



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Lien entre tissu adipeux épicardique et histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique serré d'indication chirurgicale**

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2018 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Staniel Ortmans**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique LACROIX**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Monsieur le Docteur François PONTANA**

**Monsieur le Docteur Mohamad KOUSSA**

**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.

# TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| <b>Liste des abréviations</b> .....                                   | 11 |
| <b>Résumé</b> .....   | 12 |
| <b>Introduction</b> .....   | 14 |
| I. Le rétrécissement aortique .....                                   | 14 |
| A. Définition.....  | 14 |
| B. Epidémiologie .....  | 15 |
| C. Etiologies.....  | 15 |
| D. Physiopathologie du remodelage ventriculaire .....                 | 16 |
| E. Traitements.....   | 19 |
| F. Remodelage inverse .....   | 21 |
| II. Le tissu adipeux épicardique .....                                | 22 |
| A. Généralités .....  | 22 |
| B. Tissu adipeux épicardique et masse ventriculaire .....             | 25 |
| III. Inflammation et remodelage dans le rétrécissement aortique ..... | 26 |
| IV. Objectif de l'étude .....   | 28 |
| <b>Matériels et méthodes</b> .....                                    | 29 |
| I. Population étudiée.....  | 29 |
| II. Données clinico-biologiques.....                                  | 29 |
| III. Imagerie cardiaque.....  | 30 |
| IV. Cytométrie en flux .....  | 33 |
| V. Analyses statistiques .....  | 36 |
| <b>Résultats</b> .....  | 37 |
| I. Caractéristiques de la population .....                            | 37 |
| II. Tissu adipeux épicardique et masse ventriculaire gauche .....     | 38 |
| III. Leucocytes circulants et masse ventriculaire gauche.....         | 43 |
| IV. Remodelage inverse et tissu adipeux épicardique.....              | 49 |
| <b>Discussion</b> .....   | 53 |
| <b>Conclusion</b> .....   | 59 |
| <b>Références</b> .....   | 60 |
| <b>Annexes</b> .....  | 67 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

AHA: American Heart Association  
ARA2: antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2  
CEC: circulation extracorporelle  
CMF: cytométrie en flux  
DTDVG: diamètre télédiastolique ventriculaire gauche  
EPR: épaisseur pariétale relative  
ESC: European Society of Cardiology  
ETT: échocardiographie trans thoracique  
FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche  
GEE: équations d'estimation généralisées  
GM: gradient moyen transaortique  
HR: Hazard Ratio  
HVG: hypertrophie ventriculaire gauche  
IC: intervalle de confiance  
IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IMC: indice de masse corporelle  
IP: index de perméabilité  
MVG: masse ventriculaire gauche  
MVGi: masse ventriculaire gauche indexée  
NYHA: New York Heart Association  
OG: oreillette gauche  
PP: paroi postérieure  
PPM: prosthesis-patient mismatch  
RAo: rétrécissement aortique  
RVao: remplacement valvulaire aortique  
SF: surface valvulaire aortique fonctionnelle  
SIV: septum interventriculaire  
TAE: tissu adipeux épicardique  
TAVI: Trans Aortic Valvular Implantation  
VA: ventriculo-aortique  
VG: ventricule gauche  
Vmax: vitesse maximale transaortique

## RESUME

### **Introduction :**

Le rétrécissement aortique (RAo) engendre des modifications géométriques du ventricule gauche (VG) appelées remodelage. Les mécanismes et les déterminants du remodelage du VG et du remodelage inverse après remplacement valvulaire aortique (RVAo) restent peu explorés. Le tissu adipeux épicardique (TAE) est un tissu spécifique en contact étroit avec le myocarde et aux propriétés paracrines, capable de produire des cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs études semblent montrer un lien entre l'épaisseur de TAE et la masse VG mais aucune ne s'est spécifiquement intéressée au RAo. Notre objectif est d'évaluer le lien entre le tissu adipeux épicardique et (i) le type et l'importance du remodelage VG préopératoire à travers les cellules de l'immunité circulantes (ii) ainsi que son lien avec l'évolution naturelle du remodelage inverse du VG après RVAo.

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique portant sur des patients adressés au Centre des Valvulopathies (CHRU de Lille) de 2013 à 2017 pour la prise en charge d'un RAo serré symptomatique avec une FEVG préservée. Après recueil du consentement du patient, une évaluation clinique, une échocardiographie transthoracique (ETT) et un prélèvement sanguin étaient réalisés la veille de l'intervention. L'ETT préopératoire permettait la mesure de la masse ventriculaire gauche indexée (MVG<sub>i</sub>), de l'épaisseur du TAE et du type de remodelage VG. L'analyse des cellules immunitaires circulantes était réalisée par cytométrie en flux à

partir du prélèvement de sang frais. Un sous-groupe de patients a été suivi à 1 an après le RVAo pour évaluer le remodelage VG inverse.

### **Résultats :**

202 patients ont été inclus. La quantité de TAE était positivement corrélée à la MVGi préopératoire ( $r^2=0,21$ ;  $p<0,0001$ ) et significativement associée à un moins bon phénotype de remodelage préopératoire ( $p<0,0001$ ). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la MVGi préopératoire étaient la surface de l'oreillette gauche ( $p=0,007$ ), le gradient moyen transvalvulaire aortique ( $p=0,002$ ) et l'épaisseur du TAE ( $p<0,0001$ ). L'analyse immunophénotypique préopératoire de 20 patients montrait une augmentation significative du nombre de leucocytes ( $p=0,04$ ) et de monocytes ( $p=0,05$ ) chez les patients avec une MVGi plus élevée. Un an après la chirurgie, les patients avec une épaisseur de TAE plus élevée présentaient une diminution plus importante de la MVGi ( $p=0,026$ ) mais l'épaisseur de TAE préopératoire n'influait pas le retour à un type de remodelage VG normal.

### **Conclusion :**

Nos résultats indiquent que la quantité de TAE interfère avec l'évolution naturelle du remodelage du VG chez les patients atteints de RVAo serré symptomatique. Les cellules de l'immunité pourraient jouer un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Une exploration plus approfondie des propriétés fonctionnelles et de la composition cellulaire du TAE chez les patients souffrant de remodelage du VG est nécessaire.

# INTRODUCTION

## I. Le rétrécissement aortique

### A. Définition

La valve aortique sépare le ventricule gauche (VG) de l'aorte et est composée de trois cuspidés semi-lunaires normalement identiques (Image 1). Lors de la contraction myocardique (systole), ces valvules s'ouvrent mécaniquement sous l'effet d'une augmentation de la pression intra ventriculaire gauche conduisant à l'éjection du sang dans l'aorte afin d'assurer une bonne perfusion des organes. Lors de la relaxation (diastole), la valve aortique est fermée afin d'empêcher le sang de revenir dans le VG et de permettre une bonne perfusion des artères coronaires.



*Image 1 : Photographie d'une valve aortique normale*

Le rétrécissement aortique (RAo) est une maladie chronique, défini par une obstruction à l'éjection du ventricule gauche. Le diagnostic repose sur la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) qui permet de confirmer le diagnostic, de quantifier la sévérité de la sténose et d'apprécier le retentissement ventriculaire et hémodynamique.

Le diagnostic de RAo serré peut être retenu selon 4 critères ETT publiés par l'European Society of Cardiology (ESC) (1) et l'American Heart Association (AHA)(2):

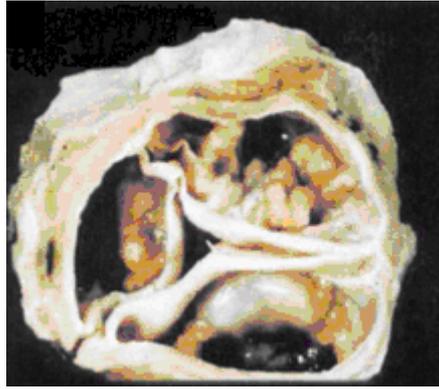
- Vitesse maximale ( $V_{max}$ ) du sang à travers l'orifice aortique en doppler continu supérieure à 4 m/s,
- Gradient moyen de pression ventriculo-aortique (GM) en doppler continu supérieur à 40 mmHg,
- Surface valvulaire aortique fonctionnelle (SF) inférieure à  $1\text{ cm}^2$  ou  $0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ ,
- Index de perméabilité (IP) (qui correspond à un rapport d'intégrales temps-vitesse sous aortique sur aortique) inférieur à 0.25.

## **B. Epidémiologie**

Le RAo est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés en raison du vieillissement de la population et constitue un enjeu de santé publique. Il représente environ 25 % des valvulopathies de l'adulte et touche préférentiellement les hommes âgés de plus de 70 ans (3)(4). Cette pathologie chronique évolue lentement avec une longue période pendant laquelle les patients restent asymptomatiques. En l'absence de prise en charge, la durée moyenne de survie des patients symptomatiques n'excède pas 2 ans (5).

## **C. Etiologies**

L'étiologie la plus fréquente du RAo est l'origine dégénérative aussi appelée maladie de Mönckeberg à l'origine de plus de 50 % des cas après 70 ans (Image 2). Les dépôts calcaires s'amassent progressivement sur les feuillets composant la valve à l'origine d'une diminution de sa capacité d'ouverture.



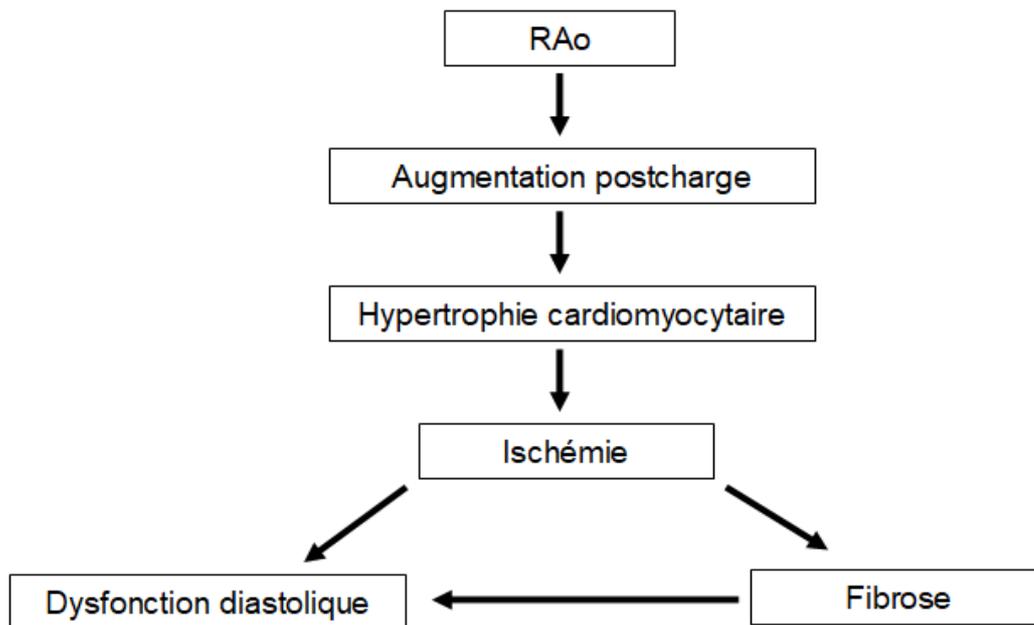
*Image 2 : Photographie d'une valve aortique calcifiée*

Les autres étiologies moins fréquentes sont la bicuspidie aortique liée à un défaut d'embryogenèse des feuillets valvulaires et la maladie rhumatismale responsable d'une fusion des commissures valvulaires secondaire à infection par le Streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A.

#### **D. Physiopathologie du remodelage ventriculaire**

##### 1. Remodelage ventriculaire gauche dans le RAO

La sténose aortique constitue un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (appelée post-charge). L'augmentation de la post-charge conduit à une augmentation des pressions imposées au cœur. La principale réponse du VG pour normaliser la contrainte exercée sur ses parois se traduit par une augmentation de l'épaisseur myocardique (loi de Laplace) entraînant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Cette HVG est caractérisée par une hypertrophie des cardiomyocytes, responsable d'une ischémie myocardique par défaut de diffusion de l'oxygène. Il existe également une réduction du flux de réserve coronaire secondaire à une dysfonction micro vasculaire, une diminution de la pression de perfusion coronaire, une augmentation des forces de compression extravasculaires et une diminution du temps de perfusion diastolique (6,7) (Figure 1).



*Figure 1: Réponse myocardique à une augmentation chronique de post charge*

Cette ischémie myocardique entraîne une fibrose interstitielle responsable dans un premier temps d'une dysfonction diastolique puis une dysfonction systolique (8). La dysfonction diastolique apparaît dès le début de la maladie et est à l'origine de symptômes altérant la qualité de vie des patients.

Cependant, il semblerait que le remodelage VG ne soit pas uniquement liée à la sévérité de la sténose aortique. La quantité de graisse viscérale, un ratio graisse viscérale sur graisse corporelle élevé (9), la présence d'un syndrome métabolique (10) et l'insulinorésistance (11) sont des facteurs indépendants d'HVG et de dysfonction systolique chez les patients présentant un RAo, et ce quel que soit la sévérité de la valvulopathie.

## 2. Evaluation du remodelage ventriculaire gauche

L'évaluation du degré d'HVG et le calcul de la masse ventriculaire gauche (MVG) sont réalisés grâce à l'échocardiographie transthoracique (ETT) en mesurant sur une coupe parasternale grand axe le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG), le septum inter ventriculaire (SIV) et la paroi postérieure (PP). La MVG est calculée selon la formule suivante (12):

$$\text{MVG (en gramme)} = 0,8 \times 1,04 [(\text{DTDVG} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - (\text{DTDVG})^3] + 0,6$$

La MVG est généralement indexée (MVG<sub>i</sub>) à la taille puissance 2. Certaines études ont cependant montré l'intérêt de l'indexation à une puissance 2,7 dans la population en surpoids ou obèse (13). L'HVG est alors définie par une MVG<sub>i</sub> supérieure à 46,7g/m<sup>2,7</sup> chez la femme ou supérieure à 49,2g/m<sup>2,7</sup> chez l'homme.

Ces mesures permettent également de calculer l'épaisseur pariétale relative (EPR) selon la formule :

$$\text{EPR} = (2 \times \text{PP} / \text{DTDVG})$$

Le remodelage ventriculaire peut être divisé en 4 types selon la MVG<sub>i</sub> et l'EPR (Figure 2).

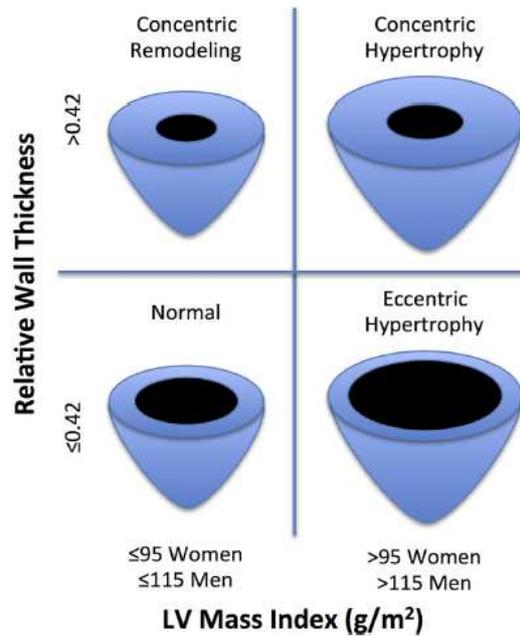


Figure 2: Différents types de remodelage ventriculaire<sup>(8)</sup>.

### 3. Valeur pronostique du remodelage ventriculaire gauche

La MVG est indépendamment associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients asymptomatiques porteurs d'un RAo serré (14).

## E. Traitements

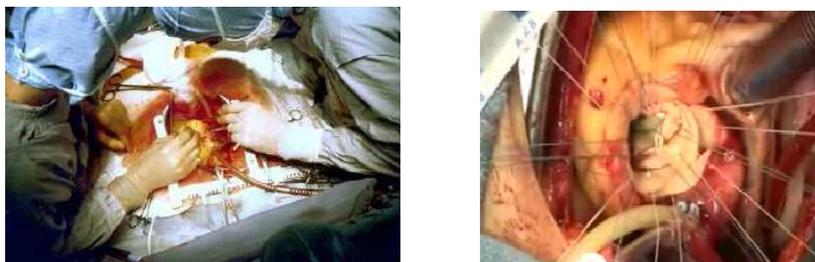
Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux curatif pour traiter le RAo serré. L'unique traitement ayant prouvé son impact sur la morbimortalité est le remplacement de la valve pathologique, soit par voie chirurgicale soit plus récemment par voie percutanée (TAVI: Trans Aortic Valvular Implantation). D'après les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology, l'indication de remplacement valvulaire aortique est formelle en cas de RAo serré symptomatique (3). Le caractère symptomatique du RAo est retenu devant l'apparition d'un angor d'effort, d'une dyspnée d'effort ou d'une syncope d'effort secondaire à une

inadaptation du débit cardiaque. Lorsque ces symptômes apparaissent, le pronostic vital est mis en jeu et une prise en charge étiologique réalisée.

Sous anesthésie générale, le remplacement valvulaire aortique (RVao) chirurgical est réalisé après sternotomie et mise en place d'une circulation extracorporelle (CEC). La CEC est un dispositif permettant de dériver la circulation sanguine en shuntant le cœur et les poumons pour réaliser un remplacement de valve tout en préservant les autres organes vitaux. L'aorte est ensuite clampée et une solution est injectée dans les artères coronaires afin d'arrêter le cœur (cardioplégie) (Images 3).

Le risque de mortalité peropératoire (jusqu'à 30 jours après l'intervention) peut être évalué selon différents scores. Le plus utilisé est l'Euroscore II élaboré par l'European Association of Cardio-Thoracic Surgery (15). Actuellement, la mortalité globale pour cette chirurgie est de 4,2% à 30 jours et de 10,9% à 1 an chez des patients de plus de 65 ans (16).

Même si la chirurgie est actuellement considérée à faible risque, il existe de nombreux facteurs associés aux événements cardiovasculaires après RVAo: la dysfonction VG et l'existence d'une HVG concentrique sont des facteurs bien établis de mortalité péri opératoire en cas de RVAo chirurgical (17–19).



*Images 3: Remplacement valvulaire chirurgical*

## **F. Remodelage inverse**

Après traitement du RAO et diminution de la postcharge par la mise en place d'une prothèse valvulaire, on observe une diminution significative de la MVG dès la première année postopératoire (20). Cette diminution peut atteindre jusqu'à 50 % de la MVG (21–23). Ce phénomène est appelé remodelage inverse du ventricule gauche. Si plusieurs déterminants sont connus pour moduler le remodelage inverse : la mise en place d'une prothèse trop petite (24–26), la persistance d'une hypertension artérielle (27) ou le faible gradient trans-aortique préopératoire (28), peu d'études se sont intéressés à ce phénomène, ce qui explique que la définition utilisée pour l'évaluer soit très différente selon les études (19,29,30).

## **II. Le tissu adipeux épicardique**

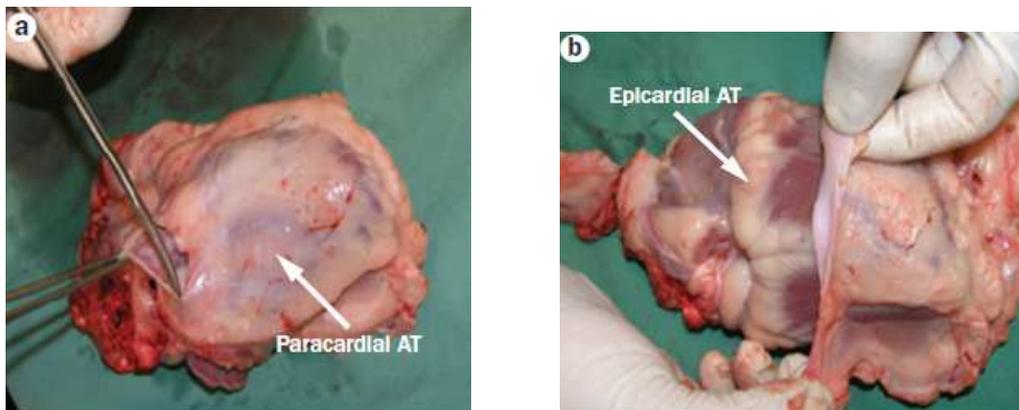
### **A. Généralités**

Le tissu adipeux de l'organisme est constitué de 2 entités distinctes sur le plan fonctionnel : la graisse blanche et la graisse brune (31). La graisse blanche constitue le site primaire de stockage énergétique. Elle permet la libération d'hormones et de cytokines qui peuvent moduler le métabolisme de tout l'organisme (32). Elle agit également comme isolant thermique et permet de protéger les autres organes d'éventuelles lésions mécaniques. La graisse brune a comme rôle principal la thermogénèse (33). Longtemps considéré comme un organe relativement inerte dévolu au stockage et à la libération d'acides gras, le tissu adipeux viscéral est dorénavant perçu comme un organe endocrine à part entière (34).

Il a précédemment été montré que l'excès de tissu adipeux est associé à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (35). Le tissu adipeux ne peut cependant pas être considéré comme une entité uniforme et homogène. En effet, son architecture histologique, son profil de sécrétion cytokinique et son impact pronostique diffèrent selon sa localisation viscérale ou sous cutanée (36). Il existe trois types de tissus adipeux à l'étage thoracique:

- Le tissu adipeux sous cutané, localisé immédiatement sous le derme,
- Le tissu adipeux médiastinal, intra-thoracique, isolé du myocarde par le péricarde,
- Le tissu adipeux épicardique (TAE), qui présente la particularité d'être directement au contact du muscle myocardique et des vaisseaux coronaires dont il partage la même vascularisation (Images 4).

Cloisonné à l'intérieur du sac péricardique, le TAE recouvre 80% de la surface du cœur humain (37). Il s'étend tout au long de la paroi libre du ventricule droit et du sillon inter ventriculaire, et déborde volontiers sur la paroi antérieure du ventricule gauche. Cette proximité anatomique est également vérifiée sur le plan fonctionnel par l'absence de fascia séparant le tissu adipeux épicaudique du muscle myocardique. Il existe donc une relation étroite entre le TAE et le myocarde. Elle confère au TAE un pouvoir paracrine qui pourrait modifier le fonctionnement myocardique (38).



*Images 4: Tissu adipeux péricardique (a) isolé du myocarde par le péricarde contrairement au tissu adipeux épicaudique (b) (31)*

Cependant, le tissu adipeux n'est pas uniquement constitué d'adipocytes. Sa structure architecturale contient également une fraction stromale composée d'autres types cellulaires (fibroblastes, leucocytes et de pré adipocytes). Cette fraction stromale contribue à l'intégrité structurale du tissu adipeux et peut représenter jusqu'à 50 % de son contenu cellulaire total (33).

Plusieurs études ont montré que le tissu adipeux épicaudique est un organe actif. Indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC), il exprime un nombre plus important de médiateurs inflammatoires et de cytokines que le tissu adipeux sous-cutané (46).

L'obésité est néanmoins associée à une augmentation de taille des adipocytes, à l'origine d'une hypoxie tissulaire, d'une dysfonction métabolique, d'une nécrose des adipocytes et d'un profil pro-inflammatoire du tissu adipeux (39) (Figure 3).

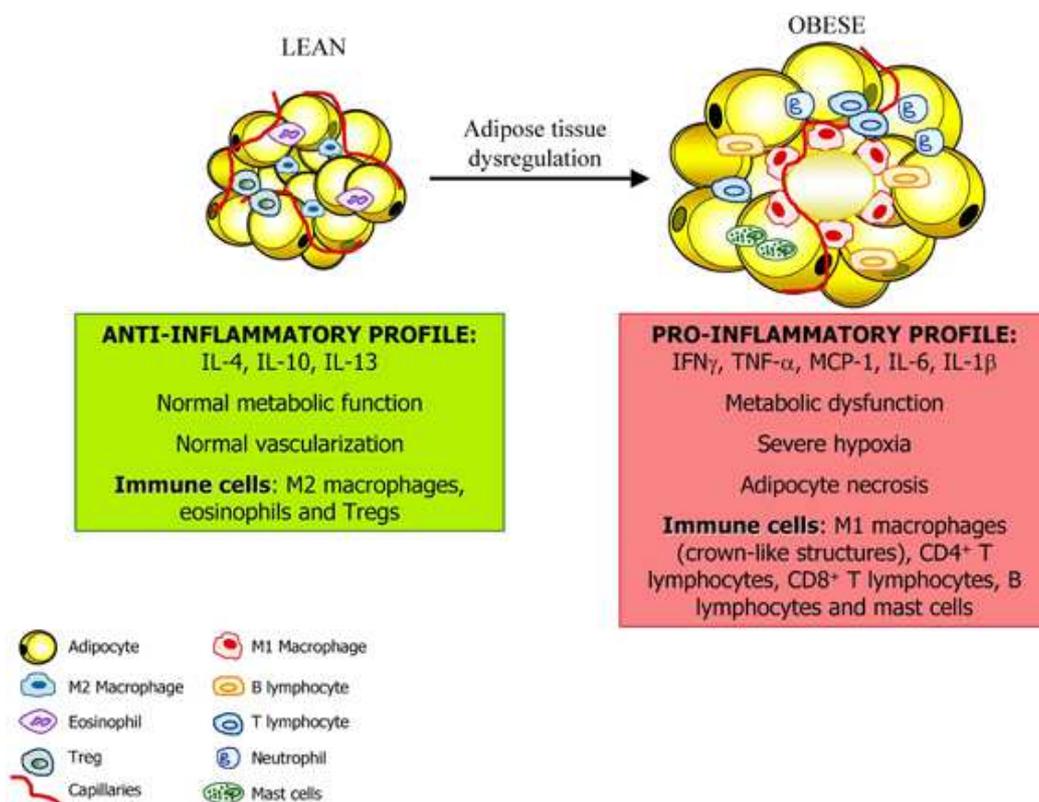


Figure 3: Inflammation du tissu adipeux chez le patient obèse (39)

## **B. Tissu adipeux et masse ventriculaire**

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre le TAE et la survenue d'évènements cardiovasculaires dans le contexte de maladie athéromateuse (40,41) ou de fibrillation atriale (42,43). Cependant, peu d'études se sont intéressées au lien entre le TAE et le remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique. L'existence d'une corrélation entre l'IMC et l'épaisseur du TAE chez les patients obèses a déjà été démontrée (44). On sait également que l'obésité est associée à une accélération de la formation des calcifications aortiques (45) et à la dégénérescence des bioprothèses valvulaires (46). De façon intéressante, une étude ancillaire de l'étude PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) a démontré que l'IMC et l'excès de tissu adipeux viscéral étaient indépendamment associés à l'HVG (9).

Enfin, Iacobellis et al. ont mis en évidence une association entre l'épaisseur de tissu adipeux épicardique et la MVGi dans une population saine (47) et la fonction diastolique (48).

Une étude s'est intéressée à l'expression génique du tissu adipeux épicardique de patients adressés pour un RVao. Elle a pu mettre en évidence que les patients avec un TAE plus important présentaient un profil d'expression cytokinique pro-inflammatoire (49). Cependant, aucun lien avec le degré d'HVG n'a été recherché.

### **III. Inflammation et remodelage dans le rétrécissement aortique**

#### **A. Etat de l'art entre inflammation et remodelage ventriculaire dans le RAo**

De nombreuses études se sont intéressées aux voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie ventriculaire gauche, sans réussir à émettre de conclusion claire (50).

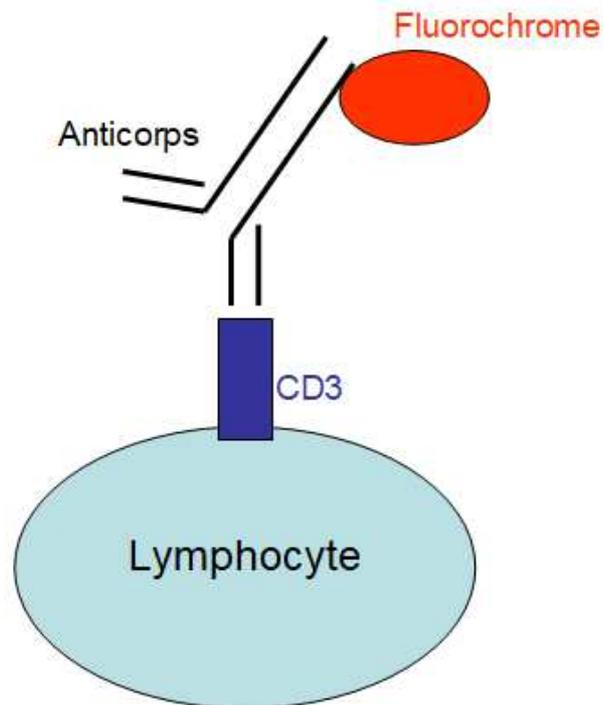
Il semble exister une implication des voies de l'inflammation dans l'hypertrophie cardiomyocytaire et la fibrose myocardique. En effet, certaines études ont souligné l'implication de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (51) ou le TNF- $\alpha$  (52,53). D'autre part, Hsue et al. ont montré que les patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) présentaient une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique et une MVGi plus importante que dans la population générale, avec une relation inverse entre le taux de lymphocytes T CD4+ et la MVGi (54).

Actuellement, la nature des liens entre le TAE et le remodelage ventriculaire reste mal comprise. Certaines données suggèrent le rôle de l'inflammation mais aucune étude ne s'est intéressée au nombre de cellules immunitaires circulantes dans le cadre du remodelage ventriculaire gauche.

#### **B. Méthode d'exploration des cellules immunitaires**

La cytométrie en flux (CMF) est une méthode largement utilisée pour l'étude des cellules immunitaires (55–58). Cette technique permet de caractériser individuellement des cellules d'un échantillon sanguin. Le principe fondamental de la cytométrie en flux par marquage extracellulaire est la reconnaissance des cluster de différenciation (CD) présents naturellement à la surface des cellules. L'identification

cellulaire est réalisée par immunomarquage: un anticorps dirigé contre un CD donné est couplé à un fluorochrome émettant une longueur d'onde donnée. Le cytomètre détecte la lumière émise (par le fluorochrome couplé à l'anticorps) identifiant ainsi indirectement le marqueur présent à la surface de la cellule (59,60) (Figure 4).



*Figure 4: Schéma d'un lymphocyte (marqueur CD3) reconnu par un anticorps couplé à un fluorochrome*

#### **IV. Objectif de l'étude**

Notre étude a pour objectif d'évaluer le lien entre le tissu adipeux épicardique et (i) le type et l'importance du remodelage ventriculaire gauche préopératoire à travers les cellules de l'immunité circulantes (ii) ainsi que son lien avec l'évolution naturelle du remodelage inverse du ventricule gauche après remplacement valvulaire aortique chez les patients souffrant de rétrécissement aortique serré d'indication chirurgical.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Population étudiée**

Après accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) et après obtention du consentement éclairé des patients, nous avons inclus prospectivement entre juin 2013 et décembre 2017 tous les patients porteurs d'un RAO serré adressés au Centre des Valvulopathies du CHRU de Lille pour un remplacement valvulaire aortique dans le service du Docteur Koussa. L'indication de remplacement valvulaire aortique a été posée par une équipe pluridisciplinaire de cardiologues et de chirurgiens cardiaques. Les patients présentant une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG<50%), une autre valvulopathie significative (modérée ou sévère), un antécédent de chirurgie cardiaque ou de cardiopathie congénitale ont été exclus.

## **II. Données clinico-biologiques**

Pour chaque patient, l'ensemble des données démographiques (sexe, âge), des antécédents (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, maladie coronaire), des données cliniques (taille, poids, pressions artérielles systolique et diastolique, stade de la dyspnée NYHA), des traitements et des données biologiques (créatininémie en mg/l avec calcul du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft et Gault en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) était recueilli la veille de l'intervention.

### **III. Imagerie cardiaque**

L'inclusion clinique du patient était complétée par la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique.

#### **A. Modalités**

Les échographies ont été réalisées la veille du bloc opératoire et à un an après la chirurgie dans le service d'explorations fonctionnelles du Professeur Montaigne selon les recommandations actuelles (61). Elles ont été réalisées sur des échographes General Electric (Vivid 7 ou Vivid 9), les images étaient ensuite relues sur le logiciel EchoPAC (V13.0.0 GE Medical System).

Les mesures réalisées lors de l'ETT étaient la FEVG selon la méthode de Simpson Biplan, les volumes ventriculaires gauche (télédiastolique et télésystolique), la masse ventriculaire gauche (MVG) via la formule validée par l'ASE puis indexée à la taille puissance 2.7, les paramètres aortiques (vitesse maximale en m/s, gradient moyen en mmHg, ITV sous aortique en cm, ITV aortique en cm, index de perméabilité, surface aortique par équation de continuité en cm<sup>2</sup> puis indexée en cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), la surface de l'oreillette gauche (OG), la pressions de remplissage ventriculaire gauche et la fonction ventriculaire droite (TAPSE en mm et SDTI en cm/s).

#### **B. Evaluation du remodelage ventriculaire**

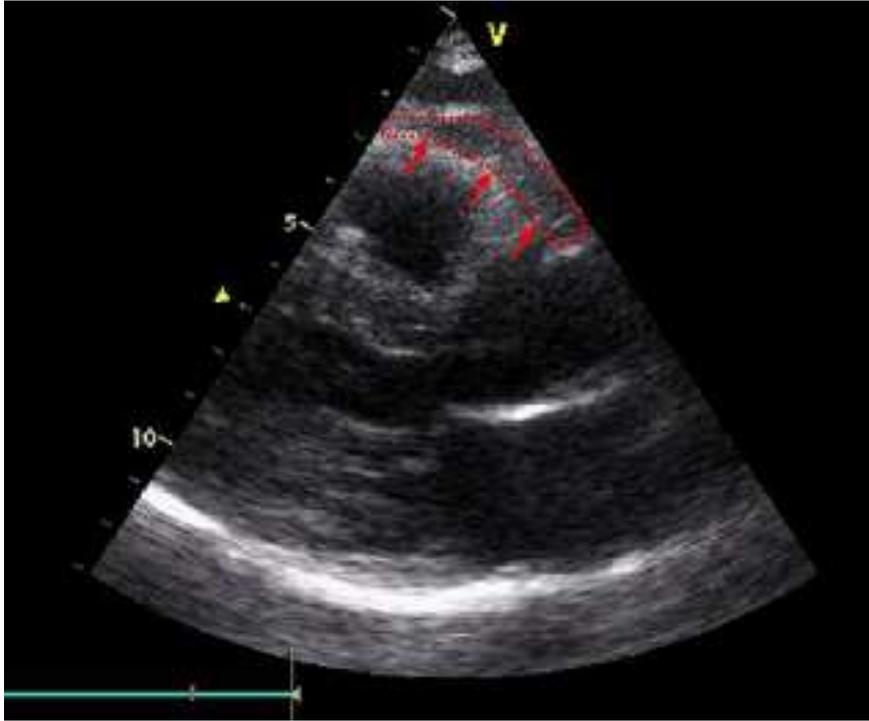
Le caractère serré du rétrécissement aortique était défini par les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) (3).

En ETT, la MVG était calculée en utilisant une coupe parasternale grand axe à partir de la mesure du SIV, du DTDVG et de la PP. La MVG était ensuite indexée à la puissance 2,7 (62). Une HVG était définie par une MVG indexée (MVG<sub>i</sub>) supérieure à 46,7 g/m<sup>2,7</sup> pour les femmes et 49,2 g/m<sup>2,7</sup> pour les hommes (63). L'EPR était ensuite calculée par la formule suivante : (2 x PP / DTDVG). En prenant en compte la MVG<sub>i</sub> et l'EPR, les patients étaient classés en 4 types de remodelage (61) en utilisant les critères suivants:

- 1) Pas de remodelage: absence d'HVG et EPR < 0,42
- 2) Remodelage concentrique: absence d'HVG et EPR ≥ 0,42
- 3) Hypertrophie concentrique: HVG et EPR ≥ 0,42
- 4) Hypertrophie excentrique: HVG et EPR < 0,42

### **C. Évaluation du tissu adipeux épique**

L'ETT reste la méthode la plus simple pour quantifier le TAE. L'épaisseur du TAE était mesurée comme l'espace vide d'écho entre la paroi externe du myocarde et le feuillet péricardique viscéral, perpendiculairement à la paroi libre du VD, en télésystole sur une coupe parasternale grand axe (64) (Figure 5).



*Figure 5: Tissu adipeux épicardique (contour en rouge) sur une coupe ETT parasternale grand axe*

Trois mesures étaient réalisées et la moyenne de ces mesures était sélectionnée pour définir l'épaisseur de la graisse épicardique du patient. La mesure de la graisse épicardique a été réalisée par un seul observateur, en aveugle de la situation clinique du patient.

## **IV. Cytométrie en flux**

La veille de l'intervention chirurgicale, un prélèvement sanguin était réalisé par une infirmière du service de chirurgie dans deux tubes héparinés. Afin d'analyser le phénotype préopératoire des leucocytes circulants, les prélèvements étaient analysés par cytométrie en flux dans le laboratoire INSERM UMR 1011 du Professeur Bart Staels.

### **A. Isolement des globules blancs**

L'isolement des leucocytes était obtenue après lyse des globules rouges. L'échantillon de sang frais était placé dans un tube de Krebs dans lequel on ajoutait 25mL de tampon de lyse à 4°C pendant 8 minutes. Trois lyses successives étaient réalisées afin de lyser la plus grande majorité des globules rouges.

### **B. Estimation du nombre et de la viabilité des cellules**

Après suspension du culot dans du PBS et ajout de bleu de trypan, un décompte des cellules était effectué à l'aide d'un hémocytomètre afin de quantifier le nombre et la viabilité des cellules obtenues.

### **C. Marquage extracellulaire**

Après avoir réparti un million de cellules par puits, le marquage par Zombi UV était réalisé permettant d'identifier les cellules mortes. On ajoutait ensuite dans chaque puits un bloqueur des récepteurs à faible affinité aux fragments Fc des immunoglobulines pour une durée de 15 minutes afin que celles-ci ne fixent pas les anticorps nécessaires au marquage cellulaire. Les cellules étaient ensuite marquées

par l'ajout des mélanges d'anticorps pendant 45 minutes à 4°C pour analyser 2 panels distincts. Les panels comprenaient 16 et 18 marqueurs (Annexe 1) et permettait la caractérisation respectivement des lymphocytes T et des cellules myéloïdes. Les anticorps et dilutions utilisés sont représentés dans l'Annexe 4.

#### **D. Cytomètre**

Un cytomètre de la marque BD-Biosciences Fortessa X-20 a été utilisé pour la technique de nos échantillons. Ce cytomètre contient 5 lasers (bleu, ultraviolet, violet, jaune-vert et rouge) permettant l'analyse simultanée de 18 paramètres de fluorescence et de 2 paramètres morphologiques sur le logiciel DIVA.

Les compensations des couleurs nécessaires à l'analyse des données ont été réalisées sur le premier échantillon. Les paramètres obtenus étaient enregistrés afin d'utiliser ces compensations pour chaque échantillon. D'autre part, le contrôle qualité du cytomètre était effectué avant chaque passage d'échantillon pour s'assurer de la stabilité des compensations préalablement enregistrées.

#### **E. Analyse des données**

Les différents paramètres extracellulaires explorés sur les 2 panels cellulaires ont été analysés à partir du logiciel FlowJo V10. Les données étaient analysées en contours à 5%. En cas d'identification difficile des populations cellulaires, la séparation était réalisée après le contour à 5% (Figure 6). Toutes les analyses étaient réalisées en nombre de cellules par millilitre de sang selon des arbres décisionnels (annexes 2 et 3).

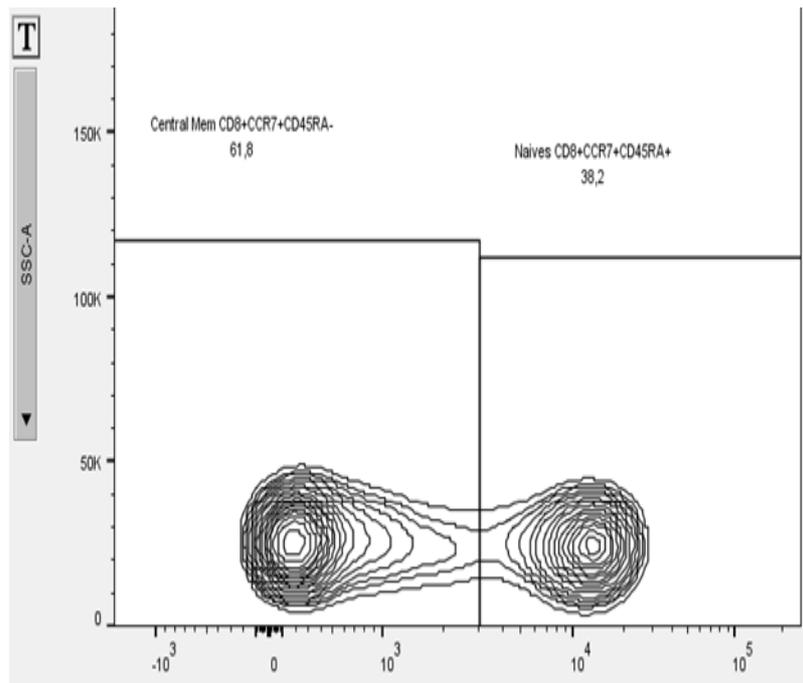


Figure 6: Exemple de séparation de 2 populations distinctes CD45RA- et CD45RA+

## **V. Analyses statistiques**

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc version 16.4.3 (2015). Les graphiques ont été réalisés à l'aide de GraphPad Prism version 6.0. Les variables continues ont été testées par un test de normalité (test de Kolmogorov-Smirnov) et évaluées graphiquement. Elles ont été décrites par leur moyenne et déviation standard en cas de distribution normale et leur médiane avec premier et troisième interquartiles le cas échéant. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (n) et fréquence (en pourcentage). Pour les variables quantitatives, la liaison a été évaluée par un test de Student en cas de distribution normale de la variable et par un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon le cas échéant. Un test du Khi-deux a été réalisé pour les variables qualitatives. Les analyses de corrélation univariées entre les critères cliniques et échographiques d'intérêts ont été réalisées par un test de Pearson. Le coefficient de corrélation était exprimé en  $r^2$ . Pour l'étude du TAE sur la MVGi, la population a été scindée en deux en fonction de la médiane, permettant ainsi une comparaison de deux populations. Une régression linéaire multivariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés au TAE et à la MVG, en y incluant les variables associées en univariée (avec un  $p < 0,10$ ) et celles pertinentes dans la littérature. Le coefficient de régression  $\beta$  était présenté avec sa déviation standard. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée statistiquement significative. Pour l'étude entre TAE et type de remodelage inverse du VG, un modèle a été construit en utilisant des équations d'estimation généralisées (GEE) dans le sous-ensemble de patients.

# RESULTATS

Deux cent deux patients ont été inclus dans cette étude monocentrique menée au centre hospitalier universitaire de Lille, entre juin 2013 et octobre 2017.

## **I. Caractéristiques de la population d'étude**

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le *Tableau 1*. La population a été divisée en deux groupes selon la médiane de MVG indexée à la taille puissance 2,7 (groupe « MVGi basse » et groupe « MVGi élevée »).

La majorité de nos patients était des hommes (61,9 %) d'âge moyen de 68,8 ans. En terme de facteur de risque cardiovasculaire, environ trois quart des patients étaient hypertendus (73,3%), un tiers était diabétique (35,6%) et un quart (27,2%) présentait un tabagisme actif. L'IMC moyen était de  $28.9 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>. Le statut fonctionnel de la dyspnée était apprécié selon la classification de la New York Heart Association (NYHA): 5 patients étaient en stade 1, 23 en stade 2, 122 en stade 3 et 52 en stade 4.

Concernant les prises médicamenteuses, 35,1% des patients étaient sous bêta-bloquant, 49,5% sous IEC ou ARA2, 35,1% sous diurétiques, 35,1% sous antidiabétiques oraux et 10,4% sous insuline.

Biologiquement, l'activation neurohormonale était significative avec un NT-pro-BNP médian de 396ng/ml. Il n'y avait pas de dysfonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire moyen de 79,5ml/min/1,73m<sup>2</sup> selon la formule de Cockcroft et Gault.

La fonction ventriculaire gauche était normale avec une FEVG moyenne à 61,3%. Les paramètres de sévérité de la valvulopathie aortique confirmaient le caractère serré avec en médiane une Vmax à 4,40m/s, un gradient moyen à 50,5mmHg et une SF indexée à 0,34cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. S'y associait une augmentation de la masse myocardique avec une MVG indexée à 54,9g/m<sup>2,7</sup>. L'OG présentait une surface moyenne de 24,5cm<sup>2</sup>. Enfin, l'épaisseur moyenne du TAE était de 6,9mm.

## **II. Tissu adipeux épicardique et masse ventriculaire gauche**

### **A. Comparaison des populations MVGi basse et haute**

La population de patients avec MVGi élevée présentait un IMC plus élevé (p=0,002), un nombre de patients diabétiques, des traitements par antidiabétiques oraux et d'insulinothérapie significativement plus importants (respectivement p=0,002; p=0,004 et p=0,01), un nombre de traitement par diurétiques plus élevé (p=0,04), un gradient moyen aortique plus élevé (p=0,01), une surface de l'oreillette gauche plus élevée (p=0,01) et une épaisseur du tissu adipeux épicardique plus importante (p<0,0001). Il n'y avait pas de différence de surface valvulaire aortique entre les 2 groupes et aucune différence statistiquement significative sur les autres critères explorés (Tableau 1).

Tableau 1: Caractéristiques des patients

|   | RAo (n=202)      | MVGi basse (n=102) | MVGi élevée (n=100) | p                  |
|---|------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Age (années)  | 68,8 ± 9,7       | 67,9 ± 10,4        | 69,6 ± 9,0          | 0,22               |
| Sexe (hommes) n (%)                                       | 125 (61,9)       | 67 (65,7)          | 58 (58,0)           | 0,26               |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                  | 28,9 ± 4,9       | 27,8 ± 4,6         | 29,9 ± 4,9          | <b>0,002*</b>      |
| Normal n (%)  | 43 (21,3)        | 31 (30,4)          | 12 (12,0)           | <b>0,001*</b>      |
| Surpoids n (%)  | 87 (43,1)        | 44 (43,1)          | 43 (43,0)           | 0,98               |
| Obésité n (%)   | 72 (35,6)        | 27 (26,5)          | 45 (45,0)           | <b>0,006*</b>      |
| Hypertension n (%)  | 148 (73,3)       | 74 (72,5)          | 74 (74,0)           | 0,82               |
| Diabète n (%)   | 72 (35,6)        | 26 (25,5)          | 46 (46,0)           | <b>0,002*</b>      |
| Tabagisme n (%)   | 55 (27,2)        | 25 (24,5)          | 30 (30,0)           | 0,38               |
| Dyspnée stade NYHA  |                  |                    |                     | 0,97               |
| Stade 1 n (%)   | 5 (2,5)          | 1 (0,9)            | 4 (4,0)             |                    |
| Stade 2 n (%)   | 23 (11,4)        | 15 (14,7)          | 8 (8,0)             |                    |
| Stade 3 n (%)   | 122 (60,4)       | 60 (58,9)          | 62 (62,0)           |                    |
| Stade 4 n (%)   | 52 (25,7)        | 26 (25,5)          | 26 (26,0)           |                    |
| Beta-bloquant n (%)                                       | 71 (35,1)        | 33 (32,4)          | 38 (38,0)           | 0,40               |
| IEC/ARA2 n (%)  | 100 (49,5)       | 50 (49,0)          | 50 (50,0)           | 0,89               |
| Diurétiques n (%)   | 71 (35,1)        | 29 (28,4)          | 42 (42,0)           | <b>0,04*</b>       |
| Antidiabétique oral n (%)                                 | 71 (35,1)        | 26 (25,5)          | 45 (45,0)           | <b>0,004*</b>      |
| Insulinothérapie n (%)                                    | 21 (10,4)        | 5 (4,9)            | 16 (16,0)           | <b>0,01*</b>       |
| Euroscore 2 (%)   | 1,50 [1,05;2,30] | 1,41 [0,97;2,20]   | 1,53 [1,13;2,44]    | 0,10               |
| NT-pro-BNP (ng/l)   | 396 [180;1052]   | 367 [158;718]      | 401 [236;1455]      | 0,17               |
| Créatininémie (mg/l)                                      | 9,0 [8,0;10,3]   | 9,0 [8,0;10,1]     | 9,0 [7,7;10,9]      | 0,19               |
| DFG selon Cockcroft et Gault (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 79,5 [67,0;98,0] | 81,0 [68,0;99,3]   | 78,0 [63,5;93,0]    | 0,37               |
| Vmax (m/s)  | 4,40 [4,14;4,79] | 4,39 [4,14;4,60]   | 4,50 [4,15;4,90]    | 0,07               |
| Gradient moyen (mmHg)                                     | 50,5 [42,5;60,3] | 50,0 [42,0;55,1]   | 52,0 [43,9;63,8]    | <b>0,01*</b>       |
| SF indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )             | 0,34 [0,29;0,42] | 0,34 [0,30;0,42]   | 0,35 [0,29;0,42]    | 0,95               |
| FEVG (%)  | 61,3 ± 9,3       | 62,3 ± 7,2         | 60,2 ± 35,7         | 0,11               |
| Surface OG (cm <sup>2</sup> )                             | 24,5 ± 8,0       | 23,1 ± 5,7         | 25,9 ± 9,7          | <b>0,01</b>        |
| MVGi (g/m <sup>2.7</sup> )                                | 54,9 ± 14,1      | 44,0 ± 6,9         | 66,1 ± 10,4         | <b>&lt;0,0001*</b> |
| Epaisseur TAE (mm)  | 6,9 ± 3,0        | 5,7 ± 2,4          | 8,1 ± 3,1           | <b>&lt;0,0001*</b> |

## B. Corrélation entre masse ventriculaire gauche indexée et épaisseur du tissu adipeux épicardique

Le test de corrélation de Pearson entre l'épaisseur du TAE et la MVG indexée préopératoire montrait une corrélation significative entre ces deux variables ( $r^2$  à 0,21 et  $p < 0,0001$ ) (Figure 7).

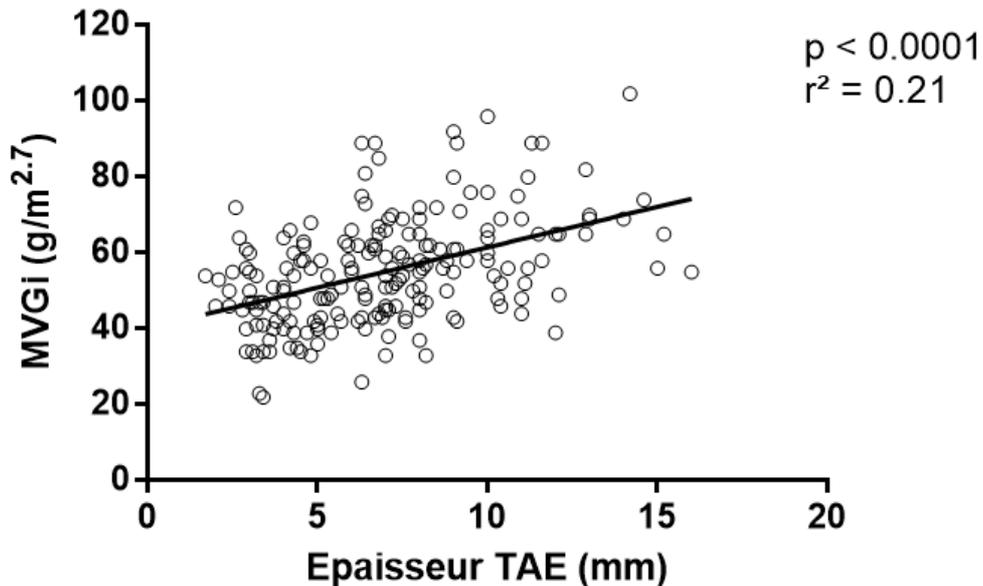


Figure 7: Corrélation entre l'épaisseur du TAE et la MVG indexée

## C. Déterminants de la masse ventriculaire gauche indexée préopératoire

Les déterminants de la MVG indexée préopératoire ont été recherchés à l'aide d'analyses bivariée puis multivariée (Tableau 2). Après ajustement sur les variables statistiquement significatives en univariée et les variables d'intérêts, les facteurs indépendamment associés à la MVGi étaient la surface de l'OG ( $\beta = 0,30 \pm 0,11$  et  $p = 0,007$ ), le gradient moyen trans-aortique ( $\beta = 0,21 \pm 0,06$  et  $p = 0,002$ ) et l'épaisseur du TAE ( $\beta = 1,86 \pm 0,34$  et  $p < 0,0001$ ).

Tableau 2: Déterminants de la MVG indexée

|                               | Bivariée         |                   |                   | Multivariée     |                    |
|-------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
|                               | $\beta \pm SE$   | HR [IC]           | p                 | $\beta \pm SE$  | p                  |
| Sexe (hommes)                 |                  | -1,78 [-5,8;2,2]  | 0,38              |                 |                    |
| Age (années)                  | 0,10 $\pm$ 0,10  |                   | 0,33              |                 |                    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 0,84 $\pm$ 0,20  |                   | <b>&lt;0,0001</b> |                 | 0,77               |
| Diabète                       |                  | 6,26 [2,25;10,3]  | <b>0,002</b>      |                 | 0,50               |
| Hypertension                  |                  | 1,57 [-2,83;5,97] | 0,48              |                 |                    |
| Surface OG (cm <sup>2</sup> ) | 31,6 $\pm$ 8,8   |                   | <b>0,0004</b>     | 0,30 $\pm$ 0,11 | <b>0,007</b>       |
| Gradient moyen (mmHg)         | 21,6 $\pm$ 7,8   |                   | <b>0,006</b>      | 0,21 $\pm$ 0,06 | <b>0,002</b>       |
| FEVG (%)                      | -0,15 $\pm$ 0,11 |                   | 0,17              |                 |                    |
| TAE (mm)                      | 2.13 $\pm$ 0.29  |                   | <b>&lt;0.0001</b> | 1.86 $\pm$ 0.34 | <b>&lt; 0.0001</b> |
| Euroscore II (%)              | 3,18 $\pm$ 3,79  |                   | 0,40              |                 |                    |

FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche; HR: Hazard Ratio; IMC: indice de masse corporelle; OG: oreillette gauche; TAE: tissu adipeux épicaordique; VA: ventriculo-aortique

#### D. Types de remodelage et tissu adipeux épicaordique

Pour évaluer d'avantage le lien entre le remodelage ventriculaire gauche préopératoire et le TAE, nous avons exploré les différents sous-types de remodelage ventriculaire gauche. Vingt (10%) patients n'avaient pas de remodelage, 52 (26%) un remodelage concentrique, 104 (51%) une hypertrophie concentrique et 26 (13%) une hypertrophie excentrique.

La séparation en deux groupes selon la médiane de l'épaisseur EAT a révélé une association significative entre le phénotype de remodelage ventriculaire gauche et la quantité de TAE (p<0,0001 par Chi deux for trend) (Figure 8). Outre l'association

entre la quantité de TAE et la MVGi, la quantité de TAE était donc associée à un schéma de remodelage du VG plus sévère.

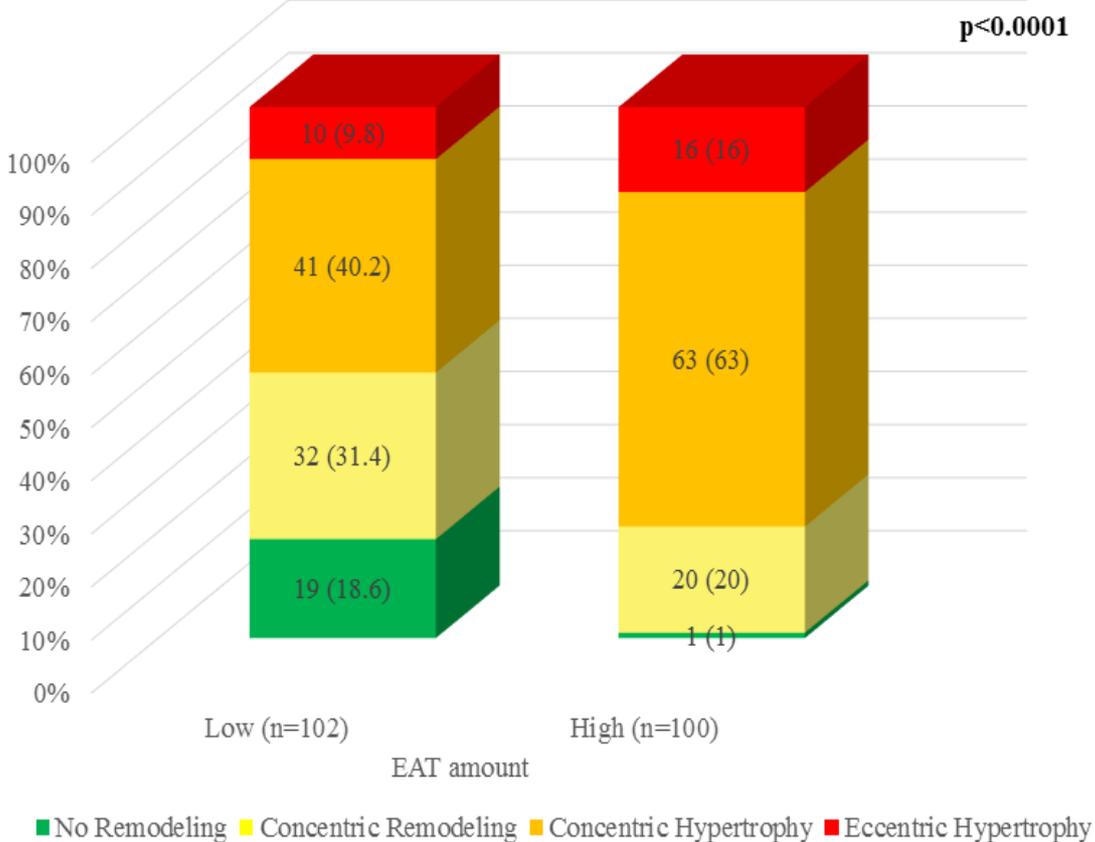


Figure 8: Types de remodelage VG en fonction du TAE

### III. Leucocytes circulants et masse ventriculaire gauche

L'analyse des cellules sanguines circulantes de 20 patients de la cohorte a été réalisée la veille du bloc opératoire. La population a ensuite été scindée en deux selon la médiane de la MVGi. Les caractéristiques de cette sous-population sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques des patients analysés en cytométrie en flux

|  | MVGi basse<br>(n=10) | MVGi élevée<br>(n=10) | p                 |
|--|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Age (année)  | 70,7 ± 7,2           | 74,9 ± 5,9            | 0,17              |
| Sexe (hommes) n (%)  | 9 (90)               | 6 (60)                | 0,30              |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                     | 27,7 ± 4,0           | 28,7 ± 3,6            | 0,97              |
| Normal n (%)   | 2 (20)               | 2 (20)                | 1,00              |
| Surpoids n (%)   | 6 (60)               | 4 (40)                | 0,66              |
| Obésité n (%)  | 2 (20)               | 4 (40)                | 0,63              |
| Hypertension n (%)   | 7 (70)               | 9 (90)                | 0,58              |
| Diabète n (%)  | 3 (30)               | 5 (50)                | 0,65              |
| Tabagisme n (%)  | 1 (10)               | 2 (20)                | 1,00              |
| Stade NYHA   |                      |                       | 0,76              |
| Stade 1 n (%)  | 4 (40)               | 3 (30)                |                   |
| Stade 2 n (%)  | 3 (30)               | 6 (60)                |                   |
| Stade 3 n (%)  | 3 (30)               | 1 (10)                |                   |
| Stade 4 n (%)  | 0 (0)                | 0 (0)                 |                   |
| Bêta-bloquant n (%)  | 4 (40)               | 3 (30)                | 1,00              |
| IEC ou ARA2 n (%)  | 7 (70)               | 7 (70)                | 1,00              |
| Diurétiques n (%)  | 5 (50)               | 6 (60)                | 1,00              |
| Antidiabétiques oraux n (%)                                  | 4 (40)               | 6 (60)                | 0,66              |
| Insulinothérapie n (%)                                       | 1 (10)               | 1 (10)                | 1,00              |
| Euroscore 2 (%)  | 1,64 [1,00;2,07]     | 1,92 [1,30;4,08]      | 0,11              |
| Créatininémie (mg/l)   | 8,40 [8,0;9,95]      | 9,00 [8,25;10,30]     | 0,62              |
| DFG selon Cockcroft et Gault<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 88,5 ± 37,9          | 75,9 ± 17,0           | 0,36              |
| CRP (mg/l)   | 3,0 [2,0;3,0]        | 2,7 [1,9;5,5]         | 0,87              |
| Vmax (m/s)   | 4,25 [4,10;4,40]     | 4,57 [4,37;4,73]      | 0,11              |
| Gradient moyen (mmHg)  | 52,0 [46,0;57,7]     | 57,0 [51,0;61,0]      | 0,33              |
| SF indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )                | 0,35 [0,32;0,41]     | 0,32 [0,29;0,36]      | 0,35              |
| FEVG (%)   | 60,9 ± 6,4           | 59,1 ± 11,1           | 0,66              |
| Surface OG (cm <sup>2</sup> )                                | 21,4 ± 6,0           | 23,8 ± 4,4            | 0,32              |
| MVGi (g/m <sup>2.7</sup> )                                   | 43,2 ± 3,9           | 60,5 ± 4,9            | <b>&lt;0,0001</b> |

Les deux groupes étaient identiques sur tous les paramètres analysés ( $p > 0,05$ ).

### **A. Populations cellulaires générales**

Afin d'identifier les principales populations cellulaires, différents CD ont été utilisés. Les leucocytes étaient identifiés à l'aide de l'expression du marqueur panleucocytaire CD45, les lymphocytes par l'expression du CD3, les monocytes par l'expression du CD14 et l'absence du CD56, et les cellules NK (Natural Killer) par l'expression des marqueurs CD16 et CD56. Les principales populations leucocytaires sont représentées dans la Figure 9.

Les patients avec une MVGi plus élevée présentaient une augmentation significative du nombre de leucocytes total ( $8,81 \times 10^6$  versus  $6,31 \times 10^6$  avec  $p = 0,04$ ) et du nombre de monocytes ( $3,7 \times 10^5/\text{mL}$  et  $2,3 \times 10^5/\text{mL}$  avec  $p = 0,05$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires basophiles et les cellules dendritiques.

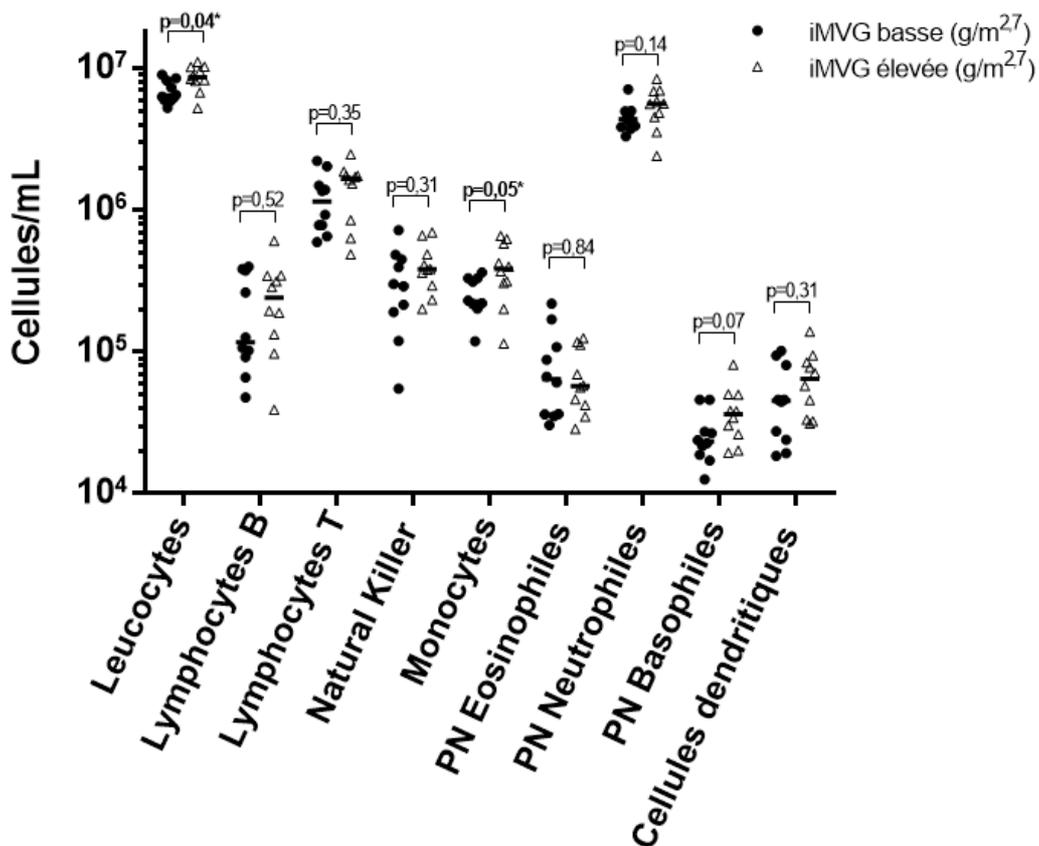


Figure 9: Populations cellulaires générales selon la MVGi

## B. Lymphocytes T circulants

La stratégie d'analyse hiérarchique des lymphocytes T permettait de séparer les populations et les sous populations lymphocytaires (annexe 2).

Le nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+ n'était pas significativement différent entre les deux groupes (Figure 10). D'autre part, aucune différence significative n'a été observée dans les sous populations de lymphocytes T CD4+ (Figure 11).

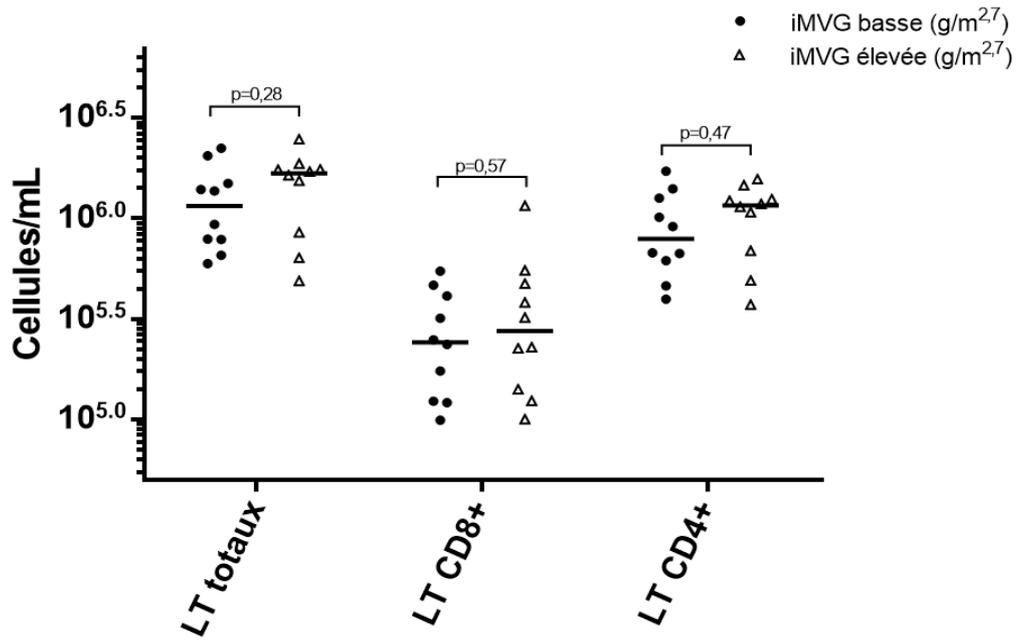


Figure 10: Deux principales sous populations lymphocytaires T

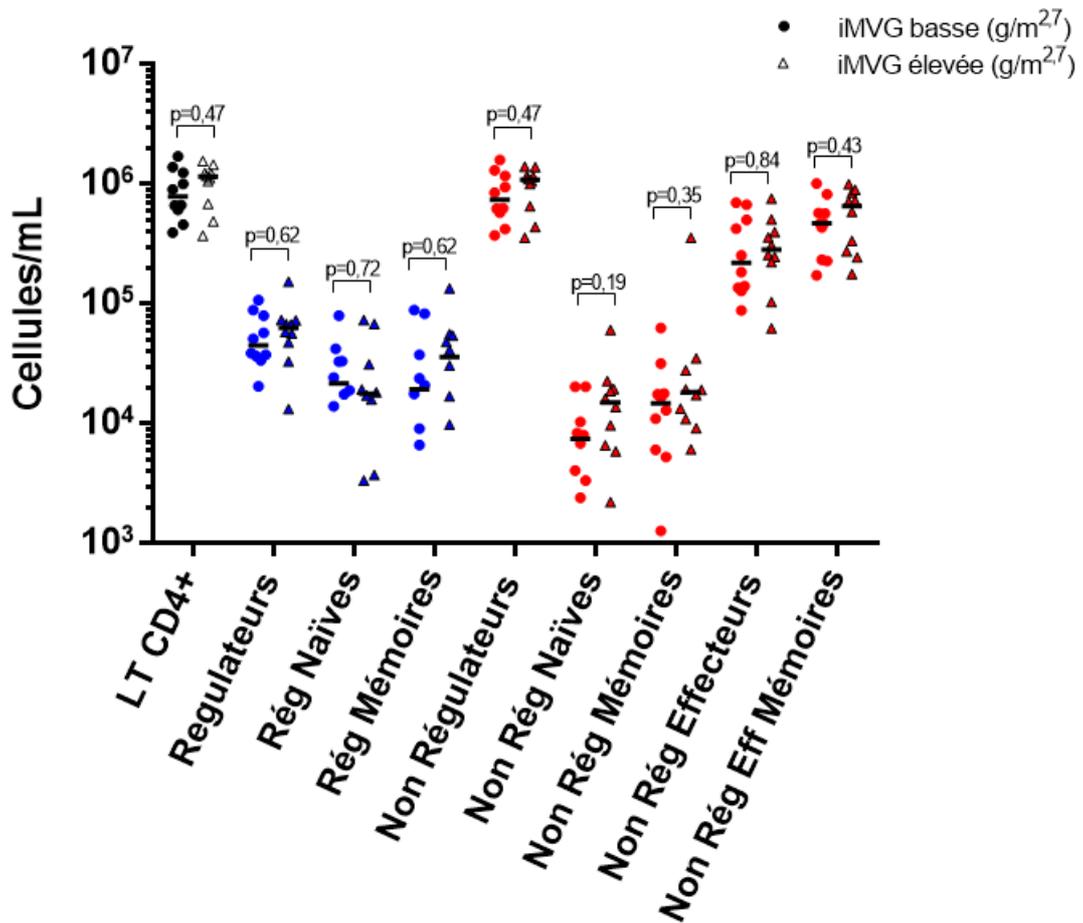


Figure 11: Sous populations de lymphocytes T CD4+

### C. Cellules myéloïdes circulantes

La stratégie d'analyse hiérarchique des cellules myéloïdes permettait de séparer les différentes sous populations de cette lignée (annexe 3). Les patients avec une MVGi plus élevée présentaient une augmentation significative du nombre de monocytes ( $3,7 \times 10^5/\text{mL}$  et  $2,3 \times 10^5/\text{mL}$  avec  $p=0,05$ ) et de polynucléaires neutrophiles exprimant le marqueur CD15<sup>+</sup> ( $5,6 \times 10^6/\text{mL}$  et  $3,9 \times 10^6/\text{mL}$  avec  $p=0,04$ ). L'analyse statistique des polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires basophiles, des polynucléaires neutrophiles et des cellules dendritiques ne retrouvait pas de différence significative entre les patients avec une MVGi basse ou élevée ( $p>0,05$ ) (Figure 12).

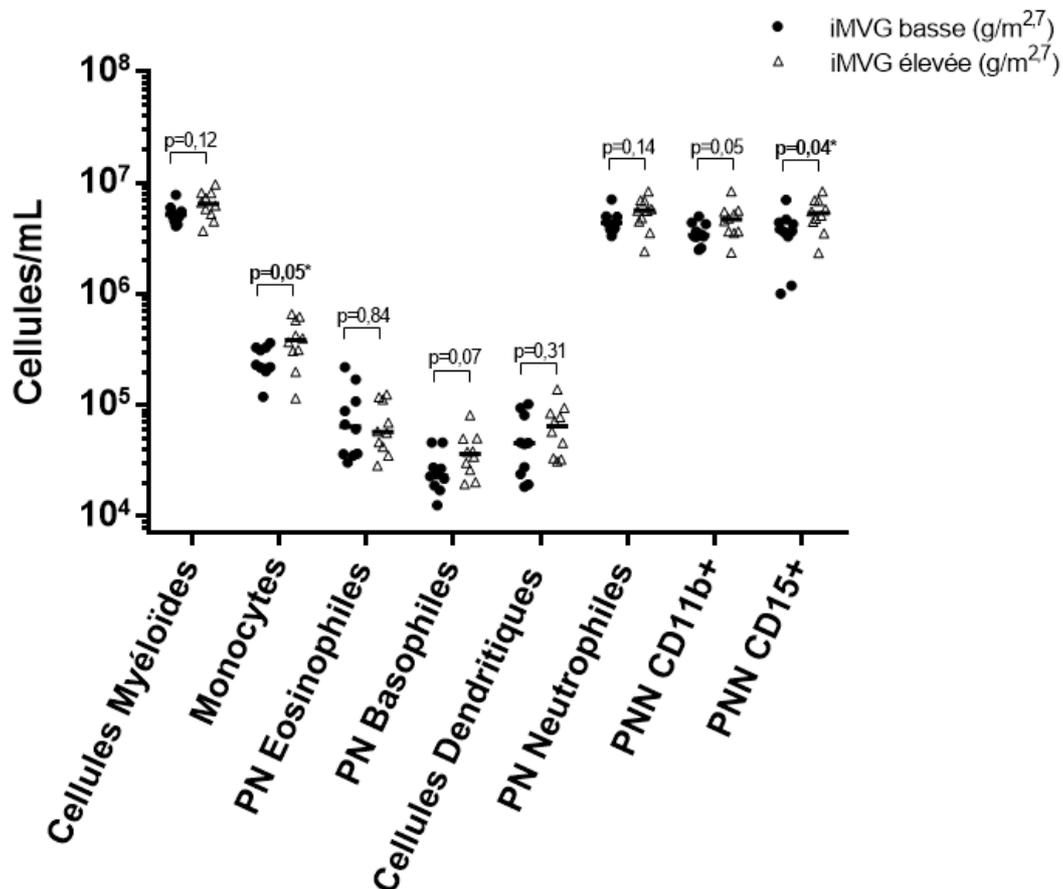


Figure 12: Principales populations cellulaires myéloïdes

On constatait cependant une modification au niveau d'une sous population de monocytes, avec une augmentation statistiquement significative des monocytes non classiques en cas de MVGi élevée ( $11,4 \times 10^3/\text{mL}$  et  $2,8 \times 10^3/\text{mL}$  avec  $p=0,02$ ) (Figure 13).

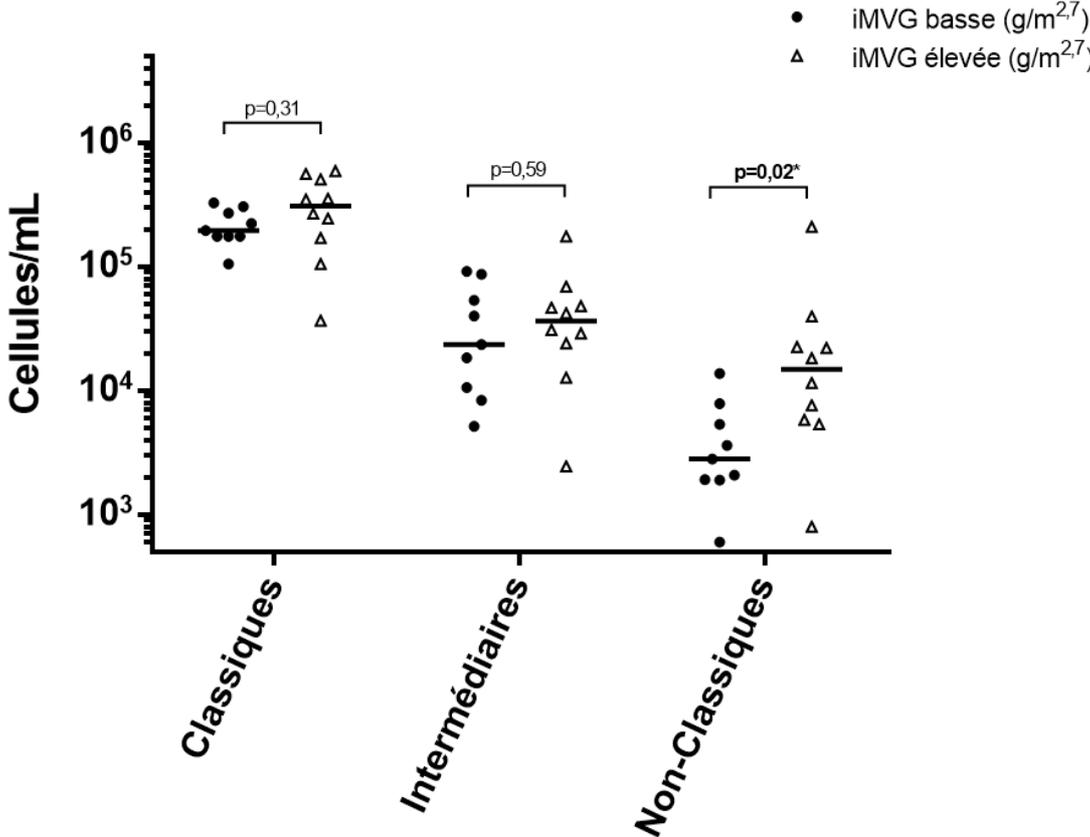


Figure 13: Les sous populations de monocytes

## **IV. Remodelage inverse et tissu adipeux épicardique**

Un an après le remplacement valvulaire aortique chirurgical, 123 patients ont bénéficié d'une ETT de contrôle. Afin d'évaluer le remodelage inverse du ventriculaire gauche, les 12 patients qui ne présentaient pas de remodelage VG en préopératoire ont été exclus pour la suite des résultats.

### **A. Comparaison des populations en fonction du remodelage VG complet ou incomplet**

Un remodelage inverse complet du VG, défini par la normalisation de la géométrie du VG, a été observé chez 25 (22,5%) patients. A un an après la chirurgie, 86 (77,5%) patients présentaient toujours un remodelage VG pathologique (remodelage concentrique, hypertrophie concentrique ou hypertrophie excentrique).

Les patients avec un remodelage inverse incomplet avaient un IMC significativement plus élevé ( $29,6 \pm 4,9\text{kg/m}^2$  vs  $26,9 \pm 4,4\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,01$ ), un type de remodelage préopératoire moins pathologique ( $p=0,002$ ), une épaisseur de TAE significativement plus importante ( $7,75 [5,40;10,3]\text{mm}$  vs  $6,60 [3,40;8,10]\text{mm}$ ,  $p=0,04$ ), plus fréquemment des traitements antidiabétiques oraux ( $27,9\%$  vs  $0\%$ ,  $p=0,002$ ), une surface fonctionnelle indexée inférieure ( $0,83 \pm 0,28\text{cm}^2/\text{m}^2$  vs  $1,00 \pm 0,25\text{cm}^2/\text{m}^2$ ,  $p=0,005$ ) et moins de mismatch patient-prothèse ( $23,3\%$  vs  $4,0\%$ ,  $p=0,04$ ). De façon surprenante, ces patients étaient plus souvent traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2) ( $51,2\%$  vs  $28,0\%$ ,  $p=0,04$ ) (Tableau 4).

Tableau 4: Caractéristiques des patients en fonction du remodelage inverse à 1 an de la chirurgie

|   | Remodelage inverse complet (n=25) | Remodelage inverse incomplet (n=86) | p             |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| <b>Données préopératoires</b>                 |                                   |                                     |               |
| Age (années)                                  | 66,5 ± 10,7                       | 69,2 ± 9,3                          | 0,26          |
| Sexe (hommes) n (%)                           | 14 (56,0)                         | 52 (60,5)                           | 0,69          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                      | 26,9 ± 4,4                        | 29,6 ± 4,9                          | <b>0,01*</b>  |
| Hypertension n (%)                            | 15 (60,0)                         | 62 (72,1)                           | 0,25          |
| Diabète n (%)                                 | 6 (24,0)                          | 27 (27,9)                           | 0,48          |
| Remodelage préopératoire                      |                                   |                                     | <b>0,002*</b> |
| Remodelage concentrique n (%)                 | 9 (36,0)                          | 15 (17,4)                           |               |
| Hypertrophie concentrique n (%)               | 9 (36,0)                          | 63 (73,3)                           |               |
| Hypertrophie excentrique n (%)                | 7 (28,0)                          | 8 (9,3)                             |               |
| MVG <sub>i</sub> (g/m <sup>2.7</sup> )        | 54,9 ± 13,0                       | 58,8 ± 13,1                         | 0,19          |
| Epaisseur TAE (mm)                            | 6,60 [3,40;8,10]                  | 7,75 [5,40;10,3]                    | <b>0,04*</b>  |
| Bêta-bloquant n (%)                           | 12 (48,0)                         | 28 (32,6)                           | 0,16          |
| IEC/ARA2 n (%)                                | 7 (28,0)                          | 44 (51,2)                           | <b>0,04*</b>  |
| Antidiabétiques oraux n (%)                   | 0 (0)                             | 24 (27,9)                           | <b>0,002*</b> |
| Insulinothérapie n (%)                        | 3 (12,0)                          | 7 (8,1)                             | 0,69          |
| SF indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 1,00 ± 0,25                       | 0,83 ± 0,28                         | <b>0,005*</b> |
| Sévère PPM n (%)                              | 1 (4,0)                           | 20 (23,3)                           | <b>0,04*</b>  |

## B. Tissu adipeux épicardique et type de remodelage inverse à 1 an

Nous avons ensuite recherché si la quantité préopératoire de TAE était liée à la régression du type de remodelage du VG un an après le remplacement valvulaire aortique. Le modèle de GEE n'a pas montré de diminution significative de la gravité du type de remodelage du VG au fil du temps et d'interaction significative entre le temps et l'épaisseur EAT ( $p=0,96$ ) (Figure 14).

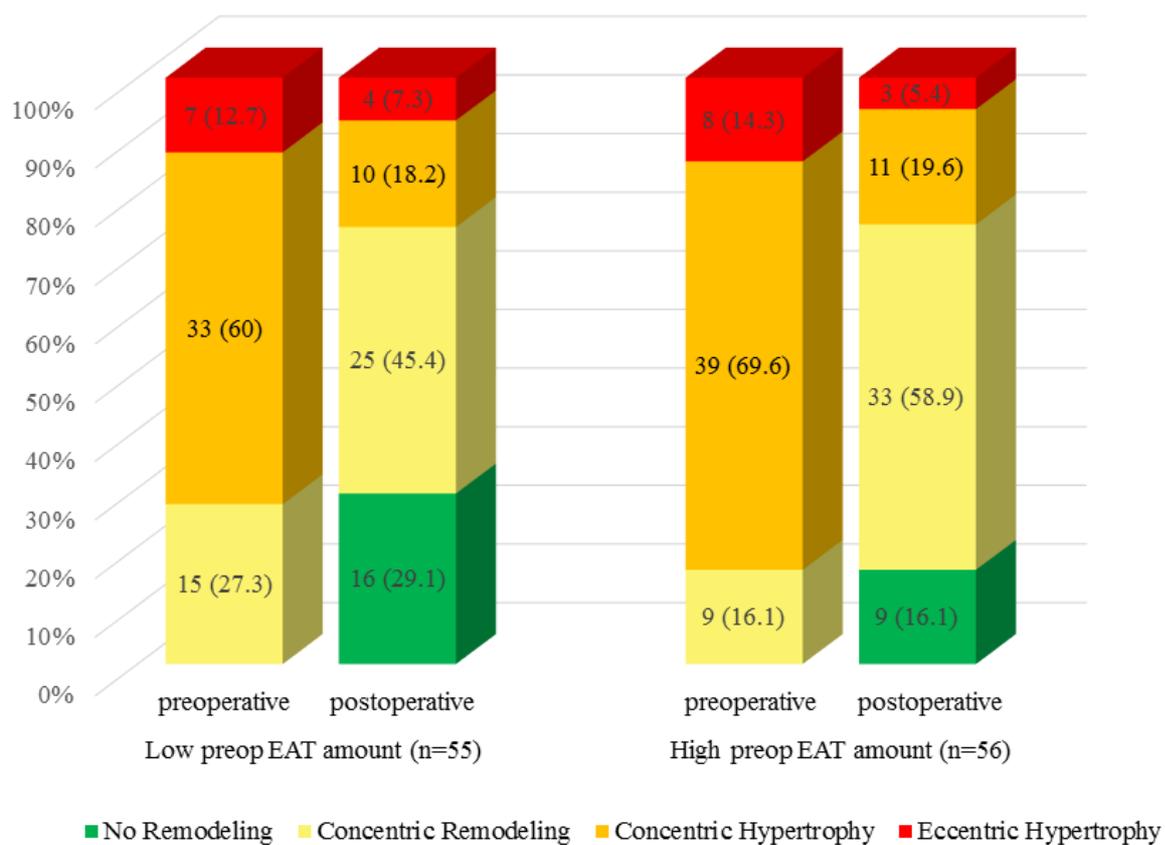


Figure 14: Remodelage inverse du VG un an après le RVAo en fonction de la quantité de TAE

### C. Tissu adipeux épicaordique et MVGi indexée à 1 an

Enfin, nous avons exploré si la quantité de TAE était liée à une diminution de la MVGi un an après le RVAo. Dans les deux groupes de patients (TAE faible ou élevé en préopératoire), il existait une diminution significative de la MVGi à un an du RVAo ( $51,4 \pm 12,7\text{g/m}^{2,7}$  vs  $44,4 \pm 10,6\text{g/m}^{2,7}$ ,  $p < 0,0001$  dans le groupe avec TAE faible et  $60,6 \pm 13,6\text{g/m}^{2,7}$  vs  $48,1 \pm 12,6\text{g/m}^{2,7}$ ,  $p < 0,0001$  dans le groupe avec TAE élevé). Cependant, les patients avec une épaisseur de TAE élevée présentaient une diminution plus importante de la MVGi au cours du suivi ( $-13,4\text{g/m}^{2,7}$   $[-20,2;-2,2]$  vs  $-5,9\text{g/m}^{2,7}$   $[-14,7;0,3]$ ,  $p = 0,026$ ) (Figure 15).

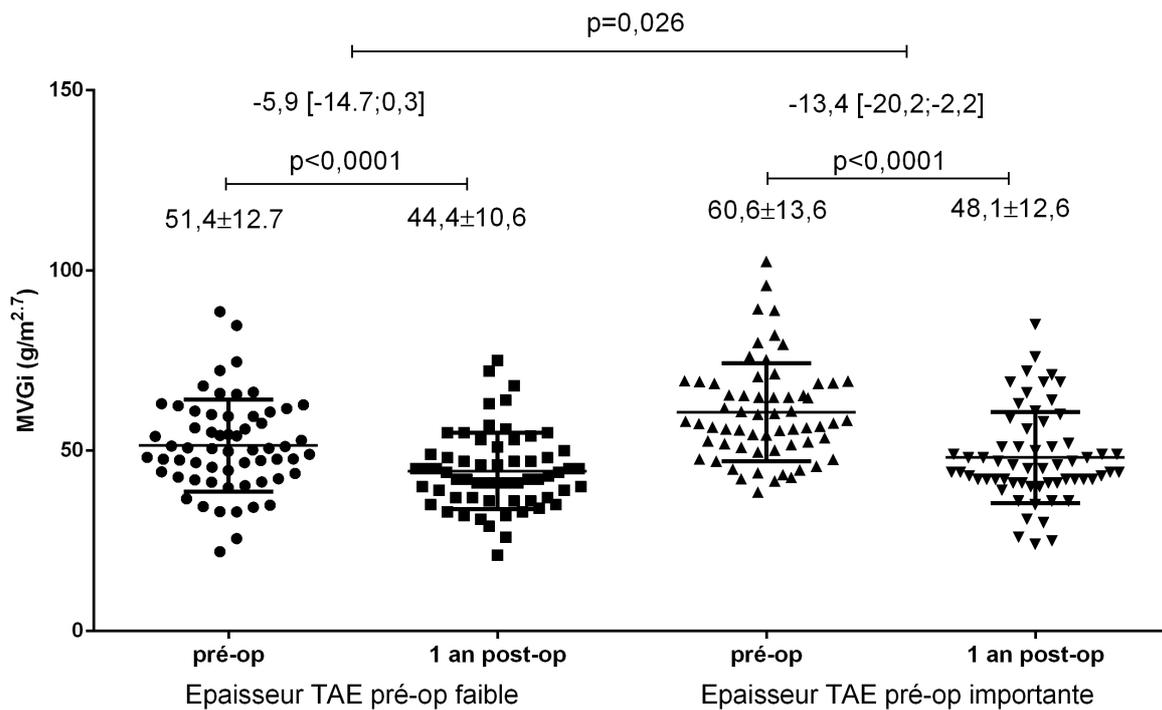


Figure 15: Evolution de la MVGi en fonction de la quantité de TAE

## DISCUSSION

Notre étude avait pour but d'explorer l'association entre l'épaisseur de tissu adipeux épicaordique et le remodelage ventriculaire gauche dans une situation d'augmentation importante de la post charge qu'est le rétrécissement aortique serré symptomatique. Nous avons pu mettre en évidence une association indépendante entre la MVGi préopératoire et la quantité de TAE. Par ailleurs, les patients avec une MVGi préopératoire élevée présentaient significativement plus de leucocytes et de monocytes. Enfin, la quantité de TAE n'influençait pas le retour à un type de remodelage du VG normal et les patients possédant une épaisseur de TAE élevée présentaient une diminution plus importante de la MVGi au cours du suivi.

- **Analyse du tissu adipeux épicaordique**

La plupart des études sur l'analyse du TAE réalisent cette mesure en télésystole notamment en raison d'une fiabilité plus importante et d'une moindre variabilité intra observateur. Les mesures retrouvées dans notre population sont en accord avec les données de la littérature avec une épaisseur moyenne de  $6,9 \pm 3,0$ mm (64). Cette méthode de mesure reste discutée. En effet, Nerlekar et al. avaient mis en évidence une faible corrélation entre la mesure réalisée en ETT et l'estimation volumétrique par tomographie (65). Cependant, les quantités de TAE retrouvées dans cette étude étaient particulièrement faibles dans une population qui ne présentait pas de pathologie sous-jacente.

- **Association entre tissu adipeux épicardique et MVGi préopératoire**

Notre cohorte comprenait uniquement des patients avec un RAO serré sans dysfonction ventriculaire gauche afin d'éviter une hétérogénéité de population. Nous avons choisi d'indexer la mesure de la MVG à la taille puissance 2,7 afin de pouvoir confronter nos résultats aux données de la littérature. L'importance du remodelage VG dans notre population ne semble pas exclusivement liée à la sévérité de la valvulopathie aortique puisque la surface de l'oreillette gauche, le gradient moyen transvalvulaire et la quantité de TAE y étaient indépendamment associés en analyse multivariée. Ces données sont cohérentes avec celles de la littérature et indiquent que d'autres phénomènes sont impliqués dans le remodelage ventriculaire dans le RAO (66,67).

Le gradient moyen transvalvulaire est un paramètre simple et reproductible (68). Ceci peut expliquer en partie nos résultats puisque les autres valeurs comme le calcul de la surface valvulaire aortique peuvent être source d'erreur, notamment en raison des difficultés de mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche (69).

Chez les patients atteints de RAO, l'HVG et la dilatation de l'OG peuvent se développer même en l'absence de symptôme. Ces facteurs sont associés à une diminution de la survie à long terme après remplacement valvulaire aortique (70). Dans notre étude, l'association retrouvée entre la dilatation de l'OG et la MVGi pourrait être liée à l'avancement et à la durée d'exposition du myocarde à la surcharge de pression. En effet, la dilatation de l'OG est directement corrélée à la sévérité du rétrécissement aortique (71) mais reflète également la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (72).

Dans une population de patients porteurs de RAO modéré, Capoulade et al. retrouvait une association entre graisse viscérale et MVG indexée indépendamment de l'IMC et des paramètres de sévérité de la valvulopathie (11). De plus, Iacobellis et al. retrouvait une association entre MVGi et épaisseur de TAE dans une population saine de faible effectif (47). De nombreuses études retrouvaient une association significative entre la MVG et des paramètres métaboliques tels que le diabète ou l'IMC (73–75). Cependant, les analyses de ces études n'incluaient pas le TAE, facteur qui semble être puissamment associé à la MVGi. En effet, notre étude mettait en évidence une association entre la MVGi et les paramètres métaboliques en analyse univariée mais ces résultats n'étaient plus significatifs en analyse multivariée.

Liang et al. ont démontré une corrélation positive entre le volume de TAE et le phénotype pro-inflammatoire des patients présentant un syndrome métabolique (76). D'autres études ont pu montrer une augmentation de l'infiltration du TAE par des macrophages pro-inflammatoires chez les patients atteints de maladie coronaire (77) ou de fibrillation atriale (43).

Notre étude est la première, à notre connaissance, à s'intéresser à l'association entre le TAE et le remodelage inverse du VG à un an d'une chirurgie de remplacement valvulaire.

- **Cellules de l'immunité circulantes et MVGi préopératoire**

Nos résultats ont mis en évidence une augmentation significative du nombre de leucocytes et de monocytes circulants chez les patients possédant une MVGi

préopératoire plus élevée. Les monocytes peuvent être classés en trois sous-types selon deux marqueurs de surface (CD14 et CD16): les monocytes dits classiques (CD14+CD16-) qui représentent la plus grande majorité (85%) des monocytes circulants et qui ont comme principales fonctions la phagocytose et la migration tissulaire, les monocytes dits intermédiaires (CD14+CD16+) qui sont en transition et qui possèdent des propriétés de phagocytose et de régulation de l'inflammation, et les monocytes non classiques (CD14-CD16++) qui ont des propriétés de présentation d'antigène et de régulation de l'inflammation (78,79).

Peu d'études se sont intéressées aux monocytes totaux dans le rétrécissement aortique. En effet, Shimoni et al. ont mis en évidence une augmentation du nombre de monocytes circulants chez les patients suivis pour rétrécissement aortique comparés à une population contrôle. Cette augmentation était inversement corrélée à la surface fonctionnelle aortique (80). Cependant, Schwartzberg et al ont retrouvé des résultats opposés avec une association entre sévérité de la sténose aortique et diminution du taux de monocytes dans une population de 150 patients atteints de sténose aortique (81).

D'autre part, l'augmentation du nombre de monocytes intermédiaires semble prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients dialysés (82) ou hospitalisés pour bilan d'angiographie coronaire (83). Hewing et al. ont récemment mis en évidence une augmentation de ce sous-type de monocytes chez une cohorte de 100 patients atteints de RAO serré comparé à une population contrôle (84), ainsi qu'une diminution significative de leur nombre après remplacement valvulaire aortique chirurgical ou percutané (85).

Nous avons retrouvé dans notre étude une augmentation du nombre total de monocytes et particulièrement de monocytes non-classiques chez les patients qui présentaient une MVGi élevée. Ces monocytes expriment fortement la protéine CXCR3, une molécule permettant l'adhésion et la migration cellulaire (86). Ils possèdent la capacité de sécréter des cytokines pro-inflammatoires (l'interleukine-1 $\beta$  ou le TNF- $\alpha$ ). Leur augmentation a déjà été constatée dans de nombreuses pathologies inflammatoires telles que l'insuffisance rénale chronique, les anévrismes de l'aorte abdominale, les sepsis, l'hépatite B, le virus de l'immunodéficience humain ou la tuberculose (87,88).

Shimoni et al. ont montré une augmentation du nombre de lymphocytes T-régulateurs chez 229 patients atteints de sténose aortique comparés à une population contrôle (89). Les différentes études menées dans le contexte de banding aortique chez la souris appuient ce résultat avec une diminution significative de l'inflammation, de la fibrose, de la dysfonction et de la dilatation ventriculaire chez les souris mutées pour les lymphocytes T CD4+ (90,91). Notre étude n'a cependant pas permis de mettre en évidence de modification des populations et sous-populations lymphocytaires T. Cette différence pourrait s'expliquer par l'analyse d'une population différente. En effet, nous avons comparé deux groupes de patients en fonction de leur MVGi faible ou élevée mais tous présentaient un rétrécissement aortique serré symptomatique avec une FEVG normale.

- **Limites**

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique avec un risque d'effet centre. Deuxièmement, la lecture échocardiographique était réalisée par un seul intervenant sans relecture des données, à l'origine d'un biais éventuel. Troisièmement, la quantité de TAE a été estimée par mesure de son épaisseur en ETT. La mesure linéaire faite en échographie sur la paroi libre du ventricule droite peut ne pas parfaitement refléter la distribution et la quantité de TAE recouvrant le myocarde. La réalisation d'imagerie par résonance magnétique myocardique pourrait permettre une évaluation globale de la quantité de TAE et d'établir une corrélation entre les mesures réalisées par ETT et IRM. Elle permettrait également une caractérisation tissulaire plus précise du myocarde avec une quantification du volume extracellulaire et du degré de fibrose myocardique. Quatrièmement, les résultats retrouvés en cytométrie en flux ont été obtenus sur un faible effectif de patients, nécessitant une poursuite des inclusions afin de les confirmer. Enfin, le schéma observationnel de notre étude limite toute conclusion en matière de causalité sur l'ensemble de nos résultats.

## CONCLUSION

Chez les patients atteints d'un RAO serré symptomatique, la quantité de TAE était corrélée à la MVGi et indépendamment associée à un remodelage VG pathologique ainsi qu'à une diminution plus importante de la MVGi après RVAo. Néanmoins, le TAE n'influçait pas le retour à un type de remodelage VG normal. Enfin, les patients avec une MVGi préopératoire élevée présentaient significativement plus de leucocytes et de monocytes.

S'il semble exister une association entre TAE et histoire naturelle du remodelage VG, les mécanismes précis de cette interaction restent cependant à déterminer. Une exploration plus approfondie des propriétés fonctionnelles et de la composition cellulaire du TAE chez les patients souffrant de remodelage du VG est nécessaire.

La compréhension du lien entre TAE et remodelage ventriculaire gauche pourrait ouvrir des voies sur des stratégies pharmacologiques. En effet, la modulation du phénotype du tissu adipeux épïcardique pourrait constituer une cible thérapeutique de choix à la fois dans la sténose aortique mais également après remplacement valvulaire afin de favoriser le remodelage ventriculaire gauche inverse.

## RÉFÉRENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2438–88.
3. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
5. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988 Apr;9 Suppl E:57–64.
6. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3170–5.
7. Cecchi F, Sgalambro A, Baldi M, Sotgia B, Antoniucci D, Camici PG, et al. Microvascular dysfunction, myocardial ischemia, and progression to heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009 Dec;2(4):452–61.
8. Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1004–11.
9. Capoulade R, Larose E, Mathieu P, Clavel M-A, Dahou A, Arsenault M, et al. Visceral adiposity and left ventricular mass and function in patients with aortic stenosis: the PROGRESSA study. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1080–7.
10. Pagé A, Dumesnil JG, Clavel M-A, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17):1867–74.
11. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6(2):165–74.
12. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease

- recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–10.
13. de Simone G, Devereux RB, Maggioni AP, Gorini M, de Divitiis O, Verdecchia P, et al. Different normalizations for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: the MAVI study. *Am J Hypertens*. 2005 Oct;18(10):1288–93.
  14. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2011 Feb;97(4):301–7.
  15. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734–44; discussion 744–5.
  16. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *JAMA*. 2013 Nov 20;310(19):2078–85.
  17. Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg*. 1999 Apr;67(4):1205–8.
  18. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1999 Jun;15(6):816–22; discussion 822–3.
  19. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1679–83.
  20. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, et al. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):741–7.
  21. Lamb HJ, Beyerbacht HP, de Roos A, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F, et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18;40(12):2182–8.
  22. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation*. 1988 Jun;77(6):1345–55.
  23. Kim S-J, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2014 Aug;168(2):150–9.e1–7.
  24. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978 Jul;58(1):20–4.
  25. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2005 Feb;79(2):505–10.

26. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3221–9.
27. Gavina C, Falcão-Pires I, Rodrigues J, Marinho B, Gonçalves N, Lopes R, et al. Load independent impairment of reverse remodeling after valve replacement in hypertensive aortic stenosis patients. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 1;170(3):324–30.
28. Carter-Storch R, Møller JE, Christensen NL, Irmukhadenov A, Rasmussen LM, Pecini R, et al. Postoperative Reverse Remodeling and Symptomatic Improvement in Normal-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec;10(12).
29. Ikonomidis I, Tsoukas A, Parthenakis F, Gournizakis A, Kassimatis A, Rallidis L, et al. Four year follow up of aortic valve replacement for isolated aortic stenosis: a link between reduction in pressure overload, regression of left ventricular hypertrophy, and diastolic function. *Heart Br Card Soc*. 2001 Sep;86(3):309–16.
30. Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA, et al. Sequential changes in myocardial function after valve replacement for aortic stenosis by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010 Aug;11(7):584–9.
31. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol*. 2012 Dec;9(12):689–702.
32. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):847–53.
33. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Jun;6(6):319–25.
34. McGown C, Bireddinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):41–58.
35. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):216–9.
36. Kim SH, Després J-P, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2015 Dec 19;ehv509.
37. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007 May;8(3):253–61.
38. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014 May 1;102(2):205–13.
39. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol*. 2013 Oct 2;4:275.
40. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijs MFL, van der Schouw YT, Rutten A, et al. Pericoronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(6):777–83.

41. Ahn S-G, Lim H-S, Joe D-Y, Kang S-J, Choi B-J, Choi S-Y, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart Br Card Soc.* 2008 Mar;94(3):e7.
42. 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 Apr 26;57(17):1745–51.
43. Al Chekakie 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 Aug 31;56(10):784–8.
44. 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.
45. Mathieu P, Després JP, Pibarot P. The “valvulo-metabolic” risk in calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol.* 2007 Oct;23 Suppl B:32B – 39B.
46. Briand M, Pibarot P, Després J-P, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F, et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I512–7.
47. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 15;94(8):1084–7.
48. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 7;115(2):272–3.
49. Parisi V, Rengo G, Pagano G, D’Esposito V, Passaretti F, Caruso A, et al. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2015;186:167–9.
50. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Aug;7(8):589–600.
51. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine.* 2015 Jul;74(1):62–8.
52. Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, Morrell ED, Meldrum DR. Jak/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. *Shock Augusta Ga.* 2006 Sep;26(3):226–34.
53. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation.* 2007 Mar 20;115(11):1398–407.
54. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, Farah HH, Schnell A, Hoh R, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):132–9.
55. Chattopadhyay PK, Hogerkorp C-M, Roederer M. A chromatic explosion: the development and future of multiparameter flow cytometry. *Immunology.* 2008 Dec;125(4):441–9.

56. MacDonald KPA, Munster DJ, Clark GJ, Dzionek A, Schmitz J, Hart DNJ. Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4512–20.
57. Frischmann U, Müller W. Nine fluorescence parameter analysis on a four-color fluorescence activated flow cytometer. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol*. 2006 Mar;69(3):124–6.
58. Autissier P, Soulas C, Burdo TH, Williams KC. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol*. 2010 May;77(5):410–9.
59. Recktenwald DJ. Introduction to flow cytometry: principles, fluorochromes, instrument set-up, calibration. *J Hematother*. 1993;2(3):387–94.
60. Brown M, Wittwer C. Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology. *Clin Chem*. 2000 Aug;46(8 Pt 2):1221–9.
61. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
62. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450–8.
63. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2010 Jul;56(1):99–104.
64. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311–9; quiz 1417–8.
65. Nerlekar N, Baey Y-W, Brown AJ, Muthalaly RG, Dey D, Tamarappoo B, et al. Poor Correlation, Reproducibility, and Agreement Between Volumetric vs. Linear Epicardial Adipose Tissue Measurement: A 3D Computed Tomography vs. 2D Echocardiography Comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan 12;
66. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
67. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Mar;27(3):642–8.
68. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985 Jun;71(6):1162–9.

69. Tsuneyoshi H, Komiya T, Shimamoto T. Accuracy of Aortic Annulus Diameter Measurement: Comparison of Multi-Detector CT, Two- and Three-Dimensional Echocardiography. *J Card Surg.* 2016 Jan;31(1):18–22.
70. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan;147(1):362–9.e8.
71. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 15;106(8):1157–62.
72. Rusinaru D, Bohbot Y, Salaun E, Donal E, Calsata A-C, Galli E, et al. Determinants of left atrial volume index in patients with aortic stenosis: A multicentre pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Oct;110(10):525–33.
73. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3081–7.
74. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Jan;49(1):34–9.
75. Lund BP, Gohlke-Bärwolf C, Cramariuc D, Rossebø AB, Rieck AE, Gerds E. Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] substudy). *Am J Cardiol.* 2010 May 15;105(10):1456–60.
76. Liang K-W, Tsai I-C, Lee W-J, Lee I-T, Lee W-L, Lin S-Y, et al. MRI measured epicardial adipose tissue thickness at the right AV groove differentiates inflammatory status in obese men with metabolic syndrome. *Obes Silver Spring Md.* 2012 Mar;20(3):525–32.
77. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 12;58(3):248–55.
78. Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, Fliser D, et al. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology.* 2012 Dec;217(12):1273–84.
79. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010 Oct 21;116(16):e74–80.
80. Shimoni S, Meledin V, Bar I, Fabricant J, Gandelman G, George J. Circulating CD14(+) monocytes in patients with aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2016 Jan;13(1):81–7.
81. Schwartzberg S, Meledin V, Zilberman L, Goland S, George J, Shimoni S. Low circulating monocyte count is associated with severe aortic valve stenosis. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2013 Sep;15(9):500–4.
82. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart B, et al. CD14(++)CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):622–9.

83. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, et al. CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1512–20.
84. Hewing B, Au SC-D, Ludwig A, Ellerbroek R, Dijck P van, Hartmann L, et al. Severe Aortic Valve Stenosis in Adults is Associated with Increased Levels of Circulating Intermediate Monocytes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017 Feb 1;10(1):27–34.
85. Hewing B, Ellerbroek R, Au SC-D, Stangl V, Dreger H, Laule M, et al. Levels of Circulating Intermediate Monocytes Decrease after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2346–55.
86. Ancuta P, Rao R, Moses A, Mehle A, Shaw SK, Luscinskas FW, et al. Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16<sup>+</sup> monocytes. *J Exp Med*. 2003 Jun 16;197(12):1701–7.
87. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang X-F, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res*. 2014 Jan 7;2(1):1.
88. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B, Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep*. 2015 Sep 11;5:13886.
89. Shimoni S, Bar I, Meledin V, Gandelman G, George J. Circulating regulatory T cells in patients with aortic valve stenosis: Association with disease progression and aortic valve intervention. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1;218:181–7.
90. Laroumanie F, Douin-Echinard V, Pozzo J, Lairez O, Tortosa F, Vinel C, et al. CD4<sup>+</sup> T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2111–24.
91. Nevers T, Salvador AM, Grodecki-Pena A, Knapp A, Velázquez F, Aronovitz M, et al. Left Ventricular T-Cell Recruitment Contributes to the Pathogenesis of Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015 Jul;8(4):776–87.

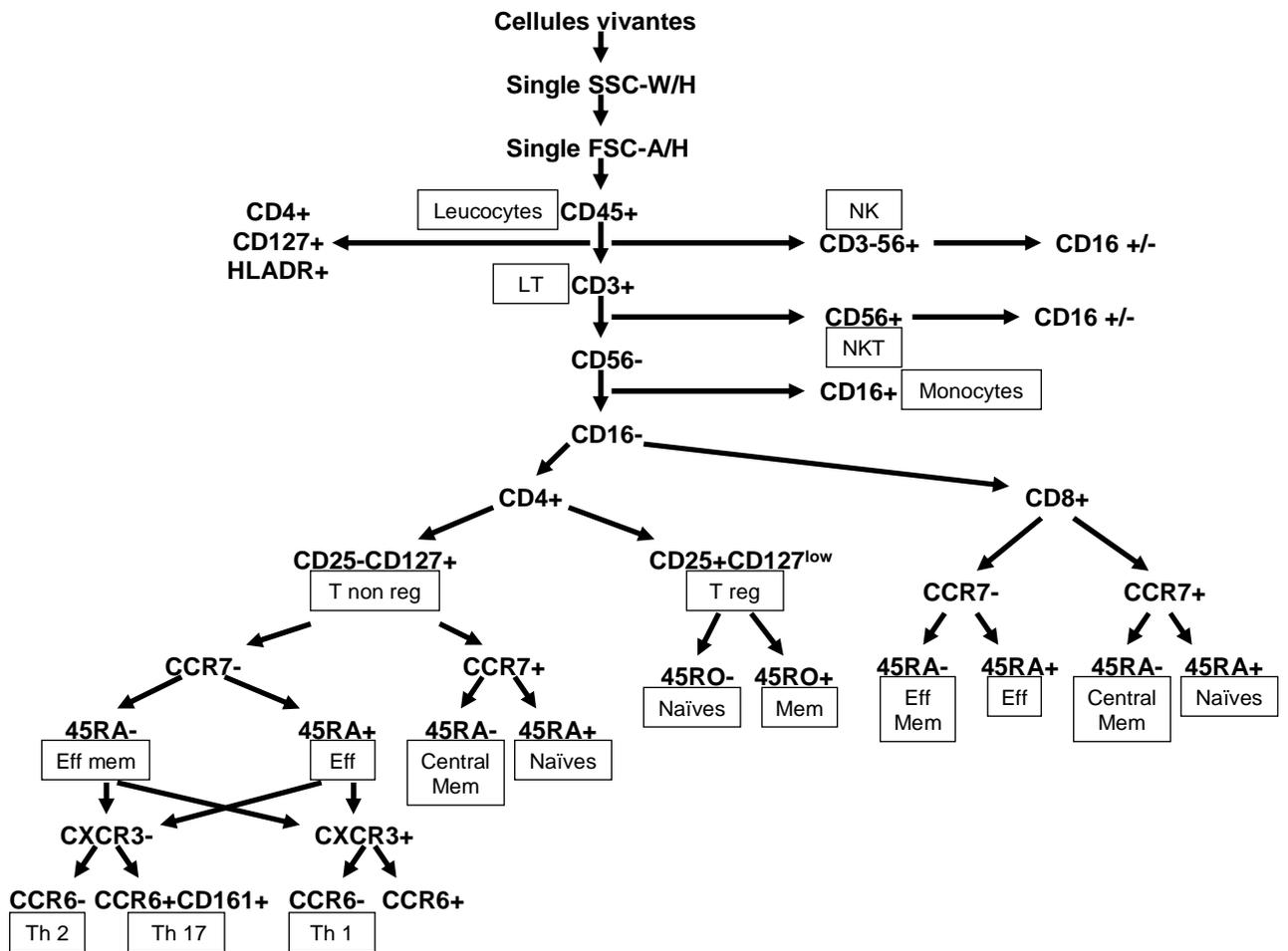
## ANNEXES

### Annexe 1: Panels des lymphocytes T et cellules myéloïdes.

| Fluorochrome | Panel lymphocytes T | Panel cellules myéloïdes |
|--------------|---------------------|--------------------------|
| BUV395       | CD16                | CD36                     |
| BUV496       | Zombi UV            | Zombi UV                 |
| BUV737       | CD8                 | CD16                     |
| BV421        | CD25                | CD11c                    |
| BV510        | CD45RA              | CD203c                   |
| BV605        | CD127               | CD56                     |
| BV650        | ∅                   | CD282                    |
| BV711        | CD161               | CD103                    |
| BV786        | CD56                | CD15                     |
| FITC         | CCR7                | CD141                    |
| Percp-Cy5,5  | CD45RO              | CD14                     |
| PE           | ∅                   | Siglec 8                 |
| PE-CF594     | CD3                 | CD3/CD19                 |
| PE-Cy5       | CD45                | CD45                     |
| PE-Cy7       | CCR6                | CD123                    |
| APC          | CXCR3               | CD172a                   |
| AF700        | HLA-DR              | CD11b                    |
| APC-Cy7      | CD4                 | HLA-DR                   |

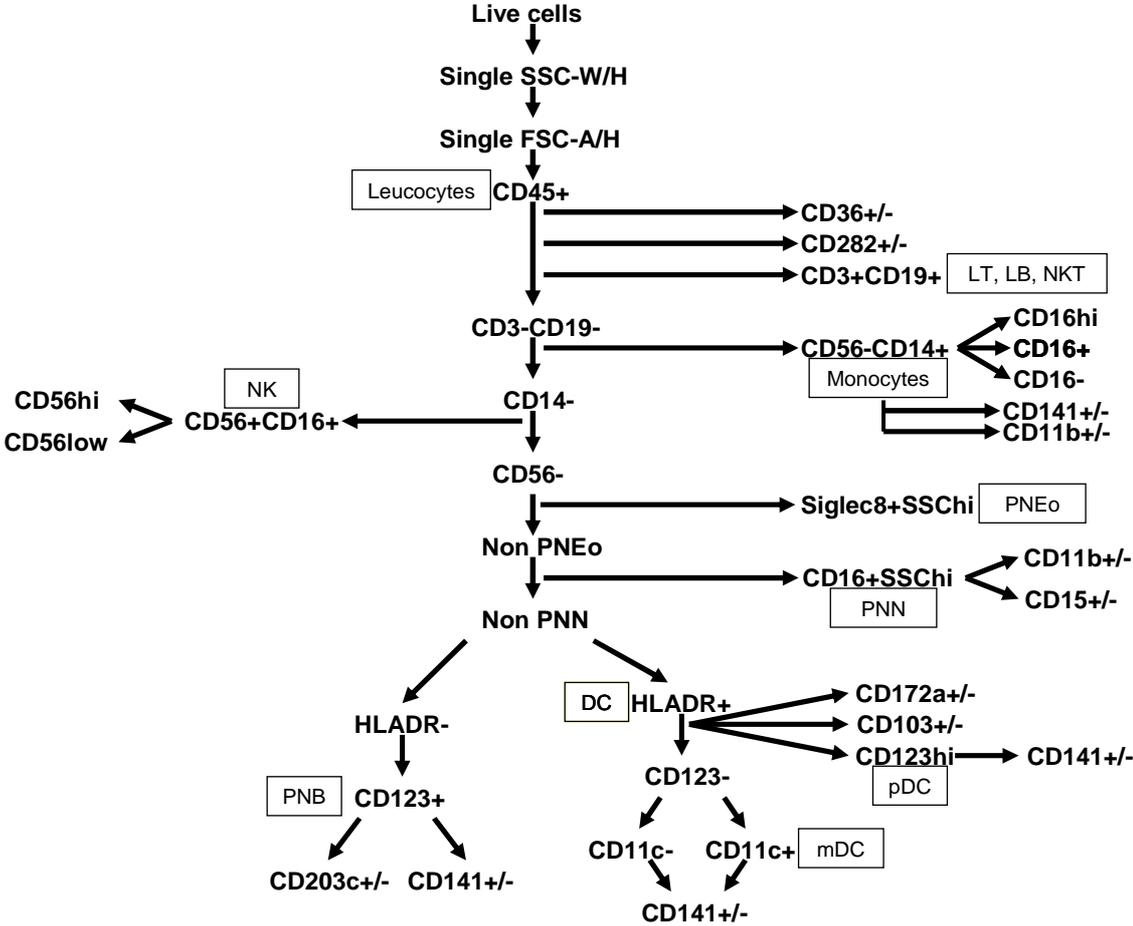
CD: cluster de différenciation

**Annexe 2:** Stratégie d'analyse hiérarchique des sous populations lymphocytaires T.



Central Mem: centrales mémoires, Eff: effecteurs, Eff Mem: effecteurs mémoires, LT: lymphocytes T, Mem: mémoires, NK: Natural Killer, NKT: Natural Killer T, Th1: T helper type 1, Th2: T helper type 2, Th17: T helper type 17.

**Annexe 3:** Stratégie d'analyse hiérarchique des sous populations myéloïdes.



DC: cellules dendritiques, mDC: cellules dendritiques myéloïdes, pDC: cellules dendritiques plasmacytoïdes, LB: lymphocytes B, LT: lymphocytes T, NK: Natural Killer, NKT: Natural Killer T, PNB: polynucléaires basophiles, PNEo: polynucléaire éosinophiles, PNN: polynucléaires neutrophiles.

#### Annexe 4: Anticorps et dilutions utilisés

| Marqueur     | Fluorochrome  | Clone    | Fournisseur    | Isotype              | Dilution |
|--------------|---------------|----------|----------------|----------------------|----------|
| CD103        | BV711         | Ber-ACT8 | BD Biosciences | Ms (Balb/c) IgG1, k  | 1/80     |
| CD11b        | AF700         | ICRF44   | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/1200   |
| CD11c        | Pacific Blue  | 3.9      | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/200    |
| CD123        | PE-Cya7       | 6H6      | eBioscience    | Ms IgG1, k           | 1/250    |
| CD127        | BV570         | A019D5   | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/80     |
| CD14         | PerCP-Cy5.5   | HCD14    | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/250    |
| CD141        | FITC          | B-A35    | abcam          | Ms IgG1              | 1/100    |
| CD15         | BV786         | HI98     | BD Biosciences | Ms IgM, k            | 1/1600   |
| CD16         | BUV395        | 3G8      | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/400    |
| CD161        | BV711         | DX12     | BD Biosciences | Ms (C3H) IgG1, k     | 1/50     |
| CD172a       | APC           | 15-414   | eBioscience    | Ms IgG2a             | 1/200    |
| CXCR3        | AF647         | G025H7   | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/100    |
| CD19         | PE-CF594      | HIB19    | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/500    |
| CD196 (CCR6) | PE-Cya7       | R6H1     | eBioscience    | Ms IgG1              | 1/500    |
| CD197 (CCR7) | FITC          | 3D12     | eBioscience    | Rat IgG2a, k         | 1/80     |
| CD203c       | BV510         | NP4D6    | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/100    |
| CD25         | V450          | M-A251   | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/200    |
| CD3          | BV605         | OKT3     | Biolegend      | Ms IgG2a, k          | 1/200    |
| CD3          | PE-CF594      | UCHT1    | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/500    |
| CD4          | APC-Cy7       | OKT4     | Biolegend      | Ms IgG2b, k          | 1/600    |
| CD45         | V500          | HI30     | BD Biosciences | Ms IgG1, k           | 1/500    |
| CD45RA       | V500          | HI100    | BD Biosciences | Ms IgG2b, k          | 1/200    |
| CD45RO       | PerCP-Cy5.5   | UCHL1    | BD Biosciences | Ms (Balb/c) IgG2a, k | 1/500    |
| CD56         | BV605         | HCD56    | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/200    |
| CD56         | BV786         | NCAM16.2 | BD Biosciences | Ms (Balb/c) IgG2b, k | 1/800    |
| CD8          | BUV737        | SK1      | BD Biosciences | Ms (Balb/c) IgG1, k  | 1/800    |
| HLA-DR       | AF700         | G46-6    | BD Biosciences | Ms IgG2a, k          | 1/100    |
| HLA-DR       | APC-eFluor780 | LN3      | eBioscience    | Ms IgG2b, k          | 1/250    |
| Siglec-8     | PE            | 7C9      | Biolegend      | Ms IgG1, k           | 1/100    |

**AUTEUR : ORTMANS Staniel**

Date de Soutenance : **13 avril 2018**

Titre de la Thèse : **Lien entre tissu adipeux épicardique et histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique serré d'indication chirurgicale.**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

Cadre de classement : **Cardiologie et Maladies Vasculaires**

DES + spécialité : **Cardiologie et Maladies Vasculaires**

Mots-clés : **rétrécissement aortique, tissu adipeux épicardique, leucocytes.**

**Introduction** : Le rétrécissement aortique (RAo) serré engendre des modifications géométriques du ventricule gauche (VG) appelées remodelage. La physiopathologie et les déterminants du remodelage du VG et du remodelage inverse après remplacement valvulaire aortique (RVAo) restent méconnus. Le tissu adipeux épicardique (TAE) est un tissu spécifique en contact étroit avec le myocarde et aux propriétés paracrines, capable de produire des cytokines inflammatoires. Plusieurs études semblent montrer un lien entre l'épaisseur de TAE et la masse VG mais aucune ne s'est spécifiquement intéressée au RAo. Notre objectif est d'évaluer le lien entre le tissu adipeux épicardique et (i) le type et l'importance du remodelage VG préopératoire à travers les cellules de l'immunité circulantes (ii) ainsi que son lien avec l'évolution naturelle du remodelage inverse du VG après RVAo.

**Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique portant sur des patients adressés au Centre des Valvulopathies (CHRU de Lille) de 2013 à 2017 pour la prise en charge d'un RAo serré symptomatique avec une FEVG préservée. Après recueil du consentement du patient, une évaluation clinique, une échocardiographie transthoracique (ETT) et un prélèvement sanguin étaient réalisés la veille de l'intervention. L'ETT préopératoire permettait la mesure de la masse ventriculaire gauche indexée (MVGi), de l'épaisseur du TAE et du type de remodelage VG. L'analyse des cellules immunitaires circulantes était réalisée par cytométrie en flux à partir du prélèvement de sang frais. Un sous-groupe de patients a été suivi à 1 an après le RVAo pour évaluer le remodelage VG inverse.

**Résultats** : 202 patients ont été inclus. . La quantité de TAE était positivement corrélée à la MVGi préopératoire ( $r^2=0,21;p<0,0001$ ) et significativement associée à un moins bon phénotype de remodelage préopératoire ( $p<0,0001$ ). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la MVGi préopératoire étaient la surface de l'oreillette gauche ( $p=0,007$ ), le gradient moyen transvalvulaire aortique ( $p=0,002$ ) et l'épaisseur du TAE ( $p<0,0001$ ). L'analyse immunophénotypique préopératoire de 20 patients montrait une augmentation significative du nombre de leucocytes ( $p=0,04$ ) et de monocytes ( $p=0,05$ ) chez les patients avec une MVGi plus élevée. Un an après la chirurgie, les patients avec une épaisseur de TAE plus élevée présentaient une diminution plus importante de la MVGi ( $p=0,026$ ) mais l'épaisseur de TAE préopératoire n'influençait pas le retour à un type de remodelage VG normal.

**Conclusion** : Nos résultats indiquent que la quantité de TAE interfère avec l'évolution naturelle du remodelage du VG chez les patients atteints de RAo serré symptomatique. Les cellules de l'immunité pourraient jouer un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Une exploration plus approfondie des propriétés fonctionnelles et de la composition cellulaire du TAE chez les patients souffrant de remodelage du VG est nécessaire.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Dominique LACROIX**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE, Monsieur le Docteur François PONTANA, Monsieur le Docteur Mohamad KOUSSA**

**Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Augustin COISNE**