



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de l'effet paracrine du tissu adipeux épicardique
sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial
des patients présentant une fibrillation atriale**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2017 à 18h00
au Pôle Formation

Par Cédric Klein

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Lacroix

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Didier Klug

Monsieur le Professeur David Montaigne

Monsieur le Docteur François Pontana

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Augustin Coisne

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

FA	Fibrillation atriale
IMC	Indice de masse corporelle
RF	Radiofréquence
RS	Rythme sinusal
TEA	Tissu adipeux épicardique
TDM	Tomodensitométrie
UH	Unité Hounsfield
VPID	Veine pulmonaire inférieure droite
VPIG	Veine pulmonaire inférieure gauche
VPSD	Veine pulmonaire supérieure droite
VPSG	Veine pulmonaire supérieure gauche

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
Fibrose atriale.....	2
Tissu adipeux épicardique	3
METHODES	6
Population étudiée	6
Acquisition des cartes électro-anatomiques	6
Données scannographiques	7
Croisement des données électrophysiologiques et scannographiques	8
Analyse statistique	8
RESULTATS.....	9
Population d'étude.....	9
Données relatives à la fibrillation atriale.....	9
Données tomodensitométriques	10
Déterminants de la quantité de graisse épicardique	10
Déterminants de la qualité de graisse épicardique.....	10
Facteurs prédictifs de bas voltage endocavitaire.....	10
Corrélations entre voltage endocavitaire et densité de graisse épicardique	11
Localisation des zones de bas voltage et impact de la graisse épicardique.....	11
DISCUSSION	13
Synthèse des résultats.....	13
Déterminants de la quantité de tissu adipeux	14
Déterminants de la qualité du tissu adipeux.....	14
Zones de bas voltage	14
Corrélation densité de graisse épicardique et fibrose atriale	15
Autres mécanismes associant tissu adipeux et fibrillation atriales.....	16
Limites	16
CONCLUSION	18
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	19
FIGURES ET TABLEAUX	24
ANNEXES.....	36

RESUME

Contexte : Le tissu adipeux est un organe endocrine capable de moduler, localement ou à distance, de nombreux processus biologiques. Recouvrant près de 80% de la surface du cœur, le tissu adipeux épicardique (TAE) pourrait favoriser la génèse de fibrose atriale. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact du phénotype de cette graisse sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial des patients présentant une fibrillation atriale (FA).

Méthodes : Une étude prospective a été réalisée au CHRU de Lille entre novembre 2016 et mai 2017. Une évaluation électrophysiologique permettait de recueillir les données de voltage endocavitaire pour chaque patient. Une zone de bas voltage traduisait l'existence d'une fibrose atriale. Une analyse quantitative et qualitative de la graisse épicardique par tomodensitométrie permettait d'évaluer la corrélation entre le phénotype de cette graisse et la présence de fibrose atriale.

Résultats : 30 patients ont été inclus. Le volume total de graisse épicardique était de 115 ± 59 cm³, la densité moyenne de $-103,8 \pm 6,4$ unités Hounsfield (UH). Les déterminants du volume total de graisse épicardique étaient le sexe masculin ($B=0,453$; $p=0,026$) et la surface de l'OG ($B=0,446$; $p=0,025$). Les éléments associés à la densité totale de graisse épicardique comprenaient l'âge ($B=-0,438$; $p=0,032$), le sexe masculin ($B=0,703$; $p<0,001$) et le score de CHA2DS2Vasc ($B=-0,458$; $p=0,025$). 10 patients (33.3%) présentaient au moins une zone de bas voltage. L'âge avancé (65 ± 7 vs. 58 ± 10 ; $p=0,050$) et la faible densité de la graisse épicardique péri-OG ($-101,8 \pm 12,5$ vs $-90,4 \pm 6,3$; $p=0,004$) étaient associés à la présence de bas voltage. L'analyse des couples {voltage endocavitaire-densité de TAE} pour une même région anatomique atriale révélait une bonne corrélation entre ces 2 variables en cas d'arythmie persistante. L'ensemble des zones de fibrose étaient recouvertes de TAE. Celui-ci débordait cependant volontiers au niveau de zones normo-voltées. Une densité de graisse particulièrement basse semblait corrélée à la présence d'une zone de fibrose en regard.

Conclusion : Parmi les patients présentant une arythmie persistante, l'évaluation de la densité de graisse épicardique péri-atriale gauche pourrait permettre de dépister la présence de fibrose atriale. Cette fibrose étant corrélée au succès d'une procédure d'ablation par radiofréquence, le recueil de cette variable pourrait prédire en partie l'efficacité d'une telle procédure.

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle touche 2 à 3 % de la population adulte européenne. (1) Outre son effet délétère sur la qualité de vie (2), elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. (3)

Sa physiopathologie fait appel à 3 composantes : un déclencheur ou « trigger », un substrat et le système nerveux autonome modulant les 2 paramètres précédents. (4)

Dans la majorité des cas, la FA est déclenchée par des foyers ectopiques localisés au niveau des veines pulmonaires. (5) L'isolation électrique de ces foyers veineux en cas d'arythmie paroxystique confère de bons résultats avec un taux de succès de l'ordre de 80 % à 5 ans, parfois au prix de plusieurs procédures. (6) En cas de FA persistante, cette même procédure d'ablation est en revanche peu efficace avec un taux de succès de l'ordre de 45 % à 5 ans. (7)

La raison invoquée est l'existence, en cas d'arythmie persistante, d'un substrat électro-anatomique apparaissant à la fois comme une cause et comme une conséquence de l'arythmie.

Fibrose atriale

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont démontré l'implication de la fibrose atriale dans le développement et le maintien de l'arythmie. (8,9) Akoum et al. ont ainsi démontré une corrélation positive entre le degré d'extension de la fibrose atriale évalué en IRM et la récurrence de l'arythmie après une procédure d'ablation par radiofréquence. (10)

Les déterminants cliniques de cette fibrose sont multiples. Outre la valvulopathie mitrale, la dysfonction ventriculaire gauche ou encore l'hypertension artérielle, d'autres paramètres tels que l'obésité (11) et le diabète (12) ont démontré une implication dans la genèse et le développement de la fibrose atriale.

Conscients des implications potentielles en termes de compréhension et de prise en charge de la maladie, la Société Européenne de Rythmologie et le Collège Américain de Cardiologie ont récemment rappelé la nécessité d'une amélioration des connaissances relatives à ce substrat dans le cadre de la recherche sur la FA. (13,14)

Malheureusement, les moyens actuels d'évaluation de la fibrose atriale sont limités. La faible épaisseur de la paroi atriale confère aux modalités conventionnelles d'imagerie cardiaque des capacités restreintes dans l'évaluation et la quantification de ce phénomène.

Une alternative électrophysiologique semble pouvoir se substituer à l'évaluation histologique. Différentes études histopathologiques ont ainsi démontré la possibilité de localiser et de distinguer le tissu myocardique sain du tissu myocardique cicatriciel par une mesure d'amplitude de voltage entre deux électrodes d'un cathéter positionné au contact de la paroi myocardique. (15,16)

A l'étage atrial, un voltage bipolaire $<0,5$ mV en rythme sinusal traduit l'existence d'une zone de bas voltage et donc d'une fibrose atriale. (17–19)

Les mécanismes physiopathologiques liant l'âge et le statut métabolique à la fibrose atriale sont mal connus. Une hypothèse récente suggère un rôle actif du tissu adipeux épicardique (TAE). (20)

Tissu adipeux épicardique

Longtemps considéré comme un tissu relativement inerte dévolu au stockage et à la libération des acides gras, le tissu adipeux est dorénavant perçu comme un véritable organe endocrine capable de moduler, localement ou à distance, de nombreux processus biologiques tels que l'homéostasie énergétique, la sensibilité à l'insuline ou encore la réponse inflammatoire.

De tels effets sont médiés par des cytokines ou adipokines produites à la fois par les adipocytes, mais également par d'autres cellules non-adipocytaires infiltrant ce tissu. Cette fraction cellulaire non-adipocytaire appelée fraction stroma vasculaire (FSV) est composée de cellules endothéliales, de fibroblastes, ou encore de cellules immunitaires participant activement à la fonction endocrine du tissu. (21)

Cloisonné à l'intérieur du sac péricardique, le TAE recouvre près de 80% de la surface du cœur. Il présente une continuité anatomique et fonctionnelle avec le myocarde. (Annexe 1) (22)

Plusieurs études ont suggéré l'existence d'une relation entre TAE et FA. Indépendamment d'autres facteurs confondants tels que l'âge, l'obésité et l'insuffisance cardiaque, Thanassoulis et al. ont démontré au sein d'une cohorte de 3217 patients une corrélation positive entre volume de TAE et prévalence de FA. (23) Une relation « dose-effet » entre volume de graisse épicardique et charge en fibrillation atriale a également été démontrée (24), tout comme une association entre volume de graisse épicardique et récurrence de l'arythmie après une procédure d'ablation par radiofréquence. (25)

Etayant l'hypothèse d'un effet biologique de la graisse épicardique sur le myocarde atrial, Hatem et al. ont mis en évidence une induction rapide et extensive de fibrose atriale en cas

d'exposition de myocarde atrial de rat au sécrétome de tissu adipeux épicardique de patients opérés d'une chirurgie cardiaque. Un tel effet n'était en revanche pas reproduit en cas d'exposition myocardique au sécrétome du tissu adipeux sous-cutané de ces mêmes patients. (26)

Au vu de cette observation, il est licite de se demander pourquoi seuls une proportion de patients développent une fibrose atriale. Une hypothèse suggère que certains paramètres cliniques sont capables de moduler le pouvoir paracrine de cette graisse, lui conférant ainsi des propriétés pro-fibrosantes plus ou moins marquées.

De façon intéressante, il a été rapporté que le phénotype du tissu adipeux épicardique est régulé par un ensemble de paramètres. (27,28) En cas d'âge avancé, de diabète ou encore d'obésité, une modification du profil sécrétoire de cette graisse est observée, au profit d'un phénotype pro-inflammatoire. (29,30)

Ce même constat a pu être réalisé en imagerie non-invasive. Basée sur les propriétés d'absorption des rayonnements ionisants, une modification du degré d'absorption d'un tissu, et donc de sa densité évaluée en unités Hounsfield, peut être associée à une modification des propriétés anatomo-fonctionnelles de ce même tissu.

Il apparaît ainsi qu'un tissu adipeux présentant une densité plus haute, et donc une UH plus élevée, est associé à un milieu d'avantage vascularisé, présentant une moindre charge lipidique et une plus haute concentration en mitochondries. (31,32) Ce profil tissulaire s'apparente à une graisse beige, protectrice sur le plan cardiaque. (33)

A l'inverse, une atténuation moindre de cette graisse, et donc une UH plus négative, est associée à une hypertrophie adipocytaire et une charge lipidique plus importante. Ce statut défavorable est responsable d'une inflammation de bas grade. (32–35)

Récemment, une cohorte de 140 patients a confirmé l'existence d'une atténuation moindre du tissu adipeux épicardique en cas d'âge avancé, d'insulino-résistance ou encore d'obésité. (36)

Au vu de ces différentes observations, nous émettons l'hypothèse qu'en cas d'âge avancé ou de conditions métaboliques défavorables une altération du phénotype du tissu adipeux épicardique est associée à une modification des propriétés électrophysiologiques du tissu atrial engendrant ainsi un substrat favorable au développement et à la récurrence de l'arythmie.

Afin d'étayer cette hypothèse nous allons procéder à un raisonnement par étapes.

Une première étape visera à confirmer le caractère dynamique et hautement régulé du tissu adipeux épicardique. Pour cela, nous étudierons les déterminants cliniques de la quantité et de la qualité de la graisse épicardique. Cette analyse s'appliquera au volume total puis à la graisse épicardique péri-atriale gauche.

Dans un second temps nous vérifierons qu'un phénotype particulier de cette graisse est associé à une modification des propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial. Pour cela nous testerons de manière spécifique l'existence d'une corrélation statistique entre quantité et qualité de TAE et présence de zones de bas voltage endocavitaire.

Enfin, en cas de corrélation statistique à l'étape précédente, dans le but d'étayer l'hypothèse d'un effet paracrine de cette graisse sur le myocarde, nous effectuerons une analyse locale des couples {amplitude de voltage endocavitaire-densité de graisse épicardique en regard} afin de déterminer si, pour une même zone anatomique, une graisse particulièrement délétère ou hypodense est associée à un voltage particulièrement bas.

METHODES

Population étudiée

Une étude prospective a été réalisée au sein du service de rythmologie du Professeur Lacroix (Institut Cœur-Poumon, CHRU de Lille) entre novembre 2016 et mai 2017. L'ensemble des patients adressés pour une procédure ablation par radiofréquence de fibrillation atriale ont été inclus. Les critères d'exclusion comprenaient un antécédent personnel d'ablation par radiofréquence et l'impossibilité de recevoir une information éclairée. Afin de préserver une relative homogénéité intra-groupe, les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche sévère ou une FA valvulaire étaient exclus.

L'ensemble des données cliniques et démographiques étaient recueillies la veille de la procédure. Un interrogatoire orienté permettait de préciser l'histoire de la fibrillation atriale et sa symptomatologie fonctionnelle à l'aide du score MAFSI. Un bilan biologique comprenait une exploration des anomalies lipidiques, un dosage de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée.

Acquisition des cartes électro-anatomiques

L'ensemble des procédures d'ablations étaient réalisées à l'aide du logiciel de navigation CARTO3® (Biosense Webster, Diamond Bar, CA). Après reconstruction anatomique de l'oreillette gauche, une carte en voltage bipolaire était générée à partir du cathéter d'ablation (Thermocool Smarttouch, Biosense Webster Inc, Diamond Bar, CA).

Ce recueil du voltage comprenait l'acquisition systématique de 4 points au niveau de 9 zones de segmentation de l'OG. (Figure 1) Celles-ci étaient composées par les 4 veines pulmonaires, le toit de l'OG, la paroi postérieure, la paroi inférieure, la paroi septale et la paroi latérale de l'OG.

L'amplitude du signal bipolaire étant fonction du cube de la distance entre l'électrode distale du cathéter et la zone d'intérêt, un capteur de force permettait de s'assurer d'un bon contact entre le cathéter et le myocarde. Pour chaque point recueilli, un minimum de 3 mesures étaient réalisées. Le voltage le plus important était retenu. Un exemple de carte en voltage est rapporté Figure 2.

En cas de rythme sinusal, un bas voltage était classiquement défini par une amplitude de signal $<0,5\text{mV}$. En cas de fibrillation atriale durant la procédure, ce seuil était abaissé à $<0,2\text{mV}$.

Données scannographiques

L'ensemble des patients réalisaient avant la procédure d'ablation un scanner thoracique avec injection de produit de contraste. L'acquisition des images se faisait par un appareil Siemens Somatom Définition Flash double source (*Siemens Healthineers, Erlangen, Germany*).

Le protocole d'acquisition est précisé en Annexe 2.

Le traitement des images était effectué par un radiologue exerçant au sein du service d'Imagerie Cardiaque du Docteur Pontana à l'aide d'une console Syngo (*Siemens Healthineers, Erlangen, Germany*) et du logiciel « Volume Perfusion CT Body ».

Le volume total et la densité moyenne de la graisse épiscopardique étaient estimés à partir d'une méthode d'acquisition semi-automatique. (Figure 3)

Un double seuillage permettait dans un premier temps d'isoler l'ensemble des voxels dont la densité moyenne correspondait à du tissu adipeux (densité comprise entre -50 et -250 UH) entre la bifurcation du tronc de l'artère pulmonaire et le diaphragme. Un contourage manuel du péricarde viscéral (effectué tous les 10 mm dans le sens cranio-caudal) permettait ensuite de délimiter les contours de la graisse épiscopardique.

Le volume total de tissu adipeux épiscopardique (en cm³) et sa densité moyenne (en UH) étaient calculés et rapportés par le logiciel.

La quantification du volume de graisse péri-OG se basait sur une méthode précédemment décrite. (37) Sur une coupe en reconstruction petit axe, une mesure de 3 distances était réalisée : OG-œsophage ; OG-Aorte thoracique descendante et OG-Tronc pulmonaire. La distance la plus courte entre ces 3 mesures était permettant l'estimation du volume de graisse péri-OG. (Figure 4)

Pour chaque patient, la densité de la graisse épiscopardique péri-OG était évaluée au niveau de 5 régions d'intérêt : Antérieure droite (AR), Supérieure gauche (SL), Inférieure droite (IR), Inférieure gauche (IL), Ligament de Marshall (LM). (38) (Annexe 3) Pour chacune de ces 5 zones, une valeur de densité était obtenue en y positionnant 5 régions d'intérêt (ROI) d'une surface < 5 mm² et avec une déviation standard <15 UH. La densité moyenne de chaque zone était calculée à partir de la moyenne de ces 5 valeurs.

La densité moyenne de la graisse péri-OG était estimée pour chaque patient à partir de la moyenne des 5 zones d'intérêt précédemment citées.

Croisement des données électrophysiologiques et scannographiques

Notre hypothèse suggérant un effet paracrine de la graisse épicaudique sur le myocarde atrial, nous avons testé l'existence d'une corrélation entre densité de graisse épicaudique et voltage endocavitare pour chacune des 5 régions de l'OG où une mesure systématique de densité de graisse épicaudique était réalisée. Une estimation du voltage bipolaire en regard de chacune de ces zones était effectuée à partir d'une ou plusieurs mesures de voltage endocavitare.

Après reconstitution des couples {densité de TAE en UH - voltage bipolaire en mV} pour chaque région, une corrélation régionale puis globale a été évaluée.

Afin de se prémunir d'un biais de mesure, une analyse distincte des patients en fibrillation atriale et des patients en rythme sinusal durant l'ablation a été réalisée.

Enfin, en cas de fibrose atriale documentée en électrophysiologie, une analyse *post-hoc* visait à déterminer l'existence d'une corrélation entre la localisation de ces zones de bas voltage et la présence de tissu adipeux épicaudique en regard. Une analyse complémentaire visait à évaluer la densité de la graisse épicaudique en regard de ces zones de bas voltage.

Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22.0.

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et déviation standard en cas de distribution normale ; par leur médiane et intervalle interquartile le cas échéant. La normalité des variables était évaluée graphiquement et par un test de Shapiro et Wilk. Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur fréquence exprimée en pourcentage.

S'agissant de l'analyse bivariable, un test t de Student était réalisé en cas de variable quantitative présentant une distribution normale et par un test non paramétrique de Mann-Whitney le cas échéant. Pour les variables qualitatives, un test du Khi-deux était réalisé si les conditions d'application étaient réunies. Dans le cas contraire, un test exact de Fisher était effectué.

Les corrélations linéaires entre variables quantitatives étaient évaluées à l'aide du test de Pearson ou de Spearman selon la distribution des variables. Une transformation logarithmique pouvait corriger une variable dont la distribution ne répondait pas à une loi normale.

RESULTATS

Entre le 1^{er} novembre 2016 et le 1^{er} mai 2017, 226 procédures d'ablations par radiofréquence ont été réalisées. 73 d'entre elles étaient consacrées à la fibrillation atriale.

Parmi les 50 patients adressés pour une première procédure, 28 (56%) présentaient une fibrillation atriale paroxystique et 22 (44%) une arythmie persistante. 30 patients (60%) ont pu bénéficier d'une évaluation électrophysiologique permettant le recueil exhaustif des données de voltage. (Figure 5)

Population d'étude

Les données cliniques, biologiques et échographiques sont présentées dans le Tableau 1.

L'âge moyen était de 60 ± 10 ans. Une majorité d'hommes (60%) étaient inclus. L'hypertension artérielle (13 patients soit 43,3%) et le syndrome d'apnée du sommeil (10 patients soit 33,3%) étaient les comorbidités les plus représentées. On notait 4 patients (13,3%) diabétiques, 7 patients (23,3%) obèses et 2 patients (6,7%) présentant une cardiopathie ischémique. Le score de CHA2DS2-Vasc moyen était de $1,7 \pm 1,3$.

Sur le plan thérapeutique, 13 patients (43,3%) étaient traités par Bêta-Bloquant, 9 (30%) par IEC ou ARA2 et 6 (20%) avaient recours à un diurétique. Parmi les patients diabétiques, seul un (3,3%) était traité par insuline.

L'échographie cardiaque retrouvait une FEVG à 60 ± 7 % ; une oreillette gauche dilatée à $24,3 \pm 4,7$ cm², $42,7 \pm 9,7$ ml/m².

Données relatives à la fibrillation atriale

Dans la majorité des cas, la fibrillation atriale s'était révélée par un mode paroxystique (56,7%). Chez 9 patients (30%), une forme persistante était identifiée d'emblée. Dans 13,3% des cas, l'interrogatoire ne permettait pas de déterminer avec certitude la durée du premier épisode.

Chez 28 patients (93,3%), au moins un anti-arythmique a été utilisé. 16 patients (53%) ont bénéficié d'au moins une cardioversion électrique ou médicamenteuse.

Au moment de l'ablation par radiofréquence, 14 patients (46,6%) présentaient une arythmie paroxystique alors que 16 patients (53,4%) présentaient ou avaient évolué vers une forme persistante. 57 mois séparaient l'ablation du premier épisode d'arythmie.

Tous les patients bénéficiaient d'un traitement anticoagulant efficace, par Rivaroxaban dans 40% des cas, Apixaban dans 40% des cas, Dabigatran dans 16,7% des cas, et par anti-vitamine K dans 3,3% des cas.

Données tomodensitométriques

Parmi les 30 patients ayant réalisé une ablation par radiofréquence, 27 ont pu bénéficier d'un scanner cardiaque permettant un recueil fiable et reproductible l'ensemble des paramètres de quantité et de qualité de graisse épicaudique.

Déterminants de la quantité de graisse épicaudique

Le volume total de graisse épicaudique était de 115 ± 59 cm³.

En analyse bivariée, les facteurs associés au volume total de graisse épicaudique étaient le sexe masculin (B=0,453 ; p=0,026) et la surface de l'OG (B=0,446 ; p=0,025). Une corrélation positive mais non statistiquement significative liait le volume de graisse épicaudique à l'indice de masse corporelle (B=0,336 ; p=0,078). (Tableau 3)

Déterminants de la qualité de graisse épicaudique

La densité moyenne du tissu adipeux épicaudique était de $-103,8 \pm 6,4$ unités Hounsfield (UH).

Les éléments associés à la densité de la graisse épicaudique totale étaient l'âge (B=-0,438 ; p=0,032), le sexe masculin (B=0,703 ; p<0,001) et le score de CHA₂DS₂Vasc (B=-0,458 ; p=0,025). (Tableau 3)

Les facteurs associés de la densité de graisse épicaudique péri-atriale gauche étaient le sexe masculin (B=0,423 ; p=0,028) et le type de fibrillation atriale (B=0,346 ; p=0,028). Les formes persistantes ou persistantes long cours étaient associées à une moindre densité de graisse. Bien que non significative, une tendance en faveur d'une corrélation négative entre hémoglobine glyquée et densité de graisse épicaudique était retrouvée (B=-0,288 ; p=0,183). (Tableau 3)

Facteurs prédictifs de bas voltage endocavitaire

En début de procédure d'ablation par radiofréquence, 17 patients (56,7%) étaient en rythme sinusal, 12 (40%) en fibrillation atriale et 1 (3,3%) en flutter atrial.

84,6% des procédures réalisées en fibrillation atriale concernaient des patients présentant une arythmie persistante. Plus de 70% des patients en rythme sinusal durant l'ablation présentaient en arythmie de type paroxystique.

Parmi les 30 patients évalués, 10 (33%) présentaient au moins une zone étendue de bas voltage. Les facteurs associés à la présence de bas voltage, et donc de fibrose atriale sont représentés dans le tableau 4.

De façon conforme à la littérature existante, l'âge avancé était associé à la présence de bas voltage (65 ± 7 vs. 58 ± 10 ; $p=0,050$). D'autres paramètres tels que l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnée du sommeil, le stade NYHA, le type de fibrillation atriale ou encore la FEVG présentaient une tendance similaire mais le seuil de significativité statistique n'a pas pu être atteint pour ces variables.

De façon intéressante, la faible densité de graisse épicaudique péri-atriale gauche était fortement corrélée à la présence de bas voltage endocavitaire ($-101,8 \pm 12,5$ vs $-90,4 \pm 6,3$; $p=0,004$).

Il n'y avait en revanche pas de corrélation évidente entre fibrose atriale et quantité de graisse épicaudique péri-OG lorsque celle-ci était recodée en variable binaire par rapport à sa médiane.

Corrélations entre voltage endocavitaire et densité de graisse épicaudique

Les résultats des analyses de corrélation des couples {densité de TAE- voltage bipolaire} pour chacune des 5 régions anatomiques de l'OG sont exposés Tableau 6.

S'agissant des patients en fibrillation atriale, parmi les 5 régions évaluées, 3 démontraient une corrélation positive et statistiquement significative entre voltage bipolaire et densité de graisse épicaudique. Il s'agissait de la région atriale supérieure gauche ($B=0,904$; $p<0,001$), inférieure gauche ($B=0,657$; $p=0,020$) et celle du ligament de Marshall ($B=0,684$; $p=0,014$). Malgré des tendances similaires, les 2 autres régions anatomiques évaluées ne retrouvaient pas de corrélation statistiquement significative.

Pour les patients en rythme sinusal, aucune corrélation n'était statistiquement significative. On notait même une tendance non significative en faveur d'une corrélation négative au niveau de la région antérieure droite de l'OG.

L'ensemble des couples de corrélations des patients en fibrillation atriale (Figure 6A) et en rythme sinusal (Figure 6B) sont représentés Figure 6. Les détails région par région sont décrits Figure 6C à 6G.

Localisation des zones de bas voltage et impact de la graisse épicaudique

Parmi les 10 patients présentant au moins une zone de bas voltage, une analyse complémentaire visait à préciser la présence ou l'absence de graisse épicaudique en regard de chacune des 9 zones de segmentation atriale en électrophysiologie.

Cette analyse était complétée par la mesure de la densité de graisse épicardique en regard de la ou des zones de bas voltage.

Ces résultats sont exposés Tableaux 6A et 6B.

L'ensemble les patients présentant une zone de bas voltage avaient de la graisse épicardique en regard de la zone bas voltée. Le tissu adipeux épicardique recouvrait et débordait largement au-delà des zones bas voltées. Ce critère ne permettait ainsi pas de discriminer ou de prédire les zones de bas voltage. (Tableau 6A)

En revanche, nous avons observé chez 9 patients (90% des cas), qu'une zone de bas voltage était associée à une densité de graisse particulièrement basse au regard de la moyenne de graisse épicardique pour le reste de l'OG. Ceci suggère qu'une graisse particulièrement délétère est associée à un voltage particulièrement bas. La qualité de la graisse épicardique semble ainsi être un paramètre intéressant dans la détection de zones de fibroses atriale. (Tableau 7)

DISCUSSION

Synthèse des résultats

Dans notre étude 30 patients adressés pour une première procédure d'ablation par radiofréquence de fibrillation atriale ont été inclus. Les données cliniques et biologiques révélèrent une population relativement saine et préservée de lourdes comorbidités. Seuls 4 patients (13,3%) étaient diabétiques, 2 (6,7%) présentaient une cardiopathie ischémique, et la FEVG moyenne était de 60%.

S'agissant de l'histoire relative à la fibrillation atriale, 46,6% des patients présentaient une arythmie paroxystique et 63,4% une forme persistante. Le délai moyen séparant le premier épisode d'arythmie et l'ablation par radiofréquence était de 57 mois.

Les facteurs associés au volume total de graisse épicardique étaient le sexe masculin ($B=0,453$; $p=0,026$) et la surface de l'OG ($B=0,446$; $p=0,025$).

Les déterminants de la densité de la graisse épicardique totale étaient l'âge ($B=-0,438$; $p=0,032$), le sexe masculin ($B=0,703$; $p<0,001$) et le score de CHA₂DS₂Vasc ($B=-0,458$; $p=0,025$).

Les facteurs associés à la densité de graisse épicardique péri-OG étaient le sexe masculin ($B=0,423$; $p=0,028$) et le type de fibrillation atriale ($B=0,346$; $p=0,028$).

Le seul élément clinique associé à la présence de bas voltage endocavitaire était l'âge avancé (65 ± 7 vs. 58 ± 10 ; $p=0,050$). Il existait une forte corrélation entre la présence de bas voltage endocavitaire et la faible densité de graisse épicardique péri-OG ($-101,8 \pm 12,5$ vs $-90,4 \pm 6,3$; $p=0,004$).

Pour une même région anatomique, l'analyse des couples {densité de graisse épicardique-voltage endocavitaire} révélait une bonne corrélation locale chez les patients en fibrillation atriale au moment de l'ablation. Cette même association était relativement faible, voire inexistante, chez les patients en rythme sinusal durant l'ablation.

L'ensemble des zones de bas voltage étaient recouvertes par du tissu adipeux épicardique. Cette graisse débordait volontiers au niveau de zones saines. Pour un même patient, les densités de TAE les plus négatives semblaient correspondre aux régions les plus fibrosées.

Déterminants de la quantité de tissu adipeux

Plusieurs études ont évalué les facteurs associés au volume total de graisse épocardique. Les paramètres cliniques les plus robustes sur le plan statistique sont l'âge, le diabète et l'obésité qui présentent tous trois une corrélation positive avec le volume de TAE. (39,40)

Plusieurs tendances similaires ont été retrouvées dans notre étude mais un manque de puissance statistique est probablement à l'origine d'un manque de significativité pour certaines de ces variables.

Déterminants de la qualité du tissu adipeux

Une étude récente réalisée sur 140 patients présentant une artériopathie visait à évaluer l'impact des facteurs de risque cardiovasculaire sur le phénotype du tissu adipeux épocardique. Ce dernier était estimé en tomодensitométrie par l'intermédiaire d'une mesure de densité en UH. Dans cette population à haut risque cardiovasculaire, les éléments associés à une graisse de moindre densité étaient l'âge, le sexe féminin, la circonférence abdominale et les paramètres d'insulino-résistance. (36)

Dans notre étude, l'âge et le sexe ont démontré un effet similaire. En revanche, les paramètres métaboliques tels que le diabète, l'hémoglobine glyquée ou encore le bilan lipidique n'étaient pas associés de façon significative à la densité de la graisse épocardique. La faible prévalence de patients diabétiques dans notre cohorte peut expliquer une telle observation.

Zones de bas voltage

Dans notre étude, un bas voltage était défini par une amplitude de signal bipolaire $<0,5$ mV chez les patients en rythme sinusal et $<0,2$ mV chez les patients en fibrillation atriale.

Si le seuil de 0.5 mV est consensuel chez les patients en rythme sinusal (11,12,19), il n'y a pas de consensus universel définissant le niveau de voltage permettant de déterminer une zone de fibrose d'un patient en FA durant le recueil de donnée.

Deux études récentes ont démontré l'existence d'une corrélation linéaire entre voltage bipolaire en RS et voltage bipolaire en FA pour une même zone anatomique d'un même patient. (41,42)

Masuda et al. ont ainsi montré sur 24 patients bénéficiant d'une carte en RS puis d'une carte FA un voltage bipolaire moyen de 1.74 ± 1.57 mV en rythme sinusal contre 0.63 ± 0.62 en fibrillation atriale. (41) La seconde étude réalisée sur 30 patients a confirmé cette observation avec un voltage moyen de 1.77 ± 1.23 mV en rythme sinusal contre 0.96 ± 0.77 mV en fibrillation atriale. (42)

Afin de conserver un ratio {voltage RS/voltage FA} comparable à celui retrouvé dans les études précédentes, nous avons arbitrairement fixé un seuil de bas voltage <0.20 mV chez les patients en FA lors de l'acquisition des données.

La méthodologie employée pour le recueil des données de voltage se doit d'être fiable et reproductible. Les électrophysiologistes participant à notre étude avaient plus de 10 ans d'expérience dans l'ablation par radiofréquence de FA. L'ensemble des données voltage étaient acquises « point-par-point » par un cathéter d'ablation muni d'un capteur de force. Celui-ci permettait de s'assurer un bon contact entre l'électrode distale et la paroi myocardique. L'amplitude du voltage bipolaire étant inversement proportionnelle au cube de la distance entre l'électrode distale et le muscle myocardique, le recours à un tel cathéter permettait d'éviter un biais de mesure lié à une acquisition de mauvaise qualité. Une alternative aurait pu être d'utiliser un cathéter multi-électrodes mais malgré une acquisition plus rapide avec une meilleure résolution spatiale, une incertitude quant à la véracité du contact entre les électrodes et la paroi atriale aurait persisté.

L'objectif de notre étude n'étant pas de réaliser une carte haute densité mais bien de dépister la présence de zones étendues de bas voltage, une mesure « point-par-point » semblait plus appropriée. Une région anatomique était considérée comme « bas voltée » si la moyenne des points acquis dans cette région était inférieure à la borne définissant la fibrose atriale.

S'agissant de facteurs prédictifs de bas voltage retrouvés dans la littérature, l'âge, le sexe féminin, l'hypertension artérielle, la durée et le type de fibrillation atriale ont été décrits comme associés à la présence de bas voltage. D'autres paramètres métaboliques tels que l'hémoglobine glyquée présentent cette même tendance. (43)

Corrélation densité de graisse épicaudique et fibrose atriale

Une observation intéressante est l'existence d'une corrélation statistique entre densité de graisse épicaudique et fibrose atriale au sein d'une même région anatomique chez les patients en fibrillation atriale durant l'intervention. Cette même observation n'était pas reproduite chez les patients en rythme sinusal.

Une explication pourrait être qu'en cas d'arythmie paroxystique, dont la physiopathologie est dominée par l'existence de foyers veineux pulmonaires, le myocarde atrial est relativement sain et le voltage endocavitaire préservé de l'effet paracrine du tissu adipeux épicaudique. Une atteinte « infra-électrique » du myocarde atrial n'est pas exclue mais celle-ci n'est pas mesurable par nos moyens conventionnels d'évaluation de voltage endocavitaire.

L'apparition d'une corrélation statistique entre densité de graisse épicaudique et voltage endocavitaires chez les patients présentant une FA persistante pourrait témoigner de l'apparition d'une empreinte électrique atriale de l'effet paracrine du tissu adipeux épicaudique sur le myocarde chez ces patients.

Une corrélation statistique entre deux variables ne permet cependant pas de conclure à une relation de « cause à effet » entre le phénotype du tissu adipeux et les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial. Outre un effet de la graisse épicaudique sur le myocarde, une corrélation statistique peut également traduire un effet du myocarde sur la graisse épicaudique ou encore l'effet d'un ou plusieurs facteurs agissant à la fois sur la fibrose atriale et sur la densité de graisse épicaudique.

Si l'hypothèse d'un effet de la graisse sur le myocarde paraît recevable (20,26), différents travaux ont suggéré l'existence d'un impact du muscle myocarde sur les caractéristiques du tissu adipeux. (44) Un dialogue croisé entre ces deux structures est largement envisagé et on peut imaginer que l'arythmie elle-même module le phénotype de la graisse épicaudique.

Autres mécanismes associant tissu adipeux et fibrillation atriales

Outre la fibrose atriale, d'autres mécanismes tels que l'inflammation locale par la production de cytokines pro-inflammatoires tels qu'IL-6, IL-8, IL-1 β ou encore TNF- β par le TAE est impliquée dans la physiopathologie de la fibrillation atriale. (30,45,46)

Une analyse protéomique a récemment identifié 35 protéines différemment régulées au sein du tissu adipeux épicaudique de patients opérés d'une chirurgie de pontage aorto-coronaire présentant une fibrillation atriale post opératoire par rapport aux patients indemnes de cette complication. L'ensemble des patients inclus n'avaient jamais expérimenté une telle arythmie avant l'intervention. Parmi les protéines différemment régulées, la gelsoline, présentant des propriétés anti-inflammatoires, était associée au maintien du rythme sinusal. D'autres protéines impliquées dans le stress oxydant et la réponse inflammatoire tels que SBP-1 et DDAH2 présentaient également des profils d'expression différents entre les deux groupes. (47)

Limites

Réalisée sur 6 mois, notre étude ne possède pas la puissance statistique nécessaire à l'élaboration de conclusions fermes et définitives. Il est cependant intéressant d'observer que, malgré un effectif relativement faible, certaines corrélations telles que densité de graisse épicaudique vs. présence de bas voltage endocavitaires présentent un degré de significativité très important, ce qui suggère l'existence d'une corrélation robuste.

En raison du court délai séparant l'inclusion des patients et la rédaction de notre étude, les données de suivi n'ont pu être recueillies et exploitées. Il serait intéressant de vérifier si les résultats de l'ablation par radiofréquence en termes de prévention de la récurrence sont corrélés au phénotype de la graisse. Notre hypothèse est qu'il existe une corrélation entre un phénotype délétère de cette graisse (densité en UH basse) et le taux de récurrence de l'arythmie après une procédure d'ablation par radiofréquence.

CONCLUSION

Notre étude visait à déterminer l'existence d'une corrélation entre le phénotype du tissu adipeux épicardique et les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial des patients présentant une fibrillation atriale. Pour cela nous nous sommes intéressés au voltage endocavitaire atrial, classiquement considéré comme un ersatz de l'évaluation histologique de la fibrose myocardique.

Outre le travail minutieux de recueil de données de voltage bipolaire, l'originalité de notre travail résidait en la mesure d'une donnée qualitative de la graisse épicardique. Si plusieurs études ont évalué les interactions entre quantité de TAE et fibrillation atriale, aucune à ce jour, n'a évalué la corrélation entre la densité de cette graisse et le voltage endocavitaire.

Le résultat principal de notre étude démontre une corrélation significative entre ces deux variables, alors que la quantité de TAE ne semble pas être la variable la plus discriminante.

La fibrose atriale concentre l'attention de nombreux travaux de recherche sur la FA, en particulier dans la FA persistante où la problématique de la sélection des patients assignés à une procédure d'ablation reste entière. Si la quantification de la fibrose atriale en IRM est corrélée à la récurrence d'une arythmie après une ablation par radiofréquence (10), cette évaluation reste difficile et non réalisée en pratique courante.

A défaut de déterminer une relation de causalité entre densité de graisse épicardique et voltage endocavitaire atrial, l'existence d'une corrélation statistique entre ces deux variables pourrait permettre de dépister, parmi les patients présentant une fibrillation atriale persistante, ceux qui présenteraient une fibrose atriale extensive, et donc considérés comme de mauvais répondeurs à l'ablation.

A l'instar d'une évaluation de valvulopathie ou de coronaropathie par une approche centrée sur le myocarde ventriculaire, une évaluation de la fibrose atriale par une analyse centrée sur la graisse épicardique péri-atriale gauche pourrait être envisagée afin d'aider à la décision d'ablation par radiofréquence et d'éviter une procédure invasive potentiellement futile aux patients porteurs d'une graisse épicardique particulièrement délétère.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
2. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5):448.e1-19.
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(14):1061–7.
4. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2009 Jan;11(1):11–7.
5. 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 Sep 3;339(10):659–66.
6. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010 Dec 7;122(23):2368–77.
7. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1921–9.
8. Li D, Farih S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):87–95.
9. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res*. 2004 Jun 11;94(11):1458–65.
10. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):16–22.
11. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):1–11.

12. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Aug;17(8):890–4.
13. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Nov;15(11):1540–56.
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1–76.
15. Callans DJ, Ren JF, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1744–50.
16. Gepstein L, Goldin A, Lessick J, Hayam G, Shpun S, Schwartz Y, et al. Electromechanical characterization of chronic myocardial infarction in the canine coronary occlusion model. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19):2055–64.
17. Abrams DJ, Earley MJ, Sporton SC, Kistler PM, Gatzoulis MA, Mullen MJ, et al. Comparison of noncontact and electroanatomic mapping to identify scar and arrhythmia late after the Fontan procedure. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1738–46.
18. Stevenson IH, Kistler PM, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Morton JB, et al. Scar-related right atrial macroreentrant tachycardia in patients without prior atrial surgery: electroanatomic characterization and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2005 Jun;2(6):594–601.
19. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1461–8.
20. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1;109(4):502–9.
21. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Oct;2(10):536–43.
22. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007 May;8(3):253–61.

23. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial Fat is Associated with Prevalent Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Aug 1;3(4):345–50.
24. Wong CX, Abed HS, Molaei 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 avril;57(17):1745–51.
25. Stojanovska J, Kazerooni EA, Sinno M, Gross BH, Watcharotone K, Patel S, et al. Increased epicardial fat is independently associated with the presence and chronicity of atrial fibrillation and radiofrequency ablation outcome. *Eur Radiol*. 2015 Aug;25(8):2298–309.
26. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(13):795–805a.
27. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jul;101(1):e18–28.
28. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*. 2013 Nov 23;46(1):8–15.
29. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3611–5.
30. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):730–3.
31. Rosenquist KJ, Massaro JM, Pedley A, Long MT, Kreger BE, Vasani RS, et al. Fat quality and incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and cancer mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;100(1):227–34.
32. Murphy RA, Register TC, Shively CA, Carr JJ, Ge Y, Heilbrun ME, et al. Adipose tissue density, a novel biomarker predicting mortality risk in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jan;69(1):109–17.
33. Baba S, Jacene HA, Engles JM, Honda H, Wahl RL. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):246–50.

34. Lee JJ, Britton KA, Pedley A, Massaro JM, Speliotes EK, Murabito JM, et al. Adipose Tissue Depots and Their Cross-Sectional Associations With Circulating Biomarkers of Metabolic Regulation. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 4;5(5).
35. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Keaney JF, Vasan RS, et al. Cross-Sectional Associations of Computed Tomography (CT)-Derived Adipose Tissue Density and Adipokines: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 29;5(3):e002545.
36. Franssens BT, Nathoe HM, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FL, SMART study group. Relation between cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue density on cardiac computed tomography in patients at high risk of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Apr;24(6):660–70.
37. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Jun;3(3):230–6.
38. Kusayama T, Furusho H, Kashiwagi H, Kato T, Murai H, Usui S, et al. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2016 Nov;68(5):406–11.
39. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Dykun I, Kara K, et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Aug;15(8):863–9.
40. Song DK, Hong YS, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Kim Y. Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Metab J.* 2015 Oct;39(5):405–13.
41. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Comparison of Left Atrial Voltage between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation in Association with Electrogram Waveform. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2017 May;40(5):559–67.
42. Yagishita A, DE Oliveira S, Cakulev I, Gimbel JR, Sparano D, Manyam H, et al. Correlation of Left Atrial Voltage Distribution Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation: Identifying Structural Remodeling by 3-D Electroanatomic Mapping Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Aug;27(8):905–12.
43. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Oct;7(5):825–33.
44. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Oct 15;303(8):E937-949.

45. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2460–6.
46. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2886–91.
47. Viviano A, Yin X, Zampetaki A, Fava M, Gallagher M, Mayr M, et al. Proteomics of the epicardial fat secretome and its role in post-operative atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2017 Jun 5;

FIGURES ET TABLEAUX

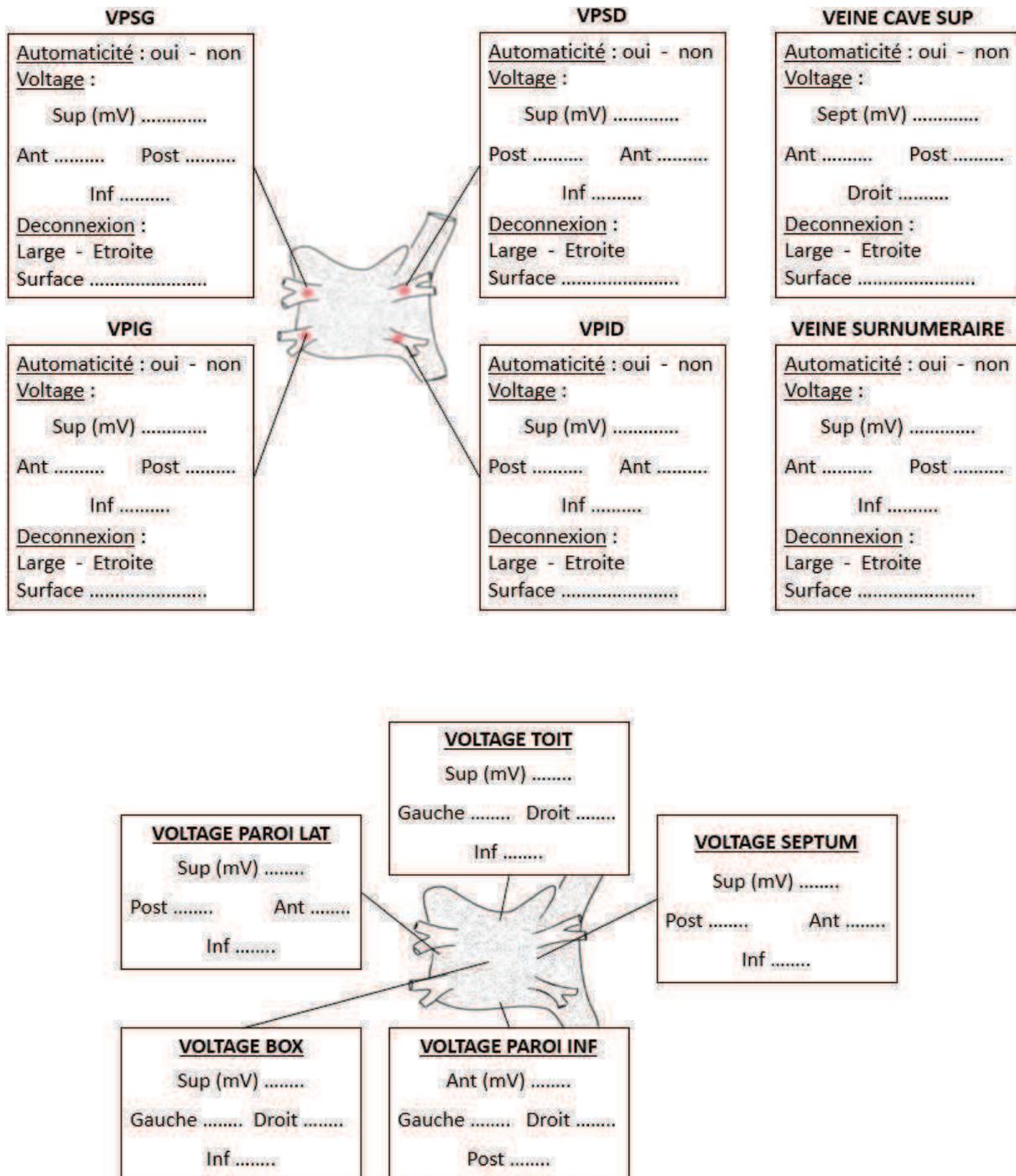


Figure 1: Feuille de recueil des données de voltage bipolaire en électrophysiologie. Recueil standardisé au niveau de 4 points cardinaux de chacune des zones d'intérêt. VSPG = Veine pulmonaire supérieure gauche ; VPIG = Veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD = veine pulmonaire supérieure droite ; VPID = veine pulmonaire inférieure droite.

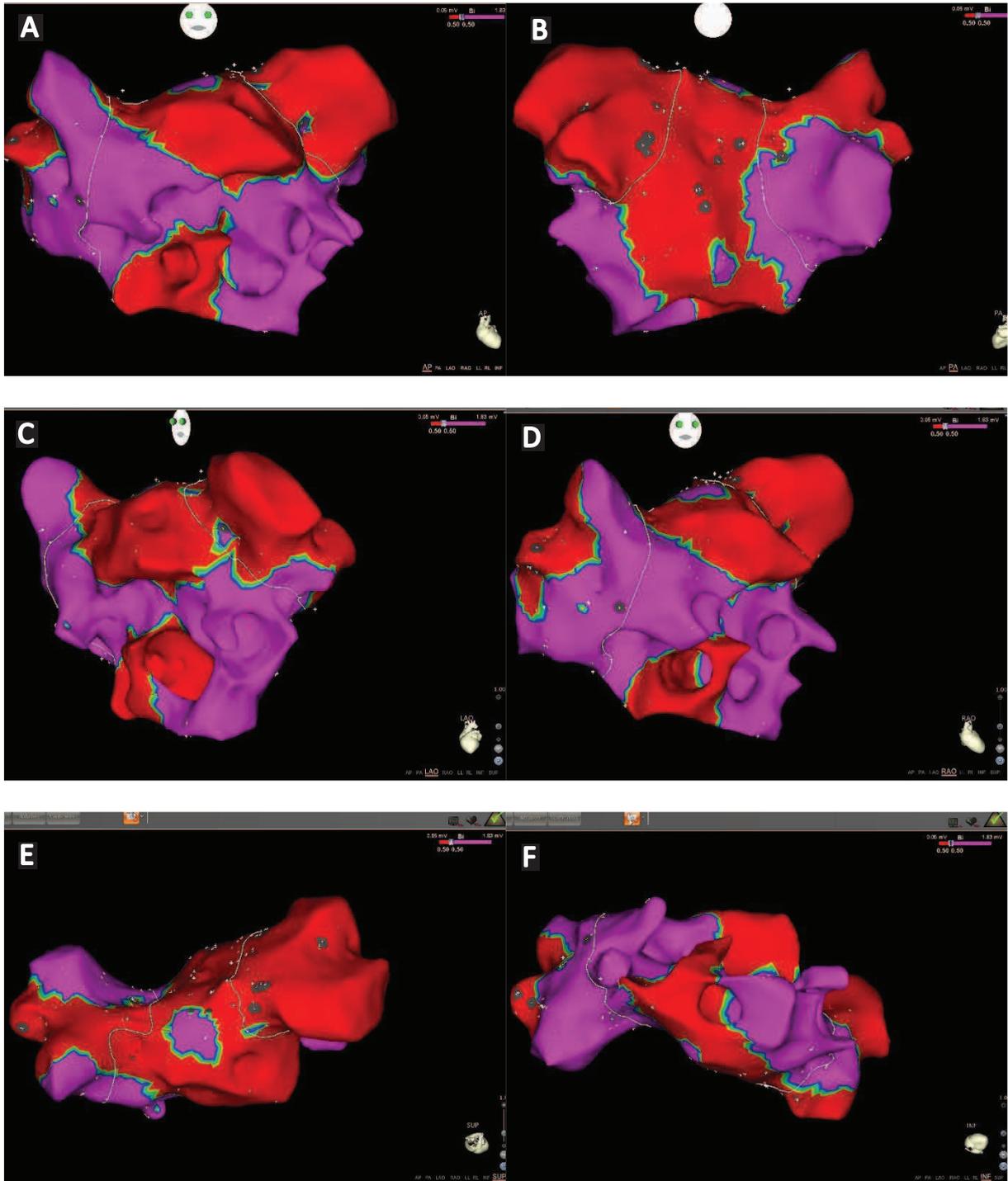


Figure 2: Représentation d'une carte de voltage d'un patient en rythme sinusal présentant plusieurs zones de bas voltage ($<0,5$ mV). Atrium gauche de face en vue antéro-postérieure (A), postéro-antérieure (B), oblique antérieure gauche (C), oblique antérieure droite (D), vue supérieure (E), vue inférieure (F).

Code couleur : Violet = régions avec voltage $> 0,5$ mV ; Rouge = régions avec bas voltage ($<0,5$ mV).

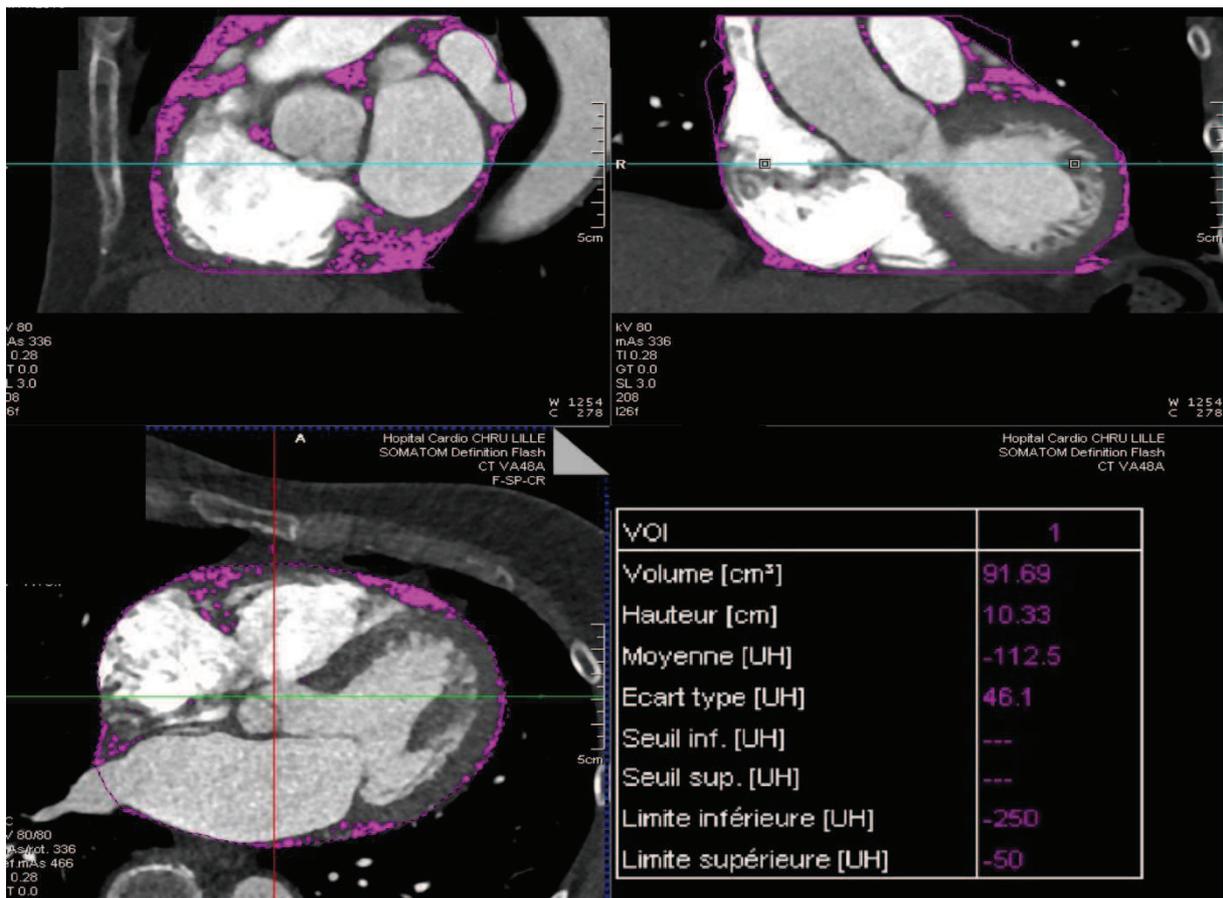


Figure 3: Quantification du volume total et la densité moyenne de la graisse épiscopardique. Réalisation d'un double seuillage permettant d'isoler les voxels dont la densité moyenne correspond à du tissu adipeux puis contourage manuel du péricarde afin de délimiter le tissu adipeux épiscopardique (violet). Tableau de synthèse figurant en bas à droite.

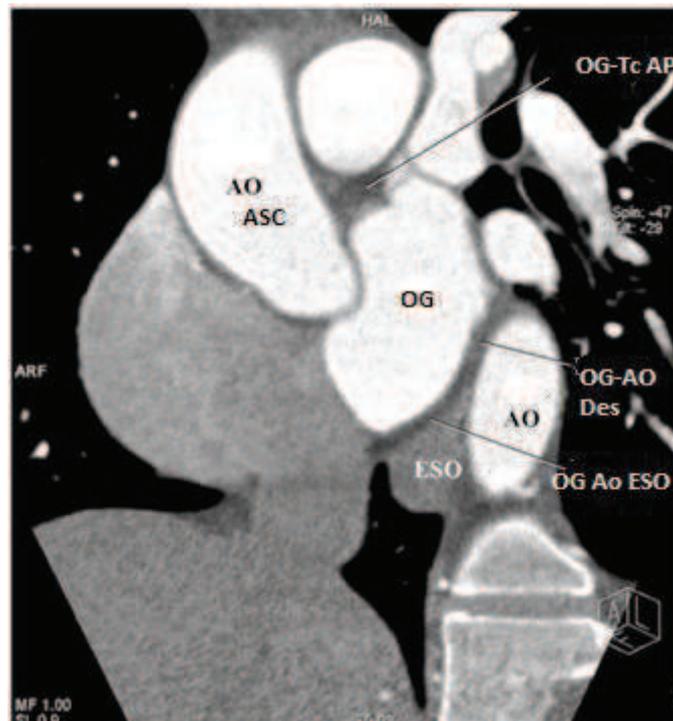


Figure 4: Quantification du volume de graisse péri-OG. Mesure de la distance la plus courte entre 3 structures ; OG-Aorte thoracique descendante (OG-AO Des) ; OG-œsophage (OG Ao ESO) ; OG-Tronc pulmonaire (OG-Tc AP). La distance la plus courte parmi ces 3 mesures permettait l'estimation du volume de graisse péri-OG. ESO=œsophage, Tc AP=tronc de l'artère pulmonaire, AO ASC=aorte ascendante, AO Des=Aorte descendante

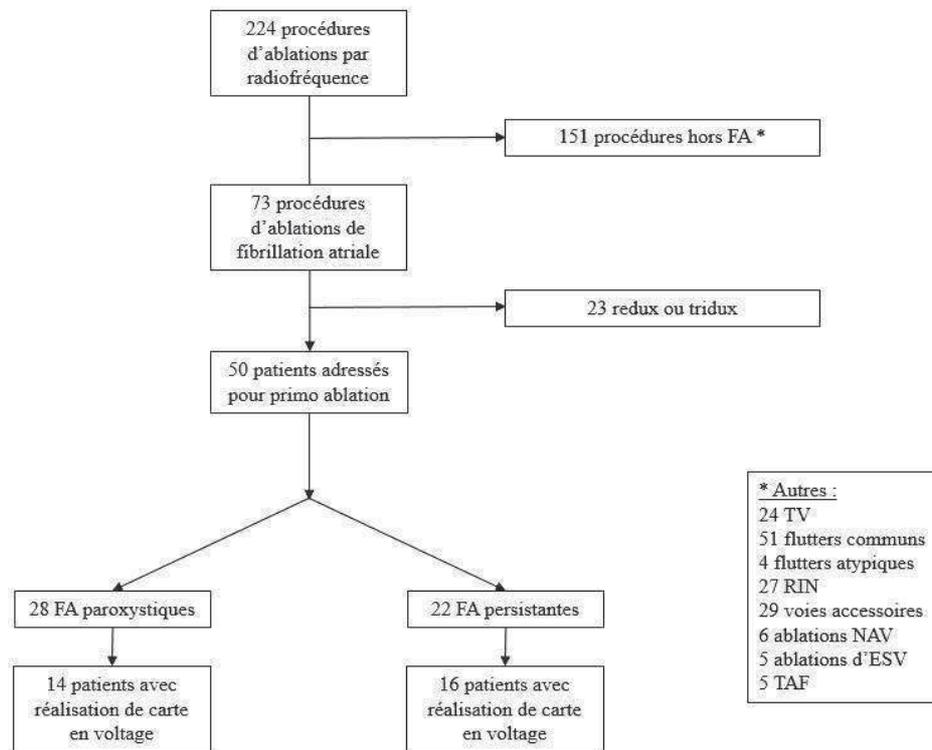


Figure 1: Diagramme de flux des patients ayant réalisé une procédure d'ablation par radiofréquence au CHRU de Lille entre novembre 2016 et mai 2017.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Total patients (n=30)
Age (années)	60 ± 10
Sexe masculin	18 (60)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27,3 [25,3-30,0]
Diabète	4 (13,3)
HTA	13 (43,3)
Syndrome d'apnée du sommeil	10 (33,3)
Si oui, appareillé	7 (70)
Stade NYHA	
NYHA I	17 (56,7)
NYHA II	11 (36,7)
Cardiopathie ischémique	2 (6,7)
CHA2DS2-Vasc	1,7 ± 1,3
Médicaments	
Bêta-Bloquant	13 (43,3)
IEC/ARA II	9 (30)
Diurétique	6 (20)
Antidiabétique oral	3 (10)
Statine	12 (40)
Biologie	
Glycémie à jeun (g/l)	1,04 [0,96-1,15]
Hémoglobine glyquée (%)	5,6 [5,4-5,85]
Cholestérol total (g/l)	1,94 ± 0,46
LDL cholestérol (g/l)	1,15 ± 0,39
Créatinine (mg/l)	9,8 ± 2,6
CRP (mg/l)	1,8 [0,9-2,0]
ECG d'admission	
Rythme sinusal	15 (50)
Fréquence (par minute)	70 [60-90]
Indice de Sokolov (mm)	15 ± 4
FEVG	60 ± 7
Surface OG (cm ²)	24,3 ± 4,7
Volume OG indexé (ml/m ²)	42,7 ± 9,7

Tableau 2 : Données cliniques relatives à la fibrillation atriale

	Total patients (n=30)
Premier épisode de FA	
Paroxystique	17 (56,7)
Persistante	9 (30)
Indéterminé	4 (13,3)
Durée du premier épisode	
< 1 heure	12 (40)
Entre 1h et 24h	3 (10)
Entre 24h et 7 jours	2 (6,7)
> 7 jours ou cardioversion	9 (30)
Indéterminé	4 (13,3)
Anti-Arythmique testé(s)	
AA classe I	12 (40)
AA classe II	10 (33,3)
AA classe III	14 (46,7)
Antécédent cardioversion	16 (53,3)
Episode actuel de FA	
Paroxystique	14 (46,6)
Persistante	14 (46,6)
Persistante long cours	2 (6,7)
MAFSI score	12 [9-16]
Délai entre 1 ^{er} épisode et ablation RF (mois)	57 [32-104]
Durée maximale de FA (jours)	15 [2-280]
Traitement anti-arythmique à l'admission	
Flécaine	9 (30)
Sotalol	6 (20)
Amiodarone	7 (23)
Traitement anticoagulant à l'admission	
Rivaroxaban	12 (40)
Apixaban	12 (40)
Dabigatran	5 (16,7)
Anti-vitamine K	1 (3,3)

Tableau 3 : Facteurs prédictifs du volume et de la densité de tissu adipeux épicaordique (TAE)

Variables	Volume total TAE		Densité totale TAE		Densité péri-OG TAE	
	Bêta	p-value	Bêta	p-value	Bêta	p-value
Age (années)	0,223	0,296	-0,438	0,032*	-0,209	0,296
Sexe masculin	0,453	0,026*	0,703	<0,001*	0,423	0,028*
IMC (kg/m ²)	0,366	0,078	0,144	0,502	0,004	0,983
Diabète	-0,313	0,137	-0,100	0,641	-0,117	0,562
HbA1c (%)	0,226	0,338	-0,326	0,160	-0,288	0,183
FEVG (%)	-0,283	0,181	-0,221	0,299	-0,256	0,198
OG en TDM (mm ³)	0,446	0,025*	-0,156	0,477	-0,273	0,178
Type de FA	0,221	0,299	0,062	0,775	0,346	0,028*
CHA2DS2VAsc	-0,230	0,280	-0,458	0,025*	-0,273	0,168

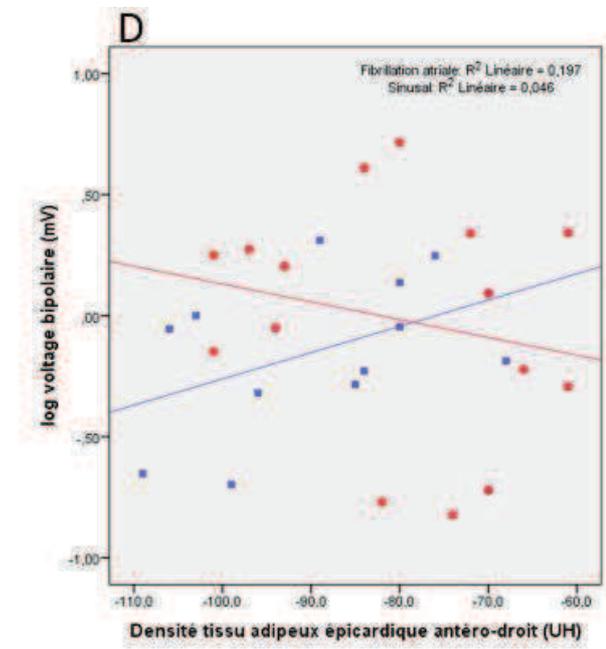
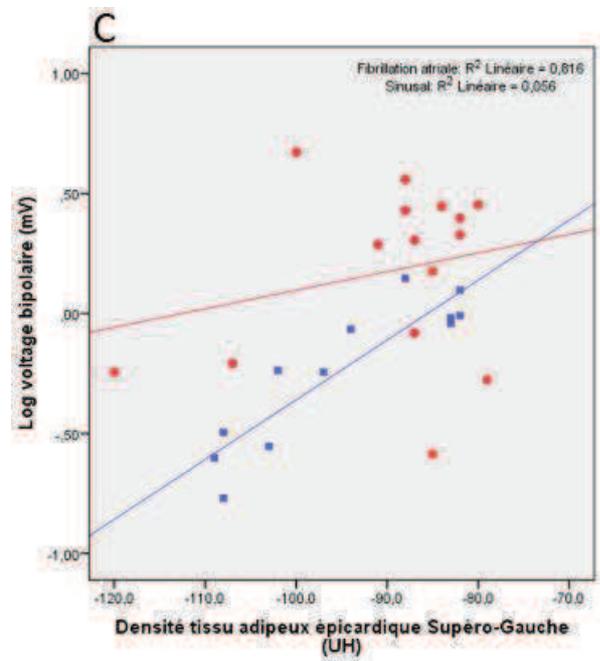
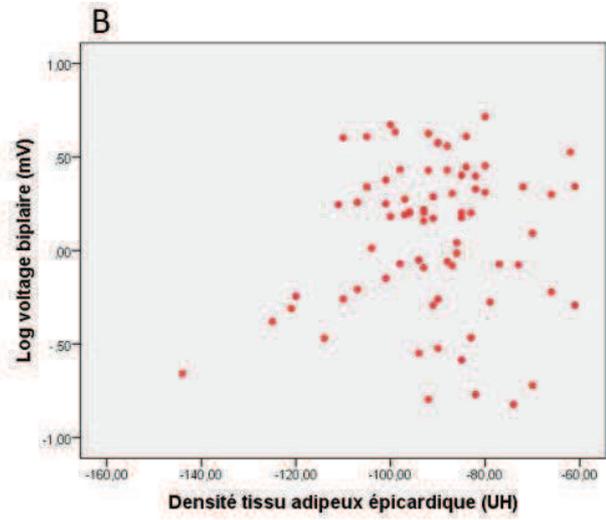
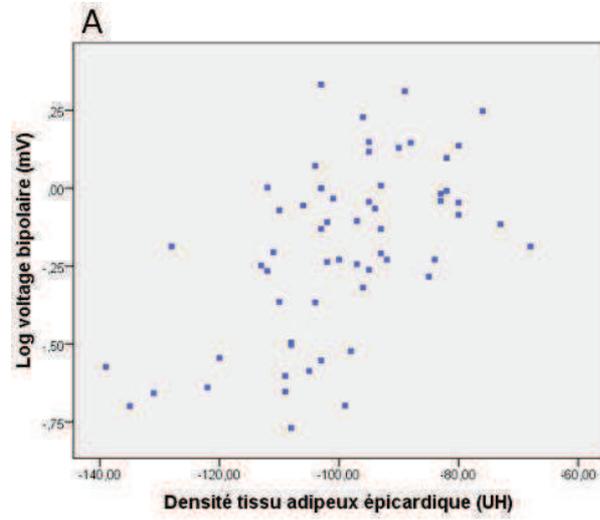
Tableau 4 : Facteurs associés à la présence d'une zone de bas voltage

	Absence de bas voltage (n=20)	Présence de bas voltage (n=10)	P
Age (années)	58 ± 10	65 ± 7	0,050*
Sexe masculin	13 (65)	5 (50)	0,461
IMC (kg/m ²)	27,5 [25,0-30,4]	27,3 [26,1-27,9]	0,826
Diabète	4 (20)	0 (0)	0,272
HbA1c (%)	5,65 [5,35-5,98]	5,62 [5,55-5,80]	0,909
HTA	7 (35)	7 (70)	0,122
Syndrome d'apnée du sommeil	5 (25)	5 (50)	0,231
Stade NYHA I	14 (70)	3 (30)	0,056
Type de FA			0,117
Paroxystique	10 (50)	4 (40)	
Persistante	10 (50)	4 (40)	
Persistante long cours	0 (0)	2 (20)	
CHA2DS2Vasc	1,7 ± 1,5	2,0 ± 1,1	0,507
FEVG (%)	58 ± 7	64 ± 6	0,052
OG indexé (ml/m ²)	41,8 ± 10,5	44,3 ± 8,0	0,523
Volume total TAE (mm ³)	107 ± 58	131 ± 61	0,361
Densité moyenne TAE (UH)	-102,4 ± 6,9	-106,8 ± 4,3	0,119
Volume graisse péri-OG > médiane	7 (41,2)	6 (60)	0,440
Densité moyenne péri-OG TAE (UH)	-90,4 ± 6,3	-101,8 ± 12,5	0,004*

TAE = tissu adipeux épicaordique

Tableau 5 : Corrélations locales entre densité de graisse épicaudique (en Unités Hounsfield) et voltage endocavitaire (en mV) selon le rythme au moment de l'acquisition des données de voltage

Zone d'intérêt	Rythme	Coefficient de corrélation	p	R ²
Région Supérieure Gauche	FA	0,904	<0,001*	0,816
	Sinusal	0,236	0,397	0,056
Région Antérieure Droite	FA	0,443	0,162	0,197
	Sinusal	-0,214	0,443	0,046
Région Inférieure Gauche	FA	0,657	0,020*	0,432
	Sinusal	0,532	0,103	0,284
Région Inférieure Droite	FA	0,373	0,232	0,139
	Sinusal	0,227	0,415	0,052
Région du ligament de Marshall	FA	0,684	0,014*	0,468
	Sinusal	0,252	0,366	0,063
Ensemble du massif atrial	FA (n=60)	0,561	<0,001*	0,314
	Sinusal (n=75)	0,092	0,432	0,009



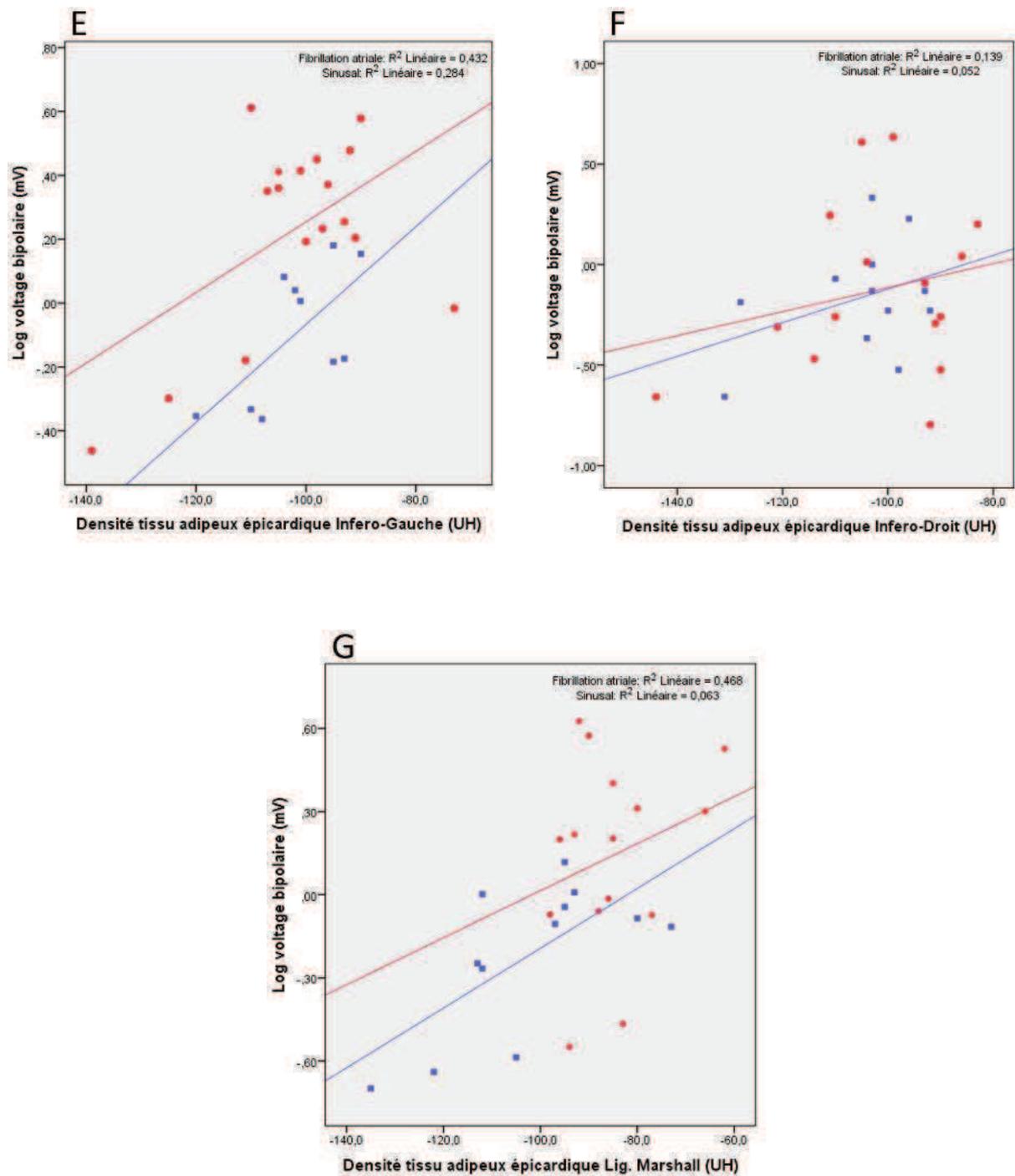


Figure 2 : Représentation graphique des corrélations entre densité du tissu adipeux épicaire (en abscisse) et voltage bipolaire (représentation logarithmique en ordonnée) pour une même zone anatomique. Données regroupant l'ensemble des couples des patients en fibrillation atriale (Figure 6A) et en rythme sinusal (Figure 6B) au moment de la procédure. Détails pour chaque région péri-OG où une mesure standardisée de densité de graisse épicaire a été réalisée : supérieure gauche (Figure 6C), antérieure droite (Figure 6D), inférieure gauche (Figure 6E), inférieure droite (Figure 6F) et en regard du ligament de Marshall (Figure 6G).

Code couleur : Points bleus = patients en fibrillation atriale au moment de l'ablation ; points rouges = patients en rythme sinusal au moment de l'ablation.

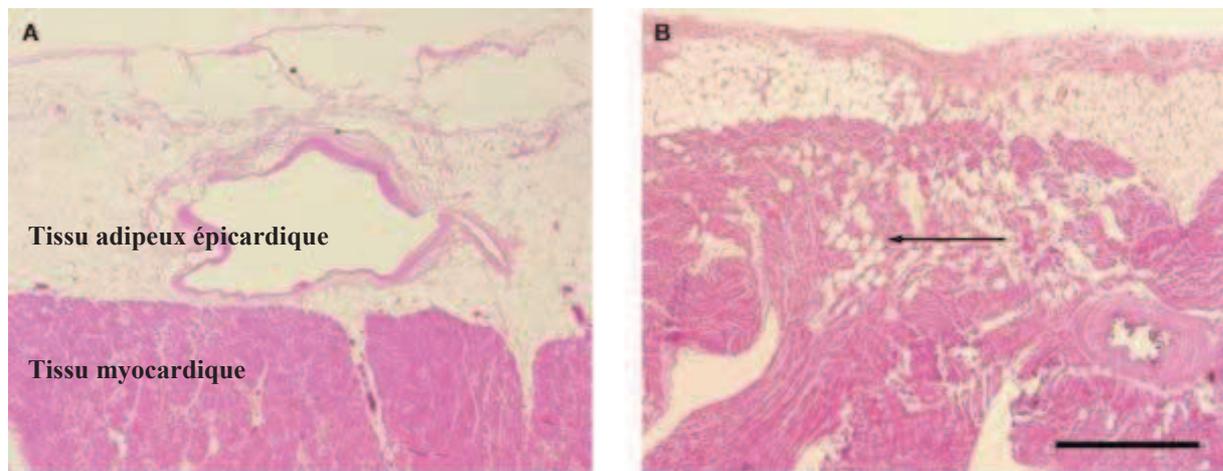
Tableau 6A : Corrélation entre présence/absence d'une zone de bas voltage (ZBV) en exploration électrophysiologique et présence/absence de tissu adipeux épicaudique (TAE) en regard.

Patient		VPSG	VPIG	VPSD	VPID	Toit	Latéral	Box	Inférieur	Septal
1	ZBV	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2	ZBV	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3	ZBV	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4	ZBV	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
5	ZBV	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6	ZBV	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
7	ZBV	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
8	ZBV	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
9	ZBV	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
10	ZBV	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
	TAE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 6B : Synthèse des corrélations entre bas voltage (BV) endocavitare et présence de tissu adipeux épicaudique (TAE) en regard. Pour chaque zone bas voltée, évaluation de la densité de graisse épicaudique en regard de cette zone (en UH) et comparaison de cette densité avec la densité moyenne de la graisse péri-OG pour ce même patient.

Patient	Nombre de segments avec BV	Nombre de segments avec présence TAE	Densité TAE en regard ZBV (en UH)	Densité moyenne TAE péri-OG (en UH)
1	1	9	-102	-122
2	1	9	-120	-115
3	6	9	-113	-112
4	1	9	-122	-104
5	2	9	-123	-101
6	4	9	-115	-87
7	1	9	-106	-96
8	2	9	-120	-105
9	3	9	-103	-94
10	1	9	-107	-82

ANNEXES



Annexe 1: Images histologiques démontrant la continuité anatomique entre le tissu adipeux épicardique et le myocarde ventriculaire gauche (A) et ventriculaire droit (B). On note l'absence de fascia s'interposant entre ces 2 structures. La flèche noire indique la présence d'îlots adipocytaires infiltrant le myocarde ventriculaire droit. Echelle = 1 mm. Images tirées de Iacobellis G et al. (2005) *Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med.*

Annexe 2 : Acquisition des données TDM « protocole OG-VP »

Patients en décubitus dorsal strict, bras surélevés

Acquisition hélicoïdale réalisée dans le sens cranio caudal, du sommet de la carène jusqu'à 2 cm en dessous de la silhouette cardiaque

Synchronisation ECG prospective

Paramètres d'acquisition :

Epaisseur de coupe = 3 mm

Charge des tubes entre 150 et 400 mA, modulé par ECG avec une vitesse de rotation de 0,28 sec

Tension des tubes = 80-120 kVp

Dose moyenne = 36 à 354mGy/cm pour le produit dose-longueur.

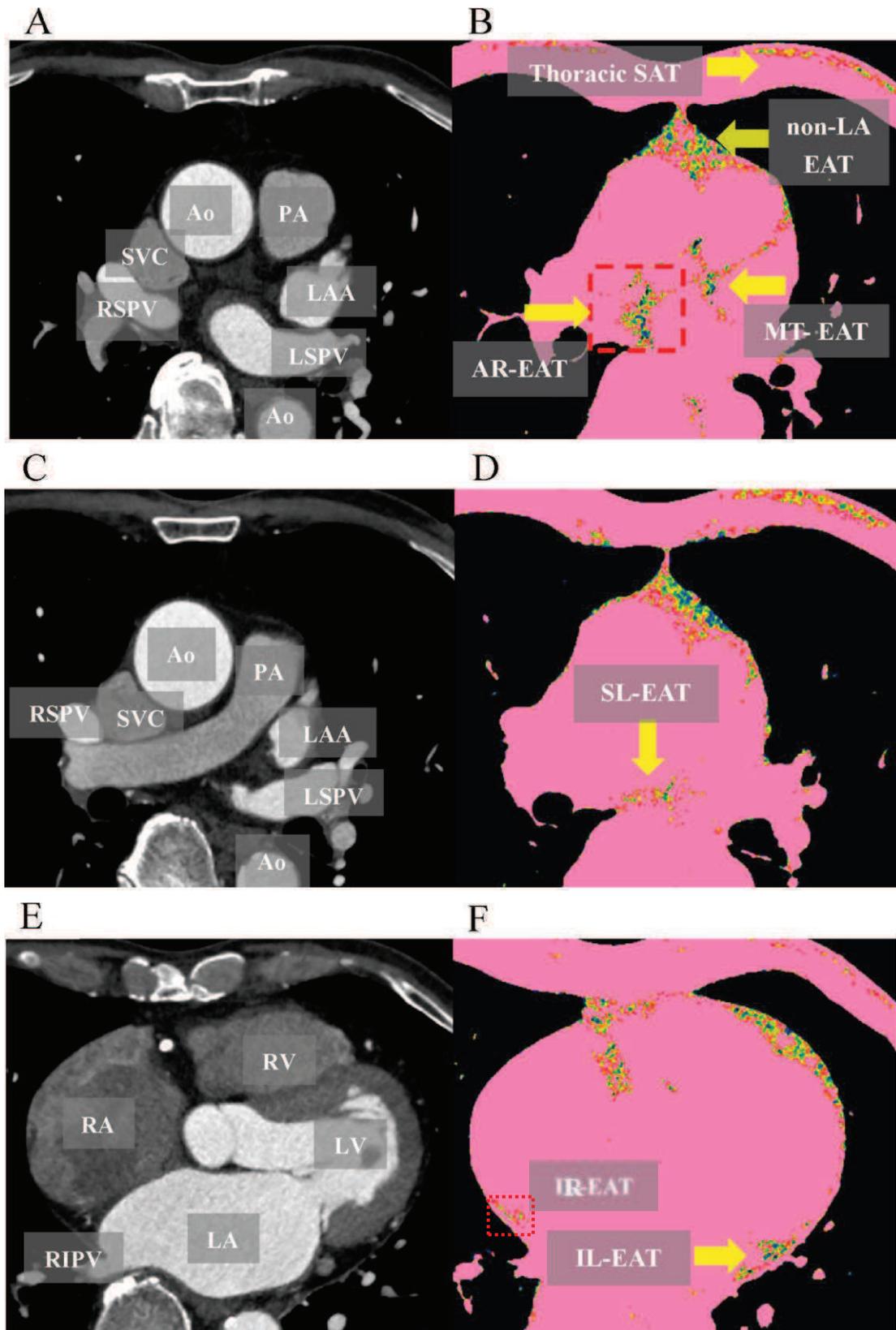
Injection intra veineuse d'un produit de contraste iodé (PDCI)

Dans une veine périphérique du membre supérieur

Concentration du PDCI entre 350 et 400 mg/ml d'iode

Quantité injectée entre 60 et 100 ml avec bolus réalisé par un injecteur double corps. Débit de 4ml/s suivi d'une injection de 40 ml de sérum salé isotonique.

Détection automatique de l'arrivée du bolus grâce à un ROI placé dans l'OG et un seuil de déclenchement fixé à 150 UH.



Annexe 3 : Mesures scannographiques de la densité de graisse épicaudique péri-OG pour les 5 zones d'intérêt. Images anatomiques en A, C, E ; images identiques avec mise en évidence de la graisse épicaudique en B, D, F. EAT=tissu adipeux épicaudique, LA=atrium gauche, LS=supérieur gauche, IL=inférieur gauche, AR=antérieur droit, MT=ligament de Marshall.

AUTEUR : Nom : Klein

Prénom : Cédric

Date de Soutenance : 26 juin 2017

Titre de la Thèse : Impact de l'effet paracrine du tissu adipeux épicardique sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial des patients présentant une fibrillation atriale

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots-clés : Tissu adipeux épicardique – Fibrose atriale – Bas voltage – Fibrillation atriale – Phénotype de graisse épicardique

Résumé :

Contexte : Le tissu adipeux est un organe endocrine capable de moduler, localement ou à distance, de nombreux processus biologiques. Recouvrant près de 80% de la surface du cœur, le tissu adipeux épicardique (TAE) pourrait favoriser la genèse de fibrose atriale. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact du phénotype de cette graisse sur les propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial des patients présentant une fibrillation atriale (FA).

Méthodes : Une étude prospective a été réalisée au CHRU de Lille entre novembre 2016 et mai 2017. Une évaluation électrophysiologique permettait de recueillir les données de voltage endocavitaire pour chaque patient. Une zone de bas voltage traduisait l'existence d'une fibrose atriale. Une analyse quantitative et qualitative de la graisse épicardique par tomодensitométrie permettait d'évaluer la corrélation entre le phénotype de cette graisse et la présence de fibrose atriale.

Résultats : 30 patients ont été inclus. Le volume total de graisse épicardique était de 115 ± 59 cm³, la densité moyenne de $-103,8 \pm 6,4$ unités Hounsfield (UH). Les déterminants du volume total de graisse épicardique étaient le sexe masculin ($B=0,453$; $p=0,026$) et la surface de l'OG ($B=0,446$; $p=0,025$). Les éléments associés à la densité totale de graisse épicardique comprenaient l'âge ($B=-0,438$; $p=0,032$), le sexe masculin ($B=0,703$; $p<0,001$) et le score de CHA2DS2Vasc ($B=-0,458$; $p=0,025$). 10 patients (33.3%) présentaient au moins une zone de bas voltage. L'âge avancé (65 ± 7 vs. 58 ± 10 ; $p=0,050$) et la faible densité de la graisse épicardique péri-OG ($-101,8 \pm 12,5$ vs $-90,4 \pm 6,3$; $p=0,004$) étaient associés à la présence de bas voltage. L'analyse des couples {voltage endocavitaire-densité de TAE} pour une même région anatomique atriale révélait une bonne corrélation entre ces 2 variables en cas d'arythmie persistante. L'ensemble des zones de fibrose étaient recouvertes de TAE. Celui-ci débordait cependant volontiers au niveau de zones normo-voltées. Une densité de graisse particulièrement basse semblait corrélée à la présence d'une zone de fibrose en regard.

Conclusion : Parmi les patients présentant une arythmie persistante, l'évaluation de la densité de graisse épicardique péri-atriale gauche pourrait permettre de dépister la présence de fibrose atriale. Cette fibrose étant corrélée au succès d'une procédure d'ablation par radiofréquence, le recueil de cette variable pourrait prédire en partie l'efficacité d'une telle procédure.

Composition du Jury : Pr. Dominique Lacroix, Pr. Didier Klug, Pr. David Montaigne, Dr. François Pontana, Dr. Augustin Coisne

Président : Pr. Dominique Lacroix

Asseseurs : Pr. Didier Klug, Pr. David Montaigne, Dr. François Pontana, Dr. Augustin Coisne