 to 90
3D ES RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	9 to 38	16 to 41	12 to 40	11 to 39	8 to 31	7 to 29	11 to 29	11 to 37	10 to 35	9 to 28	13 to 38	13 to 37	11 to 38	16 to 48	14 to 45
3D pre-A RAV, mL	13 to 51	16 to 60	19 to 59	15 to 66	6 to 40	10 to 39	9 to 42	7 to 54	13 to 49	13 to 41	12 to 52	15 to 52	11 to 44	14 to 76	14 to 63
3D pre-A RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	5 to 28	8 to 29	10 to 30	8 to 32	4 to 22	6 to 22	5 to 21	7 to 31	7 to 27	5 to 21	7 to 27	8 to 29	6 to 25	8 to 35	7 to 31
3D ED RAV, mL	7 to 40	12 to 41	14 to 40	8 to 40	5 to 28	7 to 27	7 to 29	7 to 36	9 to 33	7 to 26	9 to 36	11 to 37	9 to 31	11 to 51	12 to 43
3D ED RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	4 to 19	6 to 20	7 to 20	5 to 20	3 to 15	3 to 14	4 to 14	5 to 21	6 to 18	4 to 14	5 to 19	6 to 19	5 to 17	7 to 25	7 to 23
3D total emptying RAV, mL	6 to 40	13 to 50	10 to 44	9 to 42	6 to 32	4 to 28	9 to 32	10 to 40	8 to 34	7 to 29	10 to 39	9 to 37	8 to 39	15 to 48	12 to 51
3D passive emptying RAV, mL	2 to 44	1 to 39	5 to 35	1 to 30	0 to 25	2 to 28	2 to 23	1 to 31	0 to 25	0 to 22	2 to 29	4 to 35	0 to 31	2 to 34	0 to 40
3D active emptying RAV, mL	3 to 17	2 to 20	5 to 20	3 to 23	0 to 13	3 to 14	3 to 17	3 to 23	2 to 20	2 to 18	1 to 17	3 to 18	1 to 15	3 to 27	5 to 24
3D total EmF, %	39 to 63	41 to 68	41 to 63	41 to 63	41 to 66	39 to 65	41 to 66	42 to 67	40 to 65	37 to 66	38 to 66	36 to 61	42 to 65	43 to 63	41 to 66
RA reservoir strain, %	17 to 76	21 to 82	25 to 68	22 to 64	23 to 64	24 to 68	29 to 75	24 to 80	22 to 71	27 to 63	23 to 70	16 to 55	24 to 76	20 to 68	26 to 68
RA conduit strain, %	-32 to -5	-40 to 0	-36 to -3	-30 to -5	-27 to -7	-32 to 1	-26 to -9	-35 to -6	-32 to -4	-27 to -7	-36 to -5	-25 to -5	-34 to -4	-29 to -7	-30 to -9
RA contractile strain, %	-46 to -9	-63 to -10	-46 to -7	-39 to -12	-43 to -10	-53 to -11	-58 to -15	-57 to -18	-39 to -13	-39 to -12	-45 to -10	-35 to -7	-60 to -11	-41 to -10	-48 to -17

See text for details on derivation methodology.

**Table 5** Country-specific normal ranges of RA dimensions, volumes, and strain measurements for female subjects

	Argentina (n = 50)	Australia (n = 49)	Brazil (n = 53)	Canada (n = 51)	China (n = 64)	India (n = 54)	Iran (n = 80)	Italy (n = 86)	Japan (n = 110)	Korea (n = 51)	Mexico (n = 51)	Nigeria (n = 49)	Philippines (n = 51)	United Kingdom (n = 42)	United States (n = 133)
RA longitudinal dimension/ BSA, mm/m <sup>2</sup>	19 to 32	18 to 31	20 to 29	19 to 31	22 to 31	20 to 32	20 to 29	20 to 31	20 to 32	21 to 32	21 to 32	21 to 30	20 to 32	20 to 31	19 to 31
RA transverse dimension/ BSA, mm/m <sup>2</sup>	16 to 25	15 to 25	16 to 24	14 to 27	15 to 24	14 to 25	15 to 23	16 to 25	14 to 28	15 to 23	15 to 27	16 to 27	15 to 24	15 to 25	15 to 26
2D ES RAV, mL	15 to 51	22 to 53	18 to 47	12 to 54	15 to 37	10 to 40	15 to 40	18 to 48	13 to 46	13 to 36	14 to 48	14 to 62	15 to 43	17 to 49	21 to 63
2D ES RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	10 to 30	11 to 32	11 to 27	8 to 31	10 to 25	7 to 24	10 to 23	11 to 27	9 to 30	8 to 23	9 to 29	11 to 40	10 to 26	11 to 27	12 to 35
3D ES RAV, mL	15 to 62	24 to 60	21 to 65	12 to 65	13 to 41	11 to 43	18 to 50	12 to 57	9 to 46	13 to 43	14 to 46	17 to 63	14 to 52	16 to 64	22 to 65
3D ES RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	10 to 37	13 to 35	13 to 37	8 to 38	8 to 26	8 to 27	9 to 27	7 to 34	7 to 30	9 to 27	10 to 27	10 to 37	11 to 34	13 to 39	13 to 36
3D pre-A RAV, mL	9 to 46	14 to 48	17 to 47	11 to 49	7 to 37	7 to 29	7 to 34	9 to 42	8 to 34	7 to 30	10 to 32	13 to 56	8 to 38	10 to 40	11 to 45
3D pre-A RAV/BSA, mL/m <sup>2</sup>	6 to 27	8 to 29	10 to 26	7 to 29	2 to 20	5 to 18	4 to 20	6 to 25	6 to 22	5 to 19	5 to 18	8 to 33	5 to 24	7 to 23	6 to 25
3D ED RAV, mL	7 to 31	8 to 30	10 to 31	8 to 35	3 to 21	5 to 20	7 to 25	7 to 29	6 to 24	5 to 21	7 to 23	10 to 37	6 to 26	7 to 29	9 to 31
3D ED RAV/ BSA, mL/m <sup>2</sup>	4 to 19	5 to 20	7 to 18	5 to 20	2 to 13	5 to 12	4 to 13	4 to 17	4 to 15	4 to 13	4 to 13	6 to 22	4 to 16	5 to 17	5 to 17
3D total emptying RAV, mL	7 to 32	11 to 35	11 to 37	6 to 36	8 to 21	4 to 25	8 to 25	6 to 33	4 to 25	7 to 27	6 to 27	9 to 32	8 to 30	7 to 36	10 to 37
3D passive emptying RAV, mL	0 to 23	1 to 28	0 to 29	0 to 27	2 to 16	2 to 21	2 to 18	3 to 27	0 to 20	0 to 20	1 to 22	1 to 22	3 to 25	-1 to 30	2 to 29
3D active emptying RAV, mL	2 to 15	3 to 19	4 to 16	3 to 17	1 to 15	1 to 10	2 to 14	2 to 14	2 to 12	1 to 10	0 to 9	3 to 21	1 to 13	2 to 12	3 to 17
3D total EmF, %	40 to 62	39 to 70	40 to 64	39 to 69	41 to 68	41 to 67	42 to 65	42 to 74	41 to 67	36 to 70	41 to 68	41 to 64	40 to 62	40 to 67	44 to 67
RA reservoir strain, %	18 to 68	25 to 83	23 to 70	21 to 70	22 to 77	24 to 80	30 to 74	22 to 87	21 to 65	21 to 71	16 to 82	26 to 66	25 to 86	24 to 69	25 to 72
RA conduit strain, %	-33 to -4	-40 to 3	-38 to 1	-33 to -6	-31 to -7	-37 to 1	-32 to -6	-39 to -6	-32 to -5	-33 to -3	-39 to -5	-27 to -8	-35 to -1	-30 to -7	-34 to -6
RA contractile strain, %	-42 to -15	-49 to -10	-67 to -14	-40 to -12	-52 to -9	-50 to -7	-53 to -16	-54 to -10	-38 to -11	-41 to -13	-52 to -4	-49 to -14	-74 to -14	-45 to -11	-47 to -16

See text for details on derivation methodology.



and transverse dimensions and 2D ES RAV/BSA for both sexes that were similar to our data obtained from a subgroup of white subjects (Europe, the United States, and Australia;  $n = 534$ ).

To date, there are no guidelines reporting on 3D normal values of RAV in a large group of subjects spanning a wide range of ages. In our study, similar to the study of Peluso *et al.*,<sup>18</sup> who reported on 200 healthy European subjects, 3D RAV values were consistently larger compared with 2D RAV (Table 2) irrespective of sex. When comparing the 3D RAV of this study with our subgroup of Caucasian patients, we report minimally lower RAVs.

### RA Function

Currently there is a paucity of data on the impact of age on RA function. Our study is the first to report on the age dependency of RA function in a large cohort of healthy subjects. Clear age-related increases in 3D pre-A RAV and 3D ED RAV were noted, resulting in age-related decreases in RA total EmF for both sexes. With increasing age, there also was a significant decrease in 3D passive EmF and an increase in 3D active EmF, suggesting that, as seen in the left atrium, RA function also varies significantly with age.<sup>17,22</sup> With aging, RA function depends more heavily on the active than the passive components. Similarly, RA reservoir strain and RA conduit strain decrease with age, whereas RA contractile strain decreases between the younger and middle age groups, then remaining unchanged in the older group. These findings occur with aging similarly in both sexes. RA 3D function and deformation indices have been previously reported among 200 healthy Italian subjects.<sup>18</sup> Differences in results between studies are most probably due to the fact that the Italian study only reported on white European subjects.

### Sex Differences in RA Size and Function

Previous studies showed sex differences, with the largest RA 2D dimensions and 2D and 3D volumes for men compared with women despite indexing for BSA.<sup>8,18</sup> In our study, the same sex differences were noted (Table 2). The effects of age on RA dimension and RAVs have been only sparsely reported in the literature. In the NORRE study, 2D RAV in both sexes did not change significantly with age, while other studies have shown an increase in active function with age. Similar to the NORRE study, we found no significant sex differences in 2D ES RAV/BSA in men and women with age. In contrast, 3D ES RAV/BSA showed minimal decreases with age in both sexes (Table 3). Few data are available regarding sex differences in RA function. In our study, 3D total RA EmF and RA reservoir and contractile strain were higher in women than men (Table 2). These findings are in keeping with emerging echocardiographic and magnetic resonance data suggesting that LVEF and other indices are somewhat higher in apparently healthy women compared with men.<sup>8,23</sup>

### Geographic Differences in RA Size and Function

Recent studies have suggested that differences in normal values may exist among different populations around the world.<sup>24</sup> However, these studies have several limitations, such as differences in data acquisition techniques, data analysis, interpretation, and heterogeneity of the study populations.<sup>25,26</sup> The WASE study was designed to shed light on this question among others by prospectively enrolling healthy subjects from 19 centers in 15 different countries, with the goal of obtaining specific reference ranges for echocardiographic pa-

rameters. One important aspect of our study is to highlight that geographic differences in normal values of the right atrium exist and are potentially clinically relevant. Generally, Asian subjects in China, the Philippines, Korea, Japan, and India have lower BSA and 2D and 3D ES RAV compared with subjects in non-Asian countries, such as Canada, Australia, Argentina, Brazil, the United States, the United Kingdom, and Italy (Figure 5). The largest 3D RAV volumes were noted in Australia, while the smallest were measured in India for both sexes. Inter-country variation for 3D total EmF and reservoir and contractile strain were smaller but still statistically significant (Figure 6), even after indexing for BSA. These results strongly suggest that normal reference values for 2D 3D ES RAV and function are not universal (Tables 4 and 5) and that in addition to BSA, sex, and age, population-specific normal values are needed for specific countries or different geographic regions (Tables 4 and 5). The findings of this study generally concur with the geographic differences in LV dimensions recently reported in the WASE study.<sup>14</sup>

### Limitations

Although an attempt was made to represent multiple regions around the world, there are areas that remain underrepresented, such as Africa and the Middle East. Wide representation of ethnic groups within each country or region were not evaluated. We acknowledge that, for example, not all populations within China, India, or Africa may be equal, as inclusion of all ethnic groups was not feasible. Also, arguably, the number of individuals enrolled in each country could have been larger, but we had to find a reasonable balance between inclusion of the global international community and feasibility with the available budget. That said, the limitation of the number of subjects and discrepancies in age and sex distribution observed in the relatively small previous studies was adequately addressed in our study by enrolling individuals from multiple countries, with race and ethnicity equally distributed among sex and age groups.

### Clinical Implications of a Comprehensive Assessment of the Right Atrium

The right atrium is the cardiac chamber that has been least well studied, although recent data have shown that changes in RA structure and function have prognostic implications in specific cardiac diseases.<sup>4-6,27,28</sup> For example, in heart failure, echocardiographic and magnetic resonance imaging studies have shown that RA enlargement and altered RA phasic function are predictors of long-term mortality.<sup>1,29</sup> Similarly, in patients with pulmonary hypertension, RA size and altered RA reservoir and passive conduit function are predictors of mortality independently of RA pressure.<sup>2,4,27</sup> In the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, baseline RAVs were associated with incident atrial fibrillation during follow-up.<sup>3</sup> In addition, these normative values could help shed some light on the role of RAV in tricuspid annular dilation in atrial fibrillation.<sup>30,31</sup>

### CONCLUSION

Our study established normal values of RA dimensions, volumes, phasic function, and deformation parameters stratified according to sex, age, and country in 2,008 patients. The establishment of normal values for this chamber should improve its assessment in different clinical scenarios, such as heart failure, pulmonary hypertension, atrial fibrillation, and tricuspid regurgitation.

#### ADDITIONAL WASE INVESTIGATORS

Argentina: Aldo D. Prado, Centro Privado de Cardiología, Tucumán, Argentina; Eduardo Filipini, Universidad Nacional de la Plata, Buenos Aires, Argentina

Australia: Agatha Kwon and Samantha Hoschke-Edwards, Heart Care Partners, Queensland, Australia

Brazil: Tania Regina Afonso, Albert Einstein Hospital, Sao Paulo, Brazil

Canada: Babitha Thampinathan and Maala Sooriyanathan, Toronto General Hospital, University of Toronto, Canada

China: Tiangang Zhu and Zhilong Wang, Peking University People's Hospital, Beijing, China; Yingbin Wang, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China; Lixue Yin and Shuang Li, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan, China.

India: R. Alagesan, Madras Medical College, Chennai, India; S. Balasubramanian, Madurai Medical College, Madurai, India; R.V.A. Ananth, Jayalaxmi Heart Center, Madurai, India; Manish Bansal, Medanta Heart Institute, Medanta, Haryana, India

Iran: Azin Alizadehasl, Rajaie Cardiovascular Medical Center, IUMS, Tehran, Iran

Italy: Luigi Badano, University of Milano-Bicocca, and Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milan, Italy; Eduardo Bossone, Davide Di Vece and Michele Bellino, University of Salerno, Salerno, Italy.

Japan: Tomoko Nakao, Takayuki Kawata, Megumi Hirokawa and Naoko Sawada MD, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Yousuke Nabeshima MD, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Republic of Korea: Hye Rim Yun and Ji-won Hwang, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea

#### SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.11.004>.

#### REFERENCES

1. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:527-34.
2. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
3. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B, Bakhshi H, Heckbert SR, Soliman EZ, et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:36.
4. Alenezi F, Mandawat A, Il'Giovine ZJ, Shaw LK, Siddiqui I, Tapson VF, et al. Clinical utility and prognostic value of right atrial function in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e006984.
5. Aksu U, Kalkan K, Gulcu O, Aksakal E, Ozturk M, Topcu S. The role of the right atrium in development of postoperative atrial fibrillation: a speckle tracking echocardiography study. *J Clin Ultrasound* 2019;47:470-6.
6. Luong C, Thompson DJ, Bennett M, Gin K, Jue J, Barnes ME, et al. Right atrial volume is superior to left atrial volume for prediction of atrial fibrillation recurrence after direct current cardioversion. *Can J Cardiol* 2015;31:29-35.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, 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.
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
9. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:680-90.
10. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:303-8.
11. Cosyns B, Lancellotti P. Normal reference values for echocardiography: a call for comparison between ethnicities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:523-4.
12. Asch FM, Banchs J, Price R, Rigolin V, Thomas JD, Weissman NJ, et al. Need for a global definition of normative echo values-rationale and design of the World Alliance of Societies of Echocardiography Normal Values Study (WASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:157-62.e2.
13. Lancellotti P. Normal reference ranges for echocardiography: do we really need more? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:253-4.
14. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, et al. Similarities and differences in left ventricular size and function among races and nationalities: results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1396-406.e2.
15. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1-64.
16. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
17. Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.
18. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1106-14.
19. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zaca V, Tsioulpas C, Bernazzali S, et al. Right atrial speckle tracking analysis as a novel noninvasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography* 2011;28:658-64.
20. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-93.
21. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:738-44.
22. Spencer KT, Mor-Avi V, Weinert L, Steenhuisen J, Vignon P, Lang RM. Age dependency of left atrial and left ventricular acoustic quantification

- waveforms for the evaluation of diastolic performance in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1027-35.
23. Ebtia M, Murphy D, Gin K, Lee PK, Jue J, Nair P, et al. Best method for right atrial volume assessment by two-dimensional echocardiography: validation with magnetic resonance imaging. *Echocardiography* 2015;32:734-9.
  24. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart (EchoNORMAL) Collaboration. A meta-analysis of echocardiographic measurements of the left heart for the development of normative reference ranges in a large international cohort: the EchoNoRMAL study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:341-8.
  25. Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:168-73, 184-190.
  26. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008;72:1859-66.
  27. Fukuda Y, Tanaka H, Ryo-Koriyama K, Motoji Y, Sano H, Shimoura H, et al. Comprehensive functional assessment of right-sided heart using speckle tracking strain for patients with pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2016;33:1001-8.
  28. Mantziari L, Kamperidis V, Ventoulis I, Damvopoulou E, Giannakoulas G, Efthimiadis G, et al. Increased right atrial volume index predicts low Duke activity status index in patients with chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:32-8.
  29. Moneghetti KJ, Giraldeau G, Wheeler MT, Kobayashi Y, Vrtovec B, Boulate D, et al. Incremental value of right heart metrics and exercise performance to well-validated risk scores in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:916-25.
  30. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, et al. Functional regurgitation of atrioventricular valves and atrial fibrillation: an elusive pathophysiological link deserving further attention. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:42-53.
  31. Volpato V, Mor-Avi V, Veronesi F, Addetia K, Yamat M, Weinert L, et al. Three dimensional echocardiography investigation of the mechanisms of tricuspid annular dilatation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020; 36:33-43.

### 3. Etude numéro 3. Le remodelage cardiaque reverse / l'amélioration des fuites valvulaires après restauration active du rythme sinusal chez les patients en fibrillation atriale

#### 3.1. Contextes et objectifs

L'OG est la cavité la plus étudiée en FA. Les résultats de notre premier travail, ont démontré qu'au-delà de l'OG, l'OD pouvait présenter un remodelage réverse après restauration du rythme sinusal (146). Ces résultats nous ont conduit à étendre notre analyse dans cette étude aux 4 cavités cardiaques.

Le remodelage reverse a été défini en échocardiographie comme une diminution de la taille OG de plus de 15% après ablation de FA (126). Le remodelage reverse cavitaire après restauration du rythme sinusal a été étudié principalement au niveau de l'OG (126–133), du VG, du VD (133) et de l'OD (127,131,132) (Annexe V).

De plus il nous paraissait intéressant de voir si l'évolution morphologique cavitaire s'accompagnait d'une évolution des fuites fonctionnelles mitrales et tricuspides souvent présentes dans la FA.

#### 3.2. Résultats

A un an de suivi, les principaux résultats sont les suivants :

1/ 47 patients ont bénéficié d'une restauration active du rythme sinusal (RS ; par cardioversion et/ou ablation). L'évolution des volumes cavitaires a retrouvé une diminution de tous les volumes indexés (Vi) auriculaires, du Vi du VD en fin de systole (TS), une augmentation du Vi du VG en fin de diastole (TD) et une amélioration de la fonction des 4 cavités ( $p < 0,05$ ).

2/ 39 patients ont une absence ou un échec de restauration du rythme sinusal. L'évolution des volumes cavitaires a montré une augmentation du Vi TD de l'OG, du Vi VD TD et TS, sans modification de la fonction 4 cavités, à l'exception d'une diminution de la fraction de vidange de l'OG ( $p < 0,05$ ).

3/ Les 31 patients avec une restauration spontanée du rythme sinusal n'ont pas eu de modifications de leur Vi ou de la fonction des 4 cavités.

4/ Nous avons constaté une diminution de la sévérité des fuites valvulaires fonctionnelles atrio-ventriculaire chez les patients ayant bénéficié d'une restauration active du rythme sinusal (fuite tricuspide et mitrale) et d'une restauration spontanée du rythme sinusal (fuite tricuspide) ( $p < 0,05$ ).

5/ Dans l'analyse multivariée, le remodelage reverse de l'OD et/ou de l'OG était exclusivement corrélé à l'intervention active (cardioversion et/ou ablation) pendant le suivi de 12 mois.

## **Résumé**

**Objectifs** Nous avons cherché à explorer les variables échocardiographiques tridimensionnelles (3D) du remodelage cavitaire et l'impact sur les fuites fonctionnelles chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) avec ou sans restauration d'un rythme sinusal à 12 mois.

**Contexte** Le remodelage des cavités cardiaques en FA reflète la progression du rythme cardiaque et pourrait avoir des conséquences sur les fuites fonctionnelles.

**Méthodes** 117 patients consécutifs hospitalisés pour FA ont été examinés par échocardiographie transthoracique 3D à l'admission et lors du suivi à 6 et 12 mois (337 examens au total).

**Résultats** Au cours du suivi, les 47 patients ayant bénéficié d'une restauration active du rythme sinusal (RS ; par cardioversion et/ou ablation) ont présenté une diminution de tous les volumes indexés (Vi) auriculaires, du Vi du ventricule droit (VD) en fin de systole (TS), une augmentation du Vi du ventricule gauche en fin de diastole (TD) et une amélioration de la fonction des 4 cavités ( $p < 0,05$ ). Les patients avec absence/échec de restauration du RS ( $n=39$ ) ont présenté une augmentation du Vi TD de l'oreillette gauche, du Vi VD TD et TS, sans modification de la fonction 4 cavités, à l'exception d'une diminution de la fraction de vidange de l'oreillette gauche ( $p < 0,05$ ). Les patients avec une restauration spontanée du RS ( $n=31$ ) n'ont pas eu de modifications de leur Vi ou de la fonction des 4 cavités. Nous avons constaté une diminution de la sévérité des fuites fonctionnelles chez les patients ayant bénéficié d'une restauration active du RS (fuite tricuspide et mitrale) et d'une restauration spontanée du RS (fuite tricuspide) ( $p < 0,05$ ). Dans l'analyse multivariée, le remodelage reverse de l'oreillette droite et/ou de l'oreillette gauche était exclusivement corrélé à l'intervention (cardioversion et/ou ablation) pendant le suivi de 12 mois.

**Conclusion** La prise en charge de la FA doit se concentrer sur la restauration du RS afin d'induire un remodelage reverse anatomique et/ou fonctionnel cavitaire et une diminution de la sévérité des fuites fonctionnelles. (FASTRHAC : NCT 02741349)

## **Reverse Cardiac Remodeling/Improvement of Regurgitation after Active Restoration of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation**

Laurie Soulat-Dufour, MD,<sup>a,b</sup> Sylvie Lang, PhD,<sup>a</sup> Karima Addetia, MD,<sup>c</sup> Stephane Ederhy, MD,<sup>a</sup> Saroumadi Adavane-Scheuble, MD,<sup>a</sup> Marion Chauvet Droit, MD,<sup>a</sup> Marie-Liesse Jean, MD,<sup>a</sup> Pascal Nhan, MD,<sup>a</sup> Rim Ben Said, MD,<sup>a</sup> Iris Kamami, MD,<sup>a</sup> Pauline Issaurat, MD,<sup>a</sup> Elodie Capderou, MD,<sup>a</sup> Camille Arnaud, MD,<sup>a</sup> Franck Boccara, MD, PhD,<sup>a,d</sup> Roberto M. Lang, MD,<sup>c</sup> Ariel Cohen, MD, PhD,<sup>a,b</sup>

From <sup>a</sup>Department of Cardiology, Saint Antoine and Tenon Hospital, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France; <sup>b</sup>Unité INSERM UMRS-ICAN 1166 “Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition” F-75013, Sorbonne Université, Paris, France; <sup>c</sup>Section of Cardiology, Heart and Vascular Center, University of Chicago, University of Chicago Medicine, 5758 South Maryland Ave. MC9067, Chicago, IL 60637, USA; <sup>d</sup>Sorbonne Université, GRC n°22, C<sup>2</sup>MV-Complications Cardiovasculaires et Métaboliques chez les patients vivant avec le Virus de l’immunodéficience humaine, Inserm UMR\_S 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN), Paris, France.

**Brief Title:** Reverse cardiac remodeling and functional regurgitation in atrial fibrillation

**Word count** = 4291

**Abstract word count** = 250

**Funding:** This work was partially funded by Bayer and the Fondation de France.

**Disclosures:** A.C. research grants from RESICARD (research nurses) and the companies ARS, Bayer and Boehringer-Ingelheim. Consultant and lecture fees from the companies AstraZeneca, Bayer Pharma, BMS-Pfizer Alliance, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo and Novartis, unrelated to the present work. The other authors declare that they have no competing interest.

**Address for correspondence:** Ariel Cohen, MD, PhD, Service de Cardiologie, AP-HP – and Hôpital Tenon and Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du faubourg saint Antoine, Paris Cedex 12; Unité INSERM UMRS-ICAN 1166; Sorbonne-Université, Paris, France.  
Tel: +33 1 49 28 28 86; Fax: +33 1 49 28 28 84.  
E-mail: ariel.cohen@aphp.fr  
Tel: +33149282886  
Fax: +33149282435

**Acknowledgment:** Sophie Rushton-Smith, PhD (Medlink Healthcare Communications, London), provided editorial assistance including editing, checking content and language, formatting, and referencing, and was funded by the authors.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES** We sought to explore the three-dimensional (3D) echocardiographic variables of cardiac cavity remodeling and the impact on functional regurgitation in patients with atrial fibrillation (AF) with/without sinus rhythm restoration at 12 months.

**BACKGROUND** Cardiac chamber remodeling in AF reflects the progression of cardiac rhythm and may have consequences for functional regurgitation.

**METHODS** 117 consecutive patients hospitalized for AF were examined using serial real-time 3D transthoracic echocardiography at admission and at 6 and 12 months (337 exams).

**RESULTS** During follow-up, 47 patients with active restoration of sinus rhythm (SR; through cardioversion and/or ablation) had a decrease in all atrial indexed volumes (Vi), end-systolic (ES) right ventricular (RV) Vi, an increase in end-diastolic (ED) left ventricular Vi, and an improvement in 4-chambers function ( $p<0.05$ ). Patients with absence/failure of restoration of SR ( $n=39$ ) had an increase in ED left atrial Vi, ED and ES RV Vi, without modification of 4-chambers function, except for a decrease in left atrial emptying fraction ( $p<0.05$ ). Patients with spontaneous restoration of SR ( $n=31$ ) had no changes in Vi or function. We found an improvement versus baseline in severity of functional regurgitation in patients with active restoration of SR (tricuspid and mitral regurgitation) and in spontaneous restoration of SR (tricuspid regurgitation) ( $p<0.05$ ). In multivariable analysis, right atrial and/or left atrial reverse remodeling was exclusively correlated to intervention (cardioversion and/or ablation) during 12-month follow-up.

**CONCLUSIONS** Management of AF should focus on restoration of SR to induce anatomical and/or functional cardiac cavity reverse remodeling and reduce severity of functional regurgitation. (FASTRHAC: NCT 02741349)

**KEYWORDS** three-dimensional echocardiography; atrial fibrillation; cardiac remodeling; functional regurgitation; cardioversion; ablation

## **CONDENSED ABSTRACT**

The left atrial cavity is the most extensively studied cardiac chamber in atrial fibrillation (AF). We sought to explore, using 3D echocardiography, the 4 cardiac chamber cavities in AF according to change in cardiac rhythm at 12 months. Active restoration of sinus rhythm (SR) induced cardiac anatomical and/or functional reverse remodeling in the cardiac chambers and a reduction in severity of functional tricuspid and mitral regurgitation. Thus, management of AF should focus on restoration of SR to prevent both atrial and ventricular dysfunction and reduce functional atrioventricular regurgitation.

### **Abbreviations**

3D = 3-dimensional

AF = atrial fibrillation

ED = end-diastole

ES = end-systole

i = indexed

LAV = left atrial volume

LVV = left ventricular volume



RAV = right atrial volume  
RVV = right ventricular volume  
SR = sinus rhythm

## **INTRODUCTION**

The recent European Society of Cardiology guidelines (1) and the European Association of Cardiovascular Imaging/European Heart Rhythm Association expert consensus document (2) both highlighted the importance of imaging to evaluate the atrial fibrillation (AF) substrate. Atrial remodeling is defined as a change in atrial structure or function that promotes atrial arrhythmias (3). The close interaction between atrial myopathy, AF, and stroke involves multiple determinants such as aging, inflammation, oxidative stress, fibrosis, and electrical and autonomic remodeling (4). These interactions create a vicious cycle between worsening of atrial myopathy and increased risk of sustained AF and stroke (4,5).

In AF, most of the literature on heart remodeling has focused on the left atrium (6), with only limited data on the left ventricle, right atrium, and right ventricle. The aims of this analysis, using data from the Thromboembolic and Bleeding Risk Stratification in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation (FASTRHAC) study, were to evaluate the anatomical and functional changes that occur in all cardiac chambers in AF using 3-dimensional (3D) echocardiography at 12-month follow-up and thus to evaluate the impact on functional regurgitation.

## **METHODS**

### **STUDY POPULATION, DESIGN, DEFINITION OF ATRIAL REMODELING.**

FASTRHAC is a national, multicenter, prospective French study of patients hospitalized for AF (Ethics committee authorization: CPP Ile de France V, number: 2014-A00280-47. NCT 02741349). The FASTRHAC methods have been previously published (7).

All consecutive patients ( $\geq 18$  years) hospitalized for paroxysmal or persistent AF diagnosed on a 12-lead electrocardiogram who provided written informed consent were included. Exclusion criteria were organic valvular disease defined according to the guidelines (8-10),

presence of a mechanical or biological prosthesis, contraindication to anticoagulant treatment, lack of affiliation to a social security regimen, severe psychiatric history, and subjects considered unlikely to present for follow-up. Comprehensive clinical characteristics, biological variables, and 2-dimensional and 3D transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography data were collected over 2 years. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq$ 75 [doubled], Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack or thromboembolism [doubled], Vascular disease, Age 65 to 74, Sex category [female]) was collected in each patient. This analysis focuses on the first year of follow-up in 117 consecutive patients enrolled in the study.

Three groups were defined according to the type of management for AF and the cardiac rhythm at 12 months (Figure 1): the AF group comprised patients with persistence of AF at 12 months; the active sinus rhythm (SR) group comprised patients who underwent successful cardioversion and/or ablation and were in SR at 12 months; and the spontaneous SR group comprised patients with spontaneous restoration of SR <24 hours after hospitalization and who were in SR at 12 months. For the AF group, the cardiac rhythm was AF at each echocardiography evaluation during follow-up. For the active SR, the cardiac rhythm was AF at admission and SR at 6- and 12-month follow-up. For the spontaneous SR, the cardiac rhythm was SR at each echocardiography evaluation during follow-up.

Right atrial and/or left atrial reverse remodeling was defined as a  $\geq$ 15% reduction in end-systolic (ES) volume in at least 1 of the 2 atria (11).

**Transthoracic echocardiography.** Transthoracic echocardiography was performed within 24 hours of admission by experienced cardiologists using an X5-1 transducer on an IE 33 system or an X5-1 transducer on EPIQ 7 and CVx (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Examinations were performed at admission and at 6 months and 12 months. The data were

transferred and analyzed offline using a TOMTEC workstation (Image Arena; TOMTEC, Unterschleissheim, Germany) (L.S.D., I.B.T. and E.C.).

Two-dimensional and 3D measurements were analyzed following US and European Chamber Quantitation Guidelines (12,13). Volumetric measurements were indexed (i) to body surface area and performed at ES and end-diastole (ED). Functional atrioventricular regurgitations were evaluated using 2-dimensional vena contracta at admission and during follow-up (9,10). Measurement of the vena contracta of mitral regurgitation was done in a parasternal long-axis zoomed view and of the vena contracta of tricuspid regurgitation in apical 4-chamber zoomed view (10). 3D datasets were deemed adequate for analysis if all cavity segments were visible in the dynamic dataset. The high volume rate protocol was used in all the patients to avoid stitching artefacts and to maintain an adequate frame rate. 3D full-volume datasets were analyzed using software specifically designed for 3D volumetric analysis of the right atrium, right ventricle, left atrium, and left ventricle (4D LV/LA analysis and 4D RV function software).

3D atrial analysis measured 3D ES and ED right atrial volume (RAV) and left atrial volumes (LAV). 3D ventricular analysis evaluated 3D ES and ED right ventricular volumes (RVV) and left ventricular volumes (LVV). Using these data, the following indices were calculated:

$$\text{3D right atrial emptying fraction} = (3\text{D ES RAV} - 3\text{D ED RAV}) / (3\text{D ES RAV})$$

$$\text{3D right ventricular ejection fraction} = (3\text{D ED RVV} - 3\text{D ES RVV}) / (3\text{D ED RVV})$$

$$\text{3D left atrial emptying fraction} = (3\text{D ES LAV} - 3\text{D ED LAV}) / (3\text{D ES LAV})$$

$$\text{3D left ventricular ejection fraction} = (3\text{D ED LVV} - 3\text{D ES LVV}) / (3\text{D ED LVV})$$

**STATISTICAL ANALYSIS.** Continuous variables were compared using the non-parametric Kruskal-Wallis rank test at baseline and at both follow-ups. Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. To compare remodeling of the 4 cardiac chambers

over time, the echocardiographic parameters were compared using the Wilcoxon signed-rank test for matched samples. Logistic regression analyses were performed to identify variables associated with atrial reverse modeling at 12 months. All variables with  $p < 0.10$  in univariate analyses were entered into the multivariable model. All analyses were performed using STATA V12 (StataCorp, College Station, TX).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### CLINICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS, AND ECHOCARDIOGRAPHY

**AT ADMISSION.** At 12 months, 39 (33.3%) patients were in the AF group, 47 (40.2%) in the active SR group, and 31 (26.5%) in the spontaneous SR group (**Figure 1**). The clinical characteristics of the population according to cardiac rhythm at 12 months are shown in **Table 1**. Seventy-two (61.5%) patients were male and the median age was  $65.2 \pm 12.7$  years. The active SR group had a lower prevalence of hypertension compared with the other groups. History of myocardial infarction, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and renal insufficiency were more prevalent in the AF group. There were no significant differences between groups in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. At admission, 73 (62.4%) patients were considered as having a first diagnosis of AF, predominantly in the active SR and spontaneous SR groups. AF pattern at admission differed between groups. The reason for hospitalization was more frequently isolated AF in the spontaneous SR group whereas AF with heart failure was more frequent in the other groups. The spontaneous SR group had lower values for high-sensitivity C-reactive protein, hemoglobin A1C, and B-type natriuretic peptide, and a higher glomerular filtration rate. There were no significant differences regarding troponin and D-dimer concentrations.

The spontaneous SR group had lower values for 3D atrial indexed volume (ED/ES RAVi and LAVi) and higher 3D ED RVVi values, with better 3D function of the cavities (right atrial emptying fraction, right ventricular ejection fraction, left atrial emptying fraction, and left ventricular ejection fraction). With the exception of 3D left atrial emptying fraction, the characteristics of the active SR group did not differ from those of the AF group. There were no significant differences in 3D ES RVVi or ED/ES LVVi between the 3 groups (**Table 1**).

Overall, the 2-dimensional cavity volumes and functions at admission were similar to the 3D results. The active SR group had greater mitral regurgitation vena contracta ( $p=0.01$ ). The spontaneous SR group had a lower median pulmonary arterial pressure versus the AF group ( $p<0.05$ ). There were no statistically significant differences between groups with regards to tricuspid regurgitation and aortic regurgitation vena contracta (**Online Table 1**).

#### **CHANGE IN ECHOCARDIOGRAPHIC VARIABLES DURING 1-YEAR FOLLOW-UP.**

117 patients underwent echocardiography at admission, 103 patients at 6 months, and 117 patients at 12 months (a total of 337 exams). Offline analysis in 3D echocardiography was feasible in 286 (84.9%) exams. Changes in 3D volumes and function during follow-up are displayed in **Figure 2 and Online Table 2**, changes in 2-dimensional echocardiographic measurements in **Online Table 3**, and changes in tricuspid regurgitation and mitral regurgitation vena contracta in **Figure 3**. There were no significant differences in the frame rate of the 3D images between groups at the time of each follow-up (**Online Table 2**).

**Change in 3D volumes between baseline and follow-up.** In the AF group, there were no differences in 3D indexed volumes during follow-up except for an increase in ED/ES RVVi and ED LAVi (**Figure 2A**). In the active SR group, there were decreases in all atrial indexed volumes (3D ED/ES RAVi and LAVi) and 3D ES RVVi associated with an increase in 3D ED LVVi

(**Figure 2B**). There were no significant differences in the changes in 3D indexed volume in the spontaneous SR group (**Figure 2C**).

**Change in 3D cardiac function between baseline and follow-up.** In the AF group, there were no significant changes in 3D function in the 4 chambers during follow-up, except for a decrease in left atrial emptying fraction (**Figure 2D**). In the active SR group, 3D function improved in all 4 chambers (**Figure 2E**). There were no significant differences in 3D function in the spontaneous SR group (**Figure 2F**).

**Change in 2-dimensional echocardiographic variables between baseline and follow-up.**

Overall, 2-dimensional cavity volumes and function showed the same trends as those obtained with 3D echocardiography (**Online Table 3**). The lowest severity of tricuspid and mitral regurgitation as assessed with vena contracta were found in the active SR group (**Online Table 3**). Compared with baseline, there were significant improvements in tricuspid and mitral regurgitation when assessed with vena contracta in the active SR group. Similarly, a decrease in tricuspid regurgitation in the spontaneous SR group was also seen (**Figure 3**).

**Change in 3D and two-dimensional variables between months 6 and 12 (Online Table 2 and**

**3)**. In the AF group, there was a significant increase between month 6 and month 12 in 3D ED RAVi, 3D ES RAVi, 3D ED RVVi, 3D ES RVVi, and 3D ED LAVi, and a decrease in 2D ED LVVi, 2D ES LVVi, and 3D LA EmF. In the active SR group, there was a significant increase in 3D ES LVVi, RV FAC, and PAP, and a decrease in 2D ED RAVi and 2D ES RAVi. There were no significant differences between month 6 and month 12 in the spontaneous SR group.

**PREDICTORS OF RIGHT ATRIAL AND/OR LEFT ATRIAL REMODELING DURING**

**1-YEAR FOLLOW-UP.** The characteristics of the population according to right atrial and/or left atrial reverse remodeling are shown in **Online Table 4**. On univariate logistic regression analysis, intervention during the first year of follow-up (cardioversion and/or ablation), higher

indexed volume of 3D ED RAVi and LAVi, lower 3D left atrial emptying fraction, 3D right ventricular ejection fraction, and 3D left ventricular ejection fraction at admission were associated with right atrial and/or left atrial reverse remodeling (**Table 2**). Only intervention during the first year of follow-up (cardioversion and/or ablation) remained significantly associated with reverse remodeling after multivariable adjustment.

## **DISCUSSION**

Our study demonstrated that anatomical and/or functional reverse cardiac cavity remodeling occurred exclusively in patients with active restoration of SR during 1 year of follow-up. In the AF group at 1 year, both ED/ES RVVi and ED LAVi increased, whereas 3D left atrial emptying fraction decreased. Interestingly, we found a reduction in severity of tricuspid and mitral regurgitation after active restoration of SR. After multivariable adjustment, cardioversion and/or ablation during the first year of follow-up were the only variables significantly associated with right atrial and/or left atrial reverse remodeling.

**CLINICAL IMPLICATIONS OF CARDIAC CAVITY REMODELING.** Multimodality imaging using echocardiography, magnetic resonance imaging, and computed tomography is the cornerstone for evaluating AF. To date, the left atrial cavity is the most studied cardiac chamber in AF. In a healthy population, anatomical and functional evaluation of the left atrium is useful to identify patients at higher risk of incident AF (14-21). Moreover, in patients with established AF, anatomical and functional evaluation of the left atrium is useful to evaluate reverse remodeling after ablation (7,11,22-27) and to stratify risk of stroke (28-31). However, few data are available regarding the other cardiac chambers. Conversely, some right atrial (16,21) and right ventricular (32) variables appear correlated with risk of incident AF, whereas a few scattered studies have



reported left ventricular, right ventricular (27), and right atrial (7,25,26) reverse remodeling after restoration of SR.

To our knowledge, this is the first 3D echocardiography study in AF that demonstrates anatomical and/or functional reverse remodeling of cardiac cavities after restoration to SR at mid-term follow-up. Paradoxically, we found an increase in 3D ED LVVi during follow-up that could be correlated with an improvement in left ventricular diastolic function after restoration of SR. It is also interesting to observe that the increase in ED/ES 3D RVVi and 3D ED LAVi, coupled with the decrease in left atrial emptying fraction in the AF group during follow-up, highlights the negative effect of persistent AF on heart cavity size. Moreover, intervention (cardioversion and/or ablation) in AF during the first year of follow-up was the only independent factor to be significantly associated with right atrial and/or left atrial reverse remodeling. Thus, the option of active restoration of SR could be discussed with patients to avoid worsening of both atrial and ventricular dysfunction (**Central Illustration**). Our results are consistent with literature emphasizing the importance of ablation in patients with heart failure and left ventricular dysfunction <35% (33). Moreover, it is interesting to note that the rates of use of heart failure therapies (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, digitalis) were equivalent in the 3 groups, except for a high use of diuretics in the AF group (**Online Table 5**). These results suggest that remodeling in the active SR group was not associated with differences in heart failure therapy.

**TRICUSPID AND MITRAL REGURGITATION AFTER RESTORATION OF SR.** Our study revealed decreased tricuspid and mitral regurgitation after restoration of SR in AF. The changes in mitral and tricuspid regurgitations can be correlated with reverse remodeling in the cardiac chambers in the active SR group. The change in the spontaneous SR group could be correlated with the change in intracardiac hemodynamics after restoration of SR. Some studies

appear to demonstrate a link between functional regurgitation and AF and their association with a worse prognosis (34-36). Thus, our data suggest that restoration of SR in AF could interfere with the deleterious nature of functional regurgitation in AF (**Central Illustration**). Further investigations will, however, be necessary to confirm our results.

**SPONTANEOUS RESTORATION OF SR.** A recent report discussed the role of spontaneous restoration of SR in the management of AF in the emergency department (37). Scattered data in the literature have established their determinants (38-40). In our study, spontaneous restoration of SR represents 26.5% of the patients hospitalized for AF in our cohort. This population had specific baseline clinical, biological, and echocardiographic characteristics. Interestingly, in comparison with normal values (41,42), this group had diminution of atrial function at baseline. Whereas this could suggest an initial atrial stunning, the persistence of both atrial dysfunction at 12 months appears more likely correlated with an underlying atrial disease (i.e. atrial cardiomyopathy) (43).

**STUDY LIMITATIONS.** Given the absence of Holter monitoring, the rate of AF recurrence is likely to be underestimated. However, with systematic evaluation of heart rhythm at 6 and 12 months, we gained prospective data on progression of cardiac rhythm. The irregular rhythm in AF creates artefacts and difficulty in image acquisition. It will be interesting to implement the results of echocardiography with cardiac magnetic resonance imaging. However, with 286 exams, our 3D serial evaluation allowed accurate evaluation of volume and function of the cavities. Concerning changes in atrioventricular regurgitation, severity of valvular regurgitation was analyzed using the vena contracta method. In our practice, this variable was the most feasible for longitudinal evaluation. Indeed, at baseline or during follow-up, use of the effective regurgitant orifice area method was not possible for mild regurgitation (proximal isovelocity surface area radius or maximal jet velocity by continuous doppler velocity were not feasible).

Whether the changes in the cavities and in cardiac function at 12 months were secondary to changes in cardiac rhythm or to a true physiological process of cavity remodeling is difficult to determine. Finally, 1 year is probably too short to document cardiac remodeling; 2-year follow-up is currently ongoing.

### **CONCLUSIONS**

In our study, active restoration of SR induced anatomic and/or functional remodeling of the cardiac chambers. Moreover, restoration of SR appears correlated with regression of functional atrioventricular regurgitation. Thus, in clinical practice, restoration of SR should be vigorously attempted to improve cavity reverse remodeling and severity of functional regurgitation in AF. Further investigations are necessary to determine the mechanisms and determinants of changes in valvular severity in AF.

## **Perspectives**

### **Competency in medical knowledge**

Improvement in the management of atrial fibrillation is essential in clinical practice because this arrhythmia remains one of the major burdens of stroke and heart failure. Restoration of sinus rhythm should be discussed with each patient in AF to avoid worsening of atrial and ventricular dysfunction and to reduce functional mitral and tricuspid regurgitation.

### **Translational outlook**

Further investigations are warranted to determine the specific determinants of functional atrioventricular valvular changes in AF.

## References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
2. Donal E, Lip GY, Galderisi M et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355-83.
3. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.
4. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:640-654.
5. Chen YC, Voskoboinik A, Gerche A, Marwick TH, McMullen JR. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2846-2864.
6. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:65-77.
7. Soulat-Dufour L, Lang S, Ederhy S et al. Batrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:585-593.
8. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021;10.1093/eurheartj/ehab395.

9. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e35-e71.
10. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-371.
11. Tops LF, Delgado V, Bertini M et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:324-31.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39 e14.
13. Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3-46.
14. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B et al. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
15. Hirose T, Kawasaki M, Tanaka R et al. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:243-50.

16. Hubert A, Galand V, Donal E et al. Atrial function is altered in lone paroxysmal atrial fibrillation in male endurance veteran athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:145-153.
17. Kosmala W, Saito M, Kaye G et al. Incremental value of left atrial structural and functional characteristics for prediction of atrial fibrillation in patients receiving cardiac pacing. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.
18. Lim DJ, Ambale-Ventakesh B, Ostovaneh MR et al. Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:979-987.
19. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K et al. Use of Atrial Strain to Predict Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1557-1565.
20. Schaaf M, Andre P, Altman M et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:46-53.
21. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:36.
22. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi SM et al. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Europace* 2011;13:371-5.
23. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:1317-26.

24. Montserrat S, Sitges M, Calvo N et al. Effect of repeated radiofrequency catheter ablation on left atrial function for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:1741-6.
25. Wylie JV, Jr., Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:656-62.
26. Muller H, Noble S, Keller PF et al. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008;10:1073-8.
27. Therkelsen SK, Groenning BA, Svendsen JH, Jensen GB. Atrial and ventricular volume and function evaluated by magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97:1213-9.
28. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1327-32.
29. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J* 2018;39:1416-1425.
30. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:709-716 e4.
31. Shih JY, Tsai WC, Huang YY et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:513-9.



32. Chatterjee NA, Shah RV, Murthy VL et al. Right Ventricular Structure and Function Are Associated With Incident Atrial Fibrillation: MESA-RV Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
33. Marrouche NF, Kheirkhahan M, Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:492.
34. Benfari G, Antoine C, Miller WL et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2019;140:196-206.
35. Mesi O, Gad MM, Crane AD et al. Severe Atrial Functional Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Characteristics, Management and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:797-808.
36. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk Factors for the Development of Functional Tricuspid Regurgitation and Their Population-Attributable Fractions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1643-1651.
37. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1499-1508.
38. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:588-92.
39. Geleris P, Stavrati A, Afthonidis D, Kirpizidis H, Boudoulas H. Spontaneous conversion to sinus rhythm of recent (within 24 hours) atrial fibrillation. *J Cardiol* 2001;37:103-7.
40. Lindberg S, Hansen S, Nielsen T. Spontaneous conversion of first onset atrial fibrillation. *Intern Med J* 2012;42:1195-9.

41. Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
42. Soulat-Dufour L, Addetia K, Miyoshi T et al. Normal Values of Right Atrial Size and Function According to Age, Sex, and Ethnicity: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:286-300.
43. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455-1490.

## Figure Legends

### **FIGURE 1 Flow Chart of Patients Hospitalized for Paroxysmal or Persistent AF.**

Definition at 1 year in the AF, active SR, and spontaneous SR groups.

AF = atrial fibrillation; SR = sinus rhythm

### **FIGURE 2 Change in 3D Volumes and 3D Function.**

Differences in 3D indexed volumes (A, B, C) and 3D emptying fraction/ejection fraction (D, E, F) between baseline and follow-up in the AF, active SR, and spontaneous SR groups. A positive value represents an increase and a negative value a decrease in the 3D volume/3D function during follow-up.

\* $p < 0.01$ , comparison of 3D volume with baseline (admission versus 6M or admission versus 12M).

3D = 3-dimensional; AF = atrial fibrillation; ED = end-diastolic; ES = end-systolic; LA = left atrium; LV = left ventricle; M = months; RA = right atrium; RV = right ventricle; SR = sinus rhythm.

### **FIGURE 3 Change in Vena Contracta.**

Differences in tricuspid regurgitation and mitral regurgitation vena contracta between baseline and follow-up in the AF, active SR, and spontaneous SR groups. A positive value represents an increase and a negative value a decrease in vena contracta during follow-up.

\* $p < 0.05$ , comparison of 2D vena contracta with baseline (admission versus 6M or admission versus 12M).

TR = tricuspid regurgitation; M = months; MR = mitral regurgitation.

**CENTRAL ILLUSTRATION Reverse Cardiac Remodeling/ Improvement of Regurgitation**

**After Restoration of SR**

At one year of FU in AF, active restoration of SR induced cardiac anatomical and/or functional reverse remodeling and a regression of functional TR and MR. An active management of AF focused on restoration of SR, could prevent both atrial and ventricular cardiomyopathy and reduce functional atrioventricular regurgitation.

RA = right atrium; RV = right ventricle; LA = left atrium; LV = left ventricle; TR = tricuspid regurgitation; MR = mitral regurgitation; SR = sinus rhythm.

**TABLE 1 Baseline Characteristics According to Cardiac Rhythm Status at 1-Year Follow-**

**Up**

	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>p Value</b>
Cardiovascular risk factors				
Male	25 (64.1)	31 (66.0)	16 (51.6)	0.41
Age, yrs	68.5 ± 12.2	64.1 ± 11.6	62.8 ± 14.5	0.10
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.6 (23.6, 31.2)	26.4 (23.9, 30.9)	24.0 (21.8, 29.6)	0.13
Hypertension	25 (64.1)	18 (38.3)‡	19 (61.3)§	0.032
Diabetes	11 (28.2)	6 (12.8)	3 (9.7)	0.073
Dyslipidemia	13 (33.3)	16 (34.0)	13 (41.9)	0.71
Current smoker	6 (15.4)	12 (25.5)	6 (19.4)	0.50
Alcohol consumption	10 (25.6)	14 (28.8)	5 (16.1)	0.39
Medical history				
Myocardial infarction	12 (64.1)	15 (31.9)‡	3 (9.7)¶	0.021
Heart failure	13 (33.3)	4 (8.5)‡	1 (3.2)¶	0.001
Stroke	4 (10.3)	3 (6.4)	1 (3.2)	0.51
Pulmonary embolism	3 (7.7)	1 (2.1)	1 (3.2)	0.52
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (12.8)	1 (2.1)	0	0.031
Renal insufficiency	7 (18.0)	1 (2.1)	0¶	0.003

	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>p Value</b>
Cancer	6 (15.4)	5 (10.6)	5 (18.1)	0.73
Obstructive sleep apnea syndrome	5 (12.8)	2 (4.3)	1 (3.2)	0.27
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b>				
0	2 (5.1)	5 (10.6)	3 (9.7)	0.19
1	2 (5.1)	6 (12.8)	7 (22.6)	
≥2	35 (89.7)	36 (76.6)	21 (67.7)	
First diagnosis of AF	14 (35.9)	32 (68) ‡	27 (87) ¶	<0.0001
<b>AF classification</b>				
Paroxysmal	10 (26)	17 (36.2)	31 (100.0) §¶	<0.0001
Persistent	29 (74.0)	30 (63.8)	0	
<b>Reason for hospitalization</b>				
Isolated AF	22 (56.4)	25 (53.2)	28 (90.3) §¶	<0.0001
AF + heart failure	14 (35.9)	21 (44.7)	0	
AF + hypokalemia, syncope, or constrictive pericarditis	3 (7.7)	1 (2.1)	3 (9.7)	
<b>AF management during the first year</b>				
No intervention	18 (46.2)	0 ‡	21 (67.7) §	<0.0001
Intervention (cardioversion and/or ablation)	21 (53.9)	47 (100)	10 (32.3)	
<b>Biological variables</b>				

	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>p Value</b>
High-sensitivity C-reactive protein, mg/L (n=36/44/31)	3.0 (0.9, 8.4)	3.3 (2.2, 7.6)	1.1 (0.6, 3.1)§¶	0.0059
Hemoglobin A1C, % (n=37/44/30)	6.0 (5.7, 6.3)	5.8 (5.5, 6.3)	5.5 (5.1, 5.7)§¶	0.0008
Glomerular filtration rate, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD)	67 (49, 79)	71 (66, 83)	82 (65, 99)¶	0.0090
B-type natriuretic peptide, pg/ml (39/47/30)	298 (190, 424)	252 (103, 506)	90 (45, 186)§¶	0.0001
Troponin, ng/l (n=39/47/29)	0.04 (0.04, 0.04)	0.04 (0.04, 0.04)	0.04 (0.04, 0.04)	0.74
D-dimer, ng/ml (n=36/44/30)	330 (270, 492)	360 (270, 730)	272 (270, 410)	0.20
3D echocardiography				
Cardiac rhythm during the echocardiography at admission	AF	AF	SR	-
3D frame rate: average of the 3D frame rate of the 4 cavities, Hz	19 (18,20)	18 (17,20)	19 (18,21)	0.2152
Right atrium				
3D ED RAVi, ml/m <sup>2</sup> (n=34/41/29)	26.0 (21.5, 30.7)	22.6 (17.3, 34.3)	16.0 (13.9, 20.7)§¶	0.0001

	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>p Value</b>
3D ES RAVi, ml/m <sup>2</sup> (n=34/41/29)	34.9 (30.4, 42.3)	31.3 (25.0, 42.1)	29.0 (22.0, 33.5)¶	0.013
3D RA EmF, % (n=34/41/29)	24.4 (21.1, 29.3)	25.4 (20.2, 36.4)	42.5 (33.9, 46.4)§¶	0.0001
<b>Right ventricle</b>				
3D ED RVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=33/38/29)	53.2 (51.4, 72.5)	60.6 (50.9, 71.4)	68.7 (58.9, 80.5)§¶	0.0094
3D ES RVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=33/38/29)	36.9 (31.6, 47.8)	42.5 (32.3, 51.1)	36.2 (32.1, 45.6)	0.48
3D RVEF, % (n=33/38/29)	31.5 (26.9, 36.9)	31.6 (25.4, 37.2)	44.1 (40.4, 50.4)§¶	0.0001
<b>Left atrium</b>				
3D ED LAVi, ml/m <sup>2</sup> (n=35/41/29)	32.3 (24.8, 40.7)	31.7 (25.6, 39.7)	19.7 (17.3, 24.7)§¶	0.0001
3D ES LAVi, ml/m <sup>2</sup> (n=35/41/29)	43.7 (36.1, 50.9)	41.7 (35.4, 48.5)	35.8 (30.4, 44.9)¶	0.0094
3D LA EmF, % (n=35/41/29)	29.3 (25.8, 32.1)	24.7 (19.6, 30.9)‡	42.6 (36.8, 46.8)§¶	0.0001
<b>Left ventricle</b>				
3D ED LVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=35/41/29)	53.3 (43.6, 60.8)	50.6 (37.5, 64.2)	56.0 (51.0, 65.1)	0.16



	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>p Value</b>
3D ES LVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=35/41/29)	29.8 (23.1, 38.6)	28.0 (22.7, 40.2)	24.7 (23.2, 27.2)¶	0.17
3D LVEF, % (n=35/41/29)	41.7 (36.7, 50.8)	38.0 (30.0, 47.5)	55.2 (52.2, 56.9) §¶	0.0001

‡p<0.05 between AF group and active SR group.

§p<0.05 between active SR group and spontaneous SR group.

¶p<0.05 between AF group and spontaneous SR group.

||Defined as more than two glasses of wine per day or equivalent.

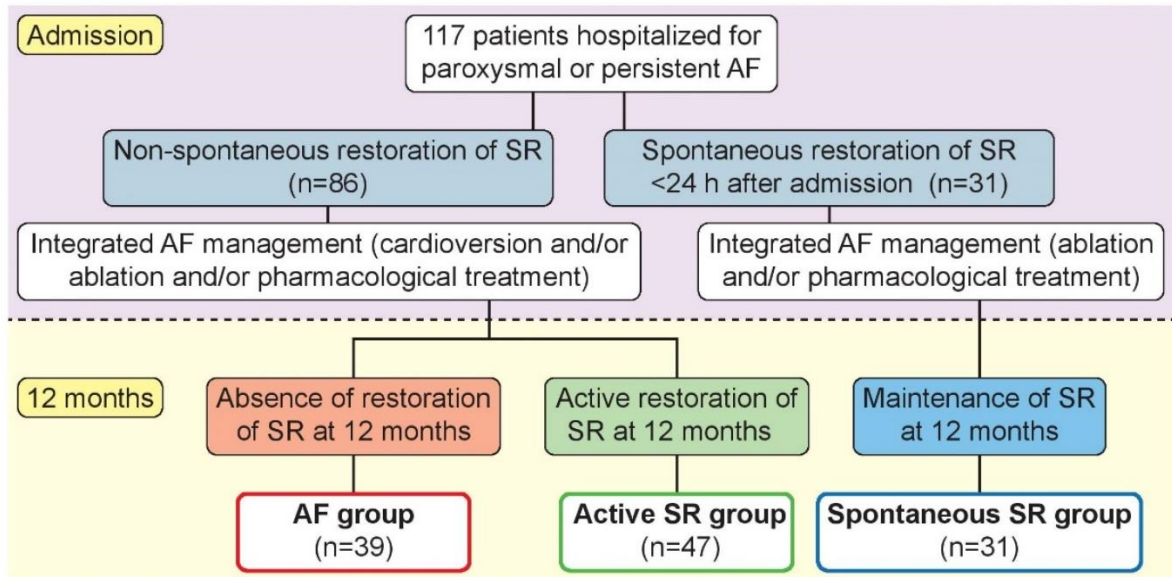
AF = atrial fibrillation; 3D = three-dimensional; ES = ventricular end-systole; ED = ventricular end-diastole; EmF = emptying fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; SR = sinus rhythm.

**TABLE 2. Univariate and Multivariable Logistic Regression Analysis for Prediction of RA and/or LA Reverse Remodeling During 1-Year Follow-Up**

Parameters	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p Value	Odds ratio (95% CI)	p Value
Average frame rate of the 4 chambers at admission	0.95 (0.75, 1.20)	0.65	–	–
Hospitalization for AF + heart failure (referent: AF alone)	2.37 (0.86, 6.55)	0.095	0.83 (0.20, 3.49)	0.80
Intervention during first year (cardioversion and/or ablation) (referent: no intervention)	32.63 (4.13, 258.01)	0.001	26.93 (3.01, 240.93)	0.003
Admission 3D ED RAVi, per 5 ml/m <sup>2</sup> increase	1.26 (1.01, 1.58)	0.038	1.04 (0.69, 1.57)	0.86
Admission 3D RAEmF, per 5% increase	0.88 (0.71, 1.09)	0.24	–	–
Admission 3D RVEF, per 5% increase	0.76 (0.59, 0.99)	0.041	0.96 (0.67, 1.37)	0.82
Admission 3D ED LAVi, per 5 ml/m <sup>2</sup> increase	1.31 (1.05, 1.63)	0.015	1.19 (0.75, 1.86)	0.46
Admission 3D LAEmF, per 5% increase	0.62 (0.48, 0.82)	0.001	0.80 (0.55, 1.18)	0.26

Admission 3D LVEF, per 5% increase	0.78 (0.64, 0.96)	0.017	1.00 (0.73, 1.38)	0.98
------------------------------------	-------------------	-------	-------------------	------

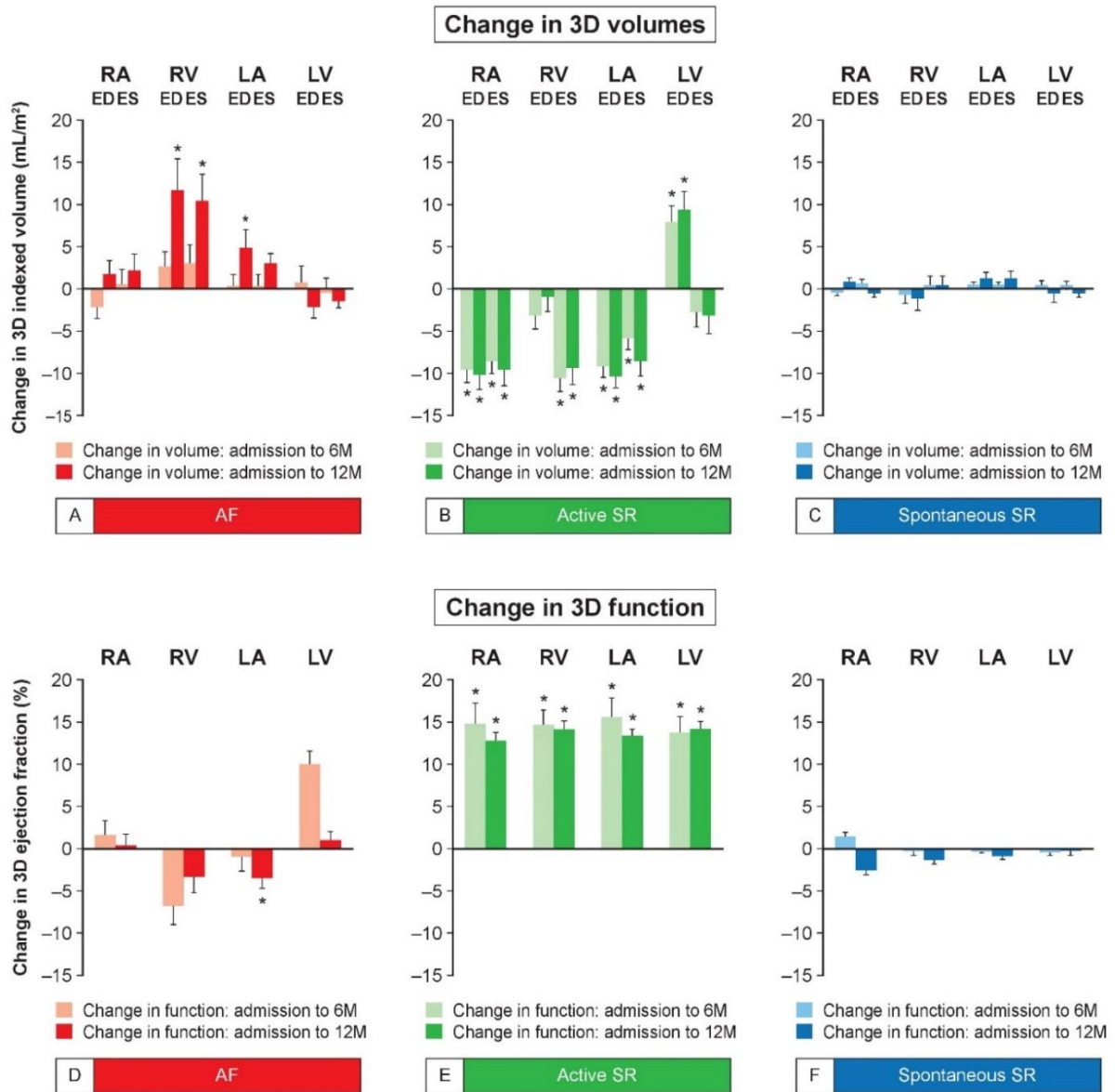
3D = 3-dimensional; AF = atrial fibrillation; CI = confidence interval; ED = end-diastolic; EmF = emptying fraction; LAEmF = left atrial emptying fraction; LAVi = left atrium volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; RAEmF = right atrial emptying fraction; RAVi = right atrium volume indexed to body surface area; RVEF = right ventricular ejection fraction.



**FIGURE 1 Flow Chart of Patients Hospitalized for Paroxysmal or Persistent AF.**

Definition at 1 year in the AF, active SR, and spontaneous SR groups.

AF = atrial fibrillation; SR = sinus rhythm

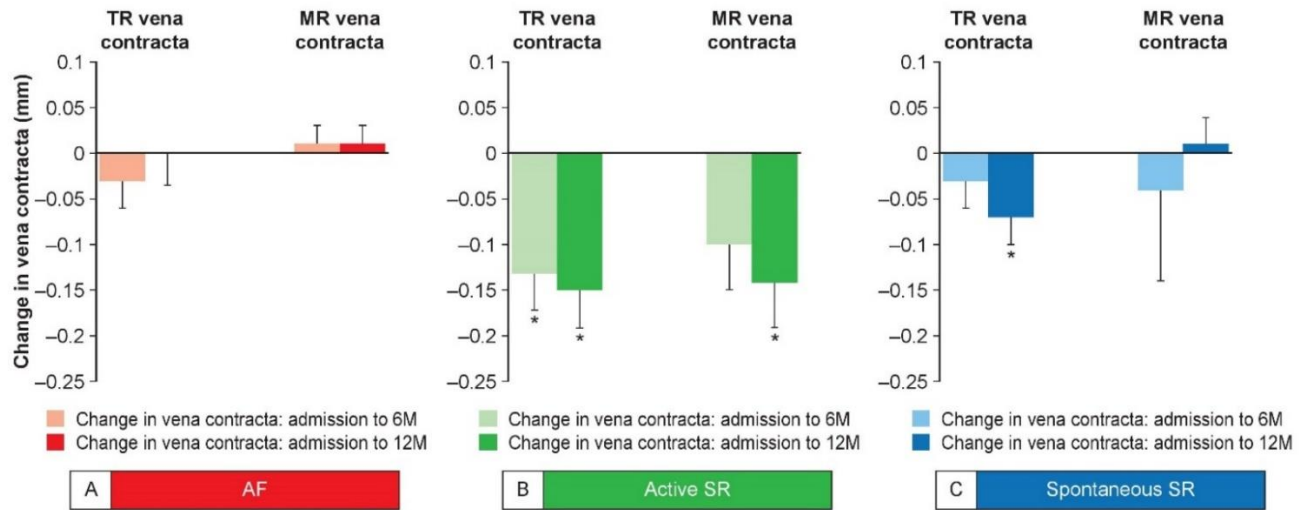


**FIGURE 2 Change in 3D Volumes and 3D Function.**

Differences in 3D indexed volumes (A, B, C) and 3D emptying fraction/ejection fraction (D, E, F) between baseline and follow-up in the AF, active SR, and spontaneous SR groups. A positive value represents an increase and a negative value a decrease in the 3D volume/3D function during follow-up.

\* $p < 0.01$ , comparison of 3D volume with baseline (admission versus 6M or admission versus 12M).

3D = 3-dimensional; AF = atrial fibrillation; ED = end-diastolic; ES = end-systolic; LA = left atrium; LV = left ventricle; M = months; RA = right atrium; RV = right ventricle; SR = sinus rhythm.

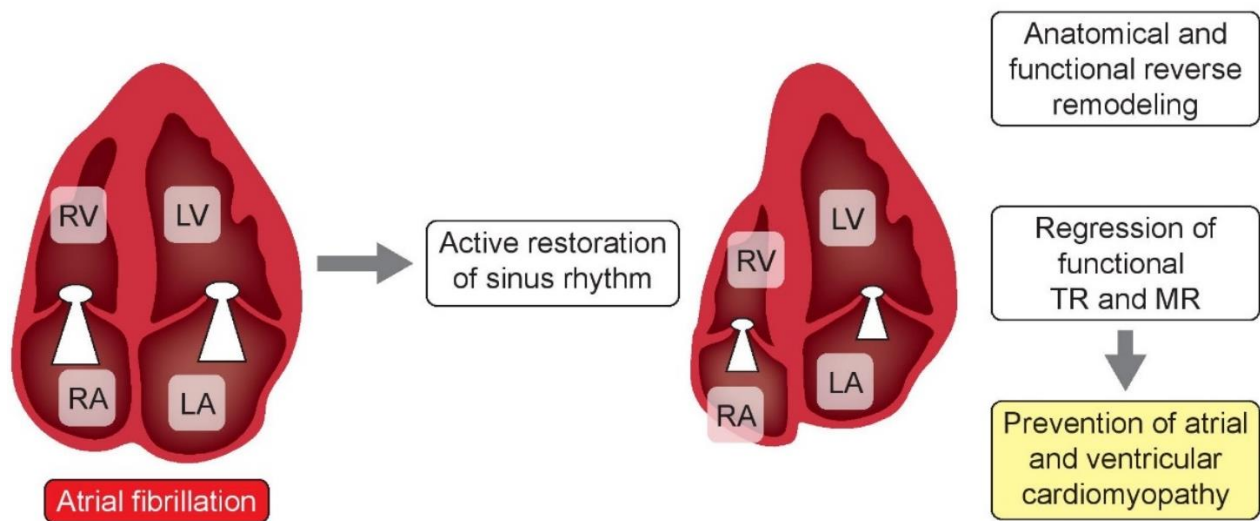


**FIGURE 3 Change in Vena Contracta.**

Differences in tricuspid regurgitation and mitral regurgitation vena contracta between baseline and follow-up in the AF, active SR, and spontaneous SR groups. A positive value represents an increase and a negative value a decrease in vena contracta during follow-up.

\*p<0.05, comparison of 2D vena contracta with baseline (admission versus 6M or admission versus 12M).

TR = tricuspid regurgitation; M = months; MR = mitral regurgitation.



**CENTRAL ILLUSTRATION Reverse Cardiac Remodeling/ Improvement of Regurgitation After Restoration of SR**

At one year of FU in AF, active restoration of SR induced cardiac anatomical and/or functional reverse remodeling and a regression of functional TR and MR. An active management of AF focused on restoration of SR, could prevent both atrial and ventricular cardiomyopathy and reduce functional atrioventricular regurgitation.

RA = right atrium; RV = right ventricle; LA = left atrium; LV = left ventricle; TR = tricuspid regurgitation; MR = mitral regurgitation; SR = sinus rhythm.

## Online Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Laurie Soulat-Dufour, et al. Reverse Cardiac Remodeling/Improvement of Regurgitation after Active Restoration of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation

### Contents

ONLINE TABLE 1 Two-Dimensional Baseline Echocardiography Characteristics According to the Evolution of the cardiac rhythm at 1-Year Follow-Up .....	2
ONLINE TABLE 2 Three-Dimensional Echocardiography Evolution of Cavities Volumes and Function During 1-Year Follow-Up .....	4
ONLINE TABLE 3 Two-Dimensional Echocardiography Evolution of Cavities Volumes and Function During 1, Year Follow, Up .....	6
ONLINE TABLE 4 Baseline Clinical, Biological, and Three-Dimensional Echocardiography Characteristics According to the RA and/or LA Remodeling.....	8
ONLINE TABLE 5 Difference in Heart Failure Therapy at 12-Month Follow-Up .....	9



**ONLINE TABLE 1** Two-Dimensional Baseline Echocardiography Characteristics According to the Evolution of the cardiac rhythm at 1-Year Follow-Up.

	<b>AF (n=39)</b>	<b>Active SR (n=47)</b>	<b>Spontaneous SR (n=31)</b>	<b>Global p Value</b>
Heart rate, bpm	82 (70, 101)	103 (87, 119) ‡	64 (58, 71)§¶	0.0001
Cardiac rhythm during admission echocardiography	AF	AF	SR	–
<b>Right atrium</b>				
2D ED RAVi 4C, ml/m <sup>2</sup> (n=38/46/31)	27.6 (20.7, 33.7)	22.7 (17.6, 33.1)	13.4 (8.5, 20.2)§¶	0.0001
2D ES RAVi 4C, ml/m <sup>2</sup> (n=38/46/31)	34.1 (26.3, 40.1)	29.4 (24.2, 39.2)	24.2 (19.5, 34.7) ¶	0.038
<b>Right ventricle</b>				
RV basal diameter, mm (n=38/46/31)	43.3 (39.2, 49.2)	42.8 (38.9, 47.1)	41.5 (36.9, 45.4)	0.37
FAC, % (n=38/46/31)	27 (22, 31)	31 (26, 37) ‡	39 (35, 43)§¶	0.0001
<b>Tricuspid regurgitation</b>				
Vena contracta, mm (n=31/29/18)	0.40 (0.29, 0.52)	0.35 (0.31, 0.45)	0.32 (0.27, 0.40)	0.10
PAP, mmHg (n=29/34/23)	27 (24, 34)	25 (19, 34)	24 (20, 29)¶	0.15
<b>Left atrium</b>				
2D ED LAVi BS, ml/m <sup>2</sup> (n=39/45/31)	38.6 (29.7, 47.3)	35.6 (23.6, 42.7)	16.4 (13.0, 24.5)§¶	0.0001
2D ES LAVi BS, ml/m <sup>2</sup> (n=39/45/31)	46.6 (38.0, 56.1)	45.2 (31.6, 52.2)	34.0 (27.0, 44.0)§¶	0.0001
<b>Left ventricle</b>				
2D ED LVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=38/45/31)	41.8 (38.4, 54.6)	45.4 (34.5, 66.0)	49.6 (39.2, 60.7)	0.53
2D ES LVVi, ml/m <sup>2</sup> (n=38/45/31)	22.5 (18.9, 33.0)	24.5 (18.8, 44.6)	20.9 (16.7, 29.9)	0.20
LVEF BS, % (n=38/45/31)	44.8 (40.7, 51.6)	43.9 (29.9, 50.4)	56.0 (54.0, 62.0)§¶	0.0001
<b>Aortic regurgitation</b>				
Vena contracta (n=10/10/5)	0.26 (0.14, 0.36)	0.18 (0.15, 0.31)	0.24 (0.20, 0.26)	0.51

Mitral regurgitation				
Vena contracta (n=23/15/10)	0.25 (0.24, 0.33)	0.40 (0.31, 0.50) ‡	0.23 (0.17, 0.27) §	0.013

‡p<0.05 between AF group and active SR group.

§p<0.05 between active SR group and spontaneous SR group.

¶p<0.05 between AF group and spontaneous SR group.

2D = two-dimensional; 4C = apical 4 chamber view; AF = atrial fibrillation; ED = ventricular end-diastole; ES = ventricular end-systole; FAC = fractional area change; LAVi = left atrium volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; PAP = pulmonary arterial pressure; RAVi = right atrium volume indexed to body surface area; RV = right ventricular; BS = biplane Simpson method ; SR = sinus rhythm.

**ONLINE TABLE 2** Three-Dimensional Echocardiography Changes in Cavity Volumes and Function During 1-Year Follow-Up

	AF (N=39)			Active SR (N=47)			Spontaneous SR (N=31)		
	Admission	6 months	12 months	Admission	6 months	12 months	Admission	6 months	12 months
Cardiac rhythm during echocardiography	AF	AF	AF	AF	SR	SR	SR	SR	SR
3D frame rate: average of the 3D frame rate of the 4 cavities, Hz	19 (18, 20)	19 (17, 20)	18 (17, 20)	19 (17, 20)	19 (17, 21)	19 (17, 19)	19 (18, 21)	20 (18, 21)	20 (18, 20)
<b>Right atrium</b>									
3D ED RAVi, ml/m <sup>2</sup>	26.0 (21.5, 30.7)	26.1 (24.0, 29.8)	29.7 (23.6, 385.7)*	22.6 (17.3, 34.3)	12.0 (9.3, 15.2)	12.7 (11.0, 19.3) §	16.0 (13.9, 20.7)	17.2 (13.1, 20.6)	17.0 (11.7, 19.0)
3D ES RAVi, ml/m <sup>2</sup>	34.9 (30.4, 42.3)	36.3 (29.4, 41.3)	39.7 (31.1, 48.0)*	31.3 (25.0, 42.1)	20.6 (17.5, 26.3)	22.3 (20.1, 28.5) §	29.0 (22.0, 33.5)	30.1 (22.3, 33.7)	26.6 (23.0, 32.6)
3D RA EmF, %	24.4 (21.1, 29.3)	23.9 (19.7, 31.2)	25.6 (18.8, 31.5)	25.4 (20.2, 36.4)	43.3 (39.1, 49.7)	41.5 (37.1, 45.5) §	42.5 (33.0, 46.4)	37.2 (35.7, 46.3)	36.5 (34.7, 44.6)
<b>Right ventricle</b>									
3D ED RVVi, ml/m <sup>2</sup>	53.2 (51.4, 72.5)	55.5 (49.5, 61.7)	67.4 (51.2, 74.3)* §	60.6 (50.9, 71.4)	54.7 (47.8, 63.0)	58.2 (51.8, 68.7)	68.7 (58.9, 80.5)	67.2 (61.8, 72.2)	67.2 (61.8, 72.1)
3D ES RVVi, ml/m <sup>2</sup>	36.9 (31.6, 47.8)	39.0 (30.1, 46.9)	45.8 (35.0, 58.1)* §	42.5 (32.3, 51.1)	28.3 (24.3, 33.4)	30.2 (25.9, 36.4) §	36.3 (32.1, 45.6)	36.6 (34.2, 41.3)	36.6 (34.2, 41.3)
3D RV EF, %	31.5 (26.9, 36.9)	29.4 (24.8, 38.2)	31.5 (27.6, 35.0)	31.6 (25.4, 37.2)	45.7 (41.2, 53.6)	46.9 (40.6, 51.0) §	44.1 (40.4, 50.4)	47.4 (42.0, 51.3)	44.5 (40.6, 48.7) §
<b>Left atrium</b>									
3D ED LAVi, ml/m <sup>2</sup>	32.3 (24.8, 40.7)	31.8 (25.8, 39.5)	35.5 (29.5, 49.5)* §	31.7 (25.6, 39.7)	17.8 (12.5, 24.7)	19.0 (14.5, 24.8) §	19.7 (17.3, 24.7)	57.3 (53.6, 68.8)	19.6 (15.7, 24.1)
3D ES LAVi, ml/m <sup>2</sup>	43.7 (36.1, 50.9)	46.6 (38.5, 55.7)	48.2 (38.9, 60.1)	41.7 (35.4, 48.5)	32.1 (23.6, 37.8)	30.3 (25.0, 39.7) §	35.8 (30.4, 44.9)	25.6 (23.0, 31.9)	38.0 (29.0, 43.3)
3D LA EmF, %	29.3 (25.8, 32.1)	26.8 (22.3, 32.4)	25.4 (21.8, 28.5)* §	24.7 (19.6, 30.9)	43.7 (34.3, 51.2)	39.1 (34.7, 44.5) §	42.6 (36.8, 46.8)	55.2 (53.2, 58.0)	45.1 (36.2, 49.4)
<b>Left ventricle</b>									

3D ED LVVi, ml/m <sup>2</sup>	53.3 (43.6, 60.8)	54.2 (45.7, 64.6)	50.9 (41.9-64.6)	50.6 (37.5-64.2)	57.7 (47.6-61.9)	57.7 (52.0-69.2) §	56.0 (51.0-65.1)	57.3 (53.6-68.8)	57.9 (54.2-63.5)
3D ES LVVi, ml/m <sup>2</sup>	29.8 (23.1-38.6)	31.2 (24.3-40.6)	30.1 (20.5-38.9)	28.0 (22.7-40.2)	24.5 (20.6-29.7)	25.4 (23.3-34.0)*	24.7 (23.2-27.2)	25.6 (23.0-31.9)	25.4 (23.0-28.6)
3D LVEF, %	41.7 (36.7-50.8)	44.5 (34.4-51.0)	42.9 (40.4-51.7)	38.0 (30.0-47.5)	55.2 (50.1-62.1)	54.9 (49.7-57.9) §	55.2 (52.2-56.9)	55.2 (53.3-58.0)	55.3 (52.3-59.4)

§p<0.05 between month 0 and month 12.

||p<0.05 between month 0 and month 6.

\*p<0.05 between month 6 and month 12.

2D = two-dimensional; 4C = apical 4 chamber view; AF = atrial fibrillation; ED = ventricular end-diastole; ES = ventricular end-systole; FAC = fractional area change; LAVi = left atrium volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVVi = left ventricle volume indexed to body surface area; PAP = pulmonary arterial pressure; RAVi = right atrium volume indexed to body surface area; RV = right ventricular; BS = biplane Simpson method; SR = sinus rhythm.

**ONLINE TABLE 3 Two-Dimensional Echocardiography Change in Cavity Volumes and Function During 1-Year Follow-Up**

	AF (n=39)			Active SR (n=47)			Spontaneous SR (n=31)		
	Admission	6 months	12 months	Admission	6 months	12 months	Admission	6 months	12 months
Heart rate, bpm	82 (70, 101)	86 (68, 92)	82 (68, 95)	103 (87, 119)	68 (60, 71)	66 (61, 73)§	64 (58, 71)	66 (59, 73)	67 (63, 73)
Cardiac rhythm during echocardiography	AF	AF	AF	AF	SR	SR	SR	SR	SR
Right atrium									
2D ED RAVi 4C, ml/m <sup>2</sup>	27.6 (20.7, 33.7)	29.2 (23.2, 40.2)	32.7 (23.8, 39.3)§	22.7 (17.6, 33.1)	13.2 (9.0, 15.2)	11.4 (9.3, 13.7)§*	13.4 (8.5, 20.2)	14.0 (9.0, 17.4)	13.3 (8.0, 16.9)
2D ES RAVi 4C, ml/m <sup>2</sup>	34.1 (26.3, 40.1)	35.6 (28.1, 43.0)	37.4 (30.8, 48.8)§	29.4 (24.2, 39.2)	22.9 (17.8, 26.8)	22.5 (18.9, 25.3)§*	24.2 (19.5, 34.7)	28.8 (21.6, 34.2)	28.8 (21.6, 32.7)
Right ventricle									
RV basal diameter, mm	43.3 (39.2, 49.2)	44.7 (40.9, 49.2)	46.1 (40.5, 49.1)	42.8 (38.9, 47.1)	42.2 (38.4, 44.8)	40.2 (38.0, 44.4)§	41.5 (36.4, 45.4)	42.6 (35.7, 44.6)	41.8 (36.6, 44.5)
FAC, %	27 (22, 31)	29 (23, 33)	31 (22, 33)	31 (26, 37)	38 (31, 45)	42 (38, 47)§*	39 (35, 43)	39.5 (33, 42)	38.5 (36, 42)
Tricuspid regurgitation									
Vena contracta, mm	0.40 (0.29, 0.52)	0.39 (0.29, 0.50)	0.40 (0.28, 0.51)	0.35 (0.31, 0.45)	0.28 (0.24, 0.38)	0.25 (0.08, 0.38)§	0.32 (0.27, 0.40)	0.27 (0.25, 0.33)	0.28 (0.25, 0.37)
PAP, mmHg	27 (24, 34)	27 (23, 34)	29 (24, 36)	25 (19, 34)	28 (24, 32)	32 (26, 39)*	24 (20, 29)	25 (22, 28)	26 (23, 28)
Left atrium									
2D ED LAVi BS, ml/m <sup>2</sup>	38.6 (29.7, 47.3)	38.2 (31.2, 50.1)	41.4 (33.0, 54.0)§	35.6 (23.6, 42.7)	18.0 (12.1, 30.0)	19.5 (13.7, 29.4)§	16.4 (13.0, 24.5)	14.7 (13.7, 23.2)	17.9 (14.0, 21.1)
2D ES LAVi BS, ml/m <sup>2</sup>	46.6 (38.0, 56.1)	47.6 (40.1, 59.7)	51.8 (42.6, 64.9)§	45.2 (31.6, 52.2)	34.1 (25.9, 47.7)	35.5 (27.4, 46.6)§	34.0 (37.0, 44.0)	33.9 (30.6, 40.1)	33.4 (30.1, 40.6)
Left ventricle									
2D ED LVVi, ml/m <sup>2</sup>	41.8 (38.4, 54.6)	49.5 (39.1, 56.1)	44.7 (34.2, 59.4)*	45.4 (34.5, 66.0)	49.5 (41.8, 63.8)	50.1 (43.3, 58.5)§	49.6 (39.2, 60.7)	54.6 (42.8, 66.4)	50.3 (44.1, 60.3)

2D ES LVVi, ml/m <sup>2</sup>	22.5 (18.9, 33.0)	24.4 (19.8, 38.7)	24.6 (17.3, 35.9)*	24.5 (18.8, 44.6)	20.0 (18.0, 31.0)	23.2 (16.5, 27.6)§	20.9 (16.7, 29.9)	23.8 (18.0, 30.5)	23.4 (18.9, 26.4)
LVEF BS, %	44.8 (40.7, 51.6)	47.0 (37.7, 51.7)	45.1 (36.1, 50.6)	43.9 (29.9, 50.4)	55.0 (50.8, 60.4)	57.4 (49.4, 61.3)§	56.0 (54.0, 62.0)	55.6 (53.1, 60.1)	55.9 (53.0, 58.3)
Aortic regurgitation									
Vena contracta, mm	0.26 (0.14, 0.36)	0.26 (0.26, 0.32)	0.27 (0.21, 0.28)	0.18 (0.15, 0.31)	0.21 (0.15, 0.33)	0.25 (0.22, 0.34)	0.24 (0.20, 0.26)	0.20 (0.20, 0.23)	0.27 (0.21, 0.39)
Mitral regurgitation									
Vena contracta, mm	0.25 (0.21, 0.33)	0.29 (0.24, 0.32)	0.27 (0.23, 0.36)	0.40 (0.31, 0.50)	0.18 (0.14, 0.33)	0.21 (0.18, 0.34)§	0.23 (0.17, 0.27)	0.18 (0.10, 0.23)	0.26 (0.18, 0.31)

§p<0.05 between month 0 and month 12.

||p<0.05 between month 0 and month 6.

\*p<0.05 between month 6 and month 12.

2D = two-dimensional; 4C = apical 4 chamber view; AF = atrial fibrillation; ED = ventricular end-diastole; ES = ventricular end-systole; FAC = fractional area change; LAVi = left atrium volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVVi = left ventricle volume indexed to body surface area; PAP = pulmonary arterial pressure; RAVi = right atrium volume indexed to body surface area; RV = right ventricular; BS = biplane Simpson method; SR = sinus rhythm.

**ONLINE TABLE 4** Baseline Clinical, Biological, and Three-Dimensional Echocardiography Characteristics According to the RA and/or LA Remodeling

	Absence of RA and/or LA remodeling (n=51)	Presence of RA and/or LA remodeling (n=30)	p Value
Cardiovascular risk factors			
Male	32 (62.8)	21 (70.0)	0.51
Age, yrs	65.0 ± 14.0	64.7 ± 11.0	0.42
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.3 (22.6, 29.6)	26.7 (23.8, 30.0)	0.20
Hypertension	28 (54.9)	11 (36.7)	0.11
Diabetes	9 (17.7)	3 (10.0)	0.35
Dyslipidemia	17 (33.3)	10 (33.3)	1.00
Current smoker	12 (23.5)	7 (23.3)	1.00
Alcohol	11 (21.6)	8 (26.7)	0.60
History			
Myocardial infarction	9 (17.7)	5 (16.7)	0.91
Heart failure	11 (21.6)	3 (10.0)	0.18
Stroke	4 (7.8)	3 (10.0)	0.74
Pulmonary embolism	1 (2.0)	1 (3.3)	1.00
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (5.9)	0	0.29
Renal insufficiency	4 (7.8)	1 (3.3)	0.65
Cancer	8 (15.7)	3 (10.0)	0.47
Obstructive sleep apnea syndrome	4 (7.8)	0	0.29
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score			
0	3 (5.9)	4 (13.3)	0.53
1	8 (15.7)	4 (13.3)	
≥2	40 (78.4)	22 (73.3)	
AF patterns at admission			
First diagnosis of AF	30 (58.8)	18 (60)	0.92
Classification of AF			
Paroxysmal	22 (43.1)	8 (26.7)	0.18
Persistent	29 (56.9)	22 (73.3)	
Reason for hospitalization			
Isolated AF	36 (70.6)	19 (63.3)	0.068
AF + heart failure	10 (19.6)	11 (36.7)	
AF + hypokalemia, syncope, or constrictive pericarditis	5 (9.8)	0	
Biological variables			
High-sensitivity C-reactive protein, mg/l	2.2 (0.7, 6.7)	2.7 (1.1, 4.9)	0.84

Hemoglobin A1C, %	5.7 (5.4, 6.1)	5.7 (5.6, 6.2)	0.66
Glomerular filtration rate, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD)	74.8 (59.7, 92.4)	69.6 (62.4, 83.7)	0.47
B-type natriuretic peptide, pg/ml	224 (109, 323)	193 (138, 314)	0.73
Troponin, ng/L	0.04 (0.04, 0.04)	0.04 (0.04, 0.04)	0.84
D-dimer, ng/ml	334 (270, 642)	291 (227, 618)	0.36
AF management			
No intervention	27 (52.9)	1 (3.3)	<0.0001
Intervention (cardioversion and/or ablation)	24 (47.1)	29 (96.7)	
3D echocardiography			
3D frame rate: average of the 3D frame rate of the 4 cavities, Hz	19 (17, 21)	19 (18, 20)	0.7242
Right atrium			
3D ED RAVi, ml/m <sup>2</sup>	20.6 (15.3, 27.7)	22.7 (17.4, 32.8)	0.078
3D ES RAVi, ml/m <sup>2</sup>	30.0 (25.4, 36.7)	33.4 (25.2, 41.9)	0.24
3D RA EmF, %	29.4 (23.7, 43.1)	27.0 (22.5, 36.7)	0.25
Right ventricle			
3D ED RVVi, ml/m <sup>2</sup>	58.3 (52.4, 72.7)	57.4 (50.9, 69.4)	0.76
3D ES RVVi, ml/m <sup>2</sup>	36.1 (29.9, 45.3)	37.0 (34.1, 46.9)	0.37
3D RVEF, %	38.5 (30.0, 44.2)	32.4 (27.6, 37.2)	0.027
Left atrium			
3D ED LAVi, ml/m <sup>2</sup>	24.7 (19.0, 32.4)	30.1 (26.0, 41.1)	0.009
3D ES LAVi, ml/m <sup>2</sup>	41.4 (34.7, 48.5)	41.1 (35.4, 57.7)	0.26
3D LA EmF, %	32.1 (28.1, 42.9)	24.9 (20.4, 33.9)	0.0006
Left ventricle			
3D ED LVVi, ml/m <sup>2</sup>	54.8 (46.2, 64.6)	49.1 (39.3, 65.3)	0.18
3D ES LVVi, ml/m <sup>2</sup>	25.4 (22.7, 37.1)	24.8 (22.9, 41.0)	0.90
3D LVEF, %	50.6 (39.4, 54.9)	40.3 (33.0, 53.5)	0.040

3D = three-dimensional; AF = atrial fibrillation; ED = ventricular end-diastole; EmF = emptying fraction; ES = ventricular end-systole; LA = left atrial; LAVi = left atrium volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVVi = left ventricle volume indexed to body surface area; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; RA = right atrial; RAVi = right atrium volume indexed to body surface area; RVEF = right ventricular ejection fraction; RVVi = right ventricle volume indexed to body surface area.



**ONLINE TABLE 5 Difference in Heart Failure Therapy at 12-Month Follow-Up**

	<b>AF (N=39)</b>	<b>Active SR (N=47)</b>	<b>Spontaneous SR (N=31)</b>	<b>p Value</b>
ACE-inhibitor or ARB	22 (56.4)	22 (47.8)	13 (44.8)	0.65
Beta-blocker	23 (59.0)	25 (54.4)	13 (44.8)	0.51
Diuretic	25 (64.1)	12 (26.1) ‡	6 (20.7) ¶	<0.0001
Mineralocorticoid receptor antagonist	3 (7.7)	4 (8.7)	1 (3.5)	0.81
Digitalis	1 (2.6)	0	0	0.60

‡p<0.05 between AF group and active SR group.

§p<0.05 between active SR group and spontaneous SR group.

¶p<0.05 between AF group and spontaneous SR group.

ACE= angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blocker; AF = atrial fibrillation; SR = sinus rhythm.

## 4. Etude numéro 4. Strain de l'oreillette gauche, la mémoire du stress myocardique dans la fibrillation atriale

### 4.1. Contextes et objectifs

Dans l'étude numéro 1 et l'étude numéro 3 il est intéressant de souligner qu'après restauration du rythme sinusal (de manière active ou spontanée) la fonction de l'OG ou de l'OD ne revient pas à ses valeurs normales, même à distance de l'épisode initial de FA (suivi à 6 ou 12 mois). Ces résultats suggèrent ainsi chez ces patients, l'existence d'une vraie cardiomyopathie atriale, terrain sous-jacent propice au développement de la FA.

Dans ce travail, nous avons étudié les paramètres associés à la dysfonction de l'OG à 6 mois d'un retour en rythme sinusal, en analysant la déformation de l'OG.

### 4.2. Résultats

1/ Par rapport aux patients présentant un strain OG  $\geq 23.3\%$ , les patients présentant un strain réservoir médian OG à 6 mois  $< 23.3\%$  présentaient à l'admission :

-un âge plus avancé, des antécédents plus fréquents de FA et de FA persistante

-un taux plus élevé de glycémie à jeun, de hs-CRP et d'urée ; et un taux de filtration glomérulaire plus faible

-un taux d'admission plus élevés de kynurénine, de kynurénine/tryptophane et d'urée/créatinine ; des taux plus faibles d'arginine et de méthionine/méthionine sulfoxyde

-un volume OG indexé (VOG) TS 2D et 3D plus élevés, volume OG indexé TD 3D plus élevé et fractions de vidange de l'OG et de l'OD plus faibles) (ensemble de  $P < 0.05$ ).

2/ L'aire sous la courbe (AUC) pour prédire l'altération de la déformation de l'OG à 6 mois était la plus élevée pour un score combiné incluant des variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques (AUC 0,871 ;  $P < 0,05$ ).

## **Résumé**

**Contexte** : La cardiomyopathie atriale, facteur de risque de la fibrillation auriculaire, est une maladie multifactorielle. Nous avons émis l'hypothèse que l'analyse fine de la déformation de l'oreillette gauche, un marqueur de dysfonction et de remodelage myocardique, associée à des paramètres cliniques, morphologiques, biologiques et métaboliques, pouvait améliorer le diagnostic de la cardiomyopathie atriale.

**Méthodes** : Nous avons évalué prospectivement 85 patients consécutifs hospitalisés pour une fibrillation auriculaire, avec restauration du rythme sinusal au bout de 6 mois de suivi. Ont été recueilli à l'admission, les variables cliniques et biologiques usuelles, et le profil métabolique évalué par spectrométrie de masse de 12 métabolites circulants ou de ratios de métabolites dans le sérum. Une échocardiographie bidimensionnelle (2D) et tridimensionnelle (3D) a été réalisée à l'admission et au cours du suivi à 6 mois. Quatre-vingt-un patients avaient un strain de l'oreillette gauche (OG) analysable à 6 mois, et ils ont été divisés en deux groupes selon le strain médian réservoir OG à 6 mois :  $\geq 23,3\%$  (n=41) versus  $< 23,3\%$  (n=40).

**Résultats** : Par rapport aux patients présentant un strain OG plus élevée, les patients présentant un strain réservoir médian OG à 6 mois  $< 23,3\%$  présentaient à l'admission de multiples différences cliniques (âge plus avancé, antécédents plus fréquents de FA et de FA persistante) ; biologiques (taux plus élevés de glycémie à jeun, de CRP-us et d'urée ; et un taux de filtration glomérulaire plus faible) ; métabolomiques (taux d'admission plus élevés de kynurénine, de kynurénine/tryptophane et d'urée/créatinine ; des taux plus faibles d'arginine et de méthionine/méthionine sulfoxyde) ; et échocardiographiques (volume OG indexé (VOG) télésystolique 2D et 3D plus élevés, volume OG indexé télédiastolique 3D plus élevé et fractions de vidange de l'OG et de l'oreillette droite plus faibles) (tous  $P < 0,05$ ). L'aire sous la courbe (AUC) pour prédire l'altération de la déformation de l'OG à 6 mois était la plus élevée pour un score combiné incluant des variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques (AUC 0,871 ;  $P < 0,05$ ).

**Conclusion** : La récupération de la fonction OG après un épisode de fibrillation auriculaire peut être prédite en utilisant une combinaison de variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques. La déformation myocardique de l'OG pourrait se présenter comme un intégrateur du stress myocardique dans la fibrillation auriculaire.

**Left Atrial Strain, the Memory of Severity Myocardial Stress in Atrial Fibrillation**

Soulat-Dufour. Myocardial stress in atrial fibrillation

Laurie Soulat-Dufour, MD; Farid Ichou, PhD; Maharajah Ponnaiah, PhD; Sylvie Lang, PhD; Stephane Ederhy, MD; Saroumadi Adavane-Scheuble, MD; Marion Chauvet Droit, MD; Marie-Liesse Jean, MD; Pascal Nhan, MD; Rim Ben Said, MD; Iris Kamami, MD; Pauline Issaurat, MD; Elodie Capderou, MD; Camille Arnaud, MD; Wilfried Le Goff, PhD; Franck Boccara, MD, PhD; Stephane N Hatem\*, MD, PhD; Ariel Cohen\*, MD, PhD

\*Joint senior authors.

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, Hôpitaux de l'Est Parisien, AP-HP, Sorbonne Universités, Paris, France (L.S.-D., S.L., S.E., S.A.-S., M.C.D., M.-L.J., P.N., R.B.S., I.K., P.I., E.C., C.A., F.B., A.C.). INSERM UMRS1166, ICAN - Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne University, (L.S.-D., F.I., M.P., S.E., W.L.G., S.H., A.C.). Unité INSERM 938, Sorbonne Universités, Paris, France (F.B.).

Correspondence to: Prof. Ariel Cohen, MD, PhD, Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris CEDEX 12, France. Telephone +33 1 49 28 28 86. Email [ariel.cohen@aphp.fr](mailto:ariel.cohen@aphp.fr)

**Total word count:** 7929 (including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends)

## Abstract

**BACKGROUND:** Left atrial (LA) cardiomyopathy, a risk factor for atrial fibrillation, is a multifactorial disease. We hypothesized that fine analysis of LA deformation, a marker of myocardial dysfunction and remodeling, together with clinical, morphological, biological and metabolic parameters, could improve the diagnosis of atrial cardiomyopathy.

**METHODS:** We prospectively evaluated 85 consecutive patients hospitalized for atrial fibrillation, with restoration of sinus rhythm at 6-month follow-up. Clinical variables, the usual biological variables and metabolite profiling by mass spectrometry-based technologies of 12 circulating metabolites or metabolite ratios in serum were evaluated at admission. Two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) echocardiography was done at admission and 6-month follow-up. Eighty-one patients had an analyzable LA strain at 6 months, and they were divided into two groups according to median reservoir strain at 6 months:  $\geq 23.3\%$  (n=41) versus  $< 23.3\%$  (n=40).

**RESULTS:** Compared with patients with the highest LA strain, patients with a median LA reservoir strain  $< 23.3\%$  at 6 months had multiple differences: clinical (older age, more frequent history of AF and persistent AF); biological (higher levels of fasting blood glucose, high-sensitivity C-reactive protein, and urea; lower glomerular filtration rate); metabolomic (higher admission levels of kynurenine, kynurenine/tryptophan, and urea/creatinine; lower levels of arginine and methionine/methionine sulfoxide); and echocardiographic (higher 2D and 3D end-systolic LA volume (LAV) indexes, a higher 3D end-diastolic LAV index, and lower LA and right atrial emptying fractions) (all  $P < 0.05$ ). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) to predict an alteration in LA strain at 6 months was highest for a combined score that included clinical, biological, metabolomic and echocardiographic variables (AUC 0.871;  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Recovery of LA function after an episode of atrial fibrillation can be predicted using a combination of clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic variables. LA strain reservoir could be a memory of myocardial stress in atrial fibrillation.

**REGISTRATION:** URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT02741349.

**Key Words:** atrial fibrillation ■ metabolomics ■ three-dimensional echocardiography ■ strain imaging ■ atrial cardiomyopathy

### **Clinical Perspective**

#### **What Is New?**

- Altered left atrial deformation after restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation at 6-month follow-up was correlated with clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic admission variables.
- The combination of these variables was the best model to predict LA strain alteration during follow-up.
- Left atrial strain is a memory of myocardial stress in atrial fibrillation.

#### **What Are the Clinical Implications?**

- The management of atrial fibrillation should be focused on the management of these specific variables to improve the prognosis of atrial dysfunction.

### **Nonstandard Abbreviations and Acronyms**

<b>2D</b>	two-dimensional
<b>3D</b>	three-dimensional
<b>AF</b>	atrial fibrillation
<b>ED</b>	ventricular end-diastole
<b>Em</b>	emptying fraction
<b>ES</b>	ventricular end-systole
<b>FASTRHAC</b>	Fibrillation Atriale et STRatification du risque thrombo-embolique et Hémostatique des patients sous AntiCoagulant
<b>LA</b>	left atrial
<b>LAA</b>	left atrial appendage
<b>LAV</b>	left atrial volume
<b>LVV</b>	left ventricular volume
<b>RA</b>	right atrial

<b>RAV</b>	right atrial volume
<b>ROC</b>	receiver operating characteristic
<b>RVV</b>	right ventricular volume



## INTRODUCTION

The outcome after a first episode of atrial fibrillation (AF) (ie recurrence, paroxysmal, persistent, permanent) is still difficult to predict, yet it largely determines therapeutic strategy, notably the initiation of an anticoagulant treatment. One major determinant of outcome after AF is the severity of the arrhythmogenic substrate, which can be composed of just a few foci of abnormal automaticity or true atrial cardiomyopathy.<sup>1</sup> The atrial cardiomyopathy is the result of complex structural and functional alterations to the atria, which are aggravated with each episode of AF ("AF begets AF") or by atrial hemodynamic overload.<sup>2</sup> In addition, AF causes major metabolic stress to the myocardium to maintain adenosine triphosphate production, characterized, after an initial ischemic phase, by the preferential use of glucose and ketone bodies as the main metabolic substrate.<sup>3</sup> Inflammation also contributes to myocardial remodeling, such as replacement of adipose tissue with a fibrofatty infiltration of the atrial myocardium, mediated by T lymphocytes.<sup>4</sup>

Clinical tools to analyze the complexity of AF mechanisms and the severity of atrial cardiomyopathy, and hence to evaluate the risk of recurrence and of stroke are, however, lacking. Cardiac imaging, and especially echocardiography, is the cornerstone of analysis of the substrate of AF.<sup>5</sup> The study of the left atrium using two-dimensional (2D), three-dimensional (3D) and strain imaging is essential to analyze the components of the atrial cardiomyopathy.<sup>2</sup> A larger 2D left atrial (LA) volume is associated with a higher AF recurrence rate after AF ablation and an increased risk of recurrent stroke in patients with AF with ischemic stroke.<sup>6</sup> In strain imaging, lower LA strain seems to be correlated with a higher risk of recurrence of AF after ablation<sup>7</sup> and a higher risk of cryptogenic stroke, independent of other risk factors.<sup>8</sup> 2D and 3D transesophageal echocardiography are also powerful tools for the analysis of several markers of thrombus formation in the LA appendage (LAA): LAA emptying and filling velocities,<sup>9</sup> LAA volume,<sup>10</sup> and LAA geometry.<sup>11</sup> Lower 2D LA strain evaluated using transthoracic echocardiography seems to be correlated with the presence of LA or LAA thrombus on transesophageal echocardiography in patients with acute ischemic stroke.<sup>12</sup>

This study was undertaken to examine whether a combination of clinical, biologic, and echocardiographic variables could help to predict the severity of atrial cardiomyopathy after an episode of AF. Two hypotheses were tested: first, that atrial strain can be used to evaluate the recovery of

myocardial dysfunction and the severity of atrial cardiomyopathy; and second, that the metabolomic profile in the serum of patients during AF can reflect the metabolic stress of the atrial myocardium.

## **METHODS**

### **Study Population and Design**

The methodology has been described previously in a preliminary study.<sup>13</sup> Briefly, the FASTRHAC study (Fibrillation Atriale et STRatification du risque thrombo-embolique et Hémostatique des patients sous AntiCoagulant) is a French national multicenter prospective study of patients hospitalized for AF (Ethical committee authorization: CPP Ile de France V, number 2014-A00280-47; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02741349).

We included all patients aged >18 years who were hospitalized for paroxysmal or persistent AF on a 12-lead electrocardiogram and provided written informed consent. Exclusion criteria were organic valvular disease defined according to the guidelines,<sup>14-16</sup> mechanical or biological prosthesis, contraindication to anticoagulant treatment, no affiliation to a social security regimen, severe psychiatric history, or unlikelihood to attend follow-up. Comprehensive clinical characteristics, biological variables, and 2D and 3D transthoracic and transesophageal echocardiograms were collected during 2 years of follow-up.

In this study, we focused on the transthoracic echocardiography study in the first 85 patients with restoration of sinus rhythm at 6-month follow-up.

### **Echocardiography**

At admission and 6-month follow-up, a comprehensive transthoracic echocardiography examination was performed by experienced cardiologists on iE33 or EPIQ systems (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). The data were transferred and analyzed offline using the IMAGE-ARENA workstation (TOMTEC, Unterschleissheim, Germany).

The 2D and 3D measurements were performed following the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging guidelines.<sup>17, 18</sup> All volumetric measurements were indexed to body surface area and were performed at ventricular end-systole (ES) and end-diastole (ED).

In patients in AF at admission and in patients in sinus rhythm at 6 months, 3D full-volume datasets were analyzed using dedicated software designed for 3D analysis of right atrial volume (RAV), right ventricular volume (RVV), LA volume (LAV), or left ventricular volume (LVV) (Figure 1). The following indices were calculated: 3D right atrial (RA) total emptying fraction (EmF) =  $(3D\ ES\ RAV - 3D\ ED\ RAV) / (3D\ ES\ RAV)$ ; 3D LA total EmF =  $(3D\ ES\ LAV - 3D\ ED\ LAV) / (3D\ ES\ LAV)$ ; 3D right ventricular ejection fraction =  $(3D\ ED\ RVV - 3D\ ES\ RVV) / (3D\ ED\ RVV)$ ; 3D left ventricular ejection fraction =  $(3D\ ED\ LVV - 3D\ ES\ LVV) / (3D\ ED\ LVV)$ .

In patients with restoration of sinus rhythm at 6-month follow-up, 2D LA datasets were analyzed using dedicated atrial strain software (Figure 1). The initiation of strain calculation was chosen as the onset of the QRS complex (R-R gating). LA global longitudinal strain was calculated as the longitudinal strain obtained from a nonforeshortened apical four-chamber view, as proposed in the guidelines,<sup>19, 20</sup> and reservoir strain, conduit strain, and contractile strain were recorded.

## **Metabolomics**

### ***Chemical Reagents***

Ultra-high performance liquid chromatography/mass spectrometry reference grade solvents (acetonitrile and methanol) were purchased from VWR International (Plainview, NY, USA). Analytical-grade ammonium hydroxide and ammonium carbonate were obtained from Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France). The stable isotope-labeled mix (Algal amino acid mixture-13C,15N) that was used as an internal standard for the metabolomic approach was purchased from Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France). Deionized water came from a Milli-Q Elix system fitted with an LC-PaK and a Millipak filter at 0.22  $\mu\text{m}$  (Merck Millipore, Guyancourt, France).

### ***Sample Preparation, Liquid Chromatography/High-Resolution Mass Spectrometry Analyses and Data Processing of the Global Approach***

Experimental settings for the global approach by liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry were as detailed in Garali et al.<sup>21</sup> Briefly, eight volumes of frozen acetonitrile ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) containing internal standards (labeled mix of amino acids at 10  $\mu\text{g/mL}$ ) were added to 100  $\mu\text{L}$  of serum

samples from fasting patients (collected at inclusion in the FASTRHAC study) and vortexed. The resulting samples were then sonicated for 10 minutes and centrifuged for 2 minutes at 10,000×g at 4 °C. Supernatants were incubated at 4 °C for 1 hour for the slow protein precipitation process. Samples were centrifuged for 20 minutes at 20,000×g at 4 °C. Supernatants were transferred to another series of tubes, and then dried and stored at –80 °C prior to the liquid chromatography/mass spectrometry analyses. Pellets were diluted 3-fold and reconstituted with water/acetonitrile (20/80 ratio).

Untargeted and metabolite profiling approaches were performed using a hydrophilic interaction liquid chromatography column (ZIC-pHILIC 5 µm, 2.1×150 mm, at 15 °C; Merck, Darmstadt, Germany), and an Acquity ultra-performance liquid chromatography column (Waters Corp, Saint-Quentin-en-Yvelines, France) coupled to a Q Exactive mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA). Processing steps were carried out using R software.<sup>22</sup> Peak detection, correction, alignment, and integration were processed using the XCMS R package with the CentWave algorithm,<sup>23,24</sup> and the Workflow4Metabolomics platform<sup>25</sup> features were expressed as area under the curve (AUC). The resulting datasets were Log10 normalized, filtered, and cleaned, based on quality control samples.<sup>26</sup> The remaining features were annotated based on the matching of their mass/charge ratio and retention time against a local database, as described previously.<sup>21</sup> A pilot study in the FASTRHAC cohort was conducted with the help of untargeted approaches to compare patients with paroxysmal and persistent AF patterns ([Data Supplement](#)). Data and results discussed herein only focus on this shortlist of specific metabolites or metabolite ratios found to be significant in our preliminary investigations ([Figure I and Table I in the Data Supplement](#)) and in the literature.<sup>27,28</sup> Our shortlist includes the citrulline/arginine ratio, arginine and its methylated derivatives, ie, symmetric and asymmetric dimethylarginine. These metabolites are involved in numerous biological processes, such as the biosynthesis of proteins, the host-immune response, the urea cycle, nitric oxide production, and endothelial function.<sup>29-35</sup> The urea/creatinine ratio was also added to our screening panel as a marker of renal function, which is known as a risk factor for AF.<sup>34</sup> Succinate, alpha-ketoglutarate and the fumarate/succinate ratio were also quantified to probe Krebs cycle activity. Several studies have demonstrated the role of mitochondrial dysfunction and impaired electron transport chain in patients with AF and murine models,<sup>32</sup> and in a sheep model.<sup>29</sup> The methionine/total free methionine sulfoxide ratio allows the probing of impaired atrial bioenergetics and oxidative stress, which have been

shown to be associated with AF. Total free methionine sulfoxide was measured, as we could not distinguish the methionine-R-sulfoxide and methionine-S-sulfoxide diastereoisomers with our method. Kynurenine and the kynurenine/tryptophan ratio are associated with inflammatory processes. The kynurenine/tryptophan ratio is considered to be a marker of immune response and interferon gamma activity.<sup>30, 31, 33, 35</sup>

### **Statistical Analysis**

Data are shown either as mean  $\pm$  standard error of the mean or median (interquartile range) for continuous variables, and as number (percentage) for categorical variables. A parametric (*t* test) or nonparametric (Mann-Whitney) test was performed for continuous variables with normal or nonnormal distribution, respectively, while the  $\chi^2$  test was used for categorical variables. Variables were considered significant when the *P* value was  $<0.05$ . Multivariable analysis was performed using logistic regression by the backward conditional method for clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic data. The variables used in the multivariable analysis were chosen based on their univariate significance ( $P<0.05$ ). The multivariable analysis was validated using the Omnibus Test of Model Coefficients and receiver operating characteristic (ROC) analysis. Prognostic scores were developed for each model from the coefficient values of variables that came out in the last step of the backward conditional method, along with the coefficients of the constant. AUC-ROC curves were plotted to check for the sensitivity and specificity of the models to predict the outcomes. All statistical analyses were performed using SPSS software, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The principal components analysis and heatmap of the metabolomic data were created using MetaboAnalystR. The box plots of the significant metabolites were plotted using the "ggplot2" R package, version 4.0.5.

## **RESULTS**

### **Clinical, Biological, Metabolomic, and Echocardiographic Characteristics at Admission**

Eighty-five consecutive patients with restoration of sinus rhythm at 6 months after hospitalization for AF were studied. The clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic characteristics at admission are displayed in Table 1. The median age was  $63.9 \pm 1.4$  years, 49 (57.7%) patients were male, and the

median level of high-sensitivity C-reactive protein was 2.66 (1.04–5.31) mg/L. The median 3D ES LAV index was 40 (33.2–45.3) mL/m<sup>2</sup>, and the median 3D left ventricular ejection fraction was 50.5% (39.6–55.3%).

The echocardiographic characteristics at 6 months are displayed in Table 2; LA strain was analyzable in 81 patients (Figure 2). Median LA reservoir strain was 23.3%, median LA conduit strain was 11.4%, and median LA contractile strain was 10.8% (Table 2). Eighty-one patients were divided according to median reservoir strain at 6 months: ≥23.3% (n=41) versus <23.3% (n=40) (Figure 2).

### **Clinical, Biological, Metabolomic, and Echocardiographic Characteristics at Admission According To Median Reservoir Strain at 6 Months**

The clinical, biological, and echocardiographic characteristics of the population at admission according to median LA reservoir strain at 6 months are displayed in Table 3. At admission, compared with patients with a median LA reservoir strain ≥23.3% at 6 months, those with a median LA reservoir strain <23.3% at 6 months were older, and more frequently had a history of AF and persistent AF; they had higher levels of high-sensitivity C-reactive protein, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and urea, and a lower glomerular filtration rate. At admission these patients also had a higher 2D ES LAV index, higher 3D ES and ED LAV indexes, higher 3D ES and ED RAV indexes, lower 3D total LA and RA EmFs, and a lower 3D right ventricular ejection fraction. There were no differences in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> score or in the management of AF between the two groups.

Untargeted approaches ([Data Supplement](#)) identified five metabolic pathways dysregulated between patients with paroxysmal and persistent AF ([Figure I and Table I in the Data Supplement](#)). Based on these pathways, five metabolites or metabolite ratios were found to be significantly different according to the level of LA strain at 6 months (Figure 3A and 3B). At admission, lower arginine and methionine/methionine sulfoxide levels were present in patients with a median of LA reservoir strain <23.3% at 6 months, whereas higher kynurenine, kynurenine/tryptophan and urea/creatinine levels were present in patients with a median of LA reservoir strain <23.3% at 6 months (Figure 3A and 3B).

### **Predictors of Alteration to LA Reservoir Strain at 6 Months**

Multivariable logistic regression models of clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic variables were performed to develop prognostic scores (Table 4). The area under the ROC curve to predict an alteration at 6 months of LA strain was 0.819 for the clinical variables, 0.713 for the biological variables, 0.762 for the metabolomic variables, and 0.705 for the echocardiographic variables. Interestingly the combined score exhibited an AUC of 0.871, with  $P < 0.0001$ , showing a very strong prediction of the alteration of LA reservoir strain at 6 months (Figure 4).

## **DISCUSSION**

Our study identifies a combination of clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic variables obtained during an AF episode that can predict, with an AUC of 0.871, the degree of recovery of atrial function 6 months after AF. LA strain is an integrator of the various determinants of the severity of atrial cardiomyopathy and appears as a memory of myocardial stress severity in AF.

### **Alteration of Atrial Deformation After Restoration of Sinus Rhythm in AF**

The restoration of sinus rhythm did not allow recovery of normal LA function. In our study, LA function evaluated at 6 months by reservoir deformation (median 23.3%) and 3D total EmF (median 42.2%) had lower values in comparison with healthy subjects (median LA reservoir strain 39.9% in 2542 healthy subjects<sup>36</sup> and 3D total LA EmF 66% in 276 healthy subjects<sup>37</sup>). It is also interesting to underline that the severity of the LA cardiomyopathy was independent of the means of restoration of sinus rhythm (Table 1). Thus, these results suggest an underlying atrial disease (ie atrial cardiomyopathy)<sup>2</sup> regardless of the technique of sinus rhythm restoration.

### **Clinical, Biological, and Echocardiographic Variables Involved in Alteration of Atrial Deformation**

In a healthy population, LA strain was previously described as being inversely correlated with age.<sup>38</sup> Our results concur with this finding, with the same negative correlation between LA strain and age.

We showed some links between the level of LA strain and the levels of high-sensitivity C-reactive protein, fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and urea, and glomerular filtration rate. Some risk

factors, such as previous inflammation,<sup>39</sup> type 2 diabetes,<sup>40</sup> and chronic kidney disease,<sup>41</sup> have also been shown to be correlated with AF.

It is interesting to underline that, in our study, some 2D and 3D echocardiographic variables at baseline were correlated with lower LA strain at 6 months (higher 3D LAV and RAV, lower 3D LA and RA EmFs, and lower 3D right ventricular ejection fraction). LA strain in AF has been shown to be correlated with the severity of atrial cardiomyopathy and the risk of stroke<sup>42-44</sup> (Table II in the Data Supplement). Thus, early identification of the determinants of LA strain could be useful to refine some predictors of stroke.

### **Metabolomic Variables Involved in Alteration of Atrial Deformation**

Among community adults free of symptomatic cardiovascular disease, several circulating metabolites were found to be associated with LA reservoir, conduit, and booster strain and strain rates evaluated in magnetic resonance imaging.<sup>45</sup> To our knowledge, no study has shown a relationship between systemic metabolism and LA strain as a prognostic marker of myocardial deformation status.

Another important finding of our study is the distinct circulating metabolite profiles between patients with preserved or altered LA reservoir strain after recovery from AF. Kynurenine and kynurenine/tryptophan are markers of inflammation (interferon- $\gamma$  mediated immune response), which may be more stimulated in a patient with more severe atrial cardiomyopathy and impaired LA function.<sup>46-48</sup> Konsihi et al. showed that an increased circulating level of kynurenine was observed in patients with heart failure and a higher risk of death.<sup>49</sup> In concordance with the literature, we found a higher level of kynurenine at admission in patients with lower LA strain at 6 months. Impaired kidney function is also a risk factor for AF, and a marker of poor cardiac function leading to heart failure.<sup>34</sup> An increased urea/creatinine ratio was consistent with a decreased median LA reservoir strain <23.3% at 6 months. The methionine/methionine sulfoxide ratio is another metabolomic signature of reactive oxygen species. Indeed, oxidation of methionine by reactive oxygen species to a mixture of two diastereoisomers, methionine-S-sulfoxide and methionine-R-sulfoxide, is an important regulator influencing redox homeostasis. The lower methionine/methionine sulfoxide ratio in the serum of patients with low LA strain (<23.3%) may reflect a high serum level of methionine sulfoxide, and could be correlated with the severity



of oxidative stress of fibrillatory atrial myocardium.<sup>50</sup> Finally, a low level of arginine at admission was found in patients with a median LA reservoir strain <23.3% at 6 months. This metabolite is the unique precursor for nitric oxide synthesis, mainly by the endothelial cells, and, as such, the serum level of arginine has been proposed as a biomarker of endothelial function.<sup>27</sup> It is our understanding that a low serum level of arginine in patients with altered LA strain may indicate lower endothelial function compared to patients with higher LA strain, in keeping with a previous report of a relation between serum arginine level and its methylated derivatives (asymmetric and symmetric dimethylarginine) and the risk of AF.<sup>28</sup>

This work supports the idea that a complex interplay between oxidative and metabolic stresses, inflammation process, and endothelial dysfunction determine the severity of the atrial cardiomyopathy and correlate with myocardial deformation. We found that the LA strain reflects the complexity of the mechanisms of LA cardiomyopathy in AF.

Thus, early identification of clinical, biological, metabolomic, or echocardiographic variables involved in the alteration of LA strain could be useful to better evaluate the severity of the atrial cardiomyopathy and provide a biomarker that indicates the need for an early management of the risk of AF and stroke.

### **Study Limitations**

First, given the absence of Holter monitoring, the rate of AF recurrence is likely to have been underestimated. However, with evaluation of rhythm at 6-month follow-up, we had global assessment of the evolution of rhythm. In addition, AF is a specific situation in echocardiography. The irregular rhythm creates artefacts and involves some difficulty in image acquisition. We focused on the study of the patients in sinus rhythm at 6-month follow-up to improve the analysis of the LA strain curve. Finally, 6 months is a short follow-up; it will be interesting to have a longer follow-up to observe the difference in prognosis according to median LA reservoir strain.

### **Conclusions**

Improvement of characterization of atrial cardiomyopathy in AF is essential in clinical practice, because this could be one of the major causes of stroke and heart failure. In our study, we identified clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic variables associated with atrial cardiomyopathy. The

multivariable approach appears to be superior to predict alteration of LA strain. Early identification of these factors should be useful to provide early management of atrial cardiomyopathy in AF. LA strain could well be an integrator of the multiple determinants of myocardial stress.

## ARTICLE INFORMATION

### Acknowledgments

Nadine Small, DPhil (MedLink Healthcare Communications Limited) provided editorial support and was funded by the authors.

### Sources of Funding

This work was supported by the French National Agency through the national program *Investissements d'Avenir* (Investments for the Future), grant ANR-10-IAHU-05 The project has received funding from European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Grant agreement number 965286; MAESTRIA.

### Disclosures

A.C. reports receiving research grants from ARS, RESICARD (research nurses), and Boehringer-Ingelheim; and consultant and lecture fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer Pharma, BMS-Pfizer alliance, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, and VIFOR. The other authors report no conflicts.

### Affiliations

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Antoine, Hôpitaux de l'Est Parisien, AP-HP, Sorbonne Universités, Paris, France (L.S.-D., S.L., S.E., S.A.-S., M.C.D., M.-L.J., P.N., R.B.S., I.K., P.I., E.C., C.A., F.B., A.C.). Sorbonne Université, INSERM, Unité de Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires, le Métabolisme et la Nutrition, ICAN, Paris, France (L.S.-D., F.I., M.P., S.E., W.L.G., S.H., A.C.). Unité INSERM 938, Sorbonne Universités, Paris, France (F.B.).

### Supplemental Materials

Strategy: Conception, Design, and Outline

Data Supplement Tables I–III

Data Supplement Figure I

References

**REFERENCES**

1. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P and Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91:265-325.
2. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016;18:1455-1490.
3. Mayr M, Yusuf S, Weir G, Chung YL, Mayr U, Yin X, Ladroue C, Madhu B, Roberts N, De Souza A, et al. Combined metabolomic and proteomic analysis of human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:585-594.
4. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, Claus P, LePrince P, Nicoletti A, Jalife J, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J.* 2017;38:53-61.
5. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:355-383.
6. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, Kitazono T, Kamouchi M and FSR Investigators. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
7. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, Zhu MR, Hu B, Parwani A, Belyavskiy E, Radha Krishnan AK, Krisper M, Kohncke C, et al. Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Echocardiography.* 2016;33:724-733.
8. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V and Marsan NA. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:71-79 e71.

9. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgotia M, Asinger RW, Safford R and Halperin JL. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1080-1087.
10. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K and Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014;9:1045-1051.
11. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, Kawamura R, Nakajima H, Igarashi M, Sekiguchi Y, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:337-343.
12. Kim D, Shim CY, Hong GR, Kim MH, Seo J, Cho IJ, Kim YD, Chang HJ, Ha JW, Heo JH, et al. Clinical Implications and Determinants of Left Atrial Mechanical Dysfunction in Patients With Stroke. *Stroke.* 2016;47:1444-1451.
13. Soulat-Dufour L, Lang S, Ederhy S, Ancedy Y, Beraud AS, Adavane-Scheuble S, Chauvet-Droit M, Hammoudi N, Scheuble A, Nhan P, et al. Biatrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112:585-593.
14. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739-2791.
15. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e35-e71.
16. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:303-371.

17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39 e14.
18. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:3-46.
19. Badano LP, Koliás TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:591-600.
20. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1-11.
21. Garali I, Adanyeguh IM, Ichou F, Perlberg V, Seyer A, Colsch B, Moszer I, Guillemot V, Durr A, Mochel F, et al. A strategy for multimodal data integration: application to biomarkers identification in spinocerebellar ataxia. *Brief Bioinform.* 2018;19:1356-1369.
22. R Core Team. 2021. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.r-project.org/>.
23. Smith CA, Want EJ, O'Maille G, Abagyan R and Siuzdak G. XCMS: processing mass spectrometry data for metabolite profiling using nonlinear peak alignment, matching, and identification. *Anal Chem.* 2006;78:779-787.
24. Tautenhahn R, Patti GJ, Rinehart D and Siuzdak G. XCMS Online: a web-based platform to process untargeted metabolomic data. *Anal Chem.* 2012;84:5035-5039.

25. Giacomoni F, Le Corguille G, Monsoor M, Landi M, Pericard P, Petera M, Duperier C, Tremblay-Franco M, Martin JF, Jacob D, et al. Workflow4Metabolomics: a collaborative research infrastructure for computational metabolomics. *Bioinformatics*. 2015;31:1493-1495.
26. Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, Zelena E, Francis-McIntyre S, Anderson N, Brown M, Knowles JD, Halsall A, Haselden JN, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nat Protoc*. 2011;6:1060-1083.
27. Anderssohn M, Rosenberg M, Schwedhelm E, Zugck C, Lutz M, Luneburg N, Frey N and Boger RH. The L-Arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is an independent predictor of mortality in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2012;18:904-911.
28. Ward-Caviness CK, Xu T, Aspelund T, Thorand B, Montrone C, Meisinger C, Dunger-Kaltenbach I, Zierer A, Yu Z, Helgadottir IR, et al. Improvement of myocardial infarction risk prediction via inflammation-associated metabolite biomarkers. *Heart*. 2017;103:1278-1285.
29. Jie QQ, Li G, Duan JB, Li XB, Yang W, Chu YP, Yu SD, Liu XY, Wang CY, Liu FF, et al. Remodeling of myocardial energy and metabolic homeostasis in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;517:8-14.
30. Logters TT, Laryea MD, Altrichter J, Sokolowski J, Cinatl J, Reipen J, Linhart W, Windolf J, Scholz M and Wild M. Increased plasma kynurenine values and kynurenine-tryptophan ratios after major trauma are early indicators for the development of sepsis. *Shock*. 2009;32:29-34.
31. Mangge H, Stelzer I, Reininghaus EZ, Weghuber D, Postolache TT and Fuchs D. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2014;21:1931-1937.
32. Ozcan C, Li Z, Kim G, Jeevanandam V and Uriel N. Molecular Mechanism of the Association Between Atrial Fibrillation and Heart Failure Includes Energy Metabolic Dysregulation Due to Mitochondrial Dysfunction. *J Card Fail*. 2019;25:911-920.
33. Pawlak K, Domaniewski T, Mysliwiec M and Pawlak D. The kynurenines are associated with oxidative stress, inflammation and the prevalence of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. 2009;204:309-314.

34. Testani JM, Coca SG, Shannon RP, Kimmel SE and Cappola TP. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in the setting of cardiac dysfunction: analysis of three randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1224-1230.
35. Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch JP, Hahn M, Changsirivathanathamrong D, Wu BJ, Ball HJ, Thomas SR, et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat Med.* 2010;16:279-285.
36. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH and Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:59-70 e58.
37. Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S, Peluso D, Xhaxho J, Marra MP, Cucchini U, Soriani N, Iliceto S and Muraru D. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9.
38. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Kacharava G, Athanassopoulos GD, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:630-638.
39. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ and Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:230-243.
40. Bell DSH and Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:210-217.
41. Ding WY, Gupta D, Wong CF and Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res.* 2021;117:1046-1059.
42. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V and Bax JJ. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39:1416-1425.
43. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, Amano M and Kurabayashi M. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and



indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:709-716 e704.

44. Shih JY, Tsai WC, Huang YY, Liu YW, Lin CC, Huang YS, Tsai LM and Lin LJ. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:513-519.

45. Koh AS, Gao F, Leng S, Kovalik JP, Zhao X, Tan RS, Fridianto KT, Ching J, Chua SJ, Yuan JM, et al. Dissecting Clinical and Metabolomics Associations of Left Atrial Phasic Function by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking. *Sci Rep.* 2018;8:8138.

46. Melhem NJ, Chajadine M, Gomez I, Howangyin KY, Bouvet M, Knosp C, Sun Y, Rouanet M, Laurans L, Cazoria O, et al. Endothelial Cell Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Alters Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Kynurenine. *Circulation.* 2021;143:566-580.

47. Razquin C, Ruiz-Canela M, Toledo E, Hernandez-Alonso P, Clish CB, Guasch-Ferre M, Li J, Wittenbecher C, Dennis C, Alonso-Gomez A, et al. Metabolomics of the tryptophan-kynurenine degradation pathway and risk of atrial fibrillation and heart failure: potential modification effect of Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2021.

48. Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferre M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB, Salas-Salvado J, Liang L, Wang DD, Corella D, et al. Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) Study. *J Nutr.* 2017;147:314-322.

49. Konishi M, Ebner N, Springer J, Schefold JC, Doehner W, Dschietzig TB, Anker SD and von Haehling S. Impact of Plasma Kynurenine Level on Functional Capacity and Outcome in Heart Failure-Results From Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Circ J.* 2016;81:52-61.

50. Wolke C, Bukowska A, Goette A and Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1850:1555-1565.

## Figure legends

### **Figure 1. Echocardiography techniques: three-dimensional and strain imaging.**

3D indicates three-dimensional; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; and RV, right ventricle.

### **Figure 2. Flow chart: analysis according to median left atrial reservoir strain at 6 months.**

AF, atrial fibrillation; and LA, left atrial.

### **Figure 3. Association between metabolites at admission and left atrial strain at 6 months.**

(A) Heatmap. (B) Box plots. ADMA indicates asymmetric dimethylarginine; LA, left atrial; and SDMA, symmetric dimethylarginine.

### **Figure 4. Receiver operating characteristic curves.**

AUC indicates area under the curve; and ROC, receiver operating characteristic.

### **Central Illustration. Correlation between the severity of atrial cardiomyopathy in atrial fibrillation and the clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic admission variables.**

2D indicates two-dimensional; 3D, three-dimensional; AF, atrial fibrillation; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LA, left atrial; LAVi, left atrial volume index; RA, right atrial; RAVi, right atrial volume index; and RVEF, right ventricular ejection fraction.

**Table 1. Baseline Clinical, Biological, and Metabolomic Variables in the Global Population**

Baseline variables	Global population (n=85)
Cardiovascular risk factors	
Male sex, n (%)	49 (57.7)
Age, mean $\pm$ SD, years	63.9 $\pm$ 1.4
BMI, median (IQR), kg/m <sup>2</sup>	26.7 (23.4–30.0)
Hypertension, n (%)	41 (48.2)
Diabetes, n (%)	13 (15.3)
Dyslipidemia, n (%)	34 (40.0)
Current smoker, n (%)	17 (20.0)
Alcohol, n (%)	17 (20.0)
Medical history, n (%)	
AF	26 (30.6)
Myocardial infarction	0
Heart failure	6 (7.1)
Stroke	0
Pulmonary embolism	2 (2.4)
COPD	2 (2.4)
Renal insufficiency	2 (2.4)
Cancer	10 (11.8)
OSAS	4 (4.7)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score, n (%)	
0	10 (11.8)
1	16 (18.8)
$\geq 2$	59 (69.4)
AF pattern at admission, n (%)	
Paroxysmal	44 (51.8)

Persistent	41 (48.2)
Reason for hospitalization, n (%)	
Isolated AF	61 (71.8)
AF + heart failure	20 (23.5)
AF + other*	4 (4.7)
Biological variables, median (IQR)	
hs-CRP, mg/L	2.66 (1.04–5.31)
Fasting blood glucose, g/L	1.03 (0.88–1.15)
HbA1c, %	5.7 (5.3–6.2)
Urea, mmol/L	9.3 (9.2–9.4)
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	75.2 (65.2–88.0)
BNP, pg/mL	171 (74–302)
Troponin, ng/L	0.04 (0.04–0.04)
D-dimer, ng/mL	314 (270–611)
Metabolomic variables, median (IQR)	
Succinate	6.99 (6.90–7.15)
Alpha-ketoglutarate	7.42 (7.25–7.58)
Fumarate/succinate	7.45 (7.30–7.62)
SDMA	6.43 (6.36–6.52)
ADMA	6.48 (6.34–6.58)
Arginine	7.87 (7.74–7.96)
Citrulline/arginine	0.97 (0.96–0.99)
Methionine	8.12 (8.05–8.19)
Methionine/methionine sulfoxide	1.21 (1.19–1.22)
Kynurenine	7.47 (7.38–7.59)
Kynurenine/tryptophan	0.82 (0.81–0.83)
Urea/creatinine	71.2 (61.5–88.9)

TTE, median (IQR)	
2D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	37.8 (30.2–47.1)
3D ED LAV index, mL/m <sup>2</sup>	26.0 (19.7–32.4)
3D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	40.0 (33.2–45.3)
3D LA total EmF, %	32.5 (24.8–39.4)
2D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	28.8 (22.2–35.2)
3D ED RAV index, mL/m <sup>2</sup>	19.5 (15.3–25.2)
3D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	29.9 (24.6–36.9)
3D RA total EmF, %	30.6 (25.1–42.5)
2D LVEF, %	52.1 (42.1–56.3)
3D LVEF, %	50.5 (39.6–55.3)
FAC, %	34.6 (28.0–40.0)
PAPs, mmHg	28.0 (22.3–32.0)
3D RVEF, %	36.9 (29.0–44.0)

2D indicates two-dimensional; 3D, three-dimensional; ADMA, asymmetric dimethylarginine; AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; FAC, fractional area change; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IQR, interquartile range; LA, left atrial; LAV, left atrial volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; RA, right atrial; RAV, right atrial volume; RVEF, right ventricular ejection fraction; SDMA, symmetric dimethylarginine; SEM, standard error of the mean; and TTE, transthoracic echocardiography.

\*Hypokalemia, syncope, constrictive pericarditis.

**Table 2. Echocardiographic Variables in the Global Population at 6-Month Follow-Up (n=85)**

Variables	Median (IQR)
2D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	33.9 (27.7–40.1)
3D ED LAV index, mL/m <sup>2</sup>	18.9 (15.1–24.2)
3D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	34.0 (28.6–39.1)
3D LA total EmF, %	42.2 (35.1–50.7)
2D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	23.4 (18.7–29.1)
3D ED RAV index, mL/m <sup>2</sup>	13.3 (10.2–19.3)
3D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	22.8 (18.7–30.7)
3D RA total EmF, %	42.0 (36.6–46.4)
2D LVEF, %	57.4 (53.2–60.8)
3D LVEF, %	55.1 (51.7–59.9)
FAC, %	40.0 (33.0–45.0)
PAPs, mmHg	28.0 (22.3–32.0)
3D RVEF, %	45.6 (41.2–50.9)
Reservoir strain, %	23.3 (18.5–30.1)
Conduit strain, %	11.4 (9.3–16.4)
Contractile strain, %	10.8 (7.9–13.7)

2D indicates two-dimensional; 3D, three-dimensional; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; FAC, fractional area change; IQR, interquartile range; LA, left atrial; LAV, left atrial volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; RA, right atrial; RAV, right atrial volume; and RVEF, right ventricular ejection fraction.

**Table 3. Baseline Clinical and Biological Variables According to Median Left Atrial Strain at 6-Month Follow-Up (n=81)**

Baseline variables	Median LA reservoir strain at 6 months $\geq 23.3\%$ (n=41)	Median LA reservoir strain at 6 months $< 23.3\%$ (n=40)	P value (global)
Cardiovascular risk factors			
Male sex, n (%)	26 (63.4)	20 (50.0)	0.22
Age, mean $\pm$ SEM, years	58.4 $\pm$ 13.6	68.5 $\pm$ 9.9	0.0008
BMI, median (IQR), kg/m <sup>2</sup>	25.9 (23.6-30.3)	26.9 (23.0-29.7)	0.92
Hypertension, n (%)	17 (41.5)	21 (52.5)	0.32
Diabetes, n (%)	6 (14.6)	7 (17.5)	0.73
Dyslipidemia, n (%)	15 (36.6)	17 (42.5)	0.59
Current smoker, n (%)	6 (14.6)	10 (25.0)	0.24
Alcohol, n (%)	12 (29.3)	5 (12.5)	0.06
Medical history, n (%)			
AF	7 (17.1)	17 (42.5)	0.012
Myocardial infarction	0	0	-
Heart failure	3 (7.3)	2 (5.0)	0.67
Stroke	0	0	-
Pulmonary embolism	2 (4.9)	0	0.50
COPD	1 (2.4)	1 (2.5)	1.0
Renal insufficiency	0	2 (5.0)	0.24
Cancer	5 (12.2)	5 (12.5)	0.97
OSAS	3 (7.3)	1 (2.5)	0.62
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score, n (%)			
0	6 (14.6)	4 (10.0)	0.41
1	10 (24.4)	6 (15.0)	

≥2	25 (61.0)	30 (75.0)	
AF pattern at admission, n (%)			
Paroxysmal	27 (65.9)	15 (37.5)	0.011
Persistent	14 (34.2)	25 (62.5)	
Reason for hospitalization, n (%)			
Isolated AF	30 (73.2)	27 (67.5)	0.84
AF + heart failure	9 (22.0)	11 (27.5)	
AF + other*	2 (4.9)	2 (5.0)	
Interventions, n (%)			
None	16 (39.0)	14 (35.0)	0.88
Isolated cardioversion	11 (26.8)	14 (35.0)	
Isolated ablation	9 (22.0)	7 (17.5)	
Cardioversion and ablation	5 (12.2)	5 (12.5)	
Biological variables, median (IQR)			
Hs-CRP, mg/L	2.07 (0.92–3.19)	3.33 (2.20–5.95)	0.0188
Fasting blood glucose, g/L	0.92 (0.86–1.10)	1.05 (0.94–1.17)	0.0261
HbA1c, %	5.5 (5.1–6.2)	5.7 (5.6–6.2)	0.0343
Urea, mmol/L	9.26 (9.20–9.30)	9.33 (9.26–9.40)	0.0021
GFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	79.3 (69.2–88.2)	70.4 (61.9–85.2)	0.0452
BNP, pg/mL	155 (60–290)	184 (77–450)	0.16
Troponin, ng/L	0.04 (0.04–0.04)	0.04 (0.04–0.04)	0.87
D-dimer, ng/mL	283 (270–700)	362 (270–522)	0.25
Baseline TTE, median (IQR)			
2D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	33.9 (27.6–46.1)	43.7 (34.7–50.4)	0.0086
3D ED LAV index, mL/m <sup>2</sup>	23.5 (17.3–30.1)	28.8 (24.6–34.0)	0.0034
3D ES LAV index, mL/m <sup>2</sup>	35.7 (30.4–45.2)	42.2 (36.8–46.8)	0.0421
3D LA total EmF, %	36.6 (26.2–46.6)	30.7 (21.1–35.5)	0.0097



2D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	26.1 (19.4–34.7)	29.4 (23.6–39.2)	0.12
3D ED RAV index, mL/m <sup>2</sup>	17.0 (13.9–21.6)	22.4 (17.1–32.9)	0.0091
3D ES RAV index, mL/m <sup>2</sup>	28.4 (22.0–35.4)	32.3 (24.8–42.9)	0.0076
3D RA total EmF, %	38.2 (26.1–44.0)	27.0 (22.1–34.5)	0.0104
2D LVEF, %	53.7 (44.6–56.8)	48.6 (41.2–55.2)	0.22
3D LVEF, %	53.2 (42.8–55.5)	45.3 (35.7–54.9)	0.10
FAC, %	33 (27–40)	35 (29–40)	0.60
PAPs, mmHg	28 (22–32)	28 (23–32)	0.88
3D RVEF, %	41.2 (33.5–47.9)	33.1 (27.9–40.8)	0.0326

2D indicates two-dimensional; 3D, three-dimensional; ADMA, asymmetric dimethylarginine; AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; FAC, fractional area change; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IQR, interquartile range; LA, left atrial; LAV, left atrial volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; RA, right atrial; RAV, right atrial volume; RVEF, right ventricular ejection fraction; SDMA, symmetric dimethylarginine; SEM, standard error of the mean; and TTE, transthoracic echocardiography.

\*Hypokalemia, syncope, constrictive pericarditis.

**Table 4. Multivariable Analysis and Prognostic Scores to Predict Median Left Atrial Strain at 6-Month Follow-Up (n=81).**

Model	B	SE	Wald	df	OR	95% CI		Sig.
						Lower	Upper	
<b>Clinical</b>								
Age	0.078	0.026	9.252	1	1.081	1.028	1.137	0.002
Alcohol	-1.305	0.737	3.136	1	0.271	0.064	1.149	0.08
History of AF	1.554	0.643	5.836	1	4.731	1.341	16.69	0.016
Paroxysmal versus persistent AF	1.226	0.549	4.980	1	3.407	1.161	9.996	0.026
Constant	-7.037	2.002	12.362	1	0.001			0.000
<b>Biological</b>								
Glycemia	2.608	1.455	3.212	1	13.572	1.003	235.16	0.043
Urea	5.901	2.465	5.732	1	365.492	2.915	4581.63	0.017
Constant	-57.285	23.210	6.091	1	0.000			0.014
<b>Metabolomic</b>								
Arginine	-3.792	1.843	4.233	1	0.023	0.001	0.836	0.040
Methionine/methionine sulfoxide	-27.733	9.426	8.656	1	0.000	0.000	0.000	0.003
Kynurenine	3.599	1.690	4.536	1	36.562	1.332	1003.47	0.033
Constant	36.332	24.042	2.284	1	601.010			0.13
<b>Echocardiographic</b>								
Baseline 3D ED LAV index	-0.443	0.263	2.838	1	0.642	0.384	1.001	0.05
Baseline 3D ES LAV index	0.350	0.191	3.362	1	1.420	1.003	2.06	0.047
Baseline 3D LA total EmF	-0.236	0.113	4.325	1	0.790	0.632	0.99	0.038
Constant	5.722	3.464	2.728	1	305.595			0.10

---

3D indicates three-dimensional; AF, atrial fibrillation; B, beta coefficient; df, degrees of freedom; CI, confidence interval; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; LA, left atrium; LAV, left atrial volume; OR, odds ratio; SE, standard error of the beta coefficient; and Sig., *P* value.

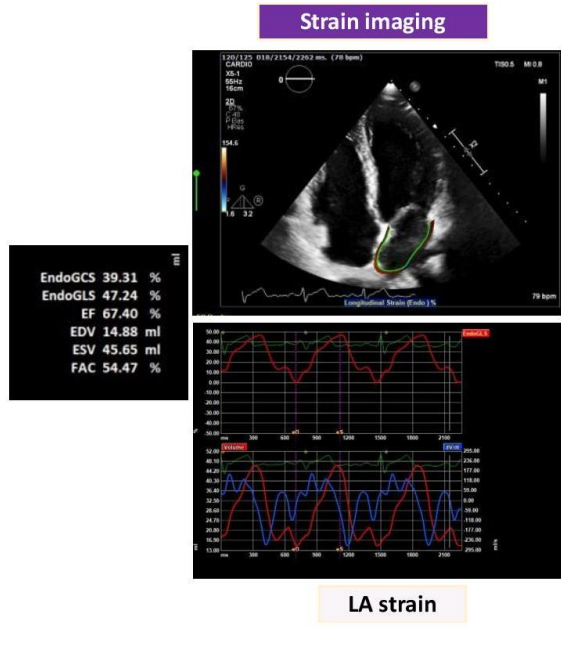
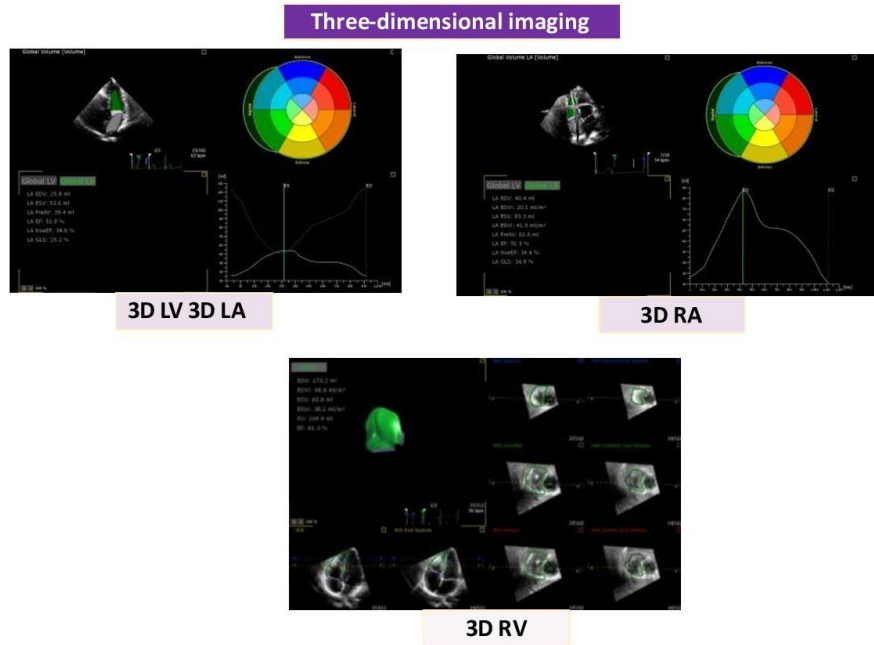
CLINICAL\_SCORE =  $-7.037 + (0.078 \cdot \text{age}) - (1.305 \cdot \text{alcohol}) + (1.554 \cdot \text{history of AF}) + (1.226 \cdot \text{paroxysmal versus persistent AF})$ .

BIOLOGICAL\_SCORE =  $-57.285 + (2.608 \cdot \text{glycemia}) + (5.901 \cdot \text{urea})$ .

METABOLOMICS\_SCORE =  $36.332 - (3.792 \cdot \text{arginine}) - (27.733 \cdot \text{methionine/methionine sulfoxide}) + (3.599 \cdot \text{kynurenine})$ .

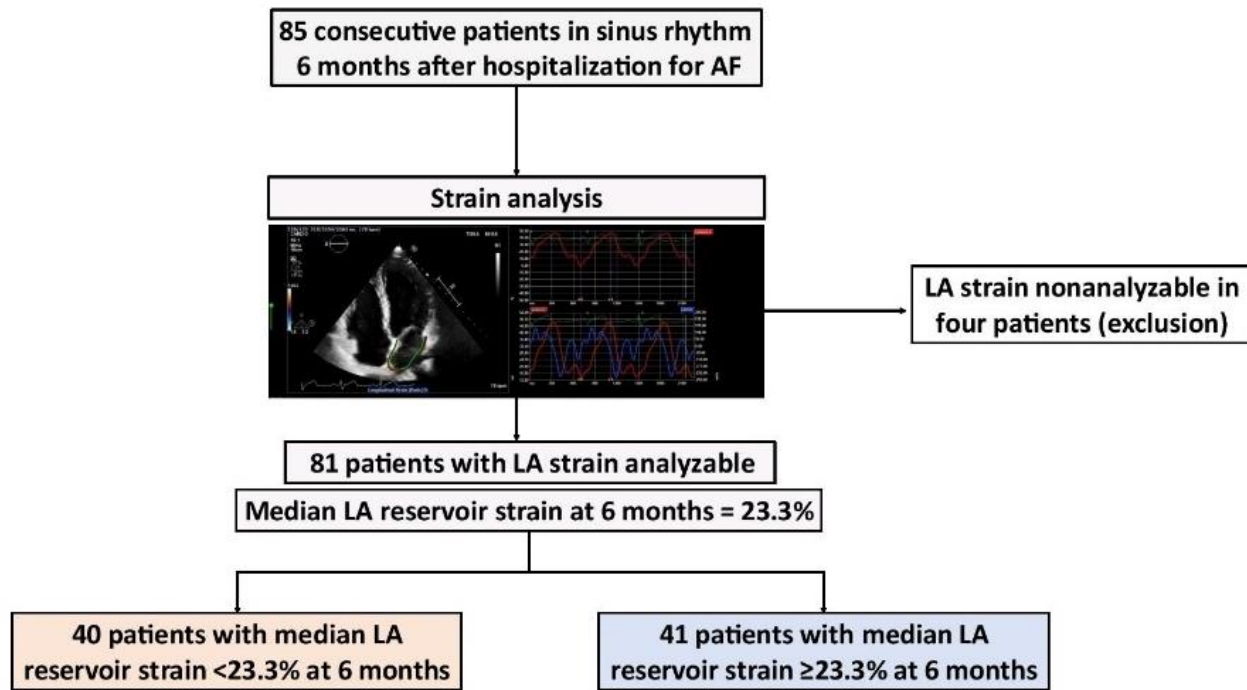
ECHOCARDIOGRAPHIC\_SCORE =  $5.722 - (0.443 \cdot \text{baseline 3D ED LAV index}) + (0.350 \cdot \text{baseline 3D ES LAV index}) - (0.236 \cdot \text{baseline 3D LA total EmF})$ .

COMBINED\_SCORE =  $-7.037 + (0.078 \cdot \text{age}) - (1.305 \cdot \text{alcohol}) + (1.554 \cdot \text{history of AF}) + (1.226 \cdot \text{paroxysmal versus persistent AF}) - 57.285 + (2.608 \cdot \text{glycemia}) + (5.901 \cdot \text{urea}) + 36.332 - (3.792 \cdot \text{arginine}) - (27.733 \cdot \text{methionine/methionine sulfoxide}) + (3.599 \cdot \text{kynurenine}) + 5.722 - (0.443 \cdot \text{baseline 3D ED LAV index}) + (0.350 \cdot \text{baseline 3D ES LAV index}) - (0.236 \cdot \text{baseline 3D LA total EmF})$ .



**Figure 1. Echocardiography techniques: three-dimensional and strain imaging.**

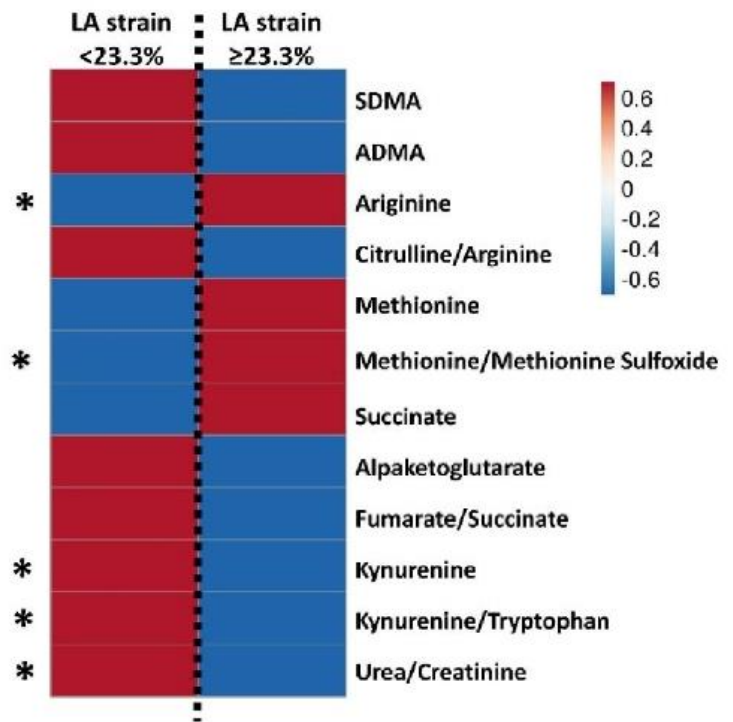
3D indicates three-dimensional; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; and RV, right ventricle.



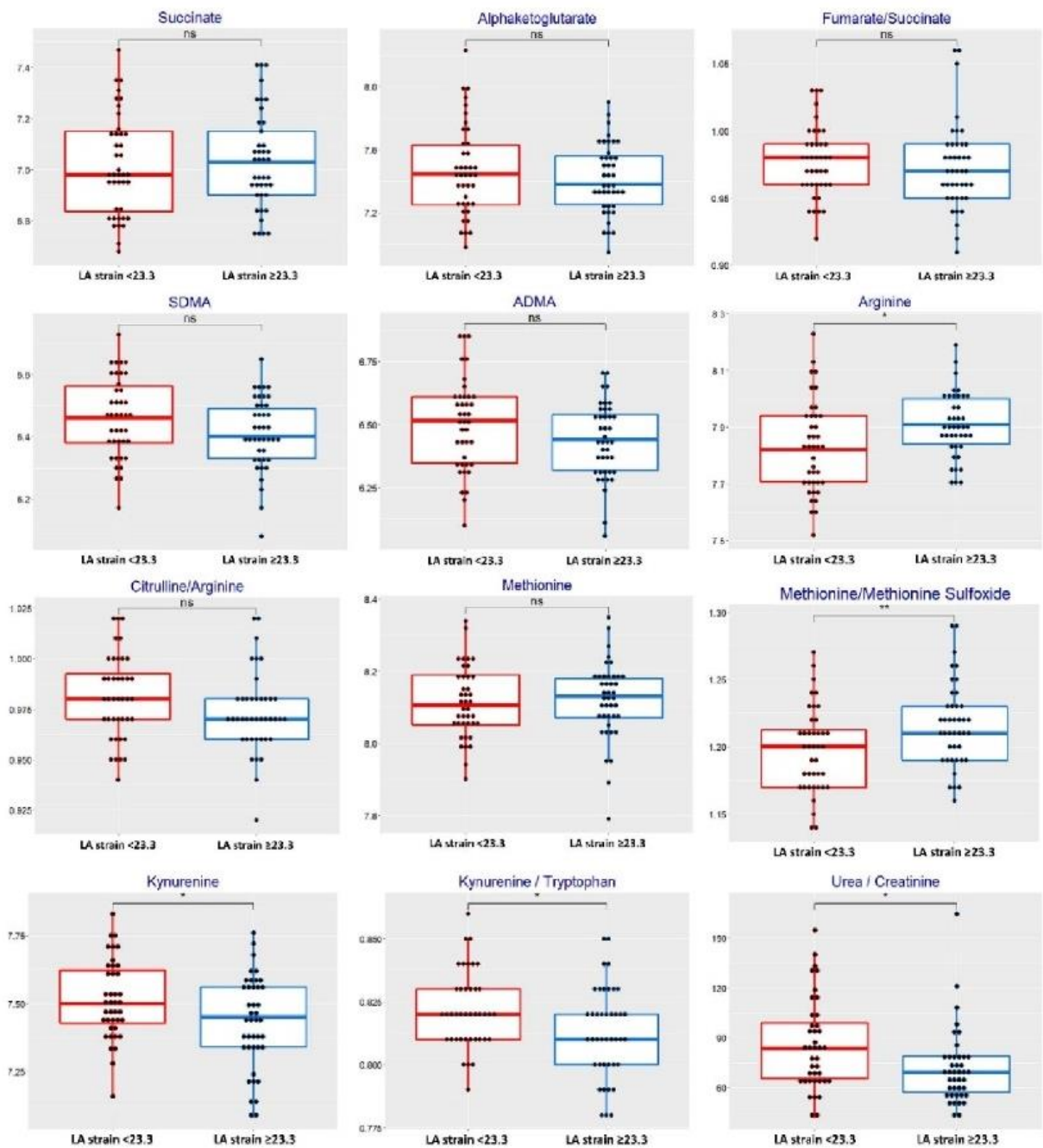
**Figure 2.** Flow chart: analysis according to median left atrial reservoir strain at 6 months.

AF indicates atrial fibrillation; and LA, left atrial.

A



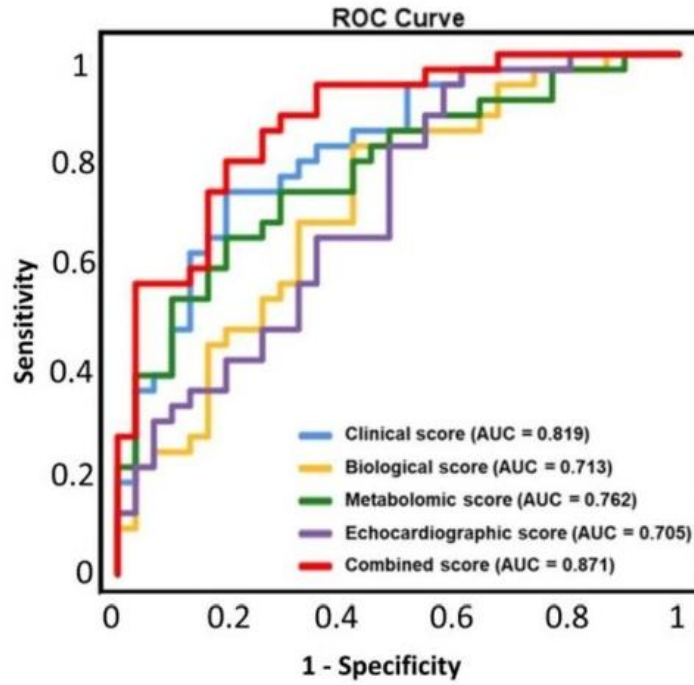
B



**Figure 3. Association between metabolites at admission and left atrial strain at 6 months.**

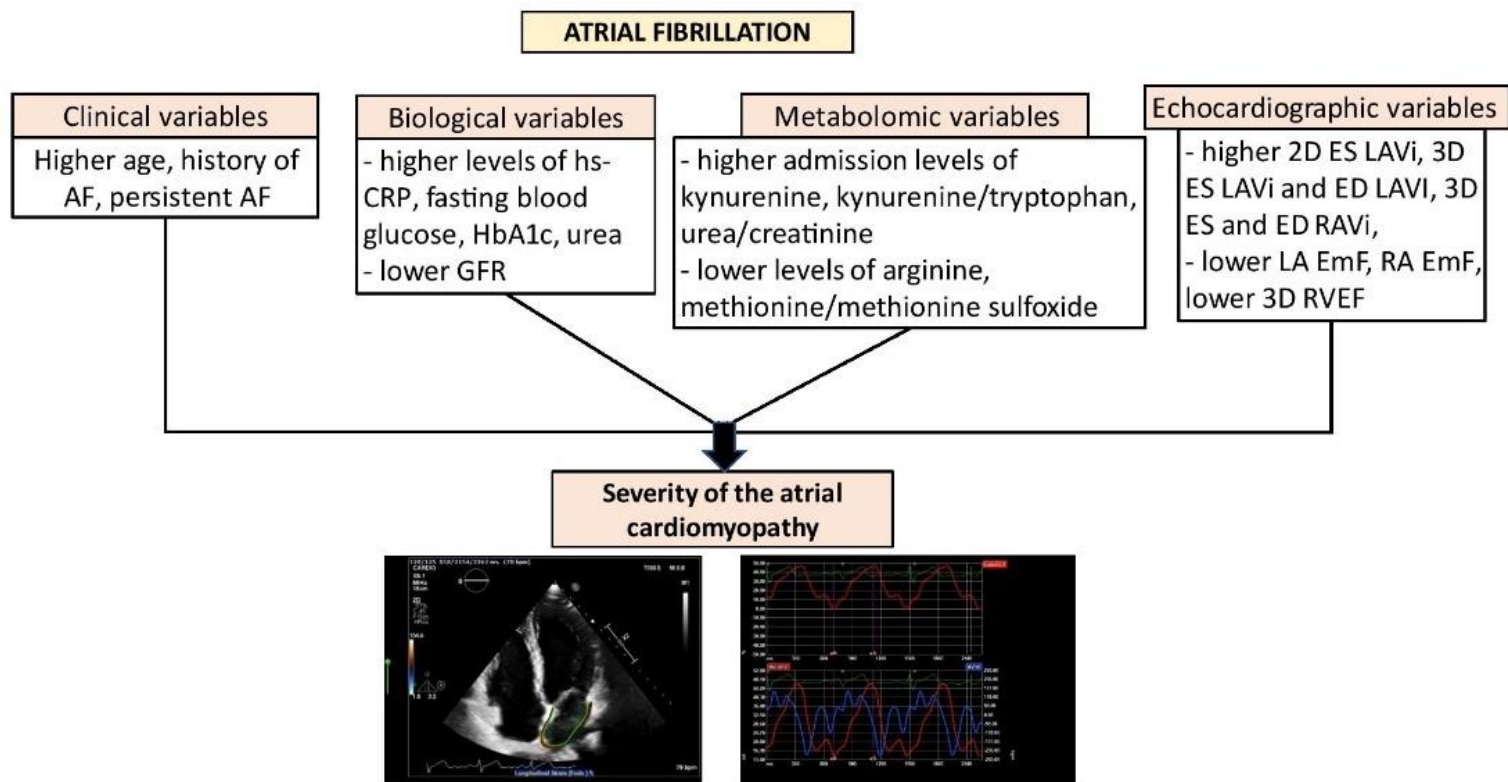
(A) Heatmap. (B) Box plots. ADMA indicates asymmetric dimethylarginine; LA, left atrial; ns, not significant; and SDMA, symmetric dimethylarginine. \* $P < 0.05$  between group LA strain  $< 23.3\%$  and LA strain  $\geq 23.3\%$ . \*\* $P < 0.01$  between group LA strain  $< 23.3\%$  and LA strain  $\geq 23.3\%$ .





**Figure 4.** Receiver operating characteristic curves.

AUC indicates area under the curve; and ROC, receiver operating characteristic.



**Central Illustration.** Correlation between the severity of atrial cardiomyopathy in atrial fibrillation and the clinical, biological, metabolomic, and echocardiographic admission variables.

2D indicates two-dimensional; 3D, three-dimensional; AF, atrial fibrillation; ED, ventricular end-diastole; EmF, emptying fraction; ES, ventricular end-systole; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LA, left atrial; LAVi, left atrial volume index; RA, right atrial; RAVi, right atrial volume index; and RVEF, right ventricular ejection fraction.

## **Table of Contents**

Strategy: Conception, Design, and Outline

Supplemental Table I

Supplemental Table II

Supplemental Figure I

References

## **Strategy: Conception, Design, and Outline**

### ***Exploratory Steps***

A pilot study was initially performed as one of the exploratory steps (Step A), in which patients were matched for sex, age, body mass index, cardiovascular disease and other comorbidities, drug treatments, and duration of AF, to select two discriminant groups differentiating the two main types of AF: paroxysmal and persistent. In this pilot study, we selected 14 patients with paroxysmal AF and 17 with persistent AF for untargeted metabolomic analysis (Figure I in Data Supplement). Statistical analysis by *t* test resulted in 29 metabolites being statistically significantly different ( $P < 0.05$  after false discovery rate corrections) between the paroxysmal and persistent AF groups (Table I in Data Supplement).

After the successful first phase of analysis, we applied our strategy to the FASTRHAC cohort, comprising 148 patients (56 with paroxysmal AF; 92 with persistent AF), and performed a metabolomic analysis (Step B) (Figure I in Data Supplement). Two substudies were carried out: (a) creation of a panel of biomarkers associated with the types of AF (paroxysmal and persistent); and (b) creation of a panel of biomarkers associated with the assessment of thromboembolic risk (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc group). Thirty-nine metabolites were significantly different between the AF types, whereas 33 metabolites were associated with the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc group (Table I in Data Supplement); among these, 21 metabolites were commonly significant between the two substudies.

### ***Validation Steps***

In the first of the validation steps (Step C), we created a shortlist of candidate biomarkers based on the literature. Lastly, in Step D, we finalized 12 candidate markers and ratios that were associated with and/or correlated to echocardiographic data (LA strain) (Figure I in Data Supplement).

**Supplemental Table I. Strategy Workflow to Select the Candidate Metabolomic Markers**

<b>Significant metabolites</b>	<b>Group comparison</b>	<b>Exploratory steps</b>
1-Methyladenosine	14 (versus) 17	A
1-Methylhydantoin, 5,6-Dihydrouracil	14 (versus) 17	A
2-Hydroxyhexanoic acid	14 (versus) 17	A
3-(4-Hydroxyphenyl)propionic acid, 3-Phenyllactic acid, 3-(2-Hydroxyphenyl)propanoate	14 (versus) 17	A
3-Methyl-L-histidine, N(pi)-Methylhistidine	14 (versus) 17	A
4-Acetamidobutanoate	14 (versus) 17	A
5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranosyl 5'-monophosphate	14 (versus) 17	A
5-Oxoproline (pyroglutamate)	14 (versus) 17	A
Aconitate	14 (versus) 17	A
G-Butyrobetaine	14 (versus) 17	A
Choline	14 (versus) 17	A
Citrulline	14 (versus) 17	A
DL-p-Hydroxyphenyllactic acid, 3-Hydroxyphenyllactate	14 (versus) 17	A
Fumarate	14 (versus) 17	A
Glycocholate	14 (versus) 17	A
Lactate	14 (versus) 17	A
Arginine	14 (versus) 17	A
Phenylalanine	14 (versus) 17	A
Malate	14 (versus) 17	A
N-Acetyl-beta-alanine	14 (versus) 17	A
N-Acetyl-L-aspartic acid	14 (versus) 17	A
N-Hydroxyisoleucine, Fagomine	14 (versus) 17	A
Ornithine	14 (versus) 17	A
Succinate	14 (versus) 17	A
Taurochenodeoxycholic acid	14 (versus) 17	A

Taurocholic acid	14 (versus) 17	A
Tyrosine	14 (versus) 17	A
Urate	14 (versus) 17	A
Xanthosine	14 (versus) 17	A
3-Hydroxyhippuric acid, Alpha-Hydroxyhippuric acid, 4-Carboxyphenylglycine	56 (versus) 92	B-1
Creatine	56 (versus) 92	B-1
Cycloleucine, Pipecolate	56 (versus) 92	B-1
Histidine	56 (versus) 92	B-1
Kynurenine	56 (versus) 92	B-1
N-Acetylglycine	56 (versus) 92	B-1
Pentose, Arabinose	56 (versus) 92	B-1
SDMA, ADMA	56 (versus) 92	B-1
Total Hexoses-1 (Glucose, Galactose, Allose)	56 (versus) 92	B-1
1-Methyladenosine	56 (versus) 92	B-1
3-(4-Hydroxyphenyl)lactate	56 (versus) 92	B-1
3-Aminoisobutanoate, 4-Aminobutanoate	56 (versus) 92	B-1
4-Pyridoxate	56 (versus) 92	B-1
4-Acetamidobutanoate	56 (versus) 92	B-1
4-Carboxyphenylglycine	56 (versus) 92	B-1
5-Oxoproline	56 (versus) 92	B-1
Alpha-Ketoglutarate	56 (versus) 92	B-1
Arginine	56 (versus) 92	B-1
Betaine	56 (versus) 92	B-1
Butyrobetaine	56 (versus) 92	B-1
Caffeine	56 (versus) 92	B-1
Choline	56 (versus) 92	B-1
5-Methoxy-3-indoleacetic acid, N-(Cinnamoyl)glycine, Indolelactate	56 (versus) 92	B-1
Glucuronate_Galacturonate	56 (versus) 92	B-1
L-Cysteine, S-Sulfate	56 (versus) 92	B-1

Methionine	56 (versus) 92	B-1
N-Acetyl-D-penicillamine_N-Acetyl-L-methionine	56 (versus) 92	B-1
N-Acetyl-beta-alanine	56 (versus) 92	B-1
N-Acetyl-DL-serine	56 (versus) 92	B-1
N-Acetyl-L-alanine	56 (versus) 92	B-1
N-Ethylglycine, N,N-Dimethylglycine	56 (versus) 92	B-1
Pantothenate	56 (versus) 92	B-1
Paraxanthine theophylline	56 (versus) 92	B-1
Pyridine-2,3-dicarboxylate	56 (versus) 92	B-1
Sarcosine	56 (versus) 92	B-1
Shikimic acid	56 (versus) 92	B-1
Succinate	56 (versus) 92	B-1
TMAO	56 (versus) 92	B-1
Urea	56 (versus) 92	B-1
1 3-Dimethyluric acid	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
3 Hydroxypentanoic acid	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
5-Methoxy-3-indoleacetic acid, N-(Cinnamoyl)glycine, Indolelactate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Adenine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Beta-Pseudouridine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Cortisol	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Creatinine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Galactonic acid	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Guanidineacetic acid	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Paraxanthine, Theobromine, Theophylline	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Theobromine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Threonic acid	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
1-Methyladenosine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
3-Aminoisobutanoate, 4-Aminobutanoate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
3-Hydroxyhippuric acid, Alpha-Hydroxyhippuric acid, 4-Carboxyphenylglycine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2

4-Acetamidobutanoate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Butyrobetaine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Caffeine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
5-Methoxy-3-indoleacetic acid, N-(Cinnamoyl)glycine, Indolelactate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Creatine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Glucuronate_Galacturonate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Kynurenine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
L-Cysteine, S-Sulfate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
N-Acetyl-D-penicillamine_N-Acetyl-L-methionine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
N-Acetyl-beta-alanine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
N-Acetylglycine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
N-Acetyl-L-alanine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Pantothenate	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Paraxanthine, Theophylline	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Total Pentose (Arabinose...)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Sarcosine	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Total Hexoses-1 (Glucose, Galactose, Allose)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2
Urea	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	B-2

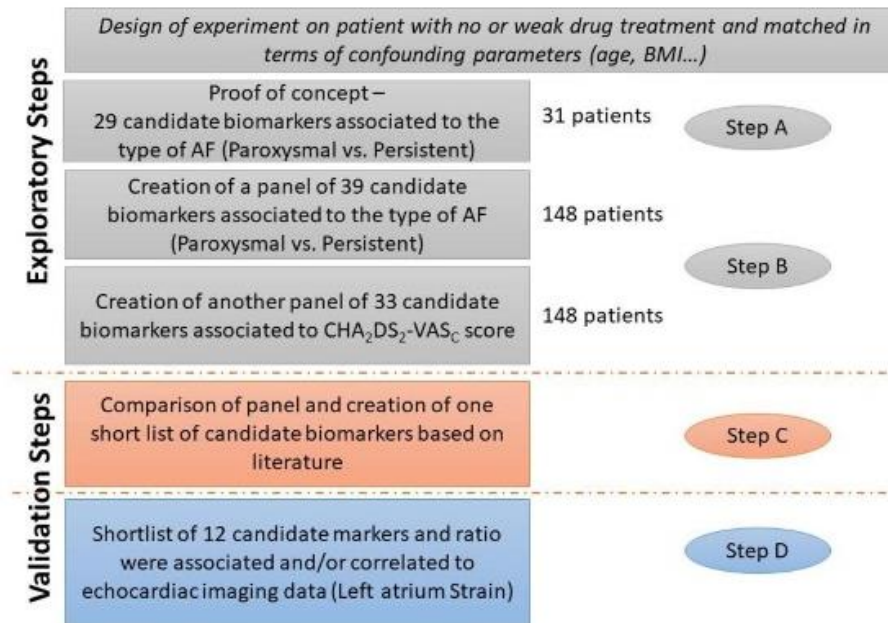
ADMA indicates asymmetric dimethylarginine; SDMA, symmetric dimethylarginine; and TMAO, trimethylamine N-oxide.



**Supplemental Table II. Left Atrial Deformation and Atrial Fibrillation**

Study	Population	Technique and methods of evaluating atrial variables	Results
Shih et al. (2011) <sup>1</sup>	66 patients; permanent AF; two groups according to the presence of previous stroke	2D TTE; LA strain	Compared with patients with AF without stroke, those with AF and stroke had lower atrial strain (all components); by multivariable analysis controlling for age, LAV index, and LVEF, active and reservoir phases of the strain were independently associated with stroke
Obokata et al. (2014) <sup>2</sup>	Prospective study; paroxysmal or persistent AF with (82 patients) or without (204 controls) acute embolism; 26 patients with acute embolism died during a median follow-up of 425 days	2D TTE; LA strain	Global LA strain was lower in patients with acute embolism than in controls ( $P<0.001$ ); in the multivariable analysis, global LA strain was independently associated with acute embolism (OR, 0.74; 95% CI, 0.67–0.82; $P<0.001$ ) and had an incremental value over the CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ( $P<0.0001$ ); global LA strain independently predicted mortality after embolism
Leung et al. (2018) <sup>3</sup>	1361 patients; first diagnosis of AF; 7.9-year follow-up on the occurrence of stroke; 100 patients (7%) had an ischemic stroke, representing an annualized stroke rate of 0.9%	2D TTE; LA volume, LA strain, and LV GLS; PA-TDI, reflecting total atrial conduction time	Compared with patients with AF without stroke, and despite similar LV dimensions, LVEF, GLS, and LA volumes, patients with AF and stroke had lower LA reservoir (14.5% versus 18.9%; $P=0.005$ ), lower conduit strain (10.5% versus 13.5%; $P=0.013$ ), and higher PA-TDI (166 ms versus 141 ms; $P<0.001$ )

AF indicates atrial fibrillation; CI, confidence interval; GLS, global longitudinal strain; LA, left atrial; LAV, left atrial volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; OR, odds ratio; PA-TDI, P-wave to A' duration on tissue Doppler imaging; and TTE, transthoracic echocardiography.



**Supplemental Figure I.** Strategy workflow to select the candidate metabolomic markers.

AF indicates atrial fibrillation; and BMI, body mass index.

## REFERENCES

1. Shih JY, Tsai WC, Huang YY, Liu YW, Lin CC, Huang YS, Tsai LM, Lin LJ. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:513-519. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.016.
2. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, Amano M, Kurabayashi M. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:709-716 e704. doi: 10.1016/j.echo.2014.03.010.
3. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39:1416-1425. doi: 10.1093/eurheartj/ehx736.

## Discussion

Dans ces différents travaux nous avons pu ainsi établir un remodelage reverse structurel (OD, VD, OG) et fonctionnel (OD, VD, OG, VG) après restauration du rythme sinusal chez le patient en FA. Ce remodelage cavitaire est associé à une diminution des fuites atrio-ventriculaires fonctionnelles chez les patients avec restauration active (fuite mitrale et tricuspides) ou spontanée (fuite tricuspide) du rythme sinusal. En analyse multivariée, la cardioversion et/ou l'ablation au cours de la première année de suivi étaient la seule variable significativement associée au remodelage reverse de l'OD et/ou de l'OG (étude numéro 1, page 64, *Soulat-Dufour et al. Arch Cardiovasc Dis. 2019;112:585-593* (146) ; étude numéro 3, page 94, *Reverse Cardiac Remodeling/Improvement of Regurgitation after Active Restoration of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation. Soulat-Dufour L et al, revised version under review, JACC*). Nous avons souligné la place de l'OD dans la FA et dans le remodelage reverse après restauration du rythme sinusal et nous avons ainsi travaillé sur les valeurs normales structurelles et fonctionnelles de l'OD (étude numéro 2, page 76, *Soulat-Dufour et al. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34:286-300* (154)). Par ailleurs, nous avons montré que le strain OG évaluée à 6 mois après restauration du rythme sinusal était un intégrateur de multiples paramètres (cliniques, biologiques et échocardiographiques), se présentant ainsi comme la mémoire du stress de l'OG dans la FA (étude numéro 4, page 140, *Left Atrial Strain, the Memory of Severity Myocardial Stress in Atrial Fibrillation. Soulat-Dufour L, Ichou F, Ponnaiah M, Lang S, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Le Goff W, Boccara F, Hatem S, Cohen A, Submitted Circulation*).

1. Remodelage reverse cavitaire et évolution des fuites valvulaires fonctionnelles atrio-ventriculaires

À ce jour, l'OG est la cavité la plus étudiée dans la FA. Le remodelage reverse de l'OG a été décrit dans de nombreuses études notamment des travaux concernant l'ablation par radiofréquence (Annexe

V). Une des avancées de nos travaux est de pouvoir poursuivre l'analyse en 3D et en strain, et de retrouver après restauration du rythme sinusal, un remodelage reverse structurel sur l'OD, l'OG et le VD et un remodelage reverse fonctionnel OG et OD lors de l'analyse de la déformation myocardique et OG, OD, VG, VD lors de l'analyse en échocardiographie 3 dimensions. Le remodelage structurel du VG apparait dans notre travail paradoxal, comme si la restauration du rythme sinusal permettait dans un premier temps une amélioration de la fonction diastolique du VG et ainsi une augmentation du volume TD.

Il est également intéressant de souligner l'effet délétère de la persistance de la FA sur le remodelage des cavités cardiaques avec, au cours du suivi, une augmentation des volumes indexés TD et TS VD, du volume indexé TD OG, et une diminution de la fraction de vidange de l'OG. Ainsi, l'option d'une restauration active du rythme sinusal doit être activement discutée pour chaque patient afin d'éviter l'aggravation de la dysfonction auriculaire et ventriculaire

Nos résultats sont en concordance avec les résultats de CASTLE-AF qui soulignent l'importance de l'ablation chez les patients en FA présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction ventriculaire gauche <35% (170). De plus, les patients sont similaires à un an de suivi en terme de traitements de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, bêta-bloquants, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, digitalique), à l'exception d'une utilisation élevée de diurétiques dans le groupe « FA persistante » à un an. Ces résultats suggèrent que le remodelage cavitaire dans le groupe avec restauration active du rythme sinusal n'était pas associé à des différences de traitement de l'insuffisance cardiaque.

Notre étude a aussi révélé une diminution de la fuite tricuspide et mitrale après restauration du rythme sinusal. Les modifications des fuites mitrale et tricuspide peuvent être associées à un remodelage reverse des cavités cardiaques dans le groupe « restauration active » ainsi qu'à une

modification de l'hémodynamique intracardiaque, notamment dans le groupe « restauration spontanée ». Certaines études semblent établir un lien entre la fuite fonctionnelle atrio-ventriculaire et la FA et leur association avec un plus mauvais pronostic (171–173). Ainsi, nos données suggèrent que la restauration du rythme sinusal chez les patients en FA pourrait interférer avec le cercle vicieux souvent associé aux fuites fonctionnelles en FA. D'autres investigations seront cependant nécessaires pour confirmer nos résultats.

## 2. Place de l'OD dans la FA

### 2.1. La FA, une pathologie touchant les deux oreillettes.

Nous avons étudié 2 008 sujets sains d'âges et de pays très divers pour déterminer les valeurs normales en 2D, 3D et strain, de la structure et de la fonction OD. L'idée était, à partir de cette population normale, d'avoir une base de référence pour travailler sur l'OD en FA.

En effet la physiopathologie de la FA dans l'OD a encore été peu étudiée, et ce malgré une atteinte des deux oreillettes dans la pathologie. Ce qui était particulièrement intéressant dans notre travail était de noter, en plus du remodelage reverse de l'OG, un remodelage reverse de l'OD. Dans des modèles animaux de FA où le remodelage cavitaire a été initié par un exercice d'endurance (174) et/ou une hypertension pulmonaire (153), une fibrose biatriale est documentée et est associée à une susceptibilité accrue à la FA.

### 2.2. Hypothèses concernant les étiologies du remodelage OD conduisant à la FA

Comme décrit dans la pathophysiologie du VD (175), le remodelage OD se produit dans un éventail de contextes cliniques (surcharge en pression, surcharge en volume et cardiomyopathie intrinsèque) conduisant à un substrat arythmogène sous-jacent à la FA. Les mécanismes proposés conduisant au remodelage OD sont résumés dans la Figure 23.

### 2.2.1. Surcharge en pression de l'OD

Plusieurs maladies pulmonaires peuvent induire une surcharge de pression de l'OD qui peut conduire à un remodelage structurel, électrique ou métabolique de l'OD et ainsi induire secondairement une FA (176). Dans la littérature, la FA est associée à l'hypertension pulmonaire (177) et à un mauvais pronostic en rapport avec la pression et la taille de l'OD (167,178) ; à la bronchopneumopathie chronique obstructive (179,180). Sont également liés à la FA, l'apnée obstructive du sommeil (induisant une dysrégulation de la connexine et ainsi de la fibrose) (181,182) ; l'asthme et son défaut de contrôle (183). Enfin, des données récentes ont également souligné le lien entre la FA et le risque d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde au cours des premiers mois suivant le diagnostic de FA (184).

### 2.2.2. Surcharge en volume de l'OD

La présence d'une insuffisance tricuspide fonctionnelle est un élément clé de la surcharge en volume de l'OD entraînant un remodelage structurel, électrique ou métabolique de l'OD, et peut être associée à la FA (185). Dans la FA, deux mécanismes distincts doivent être différenciés dans l'insuffisance tricuspide fonctionnelle. L'insuffisance tricuspide fonctionnelle peut être considérée d'origine ventriculaire, résultant d'une combinaison de remodelage et de dysfonction VD, de dilatation modérée de l'anneau tricuspide et d'augmentation importante du tenting de la valve tricuspide ou, l'insuffisance tricuspide fonctionnelle peut être considérée d'origine atriale chez les patients avec une géométrie et une fonction normale du VD mais avec un anneau tricuspide et une OD très dilatés (185).

Dans l'insuffisance cardiaque, les modifications géométriques du VD ( allongement et déformation elliptique du VD) conduisent à une insuffisance tricuspide fonctionnelle ventriculaire (186). D'autres études ont rapporté le rôle de la dilatation de l'anneau tricuspide et/ou du déplacement des muscles

papillaires dans le développement de l'insuffisance tricuspide fonctionnelle ventriculaire (186), ainsi que l'observation d'une forme plus circulaire de l'anneau tricuspide par rapport aux sujets sains (187).

Plus récemment décrite, l'insuffisance tricuspide fonctionnelle atriale est probablement la pierre angulaire du remodelage atrial droit dans la FA. En comparaison aux patients présentant une régurgitation tricuspide fonctionnelle liée à une cardiopathie gauche, l'échocardiographie tridimensionnelle a montré que les patients avec une insuffisance tricuspide fonctionnelle atriale présentaient une plus grande surface de l'anneau tricuspide, une contraction annulaire plus faible, un angle de tenting plus petit et une coaptation des feuillets tricuspidés similaires (188). L'insuffisance tricuspide fonctionnelle atriale est associée à la surface de l'anneau tricuspide en mésosystole, qui elle-même semble plus étroitement corrélée au volume de l'OD qu'au volume du VD (188). Ainsi, contrairement à l'insuffisance tricuspide fonctionnelle ventriculaire, la dilatation de l'anneau tricuspide semble être la cause principale de la fuite dans l'insuffisance tricuspide fonctionnelle atriale (185).

### 2.2.3. Cardiomyopathie intrinsèque de l'OD

La FA est le principal exemple de maladie autonome touchant les deux oreillettes, responsable du développement d'une cardiomyopathie biatriale. Peu de données sont disponibles sur l'existence d'une cardiomyopathie intrinsèque de l'OD en relation avec d'autres maladies cardiovasculaires. Cette hypothèse devra faire l'objet d'investigations supplémentaires dans différents contextes cliniques (infarctus du myocarde, cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, amylose, myocardite, cardiotoxicité en cardio-oncologie...).



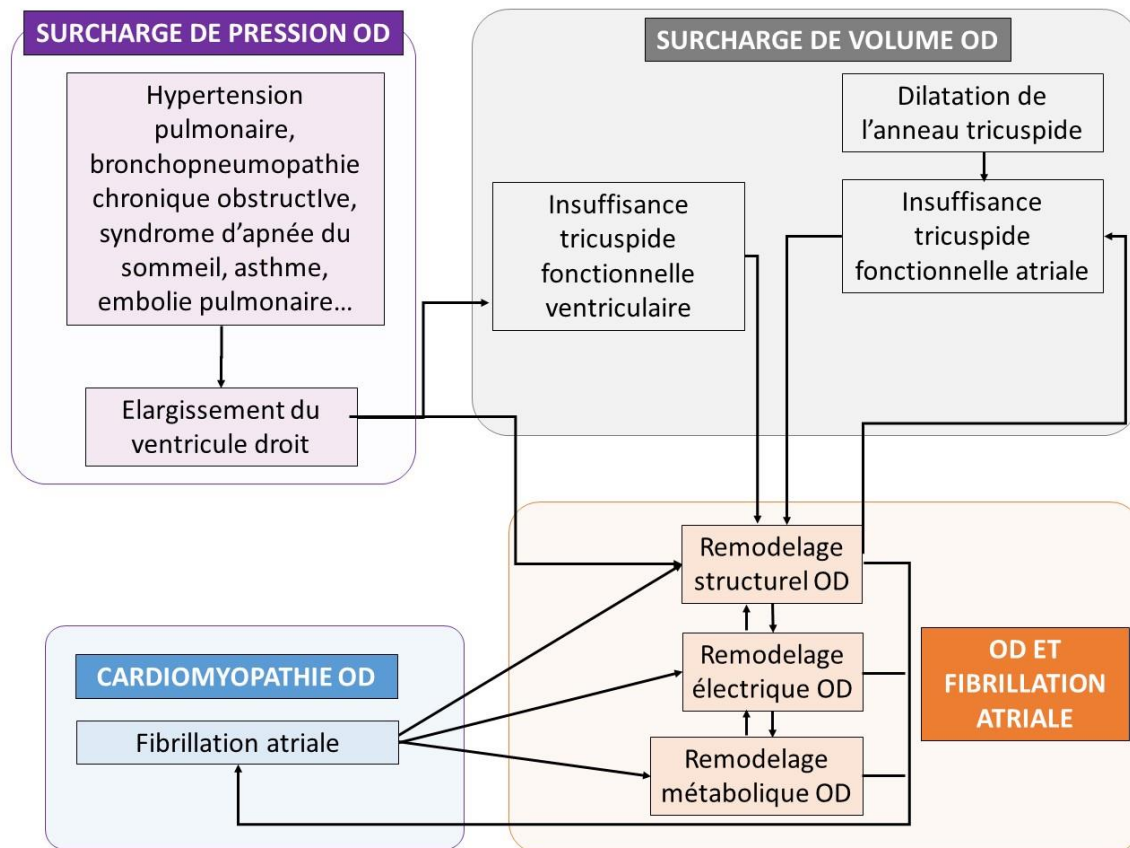


Figure 23. Mécanismes proposés liant l'OD à la FA.

- Intérêt d'une approche multiparamétrique pour préciser le degré de cardiomyopathie atriale, place des marqueurs métabolomiques.

Il est particulièrement intéressant de noter dans nos différents travaux, que la restauration du rythme sinusal ne permet pas de récupérer une fonction OG normale, en ce qui concerne tant les paramètres de déformations myocardique (154,189) que les paramètres de fonction 3D (154,190). Dans l'étude numéro 4 (étude numéro 4, page 140, *Left Atrial Strain, the Memory of Severity Myocardial*

*Stress in Atrial Fibrillation. Soulat-Dufour L et al, Submitted Circulation*), la fonction OG évaluée à 6 mois a un strain réservoir OG avec une médiane à 23,3 % et une fraction de vidange totale 3D avec une médiane à 42,2 %. Chez les sujets sains, la valeur normale de médiane du strain réservoir OG est à 39,9 % (189) et la fraction de vidange totale OG 3D à 66 % (190). Ainsi, ces résultats suggèrent fortement la présence d'une cardiomyopathie atriale sous-jacente (14).

Il nous a alors paru utile d'étudier de manière large les facteurs prédictifs du degré d'atteinte de la cardiomyopathie atriale en intégrant différents paramètres cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques. La mesure de la déformation de l'OG nous apparaissant comme le meilleur outil intérateur des différents déterminants de la sévérité de la cardiomyopathie auriculaire. Plus qu'un déterminant isolé, nos résultats montrent que la combinaison de variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques mesurée pendant un épisode de FA, pourrait prédire, avec une AUC de 0,871, le degré de récupération de la fonction OG, 6 mois après l'épisode de FA.

Dans la littérature, il a été notamment noté une relation entre les métabolites de la voie du tryptophane et de l'arginine avec les maladies cardiovasculaires (Annexe I et II). À notre connaissance, aucune étude n'a montré une relation entre le métabolisme systémique et la déformation de l'OG en tant que marqueur pronostique de l'état de déformation myocardique.

La kynurénine et le rapport kynurénine/tryptophane sont des marqueurs de l'inflammation (réponse immunitaire par le biais de l'interféron), qui peuvent être plus stimulés chez un patient présentant une cardiomyopathie sévère et/ou une fonction OG altérée (84,85,88). Kosiński et al. (191) ont montré qu'un niveau circulant accru de kynurénine était observé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et était associé à un risque plus élevé de décès. En accord avec la littérature, nous avons trouvé un niveau plus élevé de kynurénine à l'admission chez les patients présentant un strain OG plus faible à 6 mois. Le rapport méthionine/méthionine sulfoxyde est une signature

métabolomique des espèces réactives de l'oxygène. En effet, l'oxydation de la méthionine par les espèces réactives de l'oxygène en un mélange de deux diastéréoisomères, méthionine-S-sulfoxyde et méthionine-R-sulfoxyde, constitue un régulateur important influençant l'homéostasie redox. Le niveau inférieur du rapport méthionine/méthionine sulfoxyde dans le sérum des patients présentant une faible déformation de l'OG (<23,3 %), peut refléter un niveau sérique élevé de méthionine sulfoxyde et pourrait être corrélé avec la gravité du stress oxydatif du myocarde auriculaire en FA (99). Enfin, un faible niveau d'arginine à l'admission a été observé chez les patients présentant un strain réservoir OG<23,3 % à 6 mois. Ce métabolite est le précurseur unique de la synthèse de l'oxyde nitrique, principalement par les cellules endothéliales et, à ce titre, le taux sérique d'arginine a été proposé comme biomarqueur de la fonction endothéliale (95). Nous pensons qu'un faible taux sérique d'arginine chez les patients dont le strain OG est altéré, peut indiquer une fonction endothéliale plus faible en comparaison avec les patients dont le strain OG est plus élevé.

Ce travail soutient l'idée qu'une interaction complexe entre les stress oxydatif, métabolique, l'inflammation et le dysfonctionnement endothélial détermine la gravité de la cardiomyopathie atriale et est corrélée à la déformation du myocarde.

Ainsi, l'identification précoce des variables cliniques, biologiques, métabolomiques ou échocardiographiques impliquées dans la déformation myocardique pourrait être utile pour mieux évaluer la sévérité de la cardiomyopathie atriale et fournir un biomarqueur permettant la prise en charge précoce du risque de FA et d'infarctus cérébral.

## Limites

La FA est une situation difficile pour l'acquisition en imagerie cardiaque (échocardiographie, IRM, TDM). Cependant, les logiciels d'acquisition 3D en échocardiographie se sont améliorés ces dernières années pour réduire les artefacts et maintenir une cadence image suffisante en FA (exemple de la modalité d'acquisition high volume rate (HVR) chez Philips). L'analyse de la déformation myocardique semble d'interprétation plus difficile en FA (analyse exclusive du pic réservoir de strain) et est plus utilisée dans la littérature après restauration du rythme sinusal.

Dans les travaux extraits de l'étude FASTRHAC, l'évolution du rythme cardiaque a été monitoré lors des consultations de suivi (M6, M12, M18, M24) et documentée avec un électrocardiogramme mais n'a pas été monitorée de manière systématique par un Holter ECG ou à l'aide d'un dispositif implantable. Ainsi, le taux de récurrence de FA est susceptible d'avoir été sous-estimé. Cependant, avec une évaluation du rythme tous les 6 mois pendant 2 ans, nous disposons d'une évaluation prospective globale de l'évolution du rythme.

Concernant l'évolution des fuites fonctionnelles atrio-ventriculaires, la sévérité de la fuite valvulaire a été analysée par la méthode de la vena contracta. Dans notre pratique, cette variable était la plus réalisable pour une évaluation longitudinale. En effet, au cours du suivi, l'utilisation de la méthode de la surface effective de l'orifice régurgitant devenait impossible en cas de régurgitation modérée (le rayon de PISA ou la vitesse maximale du jet par doppler continu n'étaient pas réalisables).

Il est difficile de déterminer si les modifications des dimensions cavitaires et de la fonction cardiaque à 12 mois après restauration du rythme sinusal étaient secondaires à des modifications du rythme cardiaque ou à un processus physiologique de remodelage des cavités. Un suivi d'un an est peut-être trop court pour documenter la pérennité du remodelage reverse cardiaque. Un suivi plus prolongé est

actuellement en cours pour déterminer l'impact pronostique de certains marqueurs échocardiographiques ou biologique du remodelage atrial.

## Perspectives

Nous avons exploité à ce jour les données échocardiographiques transthoraciques au cours de la première année de suivi des patients FASTRHAC. Nous allons poursuivre les analyses sur les données de la deuxième année de suivi pour poursuivre le travail sur le remodelage cavitaire et les fuites fonctionnelles. Nous allons aussi travailler sur les données échocardiographiques transoesophagiennes (ETO réalisée à l'admission, à un an et à 2 ans de suivi) pour étudier l'auricule gauche et l'auricule droit en 3D pour permettre la caractérisation du risque thromboembolique en intégrant les données 3D et strain. Sur le plan biologique, nous allons poursuivre les analyses métabolomique à un an de suivi, et intégrer l'étude de paramètre d'hémostase toujours dans le but de préciser le degré d'évolution de la cardiomyopathie atriale.

Le but ultime de cette approche multiparamétrique serait de créer un modèle capable d'évaluer la cardiomyopathie atriale présentée par le patient afin de pouvoir évaluer le risque de récurrence de FA après restauration du rythme sinusal, prédire le remodelage cavitaire et son évolution valvulaire et prédire le risque embolique afin d'affiner au mieux la thérapeutique de chaque patient au cours du suivi. La cardiomyopathie atriale précède l'apparition de la FA, et donc son diagnostic précoce conduirait à une possible prévention de la FA et de ses conséquences.

Nous souhaiterions aussi poursuivre le travail sur l'OD et préciser si certaines situations cliniques (bronchopneumopathie chronique obstructive, hypertension pulmonaire, asthme, embolie pulmonaire) sont associées à un type particulier de FA et à un remodelage cavitaire spécifique (dilatation prédominante de l'OD).

Nous souhaiterions de même travailler en imagerie multimodale et nous serions particulièrement intéressés par une étude parallèle en imagerie par résonance magnétique en flux 4D

pour préciser au mieux les vitesses intra cavitaires et leurs déterminants et leur éventuelle corrélation avec les paramètres ETO validés.

## Conclusion

L'amélioration de la caractérisation de la cardiomyopathie atriale en amont et lors d'un épisode de FA est essentielle dans la pratique clinique car elle est probablement actuellement l'une des principales causes d'infarctus cérébral cardio-embolique et d'insuffisance cardiaque.

Nous avons, dans nos travaux, souligné la place de l'OD dans la FA. Devant la pauvreté des données dans la littérature, nous avons travaillé sur les valeurs normales des dimensions, des volumes, de la fonction phasique et des paramètres de déformation de l'OD selon le sexe, l'âge et le pays. L'établissement de valeurs normales pour cette cavité devrait améliorer son évaluation dans différentes situations cliniques, tels que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension pulmonaire, la fibrillation auriculaire et la fuite tricuspide.

Nous avons aussi montré que la restauration active d'un rythme sinusal chez un patient en FA a induit un remodelage reverse anatomique et/ou fonctionnel des cavités cardiaques et semble être corrélé à la régression des fuites fonctionnelles atrio-ventriculaires. Nous avons aussi identifié différentes variables cliniques, biologiques, métabolomiques et échocardiographiques associées à la cardiomyopathie atriale. L'approche combinée semble être la plus précise pour prédire l'altération de la déformation myocardique de l'OG.

Ainsi, en pratique clinique, dans la FA, la restauration du rythme sinusal devrait être discutée pour améliorer le remodelage reverse des cavités et la sévérité des fuites fonctionnelles. L'identification précoce des facteurs associés à la cardiomyopathie atriale devrait être utile pour assurer une prise en charge précoce de la cardiomyopathie atriale dans la FA. Le strain OG pourrait constituer un intégrateur des multiples déterminants du stress myocardique dans la FA.



## Bibliographie

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–528.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142–7.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–51.
5. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501–17.
6. Boriani G, Savelieva I, Dan G-A, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2015;17:1169–96.
7. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32:501–11.
8. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148:945–52.
9. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2017;19:226–32.
10. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The Impact of Diet and Lifestyle on Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:137.
11. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología

- (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2017;19:891–911.
12. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834–40.
  13. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GYH, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015;36:1660–8.
  14. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2016;18:1455–90.
  15. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol.* 2005;36:1080–9.
  16. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994;89:151–63.
  17. Armiger LC, Seelye RN, Morrison MA, Holliss DG. Comparative biochemistry and fine structure of atrial and ventricular myocardium during autolysis in vitro. *Basic Res Cardiol.* 1984:218–29.
  18. Tucker NR, Chaffin M, Fleming SJ, Hall AW, Parsons VA, Bedi KC, et al. Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. *Circulation.* 2020;142:466–82.
  19. Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial-selective approaches for the treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:787–92.
  20. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res.* 2002;90:939–50.
  21. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation.* 2007;116:1449–57.
  22. Feng J, Yue L, Wang Z, Nattel S. Ionic mechanisms of regional action potential heterogeneity in the canine right atrium. *Circ Res.*;83:541–51.
  23. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114:1500–15.
  24. Lemola K, Chartier D, Yeh Y-H, Dubuc M, Cartier R, Armour A, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation.* 2008;117:470–7.

25. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124:2264–74.
26. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:493–505.
27. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265–325.
28. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*. 2009;30:1411–20.
29. Hatem SN, Coulombe A, Balse E. Specificities of atrial electrophysiology: Clues to a better understanding of cardiac function and the mechanisms of arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:90–5.
30. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Ferrara D, Mangieri D, Alinovi R, et al. Differential structural remodeling of the left-atrial posterior wall in patients affected by mitral regurgitation with or without persistent atrial fibrillation: a morphological and molecular study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:271–9.
31. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96:3157–63.
32. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–4.
33. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, Koide M, Ramaekers F, Allessie M, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol*. 1997;151:985–97.
34. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 ;5:782–96.
35. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Nascimbene S, Pastori P, Calvi S, et al. Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2004;445:498–505.
36. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist’s perspective. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2014;23:71–84.
37. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091–7.
38. Kushnir A, Restaino SW, Yuzefpolskaya M. Giant Cell Arteritis as a Cause of Myocarditis and Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail*. 2016 ;9:e002778.
39. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele ASJM, et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10:1661–8.

40. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954–68.
41. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ Res*. 2020;127:51–72.
42. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–66.
43. Luo T, Chang C-X, Zhou X, Gu S-K, Jiang T-M, Li Y-M. Characterization of atrial histopathological and electrophysiological changes in a mouse model of aging. *Int J Mol Med*. 2013;31:138–46.
44. Burstein B, Nattel S. Atrial structural remodeling as an antiarrhythmic target. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:4–10.
45. Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:306–13.
46. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythmia*. 2018;34:394–401.
47. Youn J-Y, Zhang J, Zhang Y, Chen H, Liu D, Ping P, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;62:72–9.
48. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, Melka J, Wehrens XHT, Dobrev D, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016;109:467–79.
49. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100:87–95.
50. Zahid S, Cochet H, Boyle PM, Schwarz EL, Whyte KN, Vigmond EJ, et al. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc Res*. 2016;110:443–54.
51. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89:744–53.
52. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:425–35.
53. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:802–9.
54. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:15–26.

55. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res.* 2016;118:1021–40.
56. Hanna N, Cardin S, Leung T-K, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2004;63:236–44.
57. Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel JB, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:336–44.
58. Simon JN, Ziberna K, Casadei B. Compromised redox homeostasis, altered nitroso-redox balance, and therapeutic possibilities in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2016;109:510–8.
59. Shi Y, Li D, Tardif J-C, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2002;54:456–61.
60. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation.* 2001;104:2608–14.
61. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2006;101:261–7.
62. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1832–9.
63. Takemoto Y, Ramirez RJ, Kaur K, Salvador-Montañés O, Ponce-Balbuena D, Ramos-Mondragón R, et al. Eplerenone Reduces Atrial Fibrillation Burden Without Preventing Atrial Electrical Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2893–905.
64. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaud E, Robidel E, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:2193–9.
65. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007 Mar;4:S24-27.
66. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38:883–91.
67. Rucker-Martin C, Milliez P, Tan S, Decrouy X, Recouvreur M, Vranckx R, et al. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovasc Res.* 2006;72:69–79.

68. Lübke-meier I, Andrié R, Lickfett L, Bosen F, Stöckigt F, Dobrowolski R, et al. The Connexin40A96S mutation from a patient with atrial fibrillation causes decreased atrial conduction velocities and sustained episodes of induced atrial fibrillation in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;65:19–32.
69. Kanthan A, Fahmy P, Rao R, Pouliopoulos J, Alexander IE, Thomas SP, et al. Human Connexin40 Mutations Slow Conduction and Increase Propensity for Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2018;27:114–21.
70. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res.* 2001;49:751–61.
71. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:230–43.
72. Lip GYH, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke.* 2007;38:1229–37.
73. Roldán V, Marín F, Díaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10:1500–7.
74. Chaumont C, Suffee N, Gandjbakhch E, Balse E, Anselme F, Hatem SN. Epicardial origin of cardiac arrhythmias: clinical evidences and pathophysiology. *Cardiovasc Res.* 2021;cvab213.
75. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, Rücker-Martin C, Dilanian G, Fradet M, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E771–80.
76. Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, Mougenot N, Dilanian G, Berthet M, et al. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2020;126:1330–42.
77. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, Recalde A, Sanna F, Herdman L, et al. Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR- $\gamma$ /Adiponectin Signalling. *Circ Res.* 2016;118:842–55.
78. Schuessler RB, Kawamoto T, Hand DE, Mitsuno M, Bromberg BI, Cox JL, et al. Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine right atrium. *Circulation.* 1993;88:250–63.
79. de Groot N, van der Does L, Yaksh A, Lanter E, Teuwen C, Knops P, et al. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003648.
80. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J.* 2017;38:53–61.

81. Harada M, Melka J, Sobue Y, Nattel S. Metabolic Considerations in Atrial Fibrillation - Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2017;81:1749–57.
82. McGarrah RW, Crown SB, Zhang G-F, Shah SH, Newgard CB. Cardiovascular Metabolomics. *Circ Res.* 2018;122:1238–58.
83. Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* 2019;122:154148.
84. Melhem NJ, Chajadine M, Gomez I, Howangyin K-Y, Bouvet M, Knosp C, et al. Endothelial Cell Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Alters Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Kynurenine. *Circulation.* 2021;143:566–80.
85. Razquin C, Ruiz-Canela M, Toledo E, Hernández-Alonso P, Clish CB, Guasch-Ferré M, et al. Metabolomics of the tryptophan-kynurenine degradation pathway and risk of atrial fibrillation and heart failure: potential modification effect of Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2021;nqab238.
86. Hage C, Löfgren L, Michopoulos F, Nilsson R, Davidsson P, Kumar C, et al. Metabolomic Profile in HFpEF vs HFrEF Patients. *J Card Fail.* 2020;26:1050–9.
87. Zapolski T, Kamińska A, Kocki T, Wysokiński A, Urbanska EM. Aortic stiffness-Is kynurenic acid a novel marker? Cross-sectional study in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One.* 2020;15:e0236413.
88. Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB, et al. Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *J Nutr.* 2017;147:314–22.
89. Lund A, Nordrehaug JE, Slettom G, Solvang S-EH, Pedersen EKR, Midttun Ø, et al. Plasma kynurenines and prognosis in patients with heart failure. *PLoS One.* 2020;15:e0227365.
90. Melhem NJ, Taleb S. Tryptophan: From Diet to Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 14;22:9904.
91. Grosse GM, Schwedhelm E, Worthmann H, Choe C-U. Arginine Derivatives in Cerebrovascular Diseases: Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 5;21:E1798.
92. Atzler D, Gore MO, Ayers CR, Choe C, Böger RH, de Lemos JA, et al. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2501–7.
93. Seppälä I, Oksala N, Jula A, Kangas AJ, Soininen P, Hutri-Kähönen N, et al. The biomarker and causal roles of homoarginine in the development of cardiometabolic diseases: an observational and Mendelian randomization analysis. *Sci Rep.* 2017;7:1130.
94. Niekamp C, Atzler D, Ojeda FM, Sinning CR, Lackner KJ, Böger RH, et al. Cross-Sectional Associations between Homoarginine, Intermediate Phenotypes, and Atrial Fibrillation in the Community-The Gutenberg Health Study. *Biomolecules.* 2018;8:E86.

95. Anderssohn M, Rosenberg M, Schwedhelm E, Zugck C, Lutz M, Lüneburg N, et al. The L-Arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is an independent predictor of mortality in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2012;18:904–11.
96. Büttner P, Bahls M, Böger RH, Hindricks G, Thiele H, Schwedhelm E, et al. Arginine derivatives in atrial fibrillation progression phenotypes. *J Mol Med Berl Ger.* 2020;98:999–1008.
97. Ziegler NL, Sieweke J-T, Biber S, Gabriel MM, Schuppner R, Worthmann H, et al. Markers of endothelial pathology to support detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Sci Rep.* 2019 Dec;9:19424.
98. Grosse GM, Biber S, Sieweke J-T, Martens-Lobenhoffer J, Gabriel MM, Putzer A-S, et al. Plasma Dimethylarginine Levels and Carotid Intima-Media Thickness are related to Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2019;20:E730.
99. Wolke C, Bukowska A, Goette A, Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1850:1555–65.
100. Yang K-C, Dudley SC. Oxidative stress and atrial fibrillation: finding a missing piece to the puzzle. *Circulation.* 2013;128:1724–6.
101. Purohit A, Rokita AG, Guan X, Chen B, Koval OM, Voigt N, et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;128:1748–57.
102. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42:373–498.
103. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:355–83.
104. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4:640–54.
105. Chen YC, Voskoboinik A, Gerche AL, Marwick TH, McMullen JR. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2846–64.
106. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kühl H, Nesser H-J, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:769–77.
107. Agner BFR, Kühl JT, Linde JJ, Kofoed KF, Åkesson P, Rasmussen BV, et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multi-detector computed tomography, and transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:532–40.
108. Madueme PC, Mazur W, Hor KN, Germann JT, Jefferies JL, Taylor MD. Comparison of area-length method by echocardiography versus full-volume quantification by cardiac magnetic resonance



- imaging for the assessment of left atrial volumes in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:645–51.
109. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
  110. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2013;111:595–601.
  111. Buechel RR, Stephan FP, Sommer G, Bremerich J, Zellweger MJ, Kaufmann BA. Head-to-head comparison of two-dimensional and three-dimensional echocardiographic methods for left atrial chamber quantification with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:428–35.
  112. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:991–7.
  113. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J.* 1991;121:864–71.
  114. Kühl JT, Lønborg J, Fuchs A, Andersen MJ, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Assessment of left atrial volume and function: a comparative study between echocardiography, magnetic resonance imaging and multi slice computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28:1061–71.
  115. Jongbloed MRM, Bax JJ, Lamb HJ, Dirksen MS, Zeppenfeld K, van der Wall EE, et al. Multislice computed tomography versus intracardiac echocardiography to evaluate the pulmonary veins before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a head-to-head comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:343–50.
  116. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:784–8.
  117. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtner G, Hintringer F, Honold S, et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;S1936-878X(21)00420-4.
  118. Olsen FJ, Bertelsen L, de Knecht MC, Christensen TE, Vejstrup N, Svendsen JH, et al. Multimodality Cardiac Imaging for the Assessment of Left Atrial Function and the Association With Atrial Arrhythmias. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(10).
  119. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):231–9.

120. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, Burgon NS, Haslam T, Kholmovski E, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2010;160:877–84.
121. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498–506.
122. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1745–51.
123. Huber AT, Lamy J, Rahhal A, Evin M, Atassi F, Defrance C, et al. Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium. *Radiology*. 2018;286:83–92.
124. Markl M, Lee DC, Furiasse N, Carr M, Foucar C, Ng J, et al. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004984.
125. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8).
126. Hirose T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Watanabe T, Iwama M, et al. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:243–50.
127. Hubert A, Galand V, Donal E, Pavin D, Galli E, Martins RP, et al. Atrial function is altered in lone paroxysmal atrial fibrillation in male endurance veteran athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:145–53.
128. Kosmala W, Saito M, Kaye G, Negishi K, Linker N, Gammage M, et al. Incremental value of left atrial structural and functional characteristics for prediction of atrial fibrillation in patients receiving cardiac pacing. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4).
129. Lim DJ, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, Zghaib T, Ashikaga H, Wu C, et al. Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:979–87.
130. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, Rafiudeen R, Pathan S, D’Elia N, et al. Use of Atrial Strain to Predict Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov 10;
131. Schaaf M, Andre P, Altman M, Maucourt-Boulch D, Placide J, Chevalier P, et al. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:46–53.
132. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B, Bakhshi H, Heckbert SR, Soliman EZ, et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:36.

133. Chatterjee NA, Shah RV, Murthy VL, Praestgaard A, Shah SJ, Ventetuolo CE, et al. Right Ventricular Structure and Function Are Associated With Incident Atrial Fibrillation: MESA-RV Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1).
134. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018;20:33–42.
135. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
136. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1080–7.
137. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2014;9:1045–51.
138. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:337–43.
139. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS<sub>2</sub> scores. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:1327–32.
140. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J*. 2018;39:1416–25.
141. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:709-716.e4.
142. Shih J-Y, Tsai W-C, Huang Y-Y, Liu Y-W, Lin C-C, Huang Y-S, et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:513–9.
143. Stambler BS, Fenelon G, Shepard RK, Clemo HF, Guiraudon CM. Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:499–507.

144. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2197–204.
145. Tops LF, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SAIP, et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:324–31.
146. Soulat-Dufour L, Lang S, Ederhy S, Ancedy Y, Beraud A-S, Adavane-Scheuble S, et al. Batrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112:585–93.
147. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi S-M, Wittkamp FH, van Driel VJ, van der Heijden JF, et al. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2011;13:371–5.
148. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, Shah S, Johnson AC, Hall B, et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105:1317–26.
149. Montserrat S, Sitges M, Calvo N, Silva E, Tamborero D, Vidal B, et al. Effect of repeated radiofrequency catheter ablation on left atrial function for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108:1741–6.
150. Wylie JV, Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5:656–62.
151. Müller H, Noble S, Keller P-F, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, et al. Batrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2008;10:1073–8.
152. Therkelsen SK, Groenning BA, Svendsen JH, Jensen GB. Atrial and ventricular volume and function evaluated by magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol.* 2006;97:1213–9.
153. Hiram R, Naud P, Xiong F, Al-U’ datt D, Algalarrondo V, Sirois MG, et al. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1332–47.
154. Soulat-Dufour L, Addetia K, Miyoshi T, Citro R, Daimon M, Fajardo PG, et al. Normal Values of Right Atrial Size and Function According to Age, Sex, and Ethnicity: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:286–300.
155. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–726.
156. Patel HN, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Gutierrez Fajardo P, et al. Normal Values of Aortic Root Size According to Age, Sex and Race: Results of the World Alliance of Societies of

- Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2021;S0894-7317(21)00758-6.
157. Singh A, Carvalho Singulane C, Miyoshi T, Prado AD, Addetia K, Bellino M, et al. Normal Values of Left Atrial Size and Function and the Impact of Age: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2021 Aug;S0894-7317(21)00650-7.
  158. Addetia K, Miyoshi T, Citro R, Daimon M, Gutierrez Fajardo P, Kasliwal RR, et al. Two-Dimensional Echocardiographic Right Ventricular Size and Systolic Function Measurements Stratified by Sex, Age, and Ethnicity: Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2021;S0894-7317(21)00584-8.
  159. Patel HN, Miyoshi T, Addetia K, Henry MP, Citro R, Daimon M, et al. Normal Values of Cardiac Output and Stroke Volume According to Measurement Technique, Age, Sex, and Ethnicity: Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:1077-1085.e1.
  160. Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, Fajardo PG, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Adult Individuals: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1223–33.
  161. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1396-1406.e2.
  162. Alenezi F, Mandawat A, Il'Giovine ZJ, Shaw LK, Siddiqui I, Tapson VF, et al. Clinical Utility and Prognostic Value of Right Atrial Function in Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006984.
  163. Aksu U, Kalkan K, Gulcu O, Aksakal E, Öztürk M, Topcu S. The role of the right atrium in development of postoperative atrial fibrillation: A speckle tracking echocardiography study. *J Clin Ultrasound JCU*. 2019 May 17;
  164. Luong C, Thompson DJS, Bennett M, Gin K, Jue J, Barnes ME, et al. Right atrial volume is superior to left atrial volume for prediction of atrial fibrillation recurrence after direct current cardioversion. *Can J Cardiol*. 2015;31:29–35.
  165. Fukuda Y, Tanaka H, Ryo-Koriyama K, Motoji Y, Sano H, Shimoura H, et al. Comprehensive Functional Assessment of Right-Sided Heart Using Speckle Tracking Strain for Patients with Pulmonary Hypertension. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2016;33:1001–8.
  166. Sallach JA, Tang WHW, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:527–34.
  167. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214–9.

168. Muraru D, Guta A-C, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, et al. Functional Regurgitation of Atrioventricular Valves and Atrial Fibrillation: An Elusive Pathophysiological Link Deserving Further Attention. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:42–53.
169. Volpato V, Mor-Avi V, Veronesi F, Addetia K, Yamat M, Weinert L, et al. Three-dimensional echocardiography investigation of the mechanisms of tricuspid annular dilatation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:33–43.
170. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–27.
171. Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;140:196–206.
172. Mesi O, Gad MM, Crane AD, Ramchand J, Puri R, Layoun H, et al. Severe Atrial Functional Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Characteristics, Management and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:797–808.
173. Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk Factors for the Development of Functional Tricuspid Regurgitation and Their Population-Attributable Fractions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1643–51.
174. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:68–77.
175. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1463–82.
176. Hiram R, Provencher S. Pulmonary Disease, Pulmonary Hypertension and Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:141–53.
177. Rottlaender D, Motloch LJ, Schmidt D, Reda S, Larbig R, Wolny M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7:e33902.
178. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014 Apr;33:382–7.
179. Xiao X, Han H, Wu C, He Q, Ruan Y, Zhai Y, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Hospital Encounters With End-Stage COPD on Home Oxygen: National Trends in the United States. *Chest*. 2019 May;155:918–27.
180. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2166–77.
181. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364–7.

182. Iwasaki Y-K, Kato T, Xiong F, Shi Y-F, Naud P, Maguy A, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2013–23.
183. Cepelis A, Brumpton BM, Malmo V, Laugsand LE, Loennechen JP, Ellekjær H, et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiol*. 2018;3:721–8.
184. Hornestam B, Adiels M, Wai Giang K, Hansson P-O, Björck L, Rosengren A. Atrial fibrillation and risk of venous thromboembolism: a Swedish Nationwide Registry Study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2021;euab180.
185. Badano LP, Hahn R, Rodríguez-Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:652–64.
186. Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, Park S, Michelena H, Suri R, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:314–23.
187. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, Daimon M, Tran H, Greenberg NL, et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2006;114:492-498.
188. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, et al. Functional Tricuspid Regurgitation Caused by Chronic Atrial Fibrillation: A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1).
189. Pathan F, D’Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70.e8.
190. Badano LP, Miglioranza MH, Mihăilă S, Peluso D, Xhaxho J, Marra MP, et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7).
191. Konishi M, Ebner N, Springer J, Schefold JC, Doehner W, Dschietzig TB, et al. Impact of Plasma Kynurenine Level on Functional Capacity and Outcome in Heart Failure – Results From Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016;81:52–61.
192. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest*. 1984;86:595–601.
193. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009;10:738–44.

194. D'Oronzio U, Senn O, Biaggi P, Gruner C, Jenni R, Tanner FC, et al. Right heart assessment by echocardiography: gender and body size matters. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:1251–8.
195. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Malandrino A, Zacà V, Mondillo S. Reference values of right atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2012;29:147–52.
196. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1106–14.
197. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:680–90.
198. Ruohonen S, Koskenvuo JW, Wendelin-Saarenhovi M, Savontaus M, Kähönen M, Laitinen T, et al. Reference Values for Echocardiography in Middle-Aged Population: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Echocardiography*. 2016;33:193–206.
199. Brand A, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, et al. Normative reference data, determinants, and clinical implications of right atrial reservoir function in women assessed by 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2018;35:1542–9.
200. Ferrara F, Gargani L, Ruohonen S, Vríz O, Scalese M, Russo V, et al. Reference values and correlates of right atrial volume in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2018;35:1097–107.
201. Nemes A, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Ambrus N, Lengyel C. Normal reference values of three-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived right atrial volumes and volume-based functional properties in healthy adults (Insights from the MAGYAR-Healthy Study). *J Clin Ultrasound JCU*. 2020;48:263–8.



## Annexes

### Annexe I. Métabolites de la voie du tryptophane et maladies cardiovasculaires

Auteur, année, Reference	Population	Résultats
Melhem, 2021, Circulation, (84)	Modèle animal de souris présentant une déficience spécifique en cellules endothéliales, cellules musculaires lisses ou en cellules myéloïdes ou cardiomyocytes de l'indoleamine 2, 3-dioxygénase 1 (IDO) et confrontées à un infarctus aigu du myocarde.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La production de kynurénine (par l'intermédiaire de l'IDO) est fortement augmentée après un infarctus du myocarde chez la souris.</li> <li>-La délétion génétique ou l'inhibition pharmacologique de l'IDO limite les lésions et le dysfonctionnement cardiaques après un infarctus du myocarde.</li> <li>-Les souris avec une délétion spécifique de l'IDO des cellules endothéliales présentent une amélioration de la fonction cardiaque, de la contractilité des cardiomyocytes et une réduction du remodelage ventriculaire.</li> <li>-La supplémentation en kynurénine in vivo chez les souris déficientes en IDO supprime les effets protecteurs de la délétion de l'IDO.</li> <li>-La kynurénine précipite l'apoptose des cardiomyocytes par la production d'espèces réactives de l'oxygène.</li> </ul>
Razquin, 2021, Am J Clin Nutr (85)	2 études cas témoin 324 nouveaux cas d'insuffisance cardiaque 502 nouveaux cas de FA	Les métabolites de la voie de la tryptophane–kynurénine sont associés avec un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque et un risque plus bas de FA
Hage, 2020, J Card Fail (86)	Nouvel épisode d'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection préservée (ICFep) (FE ≥50%, n = 46) ou d'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection réduite (ICFer) (FE <40%, n = 75)	<p>Par rapport aux patients atteints d'ICFer, les patients atteints d'ICFep présentaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des taux plus élevés d'hydroxyproline et de diméthyl arginine symétrique, d'alanine, de cystine et de kynurénine</li> <li>-des taux plus faibles de sérine, de GMPc, d'AMPc, de l-carnitine, de lysophosphatidylcholine (18:2), de lactate et d'arginine.</li> </ul> <p>La diminution de la kynurénine a été associée à un débit de filtration glomérulaire plus élevé uniquement dans l'ICFep (p= 0,020).</p>

Zapolski, 2020, PLoS One (87)	100 patients avec FA persistante	Chez les patients en FA, la rigidité aortique était corrélée positivement avec le niveau d'acide kynurénique (( $\beta = 0.389$ , $P = 0.029$ )), les facteurs de risque biochimiques d'athérosclérose (cholestérol total ( $\beta = 0.814$ ; $P = 0.044$ ), LDL ( $\beta = 0.663$ ; $P = 0.44$ )) et quelques paramètres échocardiographiques ((DTDVG; $\beta = 1.751$ , $P = 0.045$ ), (ViOG; $\beta = 0.944$ , $P = 0.022$ )).
Yu, 2017, J Nutr, (88)	Etude de cohorte 231 cas de patients avec maladie cardiovasculaire 985 participants avec un suivi de 4.7ans	-Les augmentations de tryptophane a 1 an étaient associées à un risque plus faible de maladie cardiovasculaire (HR par SD : 0,79 ; 95% CI : 0,63, 0,98). -La concentration initiale d'acide kynurénique était associée à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde et de décès par maladie coronarienne, mais pas d'accident vasculaire cérébral.
Lund, 2020, PLoS One (89)	202 patients avec insuffisance cardiaque (73.8% avec maladie coronarienne) 384 contrôles sans maladie cardiaque, 807 contrôles avec maladie coronarienne (71%).	Des taux plasmatiques élevés des métabolites de la voie de la kynurénine et des ratios de métabolites sont associés à une mortalité accrue, indépendamment de la maladie coronarienne, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

DTDVG : diamètre télédiastolique VG ; FA : fibrillation atriale ; ICFEp : insuffisance cardiaque a fraction d'éjection préservée ; ICFEr : insuffisance cardiaque a fraction d'éjection réduite ; IDO: indoleamine 2, 3-dioxygénase 1 ; ViOG : volume indexé de l'OG

## Annexe II. Métabolites de la voie de l'arginine et maladies cardiovasculaires

Auteur, année, Reference	Population	Résultats
Atzler, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014 (92)	Homoarginine sanguine a été mesuré chez 3514 participants	Dans les modèles multivariés, une teneur plus élevée en homoarginine était associée à un taux plus faible d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (rapport des risques, 0,86 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,75-0,98) et à une mortalité plus faible, toutes causes confondues (hazard ratio, 0,82 ; 0,73-0,92 ; par augmentation de 1 log SD de l'homoarginine).
Seppälä, Sci Rep, 2017 (93)	2,106 adultes jeunes (54.6% femmes, âge 24-39 ans).	Un taux élevé de L-homoarginine (hArg) a servi de prédicteur indépendant de future hyperglycémie (OR 1,31, IC 95 % 1,06-1,63) et de l'obésité abdominale (OR 1,60, 95 % 1,14-2,30) chez les hommes et du diabète de type 2 chez les femmes (OR 1,55, IC 95 % 1,02-2,41).  L'analyse multivariée n'a révélé aucune preuve d'association entre le taux sérique de hArg et l'une des pathologies cardiométaboliques.
Niekamp, Biomolécules, 2018 (94)	3761 patients 51.7% hommes Moyenne âge 55.6 ± 10.9 ans	Il n'y avait pas de corrélation significative entre des taux d'homoarginine plus faibles et l'apparition ou la persistance de la FA (OR 0,91 (IC 95 % 0,70-1,16 ; p = 0,45)). Des associations inverses modérées ont été observées avec la taille de l'OG et le rapport E/A (le coefficient bêta par augmentation de l'écart-type était de -0,12 (intervalle de confiance à 95 % [IC] -0,23-(-0,02) ; p = 0,024) pour la surface de l'OG et de -0,01 (IC à 95 % -0,02-(-0,003) ; p = 0,013) pour le rapport E/A).
Anderssohn, J Card Fail, 2012 (95)	341 patients avec insuffisance cardiaque chronique due a une cardiomyopathie dilatée (n = 226) ou une cardiomyopathie ischémique (n = 115).	ADMA et SDMA médian étaient plus élevés, L-arginine et le L-arginine-ADMA ratio étaient plus bas chez les patients avec une forme sévère d'insuffisance cardiaque  Il n'était pas de différence entre les différentes étiologies des cardiomyopathies  Le L-arginine-ADMA ratio était associée à l'évolution uniquement dans le groupe cardiomyopathie dilatée
Büttner, 2020, J Mol Med (Berl) (96)	241 patients avec FA	SDMA était plus élevée dans la cohorte FA (0,57 ± 0,12 vs 0,53 µmol/L (97,5e percentile dans la cohorte de référence).

	Analyse des prélèvements biologique en fonction du rythme cardiaque	<p>-La restauration du rythme sinusal a entraîné une normalisation des concentrations de SDMA (<math>0,465 \pm 0,082</math> vs <math>0,570 \pm 0,134</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> au départ, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>-Les patients en FA au moment du prélèvement sanguin présentaient des concentrations de hArg significativement plus faibles (<math>1,65 \pm 0,51</math> vs <math>1,85 \pm 0,60</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>, <math>p = 0,006</math>) et des concentrations d'ADMA plus élevées (<math>0,526 \pm 0,08</math> vs <math>0,477 \pm 0,08</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) par rapport aux patients en FA au moment du prélèvement.</p> <p>-Les concentrations de -hArg étaient plus faibles chez les patients présentant des phénotypes avancés de progression de la FA indépendamment du rythme cardiaque au moment du prélèvement sanguin.</p>
Ziegler, 2019, Sci Rep. (97)	<p>98 patients avec infarctus cérébral d'étiologie indéterminée</p> <p>L-arginine, ADMA, SDMA dosés dans le suivi</p>	<p>-Selon les analyses de Kaplan-Meier, les taux de détection de la FA étaient associés à l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (<math>P = 0,003</math>) et au SDMA (<math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>-La SDMA était corrélée au volume indexé de l'OG dans la population totale (<math>P = 0,003</math>, <math>r = 0,322</math>) et dans le sous-groupe ESUS (<math>P = 0,003</math>; <math>r = 0,446</math>). Ces associations étaient indépendantes du <math>\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c</math> et de la fonction rénale dans l'analyse de régression (<math>P = 0,02</math> et <math>P = 0,005</math>, respectivement).</p> <p>En conclusion, ces résultats mettent en évidence que le SDMA et l'épaisseur intima média carotidienne sont des marqueurs potentiels de la cardiopathie atriale et de la FA chez les patients ESUS.</p>
Grosse, 2019, Int J Mol Sci (98)	<p>88 patients avec infarctus cérébral confirmé à l'imagerie et appartenant à l'un des 3 groupes : ESUS, FA, or micro-/macroangiopathie.</p> <p>Des marqueurs de dysfonction endothéliale (L-arginine, ADMA, SDMA) étaient mesurés 7 jours après l'infarctus cérébral</p>	<p>Par rapport aux patients atteints de FA, les patients atteints d'ESUS présentaient des valeurs significativement plus faibles de SDMA (<math>p = 0,004</math>) et des valeurs plus élevées de L-arginine (<math>p = 0,031</math>), du rapport L-arginine/ADMA (<math>p = 0,006</math>), du rapport L-arginine/SDMA (<math>p = 0,002</math>) et du rapport ADMA/SDMA (<math>p = 0,013</math>).</p>

ADMA : asymmetric dimethylarginine ; ESUS : Embolic Stroke of Undetermined Source; FA : fibrillation atriale ; hArg : L-homoarginine ; SDMA : symmetric dimethylarginine ;

**Annexe III.** Evaluation multimodale de l'anatomie et de la fonction des cavités cardiaques en FA : prédiction du risque de développer une FA

Auteur, année, Reference	Population	Technique, méthodes d'évaluation des paramètres	Résultats
<b>Prédiction du risque de développer une FA</b>			
<b>Paramètres atriaux</b>			
Hirose, 2012 (126)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 580 adultes consécutifs</li> <li>- Suivi : 28 mois</li> <li>- 32 sujets développent de la FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG, FV OG</li> <li>- OG strain rate</li> </ul>	<p>L'incidence de la FA était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une FV OG plus basse (<math>16 \pm 5</math> vs. <math>28 \pm 8\%</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Un strain rate contractile OG plus bas (<math>-0.9 \pm 0.2</math> vs. <math>-1.4 \pm 0.5</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Un VOG plus important (<math>59 \pm 12</math> vs. <math>46 \pm 16</math> ml/m<sup>2</sup>; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul> <p>En analyse multivariée, la FV active OG était le seul paramètre prédictif d'un nouveau passage en FA</p>
Osmala, 2015 (128)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 146 patients avec implantation d'un pacemaker double chambre</li> <li>- 29 patients avec épisode de FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG</li> <li>- Strain OG</li> </ul>	<p>L'incidence de la FA était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un niveau plus élevé de PA (<math>p = 0.01</math>)</li> <li>- Un niveau plus bas de FEVG (<math>p = 0.03</math>)</li> <li>- Un strain contractile de l'OG plus bas (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Un VOG plus important (<math>p &lt; 0.003</math>)</li> <li>- Un temps de conduction électromécanique septal plus long (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> </ul> <p>L'association du VOG et du strain contractile OG avec l'incidence de la FA étaient indépendants de l'âge, du sexe, de la pression artérielle, de la taille du VG et de sa fonction</p>
Habibi, 2016 (125)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MESA</li> <li>- 197 sujets développent de la FA</li> <li>- 322 participants sélectionnés de manière randomisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM Cardiaque</li> <li>- VOG, FV OG (total, passive, active)</li> </ul>	<p>En analyse multivariée, l'incidence de la FA était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un VOG TS plus élevé (HR 1.38 per SD; 95% CI 1.01, 1.89)</li> <li>- Une diminution du pic de strain OG (HR 0.68 per SD; 95% CI 0.48, 0.96)</li> <li>- Une FV OG passive plus basse (HR 0.55 per SD; 95% CI 0.40, 0.75)</li> <li>- Une FV OG plus basse (HR 0.70 per SD; 95% CI 0.52, 0.95)</li> </ul>

Schaaf, 2017 (131)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude cas témoin</li> <li>- 102 patients sans maladie cardiovasculaire, 44 patients avec de la FA paroxystique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D et 3D</li> <li>- VOG, FV OG 3D</li> <li>- Strain OG 2D</li> </ul>	<p>La FA paroxystique était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un VOG plus important</li> <li>- Une FV OG 3D plus basse</li> <li>- Un strain OG 2D plus bas</li> </ul>
Hubert, 2018 (127)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude rétrospective</li> <li>- 27 hommes anciens athlètes d'endurance avec de la FA paroxystique</li> <li>- Comparaison avec 30 sujets contrôle anciens athlètes d'endurance sans FA documentée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG and VOD</li> <li>- OG and RA strain</li> </ul>	<p>La FA paroxystique était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un VOG et un VOD plus importants</li> <li>- Un pic de strain réservoir OG plus bas (<math>29.3 \pm 7.9\%</math> vs. <math>49.1 \pm 7.8\%</math>; <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>- Un pic de strain réservoir OD plus bas (<math>36.5 \pm 7.0\%</math> vs. <math>50.6 \pm 10.2\%</math>; <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> </ul>
Pathan, 2017 (130)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude observationnelle</li> <li>- 538 patients avec accident vasculaire cérébral cryptogénique</li> <li>- 61 patients développent FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG</li> <li>- Strain OG</li> </ul>	<p>L'incidence de la FA était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un âge plus élevé</li> <li>- Score de risque clinique plus élevé</li> <li>- Un plus VOG plus élevé (<math>40.9 \pm 15.3</math> vs. <math>33.9 \pm 11.1</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Un strain réservoir OG plus bas (<math>21.3 \pm 7.5</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul>
Lim, 2019 (129)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective, MESA</li> <li>- n=2338</li> <li>- 124 sujets développent de la FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- VOG, FV OG</li> </ul>	<p>Une diminution annuelle de 1 déviation standard de FV OG était fortement associée au risque de FA après ajustement sur les facteurs de risque clinique de la FA, les paramètres initiaux de l'OG, le ratio masse VG/volume (HR per SD 1.91; 95% CI 1.53, 2.38; <math>p &lt; 0.001</math>)</p>
Xie, 2020 (132)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective, MESA</li> <li>- n=3147</li> <li>- Suivi 11.2 ans</li> <li>- 368 sujets qui développent de la FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- VOD, FV OD</li> <li>- Pic global strain</li> </ul>	<p>Après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, le VOG, et la FV OG, l'incidence de la FA était associée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VOD ES (HR 1.13 per SD; <math>p = 0.041</math>)</li> <li>- VOD ED (HR 1.12 per SD; <math>p = 0.037</math>)</li> </ul>
<b>Paramètres ventriculaires</b>			
Chatterjee, 2017 (133)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective, MESA</li> <li>- n=4204</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- FEVD</li> <li>- Masse VD</li> </ul>	<p>Après ajustement sur les facteurs démographiques et cliniques, l'incidence de la FA était associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une FEVD plus haute (HR 1.16 per SD; 95% CI 1.03, 1.32; <math>p = 0.02</math>)</li> <li>- Une masse VD plus importante (HR 1.25 per SD; 95% CI 1.08, 1.44; <math>p = 0.002</math>)</li> </ul>

			Après ajustement sur les paramètres ventriculaires gauches, l'incidence de la FA était associée à une plus haute FEVD (HR 1.15 per SD; 95% CI 1.01, 1.32; p=0.04)
--	--	--	---

2D = deux-dimensions; 3D = trois-dimensions; AF = fibrillation atriale, ETT = échocardiographie transthoracique; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; VOG = volume de l'OG ; OG = oreillette gauche ; IRM = imagerie résonance magnétique ; VOD = volume de l'oreillette droite ; CI = intervalle de confiance;; FV = fraction de vidange; TS = télésystole; HR = hazard ratio; VG = ventricule gauche; MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NS = non significatif ; OR = odds ratio; OD = oreillette droite; FEVD = fraction d'éjection du ventricule droit ; SD = standard deviation; AIT = accident ischémique transitoire; AVC= accident vasculaire cérébral

**Annexe IV.** Evaluation multimodale de l'anatomie et de la fonction des cavités cardiaques en FA : évaluation de la prédiction du risque d'AVC

grâce à l'étude du strain OG

Auteur, année, Reference	Population	Technique, méthodes d'évaluation des paramètres	Résultats
<b>Prédiction du risque d'AVC avec l'étude de la déformation OG</b>			
<b>Paramètre OG</b>			
Shih, 2011 (142)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 66 patients</li> <li>- FA permanente</li> <li>- 2 groupes selon la présence d'un antécédent d'AVC ou non</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- Strain OG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparaison avec les patients avec FA sans AVC, les patients avec FA et AVC ont un strain atrial plus bas (tous les composants)</li> <li>- En analyse multivariée ajustée pour l'âge, le volume OG indexé, et la FEVG, les phases actives et réservoir du strain étaient indépendamment associés au risque d'AVC, (association non présente pour le strain conduit, E', et E/E')</li> </ul>
Azemi, 2012 (139)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude rétrospective</li> <li>- Patients avec FA, AVC ou AIT, et CHADS<sub>2</sub> scores ≤1 avant leur évènement ont été rétrospectivement identifiés et comparés avec des contrôles appariés sur l'âge et le sexe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- Strain OG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparaison avec les contrôles, les patients avec FA, AVC ou AIT et un CHADS<sub>2</sub> scores ≤1 avant leur évènement avait :</li> <li>- Une FEVG plus basse</li> <li>- Une OG de dimensions et de VOG plus importante (32.3 ± 13.3 vs. 24.4 ± 11.9 ml/m<sup>2</sup>; p=0.012)</li> <li>- Un pic de strain négatif OG plus bas (-3.2 ± 1.2 % vs -6.9 ± 4.2%; p&lt;0.001) and un pic de strain positif OG plus bas (14 ± 11% vs. 25 ± 12%; p&lt;0.001)</li> <li>- Le pic de strain négatif OG était associée significativement à l'AVC (OR 2.15; p&lt;0.001)</li> </ul>
Obokata, 2014 (141)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- FA paroxystique ou FA persistante avec un évènement embolique aigu (82 patients) ou sans (204 contrôles)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- Strain OG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 26 patients avec embolie aigu sont décédés durant le suivi avec temps médian de suivi de 425 jours</li> <li>- Le strain global OG était plus bas chez les patients avec une embolie aigue en comparaison avec le groupe contrôle (p&lt;0.001)</li> <li>- En analyse multivariée, le strain global OG était indépendamment associé avec une embolie aigue (OR 0.74; 95% CI 0.67, 0.82;</li> </ul>



			<p>p&lt;0.001) et avait une valeur incrémentale en addition du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (p&lt;0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le strain global OG prédit indépendamment la mortalité après une embolie</li> </ul>
Leung, 2018 (140)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1361 patients</li> <li>- Premier diagnostic de FA</li> <li>- Suivi 7.9 ans sur la survenue d'un AVC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG, strain OG, GLS VG</li> <li>- PA-TDI, reflète le temps de conduction atrial total</li> </ul>	<p>100 patients (7%) ont développé un AVC ischémique</p> <p>Malgré la similarité des dimensions VG, de la FEVG, du strain global longitudinal, des volumes OG les patients avec FA et AVC ont en comparaison avec les patients sans AVC ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un strain réservoir OG plus bas (14.5% vs. 18.9%; p=0.005)</li> <li>- Un strain conduit plus bas (10.5% vs. 13.5%; p=0.013)</li> <li>- Un PA-TDI plus long (166 vs. 141 ms; p&lt;0.001)</li> </ul>

2D = deux-dimensions; 3D = trois-dimensions; AF = fibrillation atriale, ETT = échocardiographie transthoracique; VOG = volume de l'OG ; OG = oreillette gauche ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; CI = intervalle de confiance; GLS = global longitudinal strain; HR = hazard ratio; VG = ventricule gauche ; OR = odds ratio; PA-TDI = P-wave to A' duration on tissue Doppler imaging;

**Annexe V.** Evaluation multimodale de l'anatomie et de la fonction des cavités cardiaques en FA : évaluation du remodelage reverse après restauration du rythme sinusal

Auteur, année, Reference	Population	Technique, méthodes d'évaluation des paramètres	Résultats
<b>Evaluation du remodelage reverse après restauration du rythme sinusal</b>			
<b>Remodelage réverse de l'OG</b>			
Jeevanantham, 2010 (148)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méta-analyse</li> <li>- 17 études</li> <li>- 869 patients</li> <li>- ARF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TDM, ETT 2D, ETT 3D</li> <li>- Diamètre OG, VOG, FV OG</li> <li>- Avant et après ARF</li> </ul>	Après ARF il est retrouvé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution des diamètres OG et du VOG</li> <li>- Une absence de différence significative entre la fraction de vidange totale et la fraction de vidange active de l'OG</li> </ul>
Montserrat, 2011 (149)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 154 patients, ARF</li> <li>- FA symptomatique résistante aux traitements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 3D</li> <li>- VOG and FV OG</li> <li>- Avant et 6 mois après ARF</li> </ul>	Après ARF il est retrouvé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution du VOG TS (from <math>60 \pm 19</math> to <math>52 \pm 17</math> ml; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Une diminution du VOG TD (from <math>38 \pm 18</math> to <math>33 \pm 15</math> ml; <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>- Une absence de différence de la FV OG active (<math>39 \pm 25\%</math> vs <math>43 \pm 26\%</math>; <math>p = NS</math>)</li> </ul>
Tops, 2011 (145)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 148 patients, ARF</li> <li>- FA symptomatique résistante aux traitements</li> <li>- La population était divisée selon le remodelage reverse de l'OG dans le suivi : les répondeurs étaient définis comme les patients qui présentaient une réduction <math>\geq 15\%</math> du VOG maximum dans le suivi à long terme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 2D</li> <li>- VOG et strain OG</li> <li>- Paramètres à l'admission et après un suivi de <math>13.2 \pm 6.7</math> mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le suivi, 93 patients (63%) ont été classifiés comme répondeurs, tandis que 55 patients (37%) ont été classés comme non répondeurs</li> <li>- A l'admission, le strain OG était significativement plus haut chez les répondeurs vs. non-répondeurs (<math>19.8\%</math> vs. <math>14.6\%</math>; <math>p = 0.001</math>)</li> <li>- Parmi les répondeurs, une augmentation significative du strain OG était notée entre l'admission et le suivi (de <math>19.8\%</math> à <math>22.9\%</math>; <math>p &lt; 0.05</math>), tandis qu'aucune modification n'était notée parmi les non répondeurs</li> <li>- Le strain OG à l'admission était un prédicteur indépendant du remodelage reverse OG (OR 1.81; 95% CI 1.10, 2.98; <math>p = 0.019</math>)</li> </ul>

Hof, 2011 (147)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 79 patients, ARF</li> <li>- FA symptomatique, résistante au traitement</li> <li>- 70% FA paroxystique, 30% FA persistante/permanente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- VOG</li> <li>- Avant et 4 mois après ARF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après ARF il y a une diminution du VOG de <math>104 \pm 27</math> à <math>91 \pm 25</math> ml (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Patients avec un succès de la prise en charge avait une diminution du VOG de <math>103 \pm 27</math> à <math>89 \pm 24</math> ml (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> </ul>
<b>Remodelage réverse OG et OD</b>			
Wylie, 2008 (150)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 33 patients, ARF</li> <li>- FA paroxystique ou persistante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- VOG, FV OG</li> <li>- VOD, FV OD</li> <li>- Admission, 30 et 60 jours après ARF</li> </ul>	<p>Après ARF il a été observé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution du VOG de 15% (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Une diminution de la FV OG de 14% (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Une diminution du VOD de 13% (<math>p = 0.018</math>)</li> <li>- Une augmentation de la FV OD de 5% (<math>p = 0.008</math>)</li> </ul>
Muller, 2008 (151)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 91 patients, ARF</li> <li>- FA paroxystique ou persistante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 3D</li> <li>- VOG, VOD</li> <li>- Admission et après 6 mois</li> </ul>	<p>Après ARF il a été observé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution du VOG (<math>51 \pm 16</math> vs. <math>60 \pm 21</math> ml; <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>- Une diminution du VOD (<math>43 \pm 17</math> vs. <math>50 \pm 20</math> ml; <math>p = 0.001</math>)</li> </ul>
Soulat-Dufour, 2019 (146)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 48 patients</li> <li>- FA paroxystique et persistante</li> <li>- Cardioversion, ARF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ETT 3D et strain 2D</li> <li>- VOG, VOD</li> <li>- FV OG, FV OD</li> <li>- OG IE, RA IE</li> <li>- Strain OG, Strain OD</li> <li>- Admission et après 6 mois</li> </ul>	<p>Après restauration du rythme sinusal il est retrouvé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution du VOD TS (<math>p = 0.020</math>)</li> <li>- Une diminution du VOD TD (<math>p = 0.0008</math>)</li> <li>- Une diminution du VOG TS (<math>p = 0.001</math>)</li> <li>- Une diminution du VOG TD (<math>p = 0.0021</math>)</li> <li>- Une augmentation de la FV OD 3D (<math>p = 0.037</math>)</li> <li>- Une augmentation de l'IE 3D OD (<math>p = 0.034</math>)</li> <li>- L'absence de différences dans la FV OG 3D et l'IE 3D OG</li> <li>- L'augmentation du strain réservoir OG et OD (<math>p &lt; 0.0001</math>)</li> </ul>
<b>Remodelage réverse VG, VD, OG et OD</b>			
Therkelsen, 2006 (152)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude prospective</li> <li>- 60 patients avec FA persistante, 19 volontaires sains</li> <li>- Cardioversion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM cardiaque</li> <li>- VOG, VOD, mass VG</li> <li>- FV OG, FV OD</li> <li>- FEVG, FEVD</li> <li>- Admission et après 3 mois</li> </ul>	<p>Après restauration du rythme sinusal il est retrouvé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une diminution de tous les volumes atriaux et ventriculaires et de la masse VG (<math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>- Une augmentation de l'ensemble des fractions d'éjection (<math>p &lt; 0.0001</math>)</li> </ul>

			Le remodelage reverse structurelle et fonctionnelle des oreillettes apparait plus tôt que le remodelage reverse des ventricules après cardioversion dans la FA persistante
--	--	--	--

2D = deux-dimensions; 3D = trois-dimensions; AF = fibrillation atriale, ETT = échocardiographie transthoracique; VOG = volume de l'OG ; OG = oreillette gauche ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; IRM = imagerie résonance magnétique ; VOD = volume de l'oreillette droite ; CI = intervalle de confiance; TDM = tomodensitométrie; IE = index d'expansion; FV = fraction de vidange; TD = télédiastole ; TS = télésystole; GLS = global longitudinal strain; HR = hazard ratio; VG = ventricule gauche; NS = non significatif ; OR = odds ratio; OD = oreillette droite; ARF = ablation par radiofréquence; FEVD = fraction d'éjection du ventricule droit ; SD = standard deviation

**Annexe VI.** Ensemble des acquisitions effectuées en échocardiographie transthoracique et transoesophagienne 2D et 3D dans le cadre du protocole FASTERHAC.

<b>ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE</b>	
<b>Incidence Parasternale</b>	
<b>Incidence parasternale grand axe</b>	Imagerie 2D Doppler couleur de la VA et la VM Doppler couleur zoomé sur la VA Doppler couleur zoomé sur la VM Mode TM sur le ventricule gauche
<b>Incidence parasternale modifiée centrée sur les cavités droites</b>	Imagerie 2D Doppler couleur de la VT Doppler couleur zoomé sur la VT Doppler continu sur le flux tricuspide Si fuite valvulaire $\geq$ modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)
<b>Incidence parasternale petit axe – Niveau VA</b>	Imagerie 2D de la VA Doppler couleur de la VA Doppler couleur zoomé sur la VA Doppler couleur de la VT Doppler continu de la VT Doppler couleur de la CCVD Doppler continu et pulsé de la CCVD
<b>Incidence parasternale petit axe – Niveau VM</b>	Imagerie 2D
<b>Incidence parasternale petit axe – Niveau muscle papillaire</b>	Imagerie 2D
<b>Incidence parasternale petit axe – Niveau apex VG</b>	Imagerie 2D

<b>Incidence apicale</b>	
<b>Incidence apicale 4 cavités</b>	<p>Imagerie 2D avec les 4 cavités en un secteur</p> <p>Doppler couleur de la VM</p> <p>Imagerie 2D zoomé sur la VM</p> <p>Doppler couleur zoomé sur la VM</p> <p>Doppler pulsé sur le flux mitral</p> <p>Doppler tissulaire sur l'anneau mitral septal et latéral</p> <p>Si fuite valvulaire <math>\geq</math> modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)</p> <p>Imagerie 2D du septum inter atrial</p> <p>Doppler couleur du septum interatrial</p> <p>Imagerie 2D centrée sur le VG dans une incidence non tronquée</p> <p>Imagerie 2D centrée sur l'OG dans une incidence non tronquée</p> <p>Imagerie 2D centrée sur l'OD dans une incidence non tronquée</p>
<b>Incidence apicale 5 cavités</b>	<p>Imagerie 2D</p> <p>Doppler couleur de la VA</p> <p>Imagerie 2D zoomé sur la VA</p> <p>Doppler couleur de la CCVG</p> <p>Doppler pulsé au niveau de la CCVG et doppler continu de la VA</p> <p>Si fuite valvulaire <math>\geq</math> modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)</p>
<b>Incidence apicale 2 cavités</b>	<p>Imagerie 2D</p> <p>Doppler couleur de la VM</p> <p>Imagerie 2D centrée sur le VG dans une incidence non tronquée</p> <p>Imagerie 2D centrée sur l'OG dans une incidence non tronquée</p>

<b>Incidence apicale 3 cavités</b>	<p>Imagerie 2D  Doppler couleur de la VM et de la VA  Si fuite valvulaire <math>\geq</math> modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)  Imagerie 2D centrée sur le VG dans une incidence non tronquée  Imagerie 2D centrée sur l'OG dans une incidence non tronquée</p>
<b>Incidence apicale 4 cavités centrée sur les cavités D</b>	<p>Imagerie 2D  Doppler couleur de la VT  Doppler continu sur la fuite tricuspide  Doppler pulsé sur le flux tricuspide antérograde  Mode TM sur l'anneau tricuspide  Mode doppler tissulaire sur l'anneau tricuspide  Si fuite valvulaire <math>\geq</math> modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)</p>
<b>Acquisition 3D apicale</b>	<p>S'assurer d'avoir la globalité de la structure dans l'acquisition  3D obtenu avec cadence image <math>\geq</math> 20Hz: Xplan, Heart Model , High Volume Rate (HVR) acquisition  Incidence apicale 4 cavités : Xplan sur l'OG  Incidence apicale 4 cavités : Xplan sur l'OD  3 Heart Model /HVR acquisitions avec les 4 cavités dans un secteur d'acquisition  3 Heart Model /HVR acquisitions ciblés sur l'analyse VG/OG  3 Heart Model /HVR acquisitions ciblés sur l'analyse VD/OD</p>
<b>Incidence sous costale</b>	
<b>Veine cave inferieure</b>	<p>Imagerie 2D des 4 cavités  Doppler couleur du septum interatrial  Imagerie 2D de la VCI (5-10 cycles d'acquisition)  TM de la VCI</p>

<b>ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSOESOPHAGIENNE</b>	
<b>0 degré</b>	Imagerie 2D de l'auricule gauche Imagerie 2D du septum interatrial Doppler couleur du septum interatrial Imagerie 2D de la VM Doppler couleur de la VM
<b>45 degrés</b>	Imagerie 2D de l'auricule gauche Vitesse dans l'auricule gauche (ou à 90 degrés si l'alignement est meilleur) Imagerie 2D du septum interatrial Doppler couleur du septum interatrial Imagerie 2D de la VM Doppler couleur de la VM Imagerie 2D de la VA Doppler couleur de la VA
<b>90 degrés</b>	Imagerie 2D de l'auricule gauche Vitesse dans l'auricule gauche (ou à 45 degrés si l'alignement est meilleur) Imagerie 2D du septum interatrial Doppler couleur du septum interatrial Imagerie 2D de la VM Doppler couleur de la VM
<b>120 degrés</b>	Imagerie 2D de l'auricule gauche Imagerie 2D de l'auricule droit Imagerie 2D du septum interatrial Doppler couleur du septum interatrial Imagerie 2D de la VM Doppler couleur de la VM Imagerie 2D de la VA Doppler couleur de la VA
<b>Fuite valvulaire</b>	Si fuite valvulaire $\geq$ modérée, acquisition pour réaliser une SOR (doppler couleur et continu)



<b>Acquisition 3D</b>	S'assurer d'avoir la globalité de la structure dans l'acquisition X plane sur l'auricule gauche à 0°, 45°, 90°, 120° X plane sur l'auricule droit à 120° X plane sur l'aorte à 0° 3 acquisitions Zoom 3D (au moins 1 battement) ciblé sur l'auricule gauche 3 acquisitions Zoom 3D (au moins 1 battement) ciblé sur l'auricule droit 3 acquisitions Live 3D (au moins 1 battement) ciblé sur l'aorte
-----------------------	--

VA: valve aortique; VM: valve mitrale; VT: valve tricuspide ; SOR : surface orifice régurgitant ; CCVD : chambre de chasse VD ; CCVG : chambre de chasse VG ;

**Annexe VII.** Résumé des études principales sur la taille et la fonction de l'OD.

Auteur, année, référence	Population	Paramètres	Total	Homme	Femme
Recommandations actuelles					
Lang, 2015 (109)	Recommandations	Axe mineur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	–	19±3	19±3
		Axe majeur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	–	24±3	25±3
		Volume OD TS 2D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	–	25±7	21±6
Etudes clés					
Wang, 1984 (192)	-54 volontaires sains -Age 20-66 ans -Etats Unis -Monocentrique	Volume OD TS 2D (ml)		39 ± 12	27 ± 7
Aune, 2009 (193)	-166 volontaires sains -48% homme -Age 29–79 ans -ETT 3D -Machine d'échocardiographie : Philips; Post traitement : Philips -Norvege (Europe) -Monocentrique	Volume OD TS 2D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	18–47	18–50	17–41
		Volume OD TD 2D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	5–20	7–22	5–18
		Fraction de vidange totale OD 3D (%)	46–80	46–74	48–83
D'Oronzio, 2012 (194)	-1625 sujets avec une échocardiographie normale -Moyenne ±SD age 44±14 ans -47% homme -ETT 2D -Suisse (Europe) - Monocentrique	Axe mineur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	–	19±3	19±3
		Axe majeur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	–	24±3	25±3

Padeletti, 2012 (195)	- 84 sujets sains - 30% des patients >40 years - 41% homme	Volume OD TS 2D (ml)	34± 11		
	-Machine d'échocardiographie: General Electric; Post traitement: General Electric -Italie (Europe) -Monocentrique	Strain reservoir OD 2D (%)	49 ± 13		
Peluso, 2013 (196)	-200 sujets sains -Moyenne±SD age 43+15 ans -44% homme -ETT 2D, Strain, ETT 3D -Machine d'échocardiographie: General Electric; Post traitement: General Electric -Italie (Europe) - Etude monocentrique	Volume OD TS 2D (méthode surface-longueur) (mL)	41±14	50±15	35±10
		Volume OD TS 2D indexé (méthode surface-longueur) (mL/m <sup>2</sup> )	23±7	26±7	21±6
		Volume OD preA 2D (méthode surface-longueur) (mL)	27±11	33±11	22±8
		Volume OD preA 2D indexé (méthode surface-longueur) (mL/m <sup>2</sup> )	15±5	17±5	13±4
		Volume OD TD (méthode surface-longueur) (mL)	17±7	21±7	14±5
		Volume OD TD 2D indexé (méthode surface-longueur) (mL/m <sup>2</sup> )	10±4	11±4	8±3
		Volume OD TS 3D (mL)	52±15	60±16	45±11
		Volume OD TS 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	29±7	31±8	27±6
		Volume OD pre-A 3D (mL)	28±10	34±10	24±7
		Volume OD pre-A 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	16±5	18±5	14±4
		Volume OD TD 3D (mL)	19±8	24±8	16±5
		Volume OD TD 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	11±4	12±4	9±3
		Fraction de vidange totale OD 3D(%)	63±9	61±8	65±8
		Fraction de vidange passive 3D (%)	46±11	44±10	48±12
Fraction de vidange active 3D (%)	31±8	29±7	33±9		

		Strain reservoir OD 2D (%)	44±10	42±9	45±10
		Strain conduit OD 2D (%)	27±9	25±9	28±10
		Strain contractile OD 2D (%)	-17±4	-17±4	-17±4
Kou, 2014 (197)	-734 sujets sains Europeens -43% homme -Moyenne ±SD age 45.8±13.3 ans -ETT 2D -Machine d'échocardiographie: General Electric, Philips -Etude NORRE -Europe -Multicentrique	Axe mineur OD (mm)	36.1±5.6	38.4±5.4	34.2±5.1
		Axe mineur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	20.0±2.9	19.8±2.8	20.2±3.0
		Axe majeur OD (mm)	45.9±5.4	48.1±4.7	44.1±5.3
		Axe majeur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	25.5±3.0	24.8±2.5	26.1±3.2
		Surface OD TS 2D (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	14.5±3.2	16.1±2.9	13.2±2.9
		Surface OD TS 2D indexé (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	8.0±1.5	8.3±1.4	7.8±1.6
		Volume OD TS 2D (méthode surface-longueur) (mL)	40.1±14.7	46.9±14.5	34.4±12.4
		Volume OD TS 2D indexé (méthode surface-longueur) (mL/m <sup>2</sup> )	21.9±7.1	24.1±7.0	20.2±6.7
		Volume OD TS 2D (Simpson) (mL)	37.5±13.5	43.8±13.4	32.5±11.4
		Volume OD TS 2D indexé (Simpson) (mL/m <sup>2</sup> )	20.6±6.5	22.5±6.5	19.0±6.2
Ruohonen, 2016 (198)	-1,079 sujets sains -41% homme -Moyenne age: 40.9 ± 5.1 (homme); 41.3 ± 5.0 (femme) -ETT 2D - Machine d'échocardiographie: Acuson Sequoia, Software: ComPACS 10.7.8 -Finlande (Europe) -Etude multicentrique	Axe mineur OD (mm)		41.0±5.2	35.8±4.5
		Axe majeur OD (mm)		53.3±5.7	49.3±4.9
		Volume OD TS 2D (méthode surface-longueur), mL		57.7±17.9	40.4±11.9
		Volume OD TS 2D indexé (méthode surface-longueur), mL/m <sup>2</sup>		28.8±8.6	23.2±6.5
		Strain reservoir OD 2D (%)	-	-	44.9±11.6

Brand, 2018 (199)	-123 femmes sans facteurs de risques cardiovasculaires ou autres facteurs de risques -Machine d'échocardiographie: General Electric; Post traitement: General Electric -Berlin (Allemagne) -Essai randomisé	Strain conduit OD 2D (%)	–	–	27.1±9.5
		Strain contractile OD 2D (%)	–	–	17.0±5.9
Ferrara, 2018 (200)	-596 sujets sains -Moyenne age 45.7 ± 14.6 years -40% homme -ETT 2D -Machine d'échocardiographie : General Electric; Post traitement : General Electric -Italie (Europe) - Monocentrique	Axe majeur OD (mm)	43.0±4.7	45.5±4.6	41.5±4.0
		Axe majeur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	24.6±2.8	24.9±2.6	24.1±3.1
		Axe mineur OD (mm)	32.1±4.8	35.6±4.2	29.8±3.7
		Axe mineur OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	18.3±2.7	18.8±2.6	17.9±2.7
		Volume OD TS 2D (méthode surface-longueur), mL	36.8±9.2	43.2±8.6	32.4±7
		Volume OD TS 2D indexé (méthode surface-longueur), mL/m <sup>2</sup>	20.7±4.2	22.7±4.3	19.3±3.7
		Volume OD TS 2D Simpson, mL	21.6–51.9	29.0–57.3	20.8–43.9
		Volume OD TS 2D indexé Simpson, mL/m <sup>2</sup>	13.7–27.6	15.6–29.7	13.2–25.3
Nemes, 2020 (201)	-150 sujets sains -Moyenne ±SD age 31.0±11.6 ans -52% homme -Les volumes OD sont dérivés de l'échocardiographie speckle-tracking 3D - Machine d'échocardiographie: Toshiba -Post traitement : Toshiba -Hongrie (Europe) -Monocentrique	Volume OD TS 3D (mL)	46.8±14.7	–	–
		Volume OD TS 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	25.5±8.1	–	–
		Volume OD pre-A 3D (mL)	33.3±11.3	–	–
		Volume OD pre-A 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	18.1±5.8	–	–
		Volume OD TD 3D (mL)	26.0±10.0	–	–
		Volume OD TD 3D indexé (mL/m <sup>2</sup> )	14.1±5.0	–	–
	-2008 sujets sains	Dimension longitudinale TS OD (mm)	43.4±5.0	44.7±5.1	42.0±4.4

Soulat-Dufour, 2020 (154)	-18–40 ans (n=854), 41–65 ans (n=653) and >65 ans (n=501) -ETT 2D, Strain, ETT 3D - Machine d'échocardiographie: Philips, General Electric, Siemens -Post traitement: Tomtec (Philips) -Etude multicentrique	Dimension longitudinale TS OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	24.6±2.9	23.8±2.6	25.5±2.9
		Dimension transverse TS OD (mm)	35.0±5.3	36.7±5.4	33.2±4.6
		Dimension transverse TS OD indexé (mm/m <sup>2</sup> )	19.8±2.8	19.5±2.8	20.1±2.7
		Volume OD TS 2D (ml)	34.6±12.7	39.1±13.6	29.8±9.6
		Volume OD TS 2D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	19.4±6.0	20.6±6.4	18.0±5.3
		Volume OD TS 3D (ml)	39.2±14.8	43.9±15.7	34.0±11.7
		Volume OD TS 3D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	21.9±7.1	23.2±7.4	20.5±6.4
		Volume OD pre-A 3D (ml)	26.2±11.0	29.6±11.7	22.5±8.9
		Volume OD pre-A 3D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	14.7±5.5	15.6±5.7	13.6±5.0
		Volume OD TD 3D (ml)	18.4±7.4	20.8±7.8	15.8±5.9
		Volume OD TD 3D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	10.3±3.6	11.0±3.8	9.6±3.3
		Volume de vidange total OD 3D (ml)	16.9±11.0	19.2±11.9	14.6±9.4
		Volume de vidange passif OD 3D (ml)	10.6±8.3	11.9±9.1	9.2±7.3
		Volume de vidange actif OD 3D (ml)	6.3±4.8	7.3±5.2	5.3±4.0
		Fraction de vidange totale OD 3D (ml)	52.9±6.7	52.5±6.5	53.3±6.9
		Fraction de vidange passive OD 3D (ml)	32.8±12.9	32.2±12.4	33.5±13.3
		Fraction de vidange active OD 3D (ml)	29.0±5.9	29.2±5.7	28.9±6.1
		Strain reservoir OD 2D (%)	45.8±13.0	44.6±12.5	47.0±13.4
		Strain conduit OD 2D (%)	-18.4±7.5	-17.8±7.0	-19.1±7.9

		Strain contractile OD 2D (%)	-27.6±9.7	-27.0±9.3	-28.2±10.1
--	--	------------------------------	-----------	-----------	------------

OD : oreillette droite; TD = télédiastole ; TS = télésystole ; 2D = deux-dimensions; 3D = trois-dimensions