



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Utilisation d'un score dérivé de la stéatose hépatique non-alcoolique afin
de prédire la cardiomyopathie atriale chez les patients candidats à une
ablation par radiofréquence de fibrillation atriale.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 2019 à 18H00
au Pôle Formation
Par Jordan ROBERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique LACROIX

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Sandro NINNI

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
RESUME.....	7
INTRODUCTION	9
I. LA FIBRILLATION ATRIALE	9
1. <u>Données épidémiologiques</u> :.....	9
2. <u>Définition de la fibrillation atriale</u> :	10
3. <u>Facteurs cliniques métaboliques favorisant la survenue d'une fibrillation atriale</u> : .	11
4. <u>Aspects physiopathologiques de la FA</u> :	11
A. <i>Le substrat arythmogène ou cardiomyopathie atriale</i> :.....	13
B. <i>Trigger et perpétuation de la FA</i> :.....	16
C. <i>Modulation par le système nerveux autonome</i> :.....	19
5. <u>Traitement invasif de la FA: l'ablation par radiofréquence</u> :.....	20
A. <i>Généralités</i> :	20
B. <i>Les cibles de l'ablation</i> :	21
a. <i>La déconnexion des veines pulmonaires</i> :.....	21
b. <i>Les autres cibles</i> :	22
C. <i>Récidive de FA après l'ablation</i> :.....	24
6. <u>Evaluation de la cardiomyopathie atriale</u> :	25
A. <i>Généralités : fonction hémodynamique de l'OG</i> :.....	26
B. <i>Indices d'hémodynamique atriale en ETT</i> :	27
a. <i>Taille de l'OG</i> :.....	27
b. <i>Speckle tracking de l'OG</i> :.....	28

C. <i>Autres méthodes d'évaluation de la cardiomyopathie atriale</i> :	29
II. LES STEATOSES HEPATIQUES METABOLIQUES : « NON-ALCOOLIC FATTY LIVER DISEASE »	31
1. <u>Définition et données épidémiologiques</u> :	31
2. <u>Histoire naturelle</u> :	33
3. <u>Les facteurs de risque</u> :.....	34
4. <u>Physiopathologie</u> :.....	36
5. <u>Diagnostic</u> :	38
A. <i>Diagnostic invasif : la ponction biopsie hépatique</i> :	38
B. <i>Diagnostic non invasif : les marqueurs sériques et l'élastométrie hépatique</i> :	39
III. LIEN EPIDEMIOLOGIQUE ENTRE LA FIBRILLATION ATRIALE ET LA NAFLD .	41
IV. HYPOTHESES ET OBJECTIF DE L'ETUDE	45
MATERIEL ET METHODES	46
I. DESIGN DE L'ETUDE	46
1. <u>Critères d'inclusion</u> :.....	46
2. <u>Critères d'exclusion</u> :.....	46
II. RECUEIL DE DONNEES AVANT L'ABLATION PAR RADIOFREQUENCE	47
1. <u>Données démographiques et cliniques</u> :.....	47
2. <u>Les données biologiques</u> :	50
III. CALCUL DU NAFLD FIBROSIS SCORE	51
IV. DONNEES DE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANSTHORACIQUE	53
1. <u>Généralités</u> :.....	53
2. <u>Surface et volume de l'oreillette gauche</u> :	53
3. <u>Evaluation fonctionnelle : speckle tracking de l'oreillette gauche</u> :	54

V. ABLATION PAR RADIOFREQUENCE DE LA FIBRILLATION ATRIALE ET CARTOGRAPHIE DE VOLTAGE	56
1. <u>La procédure d'ablation par radiofréquence</u> :	56
2. <u>Réalisation de la cartographie de voltage</u> :	57
VI. SUIVI DES PATIENTS A DISTANCE.....	60
VII. ANALYSES STATISTIQUES.....	61
RESULTATS	62
I. FLOW CHART DE L'ETUDE	62
II. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION	63
1. <u>Caractéristiques cliniques de la population</u> :	63
2. <u>Caractéristiques biologiques de la population</u> :	65
3. <u>Caractéristiques échographiques pré-interventionnelles</u> :	66
4. <u>Séparation de la population selon le NAFLD Fibrosis Score</u> :	66
5. <u>Caractéristiques cliniques et phénotype métabolique selon le NAFLD Fibrosis Score</u> :	67
III. CORRELATION ENTRE L'ANALYSE MORPHOLOGIQUE DE L'OG ET LE NAFLD FIBROSIS SCORE	70
IV. CORRELATION ENTRE LE NAFLD FIBROSIS SCORE ET LES DONNEES DU SPECKLE TRACKING 2D DE L'OREILLETTE GAUCHE	73
V. CORRELATION AVEC LES PROPRIETES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'OREILLETTE GAUCHE EN CARTOGRAPHIE DE VOLTAGE	77
VI. ANALYSE DES DONNEES DU SUIVI À DISTANCE.....	80
DISCUSSION.....	83
I. SYNTHESE DES RESULTATS	83

1. <u>Principaux résultats</u> :.....	83
2. <u>NAFLD Fibrosis Score et phénotype métabolique des patients</u> :.....	84
3. <u>NAFLD Fibrosis Score et évaluation de l'OG en ETT</u> :.....	85
4. <u>NAFLD Fibrosis Score et zones de bas voltage en cartographie</u> :.....	87
5. <u>NAFLD fibrosis score et récurrence de FA post-ablation</u> :.....	89
II. LIMITES DE L'ETUDE	89
III. PERSPECTIVES	89
CONCLUSION	91
BIBLIOGRAPHIE	92

LISTE DES ABREVIATIONS

- ALAT** : Alanine-aminotransférases
- ASAT** : Aspartates-aminotransférases
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- BNP** : Brain Natriuretic Peptide
- CRP** : Protéine C réactive
- ECG** : Electrocardiogramme
- EGM** : Electrogramme
- ESA** : Extrasystole Atriale
- ESC** : European Society of Cardiology
- ETT** : Echocardiographie Transthoracique
- FA** : Fibrillation Atriale
- FACM** : Fibrotic Atrial Cardiomyopathy
- FEVG** : Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche
- GGT** : Gamma-glutamyltranspeptidase
- HDL-c**: High Density Lipoprotein - Cholesterol
- HTA** : Hypertension artérielle
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- LDL-c** : Low Density Lipoprotein Cholesterol
- NAFLD** : Non-Alcoolic Fatty Liver Disease
- NASH** : Non-Alcoolic Steato-Hepatitis
- OD** : Oreillette droite
- OG** : Oreillette Gauche

PACS : Peak Atrial Contraction Strain

PAL : Phosphatases alcalines

PALS : Peak Atrial Longitudinal Strain

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

TPCS : Time to Peak Contraction Strain

TPLS : Time to Peak Longitudinal Strain

VG : Ventricule Gauche

VS : Versus

2D : Deux dimensions

RESUME

Contexte: Le lien épidémiologique entre la FA et la stéatose hépatique métabolique est étroit. L'hypothèse de travail repose sur l'existence de mécanismes physiopathologiques communs quant au développement de la fibrose hépatique et atriale dans un contexte dysmétabolique. L'objectif de l'étude est de montrer que le NAFLD Fibrosis score est un marqueur prédictif de l'avancée de la cardiomyopathie atriale.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au CHU de Lille pour une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA, entre Mars 2018 et Février 2019. Pour chaque patient, le NAFLD Fibrosis Score était évalué. Le degré d'atriopathie était évalué de façon multimodale grâce à l'analyse morphologique (surface et volume), fonctionnelle (pic de déformation en speckle tracking) et électrophysiologique de l'OG en cartographie de voltage. Un suivi à distance de la procédure était réalisé afin de documenter des récurrences de FA.

Résultats : Nous avons inclus 118 patients. Le NAFLD Fibrosis Score moyen était de $-1,136 \pm 1,26$. La population a été séparée en deux groupes selon la médiane du score ($-1,15$). Les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé ($>-1,15$) étaient plus âgés (58 ans [50;63] vs 63 ans [54;69], $p=0,004$), et présentaient un profil métabolique altéré avec un IMC plus important ($26,2 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ vs $29,8 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$, $p<0,0001$) et une proportion plus importante de patients diabétiques (0% vs 13%, $p=0,0004$). Ils présentaient un taux de CRP et de BNP plus élevé. Les patients présentant un NAFLD Fibrosis Score élevé présentaient également une OG plus pathologique en volume ($37 [29 ;46] \text{ mL/m}^2$ vs $44 [32;53] \text{ mL/m}^2$, $p= 0,026$), avec une fonction contractile en strain 2D significativement altérée ($11,6\% [6,38;18]$ versus $7,13\% [3,7;11]$; ($p=0.0065$)). Enfin, un NAFLD Fibrosis

Score élevé était corrélé à une plus grande proportion de zone de bas voltage en cartographie de l'OG (2.3% [0-19] vs 21% [7;33]; (p=0.0033)). Au terme d'un suivi médian de 186 jours [152;264], les patients présentant une FA persistante et un NAFLD Fibrosis Score élevé présentaient un taux de récurrence plus important (p=0.0217 ; HR : 4.97 (IC 95% :1.4 ; 17.3)).

Conclusion : Le NAFLD Fibrosis score est un intégrateur multiparamétrique de stress métabolique, et est un facteur prédictif de l'avancée de la cardiomyopathie atriale chez les patients subissant une ablation par radiofréquence de la FA et pourrait prédire le risque de récurrence à long terme.

INTRODUCTION

I. LA FIBRILLATION ATRIALE

1. Données épidémiologiques :

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent, touchant 1 à 2% de la population mondiale, avec un âge moyen au diagnostic entre 75 et 85 ans (1,2). La prévalence de ce trouble du rythme augmente avec l'âge et est plus élevée chez les hommes et dans les pays développés (3). Plusieurs études ont permis de modéliser l'évolution de la prévalence de la FA dans les années à venir. Selon ces études, on estime que la prévalence sera multipliée par deux d'ici les vingt prochaines années, notamment en raison de l'augmentation de l'espérance de vie, de la diminution globale de la mortalité cardiovasculaire dans le monde, ainsi que d'une meilleure détection de la FA silencieuse (3).

La FA est responsable d'une morbi-mortalité accrue, de part le surrisque d'insuffisance cardiaque, du risque thromboembolique accru, et notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, ainsi que du risque de mort subite (4). Dans l'étude épidémiologique Framingham, la FA est associée de manière indépendante à un surrisque de mortalité, toutes causes confondues, multiplié par deux chez les femmes et par 1,5 chez les hommes (4). La FA est responsable d'environ 10 à 40% d'hospitalisations par an (2,5). Elle est en ce sens un problème majeur de santé publique.

Cette arythmie est également responsable d'une altération significative de la qualité de vie, et est associée à un risque accru de déclin cognitif par l'installation d'une démence

vasculaire (4).

Enfin, la FA est responsable d'un coût économique majeur, de par ses complications, son traitement, et du nombre d'hospitalisations qu'elle entraîne. (6).

2. Définition de la fibrillation atriale :

Le diagnostic de la FA nécessite une documentation électrocardiographique (ECG). Elle est définie sur l'ECG par l'absence d'onde P individualisable, associée le plus souvent à des intervalles R-R irréguliers, témoignant d'une fréquence ventriculaire irrégulière. L'absence d'onde P est associée à une trémulation de la ligne de base secondaire à une activité électrique atriale oscillante et rapide et témoignant d'une dépolarisation anarchique du massif atrial. La forme, la régularité et l'amplitude de ces oscillations varient fortement d'un patient à un autre.

La FA peut être symptomatique ou asymptomatique, on parle alors de FA silencieuse. Les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2016 proposent une classification selon la durée des épisodes d'arythmie et leur récurrence (7) :

- la **FA paroxystique** : est définie par des épisodes de moins de 7 jours, et en général de moins de 48h, de régularisation spontanée, entrecoupés d'un rythme sinusal. En effet, au-delà de 48h, les probabilités d'une régularisation spontanée sont faibles,
- la **FA persistante** : est caractérisée par une durée de l'épisode de plus de 7 jours, et nécessitant une cardioversion électrique ou médicamenteuse,
- la **FA persistante prolongée** : si l'arythmie persiste plus de 1 an,
- la **FA permanente** : en cas d'échec de la cardioversion ou si elle est non envisagée,

la FA est dite « acceptée » par le patient et le clinicien, afin de privilégier un contrôle de la fréquence ventriculaire.

Ces différentes formes cliniques de la FA ne sont pas des entités distinctes. En effet, l'évolution d'une forme à une autre est courante, et n'est que le témoin de l'évolution naturelle de la maladie.

3. Facteurs cliniques métaboliques favorisant la survenue d'une fibrillation atriale :

Certains facteurs cliniques métaboliques sont associés à une incidence importante de la fibrillation atriale. Le diabète sucré est à ce titre un facteur indépendant associé à l'augmentation de l'incidence de la FA et du risque thromboembolique (8). Dans la méta-analyse de Huxley et al, publiée en 2011, il a été montré que le diabète de type 2 était associé à un risque plus élevé de 24% de FA, après ajustement des facteurs confondants (9). L'obésité est également un facteur de risque métabolique de survenue de FA. Plusieurs études ont prouvé qu'une perte de poids significative permettait une baisse de l'incidence de la FA ainsi que de la récurrence d'une FA paroxystique (10,11). Il a été montré que l'obésité était associée à un risque plus élevé de récurrence de FA après une procédure d'ablation par radiofréquence (12).

Bien qu'un lien épidémiologique clair soit établi entre ces différentes conditions cliniques et la FA, les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette interaction sont partiellement compris.

4. Aspects physiopathologiques de la FA :

Les mécanismes physiopathologiques de la FA sont nombreux, complexes et

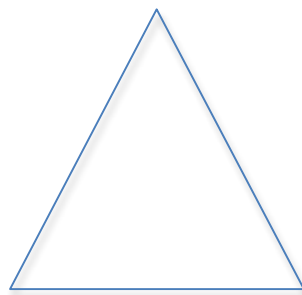
intriqués. La compréhension de la physiopathologie de la FA a cependant progressé depuis plusieurs années, notamment sur le plan du remodelage structurel et électrophysiologique.

Le triangle de Ph. Coumel est représenté par 3 éléments et permet la compréhension globale de la naissance de toute arythmie cardiaque. On parle également de triangle arythmogène (**figure 1**). Ces 3 éléments sont les suivants :

- le **substrat arythmogène** : né du remodelage de l'OG, pouvant également expliquer la pérennisation de l'arythmie,
- l'existence d'un **trigger**, c'est-à-dire un élément déclencheur de l'arythmie,
- le **système nerveux autonome neurovégétatif**, sympathique ou parasympathique, jouant le rôle de modulateur des deux critères précédents.

Figure 1 : représentation schématique du triangle arythmogène, tel que décrit par Ph. Coumel.

Substrat : cardiomyopathie atriale



*Trigger : facteur
déclenchant*

*Système nerveux
autonome*

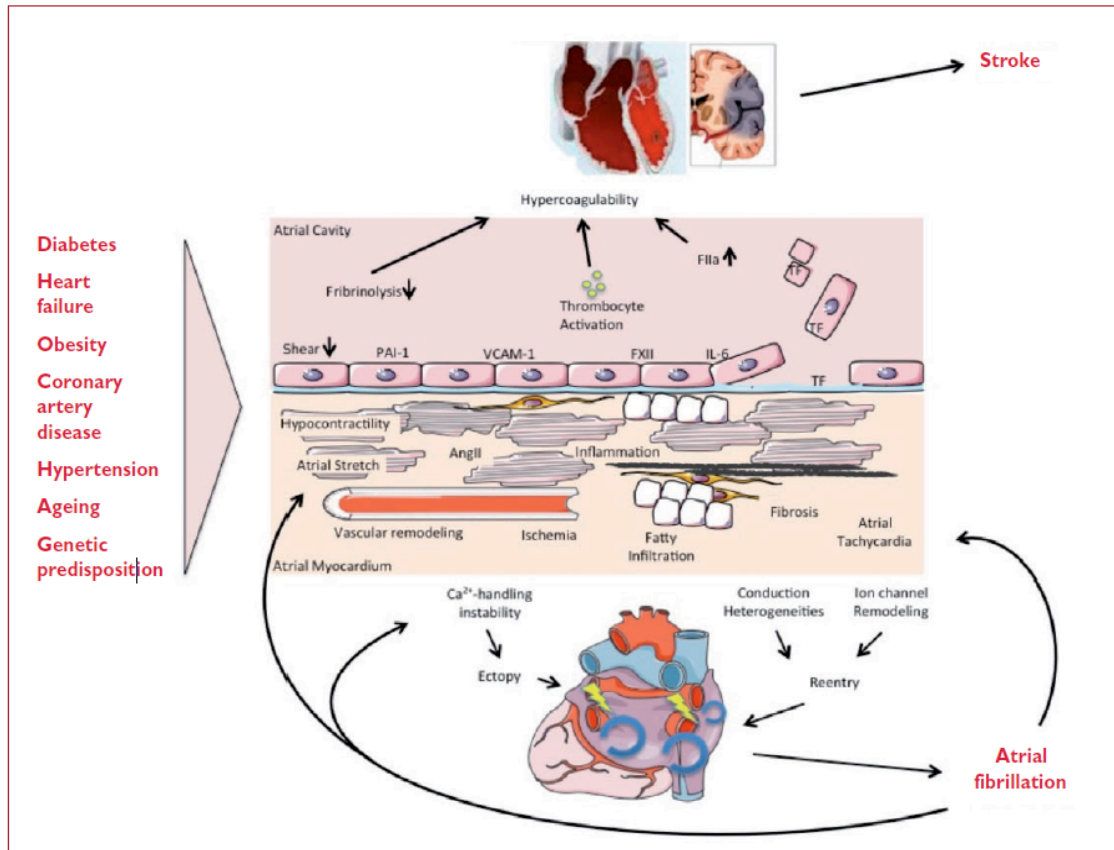
A. Le substrat arythmogène ou cardiomyopathie atriale :

Le terme de « **Fibrotic Atrial Cardiomyopathy** » (**FACM**) a été proposé en 2012 par Kottkamp et al, afin de désigner une maladie spécifique et chronique, caractérisée par une fibrose extensive biatriale et correspondant au substrat arythmogène de la FA ainsi qu'au développement d'un milieu prothrombogène (13).

Sur le plan histologique et cellulaire, ce substrat arythmogène est le résultat d'une activation fibroblastique disproportionnée responsable d'une fibrose extracellulaire importante, secondaire au dépôt accru de collagène dans la matrice extracellulaire (14,15). Parallèlement à ce remodelage de la matrice, la cardiomyopathie atriale est également caractérisée par une infiltration graisseuse du myocarde, ainsi que d'une infiltration de leucocytes pouvant entraîner l'apoptose des cardiomyocytes, eux-mêmes remplacés par du tissu extracellulaire (16). Il est actuellement admis que ce remodelage est en partie irréversible (17). Sur le plan électrophysiologique, la fibrose intra myocardique est responsable de zones de bloc de conduction (zones d'anisotropie) favorisant la réentrée, la prolifération de foyers ectopiques, la survenue et la pérennisation de la FA (18).

Cependant, de nombreuses zones d'ombres persistent quant aux déterminants de la progression de la fibrose biatriale. Il a été montré que certaines molécules de l'inflammation telles que la CRP, le TNF-alpha, l'interleukine-2, 6 et 8 sont exprimées de manière plus importante chez les patients présentant de la FA en comparaison à une population indemne d'arythmie (19). Cette association suggère l'importance des mécanismes inflammatoires dans la maladie atriale fibrotique, secondaire à une stimulation fibroblastique, et aggravée par une dysfonction endothéliale, favorisant également le développement d'un milieu prothrombotique secondaire à une activation plaquettaire et une dysrégulation du facteur de Von Willebrand (20) (**Figure 2**).

Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le remodelage structurel et électrophysiologique dans la FA, d'après les recommandations de l'ESC 2016 (7).

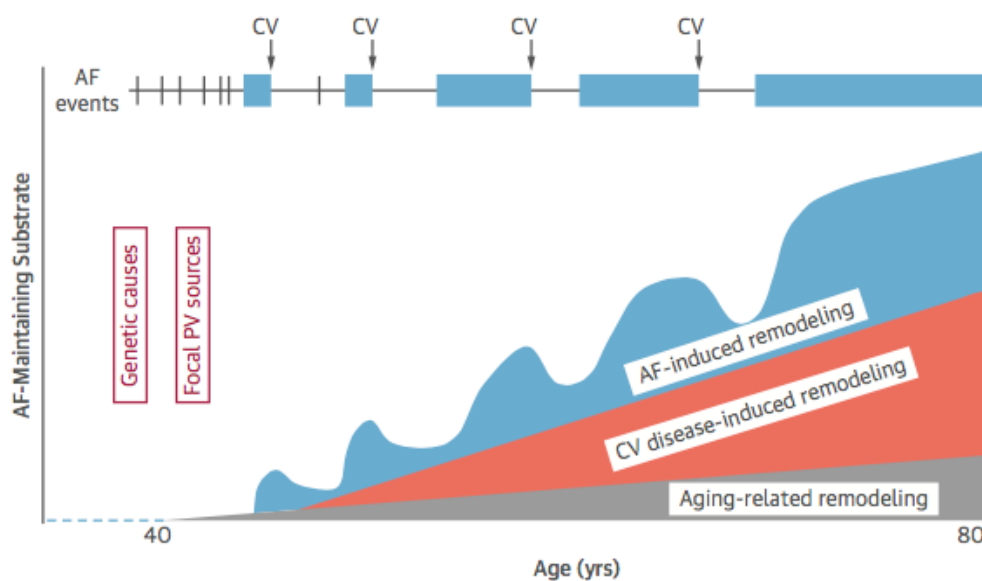


De nombreux facteurs cliniques semblent impacter la survenue et la progression de cette cardiomyopathie atriale. L'obésité et le syndrome métabolique sont eux-mêmes associés à un profil inflammatoire systémique différent lié à une altération du tissu adipeux viscéral (20,21). L'incrimination du tissu adipeux épicaudique dans la physiopathologie de la FA semble à ce titre renforcer l'hypothèse d'une cardiomyopathie atriale puissamment influencée par le contexte dysmétabolique (22). L'altération des propriétés métaboliques et inflammatoires du tissu adipeux viscéral, et notamment de l'épicarde, serait responsable de la libération de cytokines pro inflammatoires et d'une altération des propriétés électrophysiologiques cardiomyocytaires atriales (23).

Enfin, la fibrillation atriale elle-même est à l'origine de ce substrat chronique. Cette hypothèse est appuyée par de récentes observations ayant démontré que la propagation de fronts de dépolarisation irréguliers induisait une activation fibroblastique plus importante, responsable de nouvelles zones de fibroses et de l'instauration d'un cercle vicieux (« la FA entretient la FA ») (24).

Cette modification structurelle du myocarde atrial définit ainsi la **cardiomyopathie atriale**. La FA est appréhendée comme une maladie chronique, dont le risque thromboembolique et la charge en arythmie sont directement reliés au remodelage du massif atrial, tel que représenté dans la **figure 3**, d'après Guichard et al (25). L'extension de la fibrose dans l'OG serait plus sévère chez les patients en FA persistante ou permanente, suggérant ainsi une maladie plus évoluée chez ces derniers patients (25). L'évaluation de la sévérité de la cardiomyopathie atriale est donc d'intérêt afin de stratifier le risque de récurrence de FA et d'optimiser la prise en charge du patient.

Figure 3 : Histoire naturelle de la FA et de la cardiomyopathie atriale, d'après Guichard et al (25).



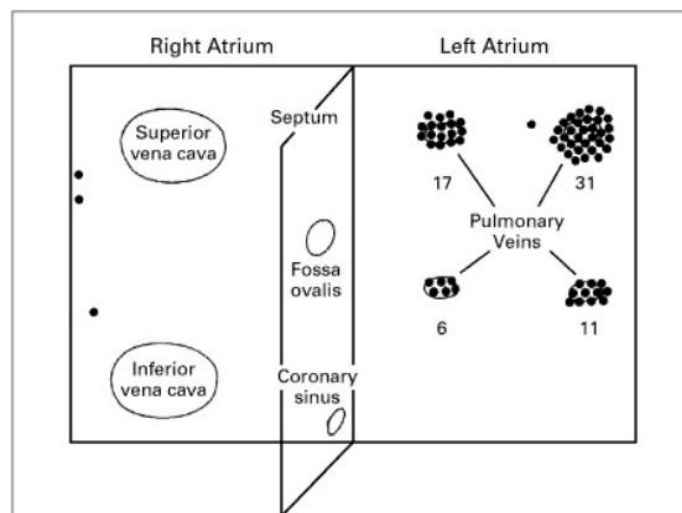
AF : Atrial Fibrillation ; CV : Cardiovascular ; PV : Pulmonary veins

B. Trigger et perpétuation de la FA :

Les mécanismes d'initiation de la FA correspondent au concept de « gâchette électrique » ou « trigger ». Cette théorie implique la présence de **foyers automatiques** autour des veines pulmonaires, et plus rarement extraveineux. L'initiation de la FA par **des réentrées** électriques fonctionnelles ou organiques a également été évoquée. Les principes généraux de ces deux concepts seront développés ci-dessous.

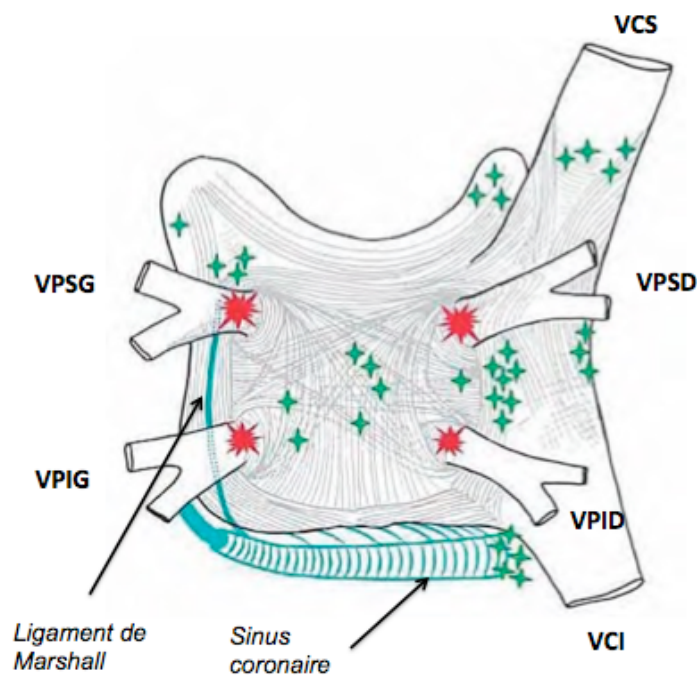
La **première hypothèse d'initialisation focale** a été décrite par Haïssaguerre à la fin des années 1990 sur une série de 45 patients, en observant une initiation de la FA résultante d'un automatisme focal issu de l'ostium des veines pulmonaires dans 80 à 90% des cas (26). Sur cette même série de patients, l'ablation par radiofréquence de ces foyers automatiques permettait l'absence de récurrence d'arythmie chez 63% des patients après 8 mois de suivi moyen (26) (**Figure 4**).

Figure 4 : Schématisation de la localisation des foyers ectopiques initiateurs de la FA chez 45 patients atteints de FA paroxystique, d'après Haïssaguerre et al (26).



Bien que les veines pulmonaires soient l'origine la plus fréquente de ces foyers automatiques initiateurs de la FA, des foyers extra-veineux pulmonaires ont été décrits. Les travaux de Lin et al (27) ont ainsi montré sur une cohorte de 240 patients que l'origine de ces stimuli était extra-veineuse dans 28% des cas, et provenait du mur postérieur de l'OG chez 38% des patients, de la veine cave supérieure dans 37% des cas et du ligament de Marshall pour 8% d'entre eux en ce qui concerne les origines les plus fréquentes (28) (**Figure 5**). Ces foyers extra-veineux peuvent aussi être la cible d'une ablation par radiofréquence. (29).

Figure 5 : Localisation des foyers d'automatisme extraveineux (en vert), vue postérieure de l'OG. D'après Calkins et al (29).



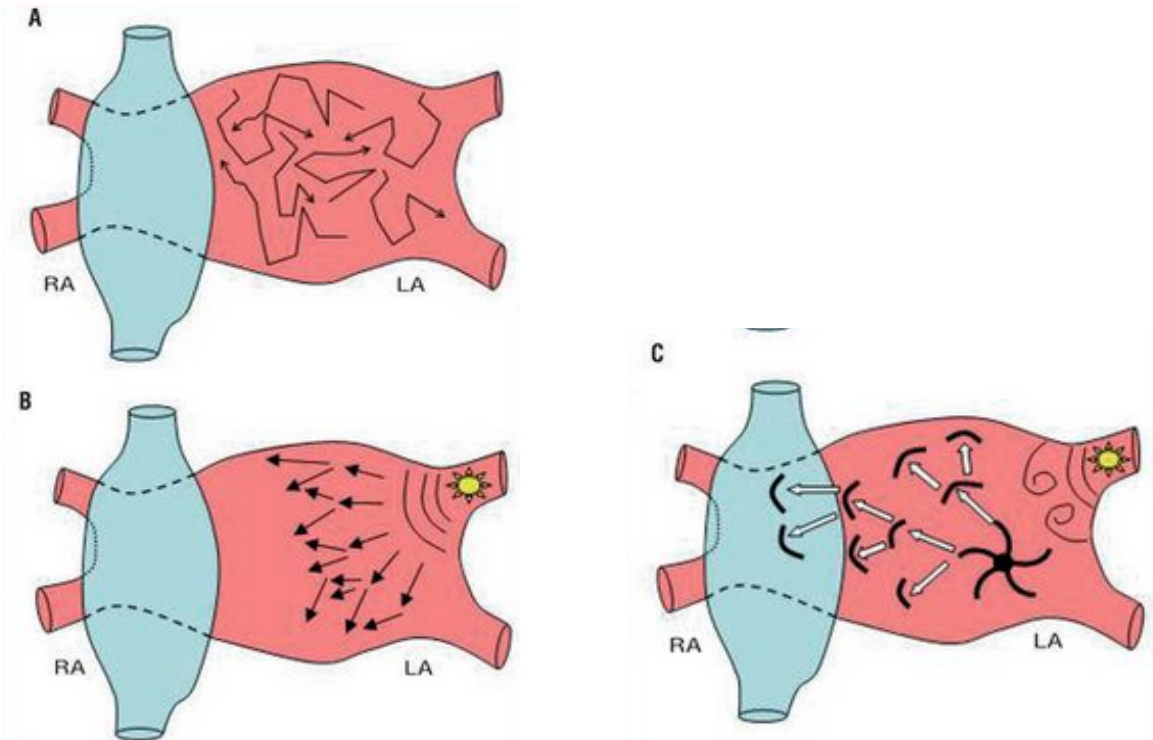
VCS : Veine Cave Supérieure ; **VCI** : Veine Cave Inférieure ; **VPSG** : Veine Pulmonaire Supérieure Gauche ; **VPIG** : Veine Pulmonaire Inférieure Gauche ; **VPID** : Veine Pulmonaire Inférieure Droite ; **VPSD** : Veine Pulmonaire Supérieure Droite.

Cependant, cette première hypothèse d'initiation focale ne permet pas d'expliquer à elle seule la perpétuation de l'arythmie et n'intègre pas la problématique d'atriopathie.

Les **théories s'appuyant sur le principe de réentrée** peuvent en partie expliquer la perpétuation de la propagation fibrillatoire de l'influx électrique dans le massif atrial. Ces phénomènes de réentrée correspondent à une dépolarisation cyclique auto entretenue autour d'une zone non excitable liée à un bloc anatomique ou fonctionnel. La première hypothèse de réentrée dans le cadre de la fibrillation atriale a été évoquée par Moe et al en 1959, il s'agit de celle des **multiples vaguelettes**, correspondant à des circuits de réentrée évoluant à travers l'OG de manière aléatoire et anarchique (30,31). Par la suite, d'autres phénomènes de réentrée, plus stables et limités dans l'espace, appelés **rotors**, ont été décrits. Il s'agit cette fois d'une réentrée focale en « spirale » dont le cycle est très rapide (32).

Actuellement, les hypothèses évoquées rapportent majoritairement une initiation de la FA sur un mode trigger, par l'activation des foyers d'automatismes veineux et plus rarement extraveineux. La perpétuation de la FA serait favorisée par les phénomènes de réentrée, eux-mêmes favorisés par le remodelage de l'OG témoignant de l'atriopathie. Ces différentes hypothèses mécanistiques sont résumées dans la **Figure 6**.

Figure 6 : Schématisation des mécanismes électrophysiologiques de la FA. A : réentrées (multiples vaguelettes) ; B : foyers d'automatisme veineux ; C : foyers d'automatisme veineux associés aux phénomènes de réentrée (multiples vaguelettes et rotors).



RA : Right Atrium ; LA : Left Atrium

C. Modulation par le système nerveux autonome :

Enfin, le **système nerveux autonome** joue le rôle de modulateur de l'ensemble de des facteurs développés précédemment. En effet, la durée des périodes réfractaires tissulaires est modulée par le système neurovégétatif. L'activation du système parasympathique est responsable d'une hyperpolarisation tissulaire par stimulation de certains canaux potassiques, aboutissant à des zones de blocs de conduction favorisant le déclenchement de l'arythmie par réentrée fonctionnelle (33).

5. Traitement invasif de la FA: l'ablation par radiofréquence :

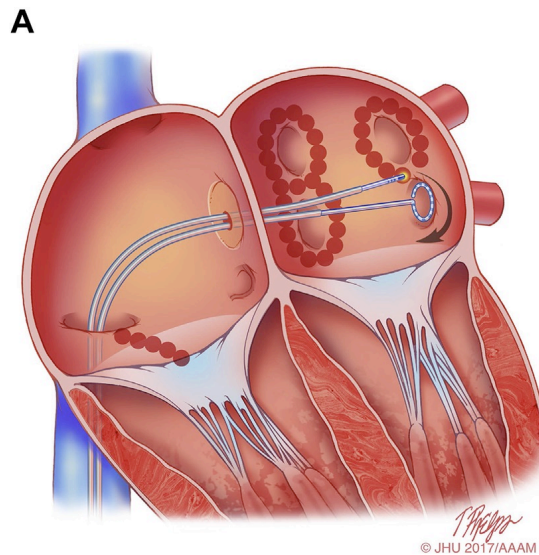
A. Généralités :

Les **premières techniques invasives** dans la prise en charge de la FA étaient essentiellement chirurgicales. Ces techniques reposaient sur le concept de compartimentalisation de l'OG. Cox avait ainsi proposé la technique du labyrinthe dont le principe consistait à créer des zones de blocs entre les différents obstacles anatomiques de l'OG par atriotomie ou sutures (34). La propagation de l'influx électrique responsable de la FA était alors ralentie, afin de permettre la transmission de l'influx sinusal. Ces méthodes étaient efficaces avec un taux de récurrence très faible. Cependant, la morbi-mortalité de cette technique est importante, avec une mortalité atteignant 3%. Il était observé 7% de reprise chirurgicale en raison d'une complication hémorragique, et environ 40% d'implantation d'un stimulateur cardiaque pour bradyarythmie. Cette technique a progressivement été améliorée avec le temps, sous le nom de Cox-Maze et est toujours utilisée en pratique.

L'ablation par radiofréquence est une technique également invasive dont les complications sont moins importantes que les techniques chirurgicales (35). Le principe fondamental repose sur la destruction du tissu myocardique à l'origine de l'arythmie, par des ondes de radiofréquence. Il s'agit d'une technique interventionnelle dont l'abord est transcutané, après ponction veineuse fémorale droite. Cet abord permet l'introduction et la montée de sondes endocavitaires sous contrôle scopique. Afin de pouvoir accéder aux zones cibles de l'ablation, situées dans l'OG, une ponction trans-septale est nécessaire. Après avoir atteint la zone cible de l'ablation, des tirs d'onde de radiofréquence sont appliqués (**Figure 7**).

Figure 7 : représentation du cathétérisme veineux puis atrial droit et gauche après réalisation de la ponction trans-septale, et application des tirs de radiofréquence.

D'après Calkins et al. (29)



Les courants de radiofréquence correspondent à des ondes électromagnétiques et sont appliqués au tissu biologique par l'intermédiaire d'une électrode située à l'extrémité du cathéter d'ablation. Le tissu myocardique joue le rôle de résistance au passage de ce courant de radiofréquence, ce qui aboutit à un échauffement du tissu. Cet échauffement provoque une nécrose du tissu, puis une cicatrisation fibreuse définitive.

B. Les cibles de l'ablation :

a. La déconnexion des veines pulmonaires :

Historiquement, l'ablation par radiofréquence de la FA connaît une forte expansion à la fin des années 1990, suite aux travaux d'Haïssaguerre (26). Sur une série de 45 patients atteints de FA paroxystique, il était retrouvé 69 foyers ectopiques dont 94% étaient

localisés en regard de l'ostium des veines pulmonaires. Cependant, le temps de procédure était long avec un risque de sténose veineuse pulmonaire dépassant les 3% selon les séries (36).

Actuellement, cette technique, consiste en l'application des tirs de radiofréquence à distance de l'ostium des veines pulmonaires, et non sélectivement sur les foyers ectopiques localisés. Il s'agit de réaliser un bloc atrio-veineux, correspondant à une déconnexion complète des veines pulmonaires du myocarde adjacent (37). Grâce au développement de systèmes de cartographie électro anatomique, il est possible de réaliser une déconnexion anatomique des veines pulmonaires droites et gauches, point par point, sous contrôle de la cartographie, permettant une ablation circonférentielle de chaque veine pulmonaire par la réalisation de colliers périveineux (38). Cette technologie permet notamment de sécuriser l'intervention afin de cibler avec précision les zones de tirs. Elle permet également de diminuer de manière significative l'utilisation de la scopie.

A ce jour, la déconnexion des veines pulmonaires est la technique de référence d'ablation de la fibrillation atriale et a permis d'atteindre en pratique un taux de succès dans la FA paroxystique estimé actuellement à environ 80% à 5 ans et de 60% à 1 an dans la FA persistante (39, 40).

b. Les autres cibles :

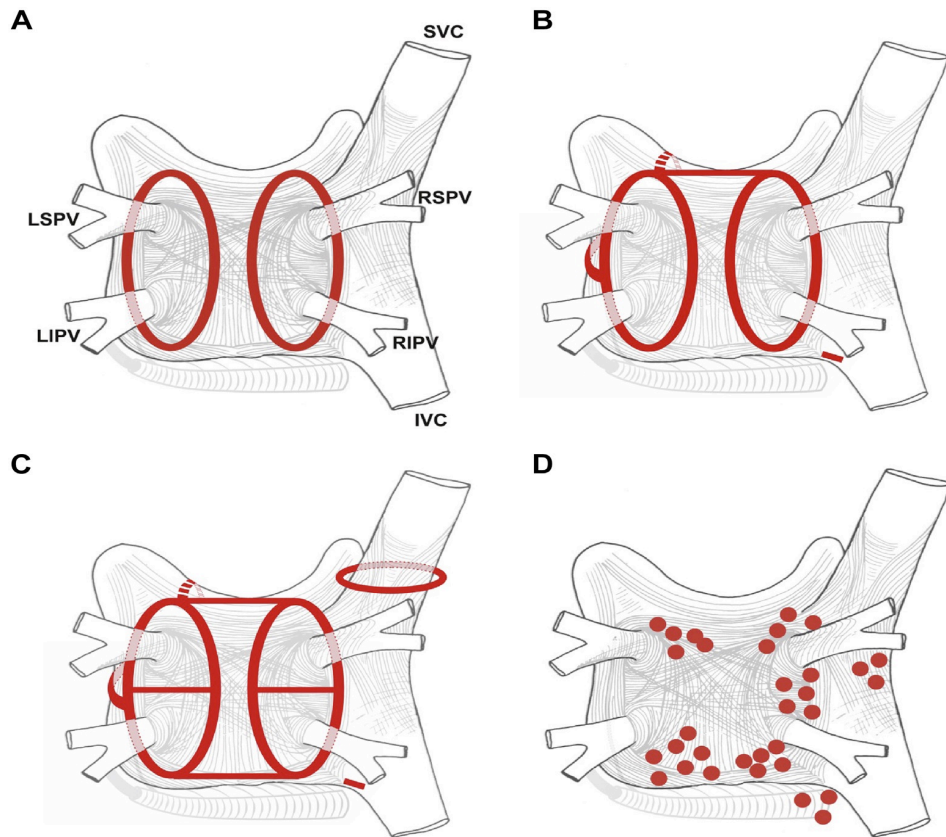
D'autres cibles des tirs de radiofréquence se sont développées en parallèle à la déconnexion des veines pulmonaires droites et gauches. Il s'agit premièrement de la réalisation d'une segmentation atriale par la réalisation de **lésions linéaires** par les tirs de radiofréquence, appelées lignes. L'intérêt de la réalisation de lésions linéaires repose sur le même principe que les premières techniques chirurgicales, à savoir une

compartimentalisation du massif atrial. Cependant, cette méthode était souvent suivie de récurrence d'arythmies supra-ventriculaires telles que les flutters atypiques, conséquence d'une macro-réentrée, secondaire à la formation de zones vulnérables situées entre les structures anatomiques et les lésions linéaires créées par les tirs de radiofréquence. La survenue de cette arythmie peut être en partie limitée par la réalisation de lignes complémentaires, comme au niveau de l'isthme mitropulmonaire, ainsi que sur le toit de l'OG ou entre les veines pulmonaires supérieures (41).

En 2010, l'étude randomisée STAR-AF 2 visant à évaluer l'efficacité d'une ablation extra veineuse dans la FA persistante, n'a démontré aucun bénéfice de ces différentes approches. Ce résultat suggère une problématique de progression importante d'atriopathie dans le contexte de FA persistante pour lesquels la modulation du substrat extra veineux présente un intérêt limité (42,43). La **figure 8** synthétise les différentes cibles d'ablation par radiofréquence décrites précédemment (35).

Figure 8 : représentation schématique des cibles de l'ablation par radiofréquence.

Vue postérieure de l'OG. D'après Calkins et al (29). **A** : ablation circonférentielle des veines pulmonaires droites et des veines pulmonaires gauches ; **B** : schématisation de l'ablation circonférentielle des veines pulmonaires associée à la réalisation de lésions linéaires : ligne du toit, ligne au niveau de l'isthme mitral, ligne cavo-tricuspidienne ; **C** : cibles identiques à la figure B, mais isolation des 4 veines pulmonaires par la réalisation d'une figure en 8, associée à l'isolation de la veine cave supérieure ; **D** : tirs de radiofréquence ciblés sur les complexes fragmentés extra-veineux.



LSPV : Left superior pulmonary vein; **LIPV** : Left inferior pulmonary vein; **RSPV** : Right superior pulmonary vein; **RIPV** : Right inferior pulmonary vein; **SVC** : Superior vena cava; **IVC** : Inferior vena cava

C. Récidive de FA après l'ablation :

La définition de succès de la procédure n'est pas consensuelle. En effet, certaines études ont montré une amélioration de la qualité de vie malgré la documentation de récidives de FA au décours de l'intervention (44). Cela suppose une amélioration des symptômes des patients, probablement corrélée à une diminution de la charge en FA. Dans tous les cas, la récidive est définie par la documentation d'un épisode de FA de plus de 30 secondes.

L'impact pronostic d'une récidive est dépendant de son délai de survenue au décours de l'ablation par radiofréquence.

Les **récidives précoces** surviennent dans les trois premiers mois et sont faiblement corrélées au taux de récurrence tardive, et donc de meilleur pronostic (45). Ces récurrences surviennent au cours d'une période de cicatrisation parfois pro-arythmogène en raison de l'œdème provoqué par les tirs de radiofréquence. Dans le cadre des études évaluant la récurrence de FA après ablation, les récurrences précoces ne sont pas prises en compte. On parle de période de blanking.

On distingue également **les récurrences tardives**, survenant à partir du 3^{ème} mois et jusqu'à un an après l'intervention, et **les récurrences très tardives** à plus d'un an de l'ablation par radiofréquence. Les mécanismes électrophysiologiques responsables des récurrences tardives et très tardives sont encore discutés. Les récurrences tardives ont historiquement été imputées à des processus de reconnexion veineuse (46,47). La reconnexion veineuse est définie par l'existence d'un signal endoveineux constaté après cathétérisme sélectif d'une veine pulmonaire. Cependant, l'évolution des techniques en ablation par radiofréquence et notamment le développement de cathéters avec capteurs de force, ont permis une diminution importante de la proportion de récurrences imputables à des reconnexions veineuses (48). Les récurrences au-delà de la première année au décours de l'intervention sont beaucoup plus rarement en lien avec un phénomène de reconnexion veineuse et semblent être le stigmate d'une atrio-pathie évoluée (49).

6. Evaluation de la cardiomyopathie atriale:

L'évaluation de la sévérité de l'atrio-pathie est un facteur déterminant dans la prise en charge des patients souffrant de FA. Certaines études ont ainsi démontré que l'extension de la fibrose de l'OG était associée au risque de récurrence de l'arythmie après une procédure d'ablation par radiofréquence (50,51). L'évaluation de la cardiomyopathie atriale est essentielle afin d'identifier les patients à haut risque de récurrence après l'intervention. En ce

sens, l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) est un examen clef dans l'évaluation de l'OG, mais d'autres méthodes, plus ou moins invasives, ont également été étudiées.

A. Généralités : fonction hémodynamique de l'OG :

L'OG a un rôle significatif dans l'hémodynamique cardiaque. En effet, on estime que la fonction contractile de l'OG participe à environ 25% du débit cardiaque chez des sujets sains (52) et joue un rôle de tampon dans l'élévation des pressions télédiastoliques ventriculaires gauches par l'augmentation du volume atrial (53). De la même manière, la compliance atriale gauche conditionne la tolérance à l'élévation de pression télédiastolique ventriculaire gauche (53).

La fonction de l'OG au cours du cycle cardiaque est bien décrite. On distingue les trois fonctions successives suivantes :

- **La fonction « réservoir »** : correspond au remplissage de l'OG par le retour veineux pulmonaire, et survient pendant la systole ventriculaire. La fonction réservoir est particulièrement dépendante de la compliance de l'OG, c'est pourquoi le remodelage de l'OG altère de manière importante cette fonction.
- **La fonction « conduit »** : survient pendant la phase de remplissage passif de la diastole ventriculaire, lorsque la valve mitrale est ouverte. Le sang s'écoule alors de manière « passive », grâce au gradient de pression, depuis les veines pulmonaires jusqu'au VG, à travers l'OG. La compliance de l'OG est également un déterminant intrinsèque de cette fonction de conduit.
- **La fonction « contractile »** : correspond directement à la systole de l'OG permettant sa vidange dans le VG. Il s'agit de la phase active de la diastole

ventriculaire. Chez un patient en FA, cette phase est inexistante.

B. Indices d'hémodynamique atriale en ETT:

a. Taille de l'OG :

Plusieurs indices peuvent évaluer la fonction hémodynamique atriale et donc indirectement le degré de cardiomyopathie atriale. L'ETT est un examen essentiel dans cette analyse. Il permet une analyse statique de l'OG par la mesure de sa surface ou de son volume, mais également dynamique par la mesure de son volume au cours du cycle cardiaque ou par des méthodes plus récentes, telles que le speckle tracking 2D.

La mesure de la surface de l'OG est une technique simple et reproductible dans le cadre de l'analyse statique de l'OG en ETT. Elle se réalise par planimétrie en coupe apicale 4 cavités. L'OG est considérée comme dilatée lorsque sa surface est supérieure à 20cm² (54). Cependant, la géométrie de l'OG n'est pas toujours symétrique dans l'ensemble des plans de coupe, notamment lorsque l'OG est remodelée de manière importante, ce qui en fait sa principale limite dans son interprétation.

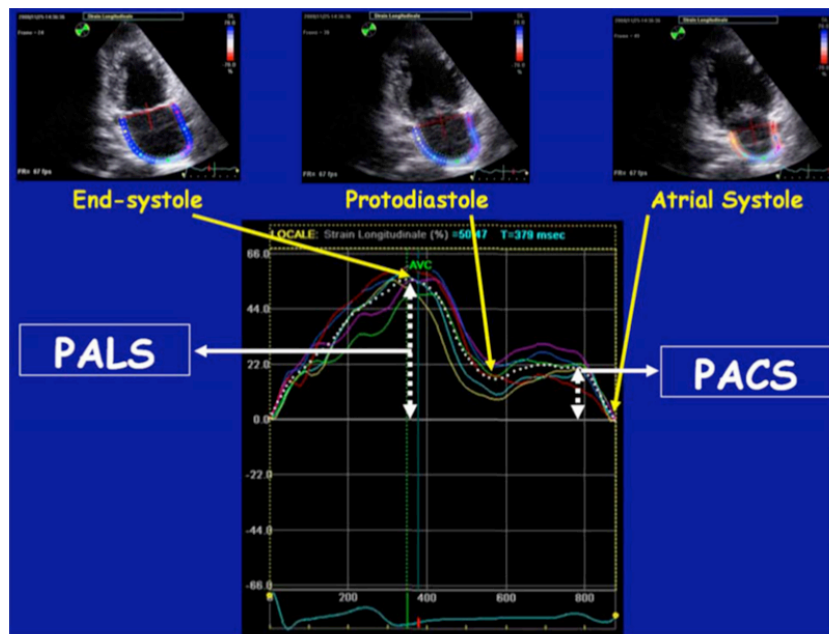
La mesure du **volume de l'OG, indexé à la surface corporelle**, est le meilleur indice permettant d'apprécier sa taille (54). Il s'agit de l'indice recommandé par la société américaine d'échocardiographie (ASE) ainsi que par la société européenne d'échocardiographie (EAE) (54). Les dernières recommandations de la société européenne d'imagerie cardiaque définissent une OG dilatée lorsque son volume indexé à la surface corporelle est supérieur à 34 mL/m² (54). Il s'agit d'un facteur pronostic indépendant de morbidité cardiovasculaire (56,56). Plusieurs études ont également montré que le volume de l'OG était un facteur pronostic au décours de l'ablation par radiofréquence de la FA, en tant que facteur de risque de récurrence (57,58).

b. Speckle tracking de l'OG :

Le speckle tracking, plus couramment appelé strain, est une technique utilisée en échocardiographie, dont le principe fondamental réside sur l'analyse de la déformation myocardique au cours du cycle cardiaque. Plusieurs études ont montré son intérêt et sa faisabilité dans l'analyse fonctionnelle et dynamique de l'OG (59).

Son principe repose sur la capacité de l'appareil à traquer un marqueur acoustique lié aux ultrasons. Le mouvement du speckle est suivi au cours de l'ensemble du cycle cardiaque. Le strain global s'exprime alors en pourcentage de déformation au cours du cycle cardiaque par rapport à la dimension originelle. Un résultat est rendu sous la forme d'une courbe correspondant au strain de chaque segment de l'OG au cours du cycle cardiaque (**figure 9**).

Figure 9 : Représentation du strain 2D de l'OG, d'après Gan et al (60).



Les différentes déformations de la courbe ont été définies lors de travaux préalables

(59) :

- **Le PALS (Peak Atrial Longitudinal Strain)** : il s'agit du premier pic positif de la courbe qui correspond à l'étirement des fibres myocardiques au cours du remplissage de l'OG. Ce premier pic est donc un marqueur de la fonction réservoir de l'OG.
- **Le PACS (Peak Atrial Contraction Strain)** : qui correspond au deuxième pic de la courbe. Il témoigne du raccourcissement des fibres myocardiques de l'OG lors de la contraction atriale. Il s'agit ainsi d'un marqueur de sa fonction contractile. Ce pic n'existe pas chez les patients en FA en raison de l'absence de systole atriale.

Sa réalisation est nettement dépendante de l'échogénéicité et n'est donc pas toujours réalisable. Cependant, d'après Cameli et al (59), la faisabilité et la reproductibilité du strain de l'OG est satisfaisante avec une faisabilité du tracking des 12 segments chez 83,3% des patients Et une variabilité interobservateur sur l'analyse du PALS de 3,4% et intraobservateur de 2,9%.

Il a été démontré que le strain de l'OG est un marqueur prédictif indépendant du remodelage de l'OG dans la FA (61). En effet, il existe une diminution significative du strain global de l'OG chez les patients connus pour faire de la FA en comparaison des patients indemnes d'arythmie. Le strain de l'OG est également très bien corrélé avec la proportion de fibrose atriale en imagerie par résonance magnétique (IRM) (62).

C. Autres méthodes d'évaluation de la cardiomyopathie atriale :

D'autres méthodes ont été étudiées afin de déterminer l'extension de la fibrose intra atriale. Parmi les techniques les plus invasives, la réalisation d'une **cartographie de**

voltage endocavitaire lors de la procédure d'ablation par radiofréquence permet d'évaluer le degré d'atriopathie. En effet, la fibrose intra atriale est corrélée à la proportion de segments bas voltés en cartographie de l'OG, définis par un voltage $< 0,5\text{mV}$ en rythme sinusal (63). Certaines études ont démontré que la proportion de segments bas voltés était associée au risque de récurrence de FA au décours de la procédure d'ablation. Ainsi, Masuda et al ont démontré que les patients présentant des segments de l'OG bas voltés ($< 0,5\text{ mV}$) étaient à risque de récurrence de FA au décours de l'intervention (36% vs 6%, $p < 0,001$) (64).

D'une manière moins invasive, **l'IRM** a également fait ses preuves dans l'évaluation de l'avancée de la cardiomyopathie atriale, grâce à l'estimation directe de la quantité de fibrose intra atriale (65). L'extension de la fibrose en IRM est également corrélée au risque de récurrence après une ablation par radiofréquence (66). Cependant il s'agit d'un examen long, coûteux et de disponibilité réduite, ne permettant pas sa réalisation en routine chez les patients candidats à cette procédure.

Depuis plusieurs années, certaines études ont démontré l'intérêt du dosage de **biomarqueurs** dans l'évaluation de l'atriopathie et dans la prédiction de la récurrence de la FA après une ablation. De nombreux biomarqueurs dérivés de l'inflammation, du stress oxydatif, ou de systèmes neurohormonaux ont été étudiés. Plusieurs travaux ont démontré que le B-type natriuretic peptide (BNP) était associé à un risque de survenue de FA après ajustement aux facteurs confondants, dans plusieurs séries de patients Framingham (67,68). Un taux de protéine C réactive (CRP) plus élevé était également un facteur de risque de FA dans d'autres cohortes (69,70). Des biomarqueurs dérivés de la fibrose atriale ont également été étudiés, tels que la galectine-3, le fibroblast growth factor 23 (FGF-23), et le télopeptide C terminale du collagène de type 1 (ICTP), en comparaison au nombre de

segments bas voltés en cartographie de voltage, sans corrélation toutefois avec le risque de récurrence de FA au décours d'une ablation (71). Plus récemment, Ravassa et al ont montré une corrélation entre une combinaison de deux biomarqueurs dérivés du collagène de type 1 avec le risque de récurrence au décours de la procédure d'ablation par radiofréquence (72).

Bien que l'utilisation de ces biomarqueurs soit intéressante, leur utilisation n'est pas validée en pratique courante en raison de leur coût et des résultats discordants de ces différentes études.

II. LES STEATOSES HEPATIQUES METABOLIQUES : « NON-ALCOOLIC FATTY LIVER DISEASE »

1. Définition et données épidémiologiques :

Les stéatoses hépatiques métaboliques, ou **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)** sont définies par des critères cliniques et histologiques. Il est actuellement admis que la NAFLD est une manifestation hépatique de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique.

Il s'agit d'une des causes d'hépatopathies chroniques les plus fréquentes parmi la population mondiale, notamment en raison de l'épidémie mondiale d'obésité. On estime que la prévalence de la NAFLD dépasse les 20 à 25% de la population mondiale, avec une large prédominance dans les pays occidentaux développés et en forte augmentation dans les pays en voie de développement (73, 74).

Cependant, il existe encore une grande disparité de cette prévalence selon les régions. (20 à 30% dans les pays occidentaux contre 10 à 20% dans les pays de l'est) (74).

Dans certaines cohortes, on estime qu'environ un tiers de la population des Etats-Unis est atteinte d'une stéatose hépatique (75). En Europe la prévalence varie selon les études entre 20 et 30% (76). Cette forte élévation de prévalence ces dernières années dans les pays occidentaux s'explique par le changement des habitudes alimentaires, la sédentarité et le niveau socio-économique, expliquant également la disparité entre les pays développés et les pays en voie de développement.

Le terme de NAFLD représente un groupe de maladies liées entre elles par leur évolution naturelle :

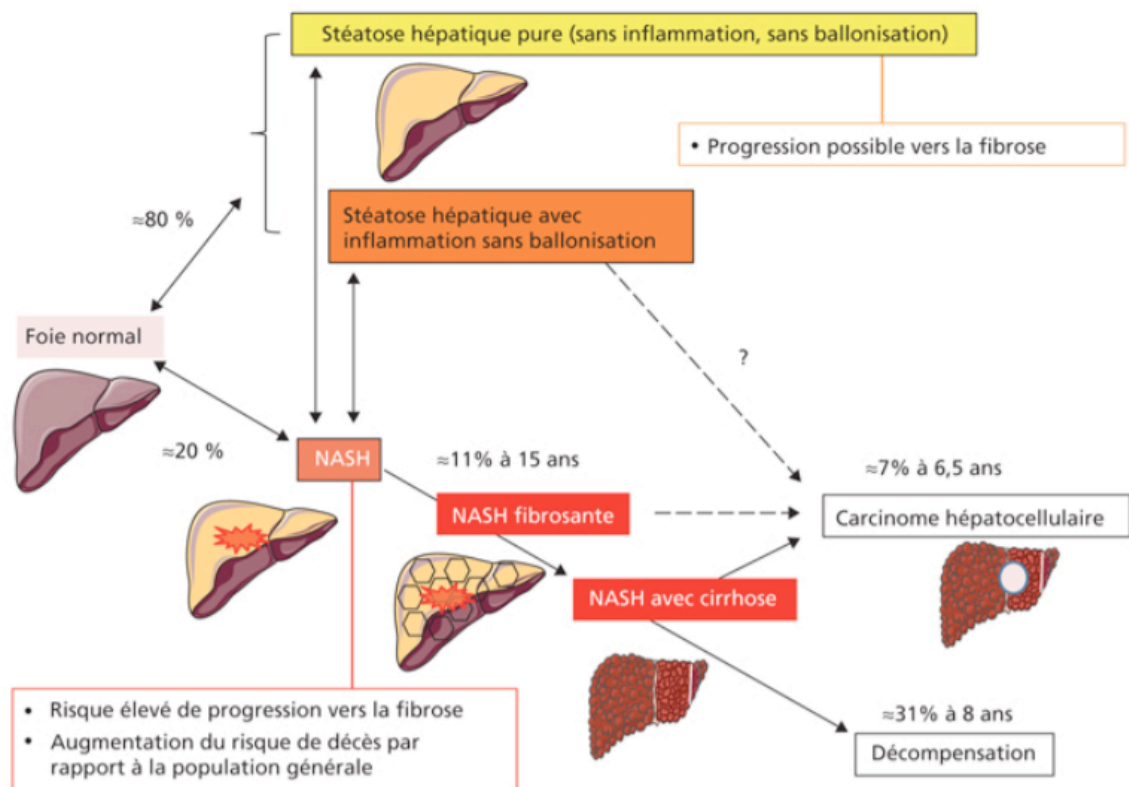
- **la stéatose hépatique (NAFL)** : est définie par une infiltration graisseuse excessive des hépatocytes (plus de 5% des hépatocytes touchés par l'infiltration graisseuse), sans caractère d'inflammation ou de fibrose associés (77),
- **la stéato-hépatite**, connue sous le nom de **Non alcoholic Steato-Hepatitis (NASH)**, est définie histologiquement par l'association d'une stéatose et d'un infiltrat inflammatoire, dont le pronostic est plus défavorable que la stéatose hépatique, en raison du risque significatif d'évolution vers la fibrose hépatique et ses conséquences. (77)
- **la cirrhose** lorsque la fibrose hépatique est installée, avec un risque d'évolution néoplasique.

La NAFLD est un diagnostic d'exclusion. En effet, pour évoquer ce diagnostic, il est obligatoire d'éliminer toutes les autres causes de maladie chronique hépatique, telles qu'une consommation éthylique chronique, l'hémochromatose, la maladie de Wilson, le déficit en alpha-1-antitrypsine, ou encore les causes médicamenteuses ainsi que les maladies virales (Virus de l'hépatite C notamment) (78).

2. Histoire naturelle :

L'évolution naturelle vers les différents stades de la maladie hépatique est représentée dans la **figure 10**, d'après Anty et al (79).

Figure 10 : Histoire naturelle des stéatoses hépatiques métaboliques, d'après Anty et al (79).



Les facteurs conditionnant l'évolution d'une forme à une autre sont actuellement mal connus. La NAFLD est une maladie dont la progression reste lente, sur plusieurs années. Quant à son histoire naturelle, il est nécessaire de distinguer les deux principales formes, la NAFL et la NASH, dont l'évolution n'est pas comparable. En effet, l'évolution de la NAFL vers une forme plus agressive telle que la NASH et la cirrhose reste rare, alors que la NASH est une forme de la maladie plus active, plus agressive, avec une évolution vers la

fibrose plus importante (environ 11% à 5 ans) (80).

Par ailleurs, le pronostic de la NASH est moins bon, avec un taux de mortalité plus important que la NAFL, directement expliqué par les complications néoplasiques (carcinome hépato-cellulaire). Ces données se sont confirmées avec une méta-analyse publiée en 2015, qui étudiait la progression de la fibrose hépatique dans les deux formes de la maladie. La progression était significativement plus rapide chez les patients atteints de NASH (80).

3. Les facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la genèse des stéatoses hépatiques métaboliques, et à leur évolution :

L'âge et le sexe :

Certaines études ont montré une prévalence plus importante de la maladie parmi les femmes après 50 ans, qui pourrait être expliquée par le rôle des hormones sexuelles dans l'évolution de la maladie (81). Par ailleurs, la prévalence de la NAFLD augmente progressivement avec l'âge, notamment après 70 ans (82).

L'obésité :

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$. La prévalence de la stéatose hépatique métabolique augmente avec l'IMC (83). Par ailleurs plusieurs études montrent que la prévalence de la NAFLD parmi la population obèse morbide, définie par un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, est d'environ 90%, dont 37% seraient atteints d'une NASH (84). Cependant, l'IMC n'est pas le seul facteur à prendre en compte dans le

lien entre l'obésité et la prévalence de la NAFLD. En effet, la présence d'une adiposité viscérale excessive définie par le périmètre de taille est également lié à une élévation de la prévalence de la NAFLD, alors même que l'IMC est $< 30 \text{ kg/m}^2$, ce qui suggère l'importance du syndrome métabolique (83).

Le syndrome métabolique et l'insulinorésistance :

Il est actuellement admis que le syndrome métabolique est une manifestation hépatique du syndrome métabolique (85). L'insulinorésistance joue un rôle majeur dans cette complication, et explique le lien entre la NAFLD, le syndrome métabolique et ses manifestations phénotypiques comme le diabète de type 2 et l'obésité. Le syndrome métabolique est défini par l'existence de 3 critères cliniques sur les 5 représentés dans le **tableau 1**, d'après Alberti et al (critères de l'International Diabetes Federation (IDF)) (86). La prévalence de la NAFLD augmente avec le nombre de critères du syndrome métabolique.

L'insulinorésistance est mal définie et correspond surtout à un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Chez les patients non diabétiques, **l'HOMA-IR Score (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)** est un score biologique qui a montré son intérêt afin d'estimer l'insulinorésistance chez ces patients. Il s'agit donc d'un marqueur du degré d'insulinorésistance, bien corrélé aux critères cliniques du syndrome métabolique (87, 88).

Le calcul de l'HOMA-IR Score est défini par la formule suivante, tel que décrit dans les premières études (89) : **(Glycémie à jeun (mg/dL) x Insulinémie à jeun (mUI/L)) / 405.**

Tableau 1 : Critères du syndrome métabolique (définition de l'IDF) (86).

Tour de taille (patient d'origine caucasienne)	≥ 94 cm pour les hommes ≥ 80 cm pour les femmes
Pression artérielle (PA)	PA systolique ≥ 130 mmHg et/ou PA diastolique ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dL
Triglycérides sériques	≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)
HDL-Cholestérol sérique	< 40 mg/dL (< 1,0 mmol/l) pour les hommes < 50 mg/dL (< 1,3 mmol/L) pour les femmes

Le diabète de type 2 :

La prévalence de la NAFLD est significativement associée au diabète de type 2. Il a également été démontré que le diabète de type 2 favorisait l'aggravation de la NAFLD en accélérant son évolution vers des formes plus agressives, notamment vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire (90).

4. Physiopathologie :

La physiopathologie de la NAFLD est un processus complexe et multifactoriel. Historiquement, les premières descriptions de la pathogenèse de la NAFLD décrivaient une théorie en deux-temps. Le premier temps correspondait au développement de la NAFL en raison d'une accumulation de lipide intrahépatique. Ce phénomène était ensuite associé à l'apparition d'un stress oxydatif secondaire à la lipotoxicité, source des lésions de nécro inflammation jouant un rôle majeur dans le développement des lésions inflammatoires de la NASH (91). Cependant, cette théorie est aujourd'hui discutée, devant la description

d'autres mécanismes plus complexes (92).

L'insulinorésistance contribue à la genèse de la maladie par d'autres mécanismes. Physiologiquement, l'insuline favorise l'estérification des acides gras afin de faciliter leur stockage. Chez les patients atteints de NAFLD, l'insulinorésistance aboutit à une lipolyse excessive dans le tissu adipeux se traduisant par une concentration élevée d'acides gras libres disponibles pour l'absorption hépatique. Par ailleurs, l'insulinorésistance est responsable d'une hypersécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans, se traduisant par une stimulation des voies de la lipogenèse hépatique, aboutissant à l'accumulation intrahépatique lipidique expliquant la stéatose hépatique. En raison de cet excès lipidique, il existe une libération accrue de triglycérides sous la forme de lipoprotéines de très basse densité, ayant des conséquences néfastes au niveau des adipocytes, incapables de stocker cet excès lipidique. Un cercle vicieux responsable d'une lipotoxicité se met en place et altère directement les voies de signalisation de l'insuline, à l'origine d'un stress oxydatif favorisant l'inflammation et le développement de la fibrose (93, 94). Enfin, certaines études ont démontré que cet état inflammatoire entretenait, voir aggravait le profil d'insulinorésistance (95).

Plus récemment, plusieurs équipes ont démontré l'importance des **récepteurs nucléaires de la famille PPARs** (Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptors : PPAR α et PPAR δ) dans la physiopathologie de la NAFLD (96). Ces récepteurs nucléaires jouent un rôle important dans le métabolisme lipidique. Les récepteurs PPAR α sont fortement exprimés dans les hépatocytes et jouent un rôle dans la régulation du métabolisme lipidique et également dans les voies de signalisation de la réponse inflammatoire. Les récepteurs PPAR δ inhibent la lipogenèse hépatique et ont un effet modulateur de la réponse inflammatoire au sein du parenchyme hépatique. Plusieurs études cherchent actuellement à montrer l'intérêt de la modulation de ces récepteurs nucléaires comme cible

thérapeutique dans la NAFLD (97).

Le rôle **de facteurs génétiques** a également été proposé récemment en raison de l'existence de familles porteuses de NAFLD (98). Un polymorphisme du gène PNPLA3 semble jouer, dans ce contexte, un rôle majeur dans le métabolisme lipidique et favorise l'accumulation intra hépatique lipidique. Ce polymorphisme génétique favoriserait la progression de la maladie vers des formes plus actives, en dehors de tout autre facteur décrit précédemment.

5. Diagnostic :

En raison de sa prévalence élevée dans les pays occidentaux, de son incidence en forte augmentation, et de la pluridisciplinarité de la NAFLD, il est essentiel d'optimiser le dépistage. Le diagnostic de NAFLD est le plus souvent retenu devant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et histologiques après avoir éliminé l'ensemble des diagnostics différentiels.

L'élévation des transaminases, le plus souvent modérée, isolée et prédominante sur les alanine-aminotransférases (ALAT), est une des premières manifestations biologiques de la maladie, mais sa mauvaise sensibilité et spécificité ne permettent pas d'en faire l'élément central du diagnostic. Parfois, le diagnostic est évoqué devant la découverte fortuite d'un aspect évocateur de stéatose hépatique à l'occasion d'un examen d'imagerie.

A. Diagnostic invasif : la ponction biopsie hépatique :

Les recommandations des sociétés savantes gardent la ponction biopsie hépatique (PBH) comme étant le gold-standard pour l'examen diagnostique de la NAFLD et grader sa

sévérité (78). Cependant, cet examen ne doit pas être systématique devant toute suspicion de NAFLD. En effet, il s'agit d'un examen invasif, coûteux, dont les complications ne sont pas négligeables, pour une maladie à la prévalence élevée, mais sans traitement spécifique encore aujourd'hui. Les indications actuelles de la PBH se sont progressivement restreintes en raison du développement d'examens non invasifs. La PBH reste toutefois indiquée afin d'évaluer la sévérité de la maladie, et permet de faire le diagnostic de certitude entre la NAFL et la NASH. Enfin, la PBH est indiquée lorsqu'il existe une discordance des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique (78). La PBH permet la classification histologique de la fibrose, représentant la sévérité de la maladie, et plusieurs scores ont été décrits. En effet, de nombreuses lésions histologiques ont été décrites dans la NAFLD, mais seule la fibrose était indépendamment associée à un pronostic défavorable (99).

B. Diagnostic non invasif : les marqueurs sériques et l'élastométrie hépatique :

Des tests non invasifs afin d'évaluer la sévérité des hépatopathies chroniques (évaluation de la fibrose hépatique) se sont développés et ont fait leur preuve, que ce soit les tests sanguins ou la mesure de l'élasticité hépatique, et sont actuellement recommandés et réalisables en routine (78).

L'élastométrie hépatique :

Le FibroScan® est un des premiers appareils à avoir permis la mesure de l'élasticité hépatique, afin de définir l'avancée de la fibrose hépatique (100). Cependant la fiabilité de cet examen dans l'analyse de l'élasticité tissulaire dans la NAFLD semble moins bonne que

dans certaines hépatopathies chroniques (101). En effet, la stéatose et l'inflammation chronique sont des facteurs pouvant rendre un résultat par excès dans le stade de la fibrose hépatique. C'est pourquoi les résultats de l'élastométrie doivent s'interpréter parmi d'autres tests non invasifs tels que les tests sériques à la recherche d'une concordance. Plus récemment, la mesure d'élasticité hépatique a été intégrée à des techniques d'imagerie telle que l'IRM, mais cette nouvelle technique doit encore faire ses preuves.

Les tests sériques :

Plusieurs marqueurs sériques ont démontré leur intérêt dans le diagnostic de la sévérité de la fibrose hépatique, et sont maintenant commercialisés et brevetés, tels que le Fibrotest® ou le Fibromètre® (102, 103).

D'autres tests sanguins, gratuits et disponibles ont également fait leur preuve. Angulo et al, en 2007, ont montré l'intérêt du **NAFLD Fibrosis Score** dans le diagnostic de la fibrose chez 733 patients atteints de NAFLD, confirmée histologiquement, et est actuellement un des marqueurs sériques les plus validés dans la NAFLD (104). Dans leur étude, Angulo et al ont montré une bonne corrélation entre le NAFLD Fibrosis Score et le stade de la fibrose hépatique à la PBH. Plus récemment, en 2013, il a été montré que le NAFLD Fibrosis score est un marqueur pronostic de mortalité dans la NAFLD, et également un marqueur prédictif de la survenue d'une complication (ascite, varices oesophagiennes, carcinome hépato-cellulaire) (105).

La formule permettant de calculer le NAFLD Fibrosis Score est la suivante (104) :

$$\text{NAFLD Fibrosis Score} = -1.675 + 0.037 \times \text{\AA ge (en ann\u00e9es)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/diab\u00e8te (oui= 1, non= 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{num\u00e9ration plaquettaire} \\ (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumin\u00e9mie (g/dL)}.$$

Deux seuils ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9finis (104) :

- **NAFLD Fibrosis Score < -1,455** : la fibrose h\u00e9patique pouvait \u00eatre exclue, avec une valeur pr\u00e9dictive n\u00e9gative entre 88 et 93%,
- **NAFLD Fibrosis Score > 0,676** : l'existence d'une fibrose avanc\u00e9e pouvait \u00eatre affirm\u00e9e avec une valeur pr\u00e9dictive positive de 82 \u00e0 90%.
- **Un NAFLD Fibrosis score compris entre ces deux valeurs** ne permet d'y d'\u00e9liminer la pr\u00e9sence d'une fibrose h\u00e9patique, ni de l'affirmer.

III. LIEN EPIDEMIOLOGIQUE ENTRE LA FIBRILLATION ATRIALE ET LA NAFLD

Une association entre NAFLD et maladies cardiovasculaires est bien d\u00e9crite. Certaines \u00e9tudes ont \u00e0 ce titre d\u00e9montr\u00e9 que le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de NAFLD \u00e9tait multipli\u00e9 par deux en comparaison avec les patients indemnes de la maladie h\u00e9patique (106).

Targher et al, en 2013, ont \u00e9t\u00e9 la premi\u00e8re \u00e9quipe \u00e0 \u00e9voquer l'hypoth\u00e8se d'un lien \u00e9pid\u00e9miologique entre la FA et les patients atteints de NAFLD, dans une population 400 patients diab\u00e9tiques de type 2, sur un suivi de 10 ans, avec un Odd ratio \u00e0 6,38 (IC95% 1.7-24.2) apr\u00e8s ajustement \u00e0 l'\u00e2ge, au sexe, et \u00e0 l'HTA (107). En 2015, Karajamaki et al confirment cette hypoth\u00e8se, cette fois sur 958 patients issus de la cohorte OPERA, apr\u00e8s

un suivi moyen de 16,3 ans. Les résultats de cette étude confirment que la NAFLD est associée de manière indépendante à la survenue d'une FA. Cependant, le risque relatif de FA était plus faible que dans la cohorte de Targher et al. (Odd Ratio ajusté à 1,88, IC95 (1,03-3,45)) (108).

En 2016, Markus et al ne retrouvaient cependant pas d'association entre la survenue de la FA avec le diagnostic de la stéatose hépatique en échographie sur une cohorte de 3090 patients. Toutefois, une association significative entre l'élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et GGT) et l'augmentation de la prévalence de la FA était observée(109).

Enfin, une méta analyse publiée en 2017 par Wijarnpreecha et al, reprenant 1009 études avec plus de 238000 patients inclus, suggère également que la NAFLD est associée à une augmentation significative de la prévalence de la FA, avec un Risk Ratio à 2,06 (IC95% (1,10–3,85)) (110,111).

Certaines études ont également démontré une association entre l'avancée de la NAFLD vers une forme plus active (NASH et cirrhose), et l'augmentation de la prévalence de la FA. En effet, dans une étude de Karajamaki et al, en 2017, le score d'élastométrie hépatique le plus élevé (en faveur d'une fibrose hépatique avancée) était retrouvé dans le groupe des patients atteints de NAFLD présentant une FA (112). De façon intéressante, le score d'élastométrie hépatique était également plus élevé chez les patients présentant un diamètre de l'OG plus élevé.

Sur le plan physiopathologique, le lien entre la NAFLD et la FA n'est pas encore établi de façon formelle mais certains mécanismes sont évoqués. Le lien physiopathologique est probablement multifactoriel et complexe, impliquant dérégulation métabolique, phénomènes inflammatoires et processus fibrosants.

L'adiponectine est un exemple de médiateur incriminé dans ce lien physiopathologique. Il s'agit d'une molécule sécrétée par le tissu adipeux, inversement corrélée à la masse graisseuse corporelle. Elle joue un rôle dans le métabolisme des acides gras, mais est également une molécule antiinflammatoire et anti oxydative. Des travaux ont démontré que l'adiponectine jouait un rôle de protection contre le développement de la fibrose hépatique (113). A ce titre, des études ont démontré que le taux d'adiponectine sérique était inversement corrélé au stade de la fibrose hépatique déterminée histologiquement chez des patients souffrant d'une NAFLD (114). Parallèlement, d'autres études rapportent qu'une baisse du taux sérique d'adiponectine pourrait être un des mécanismes lié à l'augmentation de la prévalence de FA chez les patients atteints de NAFLD. Shimano et al, en 2008 ont ainsi pu démontrer que le taux d'adiponectine est significativement plus bas chez les patients souffrant de FA persistante avec une OG remodelée, définie par un diamètre de l'OG plus élevé, que dans la population de FA paroxystique. La baisse du taux d'adiponectine sérique pourrait ainsi être un marqueur du remodelage de l'OG (115). De telles études suggèrent donc de possibles médiateurs communs d'hépatopathie et d'atriopathie à la faveur d'un stress métabolique chronique.

Dans une revue de la littérature publiée récemment, Stahl et al, résumant les différents mécanismes évoqués dans le lien entre la NAFLD et la survenue de maladies cardiovasculaires, dont la FA. Ces mécanismes sont résumés dans la **figure 11** (116).

Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le lien NAFLD et maladies cardiovasculaires, d'après Stahl et al (116).



CVD : cardiovascular disease ; **ADMA** : asymmetric dimethyl arginine; **CCL** : chemokine ligand; **CV** : cardiovascular; **hsCRP** : high sensitivity C-reactive protein; **IL** : interleukin; **M1/M2** : macrophage phenotype 1/2 ratio; **sICAM** : soluble intracellular adhesion molecule; **TMA** : trimethylamine; **TNF** : tumor necrosis factor; **VEGF** : vascular endothelial growth factor.

IV. HYPOTHESES ET OBJECTIF DE L'ETUDE

Les hypothèses de ce travail reposent sur le lien épidémiologique et physiopathologique étroit évoqué entre NAFLD et FA. En émettant l'hypothèse d'une pathogénèse commune entre la fibrose hépatique dans la NAFLD et la cardiomyopathie atriale, l'utilisation d'un score de fibrose hépatique permettrait alors de grader la cardiomyopathie atriale.

Le NAFLD Fibrosis Score pourrait donc être utilisé afin d'identifier les patients atteints d'une cardiomyopathie atriale à un stade avancé et d'identifier des patients à haut risque de récurrence post-ablation.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le NAFLD Fibrosis Score comme score prédictif de la cardiomyopathie atriale, explorée par l'évaluation de la fonction atriale gauche en échographie cardiaque et par cartographie de voltage en laboratoire d'électrophysiologie, dans une cohorte de patients candidats à une ablation par radiofréquence de la FA.

MATERIEL ET METHODES

I. DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude **prospective et monocentrique**, réalisée sur une cohorte de patients inclus au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients candidats à une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA entre Mars 2018 et Février 2019.

L'indication de la procédure d'ablation par radiofréquence était proposée aux patients et retenue en accord avec les recommandations sur la prise en charge de la FA publiées par l'ESC en 2016. Les patients éligibles à la procédure étaient des patients souffrant d'une FA paroxystique ou persistante symptomatique et résistante au traitement anti arythmique.

Tous les patients bénéficiaient de la réalisation d'un angioscanner cardiaque à des fins de reconstruction anatomique de l'OG dans le but de pouvoir appréhender des possibles difficultés anatomiques en rapport avec l'anatomie de l'OG ou de l'abouchement des veines pulmonaires. Cet examen scannographique était réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, ou dans un centre d'imagerie périphérique.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients qui répondaient aux critères suivants :

- antécédent de chirurgie cardiaque
- antécédent d'ablation par radiofréquence de FA

- patients présentant une valvulopathie significative (rétrécissement aortique serré, insuffisance mitrale sévère).
- insuffisance cardiaque à dysfonction systolique définie par une FEVG < 40%

II. RECUEIL DE DONNEES AVANT L'ABLATION PAR RADIOFREQUENCE

1. Données démographiques et cliniques :

Les données démographiques et cliniques suivantes étaient recueillies avant l'intervention, le premier jour d'hospitalisation du patient : sexe, âge, poids (kg), taille (m), et calcul du l'IMC (kg/m^2), défini par le ratio entre le poids (kg) sur la taille (m) au carré, mesure du tour de taille (cm), du tour de hanche (cm) et calcul du ratio tour de taille / tour de hanche.

Les données cliniques concernant les facteurs de risques associés à la FA et le risque thromboembolique étaient également recueillies :

- le diabète de type 1 ou de type 2, défini par une glycémie à jeun > 1,26g/L mesurée à deux reprises, ou glycémie > 2g/L à deux heures d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, ou hémoglobine glyquée (HbA1c) > 6,5%,
- l'HTA : définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg au cabinet, ou $\geq 130/80$ par une mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA), ou $\geq 135/85$ par la réalisation d'automesures (3 mesures consécutives 3 jours de suite rapportées par le patient),
- l'existence d'un syndrome d'apnée du sommeil, appareillé ou non, défini par un Index Apnée Hypopnée Horaire (IAHH) > 10.
- antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire,

- l'existence d'une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée, définie par une dysfonction ventriculaire gauche < 40%,
- antécédent de cardiopathie (hypertrophique, ischémique, valvulaire, cardiomyopathie dilatée primitive, cardiomyopathie rythmique),
- existence d'une valvulopathie aortique ou mitral et son degré de sévérité,
- l'existence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), ou de la crosse aortique, ou des troncs supra-aortiques,
- une consommation éthylique chronique excessive, sevrée ou non, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par une consommation de plus de 3 verres d'alcool par jour chez l'homme, et 2 verres par jour chez la femme,
- le score clinique de CHA2DS2VASC était calculé, afin d'analyser le risque thromboembolique des patients (score détaillé dans le **tableau 2**).

A partir de ces données anthropométriques et cliniques était recueilli **l'existence ou non d'un syndrome métabolique**, défini par la présence d'au moins 3 critères sur 5 selon l'IGF) (**Cf. tableau 1** présenté dans l'introduction) (86).

Les données relatives à l'histoire de la FA étaient également recueillies, notamment le type de la FA : paroxystique, persistante, persistante de longue durée ou permanente, définie par les recommandations de l'ESC 2016 (7),

Les données relatives à l'ECG comprenaient le type de rythme à l'entrée du patient en hospitalisation.

Tableau 2 : Score d'analyse du risque thromboembolique « CHA2DS2VASC »

C	« Congestive Heart failure » (FEVG < 40%)	1
H	Hypertension	1
A	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète sucré	1
S	« Stroke » : AVC, AIT ou embolie artérielle périphérique	2
V	« Vascular Disease »	1
A	Age 65 – 74 ans	1
SC	« Sex Category » (femme)	1

Les données relatives aux symptômes du patient étaient évaluées par :

- **le score de MAFSI (Mayo AF-Specific Symptom Inventory)** est un score clinique permettant d'évaluer la symptomatologie induite par la FA, et ainsi d'estimer la qualité de vie du patient. Ce score est calculé sur un total de 48 points. Il est défini dans le **tableau 3**,
- **le score EHRA (European Heart Rythm Association)** est un score plus simple, permettant également d'évaluer la sévérité des symptômes de la FA. Ce score est représenté dans la **figure 12**, d'après les recommandations de l'ESC publiées en 2016 quant à la prise en charge de la FA (7).

Figure 12 : « EHRA Score of AF-related symptoms », d’après les recommandations de l’ESC 2016 (7).

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

Tableau 3 : score de MAFSI : fréquence des symptômes évalués par le patient au cours des 6 mois précédents.

Item	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Toujours 4
Palpitations					
Fatigue/asthénie					
Sensation de souffle court					
Vertiges					
Intolérance à l'effort					
Flush					
Faiblesse					
Sensation de FC basse					
Œdèmes					
Douleurs thoraciques					
Lipothymies					
Chutes					

FC : Fréquence cardiaque

2. Les données biologiques :

Un bilan biologique était prélevé à jeun le jour de l’intervention, afin de doser :

- la glycémie à jeun (g/L), l’hémoglobine glyquée (HbA1c) (%), et l’insulinémie à jeun

(mUI/L),

- un bilan des anomalies lipidiques comprenant : cholestérol total (g/L), High Density Lipoprotein-cholestérol (HDL-c) (g/L), triglycérides (g/L), Low Density Lipoprotein – cholestérol (LDL-c) (g/L)
- la fonction rénale : créatininémie (mg/L), et calcul du débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD (mL/min/1,73m²),
- NT-proBNP (ng/L) et BNP (pg/mL),
- bilan hépatique complet : transaminases (aspartate-aminotransférases (ASAT) (UI/L) et alanine-aminotransférases (ALAT) (UI/L)), phosphatases alcalines (PAL) (UI/L), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) (UI/L), et bilirubine totale (ng/L),
- albuminémie (g/L),
- numération formule sanguine : hémoglobine (g/dL) et plaquettes (/mm³),
- CRP (mg/L).

A partir de ces données biologiques était calculé **le score d'insulinorésistance HOMA-IR** grâce à la formule suivante décrite dans l'introduction : (Glycémie à jeun (mg/dL) x Insulinémie à jeun (mUI/L)) / 405.

III. CALCUL DU NAFLD FIBROSIS SCORE

Le **NAFLD Fibrosis Score** a été calculé pour tous les patients à partir des données biologiques suscitées. Pour rappel, la formule permettant son calcul est la suivante (104) :

$$\text{NAFLD Fibrosis score} = -1.675 + 0.037 \times \text{âge (en années)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/diabète (oui= 1, non= 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{numération plaquettaire (}\times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albuminémie (g/dL)}.$$

En raison de la complexité de la formule, le calcul était réalisé « online » (NAFLD Fibrosis Score Online Calculator), après avoir intégré les valeurs des données suivantes : l'âge (années), l'IMC (kg/m^2), l'existence d'un diabète ou d'un intolérance au glucose (définie par une glycémie à jeun $\geq 1,10\text{g}/\text{L}$), le taux sérique d'ALAT et d'ASAT, de la numération plaquettaire (G/L), et enfin de l'albuminémie (g/L). L'interface du site internet mise à disposition gratuitement est représentée par **la figure 13**.

Figure 13 : « NAFLD Fibrosis Score Online Calculator », permettant le calcul du NAFLD Fibrosis Score.

**NAFLD fibrosis score
Online calculator**

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m^2)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets ($\times 10^9/\text{l}$)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

IV. DONNEES DE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANSTHORACIQUE

1. Généralités :

Une échographie cardiaque transthoracique (ETT) complète était réalisée à tous les patients la veille de l'ablation par radiofréquence de la FA.

Cette échographie était réalisée à l'aide d'un échographe modèle Vivid E95, de la marque GE Healthcare. Trois coupes en deux dimensions étaient systématiquement enregistrées chez un patient placé en décubitus latéral gauche : une coupe apicale 4 cavités, une coupe apicale 2 cavités et une coupe apicale 3 cavités. L'enregistrement des coupes était effectué sur trois cycles cardiaques consécutifs grâce au monitoring du rythme cardiaque. L'analyse des coupes pouvait être réalisée à posteriori, à l'aide d'un logiciel de post-traitement dédié (Logiciel EchoPAC, version 2.2, GE Vingmed Ultrasound).

A partir de ces images, les analyses suivantes étaient effectuées :

- calcul de la **FEVG** grâce à la méthode de Simpson biplan, après mesure des volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG en coupe 4 cavités et 2 cavités,
- **analyse morphologique de l'OG**: mesure de la surface de l'OG (cm²) et de son volume rapporté à la surface corporelle (mL/m²),
- **analyse fonctionnelle** : réalisation du strain de l'OG en coupe 4 cavités et 2 cavités.

2. Surface et volume de l'oreillette gauche :

La **surface de l'OG** était mesurée par planimétrie, après avoir tracé les contours de l'endocarde de l'OG tout en excluant l'orifice des veines pulmonaires et de l'auricule gauche s'il était visible, en télésystole, en coupe apicale 4 cavités. Une OG était considérée

comme dilatée lorsque sa surface était supérieure ou égale à 20 cm² (54)

Le **volume de l'OG** était mesuré en télé systole, dans deux plans de coupe (4 cavités et 2 cavités), et était calculé par la méthode de Simpson, dont le principe est de diviser virtuellement la cavité en plusieurs disques empilés les uns sur les autres, et d'additionner leur volume pour aboutir au volume total de l'OG. Le résultat était indexé à la surface corporelle. Les dernières recommandations de la société européenne d'imagerie cardiaque définissent une OG dilatée lorsque son volume indexé à la surface corporelle est supérieur ou égal à 34 mL/m² (54).

3. Evaluation fonctionnelle : speckle tracking de l'oreillette gauche

Le **speckle tracking de l'OG** était réalisé en coupe apicale 4 cavités et 2 cavités. Le tracé électrocardiographique devait être stable, sur 3 cycles cardiaques consécutifs. La cadence image était de 60 par seconde afin d'obtenir une résolution temporelle correcte. Le speckle tracking n'a été réalisé que sur les boucles d'échographie des patients en rythme sinusal. Les images devaient présenter un niveau de gris adéquat afin de permettre une bonne visualisation des contours de l'OG dans les deux plans, et notamment de la paroi postérieure et latérale souvent mises en défaut par une mauvaise échogénicité des patients. Le contour de l'endocarde de l'OG était tracé manuellement en coupe 4 cavités, puis 2 cavités. Lorsque l'aspect de tracking visuel n'était pas satisfaisant, des ajustements manuels étaient effectués sur les segments myocardiques en question.

Ainsi, le logiciel était capable de calculer le strain (pourcentage de déformation myocardique au cours du cycle cardiaque) des différents segments myocardiques de l'OG. En effet, celle-ci était subdivisée en 12 segments : 6 segments en coupe apicale 4 cavités et 6 segments en coupes 2 cavités. En coupe 4 cavités, on retrouvait la paroi latérale et la

paroi septale, chacune divisée en un segment apical, médian et basal. En coupe 2 cavités, l'analyse était effectuée sur les parois antérieure et inférieure de l'OG, chacune également divisée en un segment apical, médian et basal (**figure 14**).

Le début de l'onde R était pris comme le point de référence pour le calcul de la déformation myocardique au cours du cycle cardiaque.

Figure 14 : segmentation de l'OG en coupe apicale 4 cavités (Figure A) et en coupe 2 cavités (Figure B), d'après Gan et al (60).

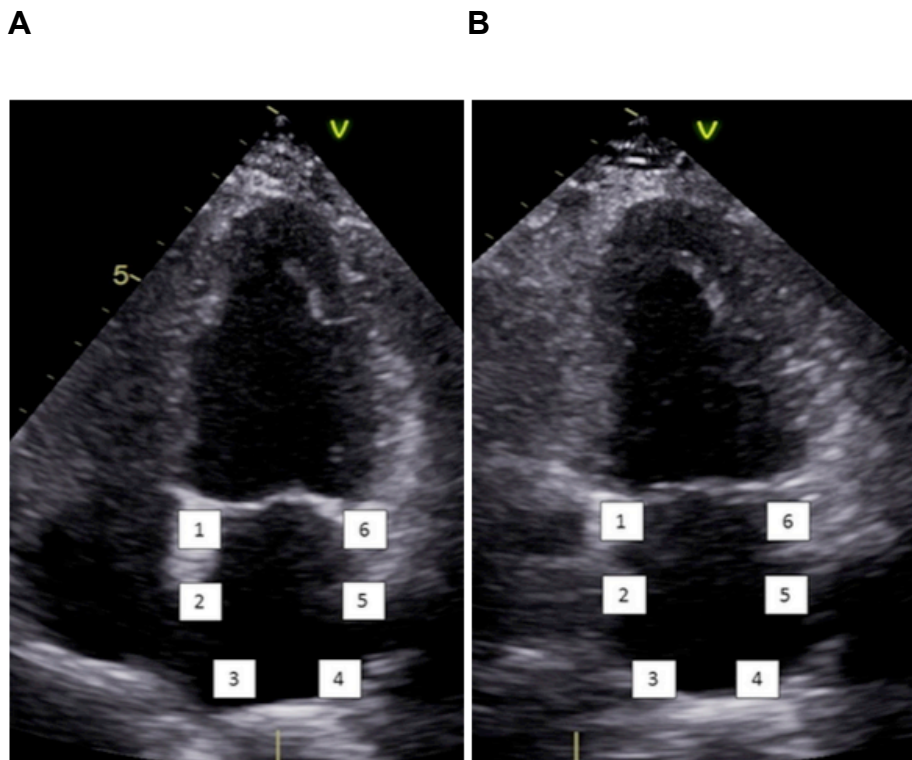


Fig A : 1 : apicoseptal ; 2 septomédial ; 3 : septobasal ; 4 : latérobasal ; 5 : latéromédial ; 6 apicolatéral

Fig B : 1 : inferoapical ; 2 : inféromédial ; 3 : inferobasal ; 4 : anterobasal ; 5 : anteromédial ; 6 anteroapical

Le logiciel générait automatiquement une courbe de strain pour chaque segment de l'OG, ainsi qu'une courbe moyennée. Comme décrit précédemment dans l'introduction (**figure 9**), plusieurs marqueurs peuvent être analysés sur cette courbe d'après sa déformation au cours du cycle cardiaque, et notamment les deux pics :

- **le PALS (Peak Atrial Longitudinal Strain)** : il s'agit du premier pic positif de la courbe, marqueur de la fonction réservoir de l'OG,
- **le PACS (Peak Atrial Contraction Strain)** : qui correspond au deuxième pic de la courbe. Il s'agit ainsi du marqueur de sa fonction contractile. Ce pic est absent en FA en raison de l'absence de systole atriale.

V. ABLATION PAR RADIOFREQUENCE DE LA FIBRILLATION ATRIALE ET CARTOGRAPHIE DE VOLTAGE

1. La procédure d'ablation par radiofréquence :

Tous les patients étaient hospitalisés la veille de l'intervention. Les procédures d'ablation par radiofréquence ont été effectuées par deux opérateurs expérimentés, avec plus de dix années d'expérience. L'intervention était réalisée à jeun, sous anesthésie locale et sédation consciente avec une antalgie de palier 3 de l'OMS (titration intraveineuse morphinique).

Après ponction de la veine fémorale droite, deux cathéters étaient montés dans l'oreillette droite, puis dans l'OG après réalisation d'une ponction trans-septale. La ponction trans-septale était réalisée essentiellement sous scopie. Une échographie trans-oesophagienne (ETO) n'était réalisée qu'en cas de difficultés à réaliser la ponction trans-septale, mais sa réalisation n'était pas systématique. Le premier cathéter utilisé était un cathéter circulaire multi-électrodes (20 pôles), et le deuxième était un cathéter d'ablation irrigué de 3,5 mm. Un troisième cathéter, quadripolaire, était monté dans le sinus coronaire et était utilisé comme cathéter de référence.

En accord avec la littérature actuelle, toutes les procédures d'ablation consistaient en une déconnexion anatomique des 4 veines pulmonaires.

Les données suivantes relatives à la procédure d'ablation par radiofréquences étaient recueillies :

- le rythme, sinusal ou non, au début de l'intervention,
- l'anatomie des veines pulmonaires : nombre de veines présentes, nombre de veines isolées,
- le rythme, sinusal ou non, en fin de procédure,

Enfin, **le lendemain de l'intervention, un contrôle de l'ETT** était effectué chez tous les patients afin d'éliminer la présence d'un épanchement péricardique pouvant compliquer l'intervention.

Les patients étaient hospitalisés de 24h à 48h au décours de la procédure et bénéficiaient tous **d'une surveillance télémétrique** afin de documenter une récurrence précoce de FA.

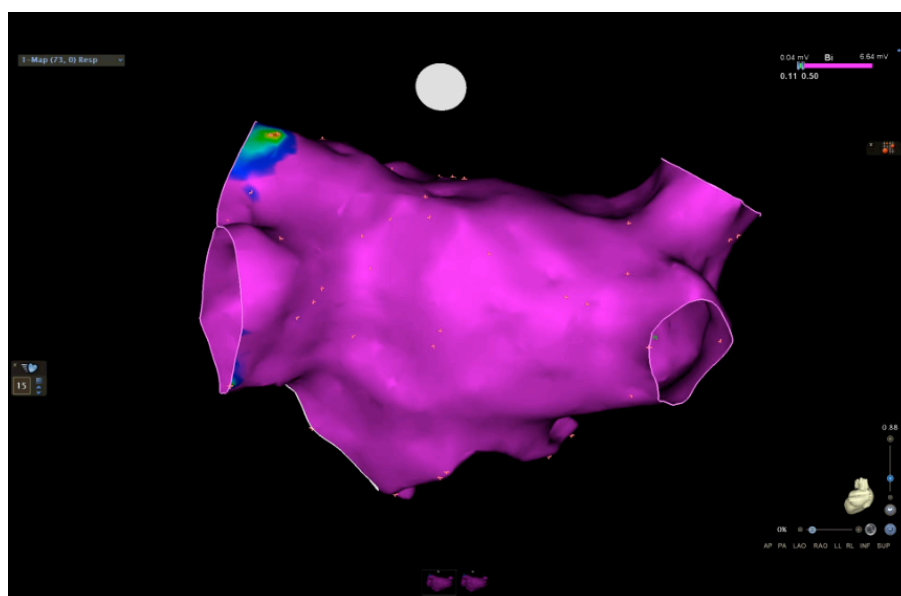
2. Réalisation de la cartographie de voltage

La cartographie de voltage de l'OG était réalisée en début de procédure, à l'aide d'un **système de cartographie électro-anatomique CARTO3®** (*Biosense Webster*) et d'un cathéter spécifique de cartographie, multi électrodes, à pointe distale de 3.5 mm, avec un écartement inter-électrode de 2 mm (*Cathéter NaviStar, Termocool, Smartouch, Biosense Webster Inc*). La réalisation de la cartographie de voltage était réalisée point par point. Un contact endocardique adéquat était confirmé par la visualisation

d'électrogrammes (EGM) auriculaires stables associés à des valeurs de force de contact de plus de 10 g. En raison de la variabilité temporelle de l'amplitude de l'EGM au cours de la mise au point automatique, chaque point a été sélectionné manuellement pour la sélection de l'amplitude de tension bipolaire maximale parmi tous les EGM auriculaires au cours de 3 cycles cardiaques consécutifs. En accord avec la littérature, une zone de bas voltage était définie **par une tension bipolaire < à 0.5 mV** chez les patients en rythme sinusal lors de la mesure (63). Enfin, le ratio du nombre de segments bas voltés (< 0.5 mV) sur le nombre de point total (36 par patients) était calculé.

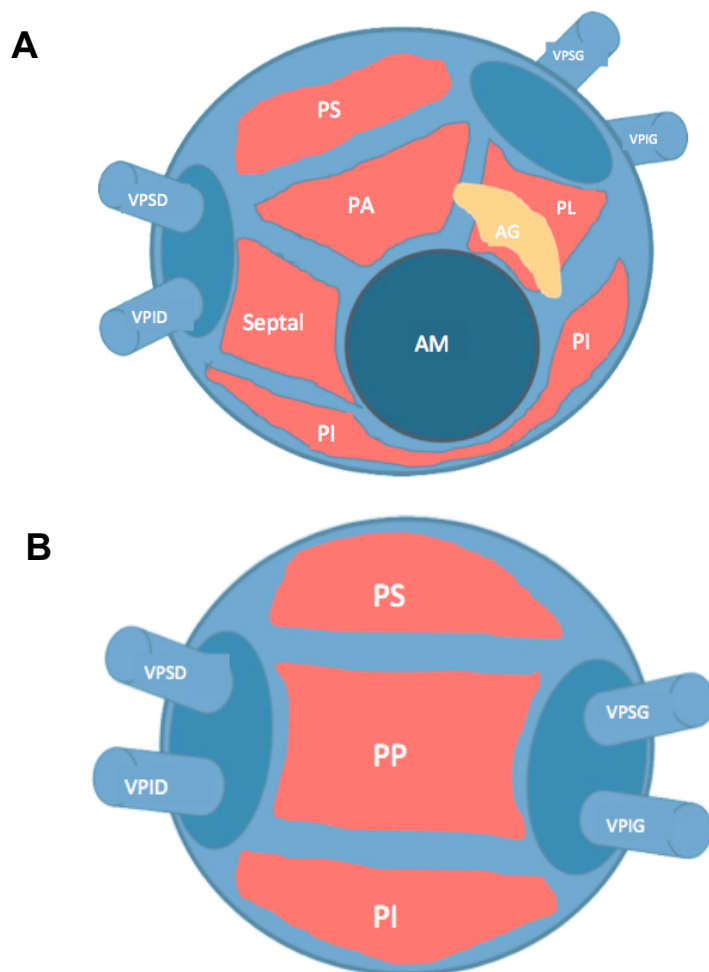
Le résultat visuel d'une cartographie de voltage est représenté sur la **figure 15**. Un code couleur permet la représentation morphologie de l'OG en fonction du résultat des mesures de voltage obtenues.

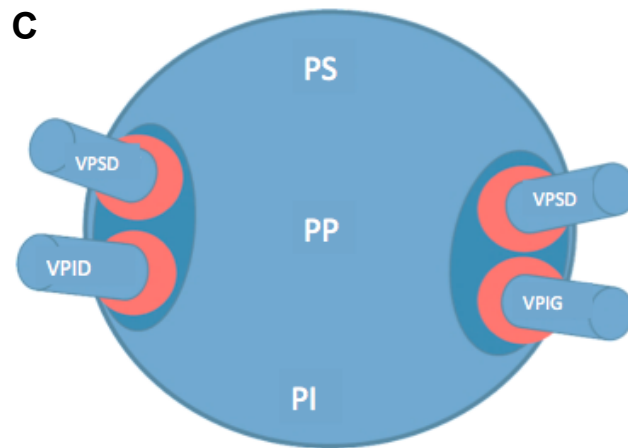
Figure 15 : exemple d'une cartographie de voltage de l'OG en vue postérieure. Les zones codées en violet représentent des segments normovoltés, alors que les zones en vert et rouge représentent des segments bas voltés (< 0,5 mV), témoignant de la fibrose.



Concernant l'interprétation de la cartographie de voltage de l'OG, la cavité a été divisée **en 9 régions**, telles que représentées dans la **figure 16**. Ces régions sont les suivantes : paroi septale, paroi postérieure, paroi supérieure, paroi inférieure, et les antrums des 4 veines pulmonaires (veines pulmonaires droites, inférieure et postérieure, et veines pulmonaires gauches, inférieure et postérieure). Dans chacune de ces 9 régions, un minimum de 4 points de mapping a été réalisé. Pour chaque point, la mesure était reproduite à 3 reprises avec la mesure la plus haute retenue comme valeur finale.

Figure 16 : Représentation schématique de la segmentation de l'OG pour la réalisation de la cartographie de voltage. **A** : OG vue dans l'incidence Oblige Antérieure gauche à 50° ; **B et C** : Vue antéro-postérieure de l'OG





PS : paroi supérieure; PI : paroi inférieure; PL : paroi latérale; PP : paroi postérieure; PA : paroi antérieure; AG : auricule gauche; AM : anneau mitral; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite; VPID : veine pulmonaire inférieure droite; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche.

VI. SUIVI DES PATIENTS A DISTANCE

Dans le cadre du suivi des patients à distance de l'intervention, chaque patient a été contacté téléphoniquement par notre équipe. Quand nous le jugions nécessaire, le cardiologue traitant ou le médecin traitant étaient également contactés, dans le but de recueillir les informations suivantes :

- la date de la dernière consultation avec leur cardiologue traitant
- la documentation ou non d'une récurrence de FA ou autre arythmie supra-ventriculaire, et la date à laquelle elle a été documentée
- la réalisation ou non d'une deuxième procédure d'ablation par radiofréquence. Dans ce cas, nous cherchions à savoir **s'il existait ou non une reconnexion des veines pulmonaires** pouvant expliquer une récurrence de FA. Une reconnexion veineuse était

définie par l'existence de potentiels endoveineux après avoir cathétérisé sélectivement la veine pulmonaire par un cathéter de type Lasso.

Selon les **délais de récurrence de FA** après la première procédure d'ablation par radiofréquence, nous avons distingués :

- les récurrences **dans les 3 premiers mois** après la procédure, sans relevance clinique au long cours et non intégrées dans l'analyse (période de blanking),
- les récurrences **après le 3^{ème} mois**, que nous avons analysées.

VII. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables continues ont été testées, afin de vérifier leur normalité, avec le test de Shapiro et Wilk et ont été exprimées dans ce cas en moyenne \pm écart type. Les variables continues sans distribution gaussienne sont exprimées sous forme de médiane [25-75^{ème} quartiles]. Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage du nombre de patients. Des comparaisons bivariées ont été effectuées en utilisant le test « t » de Student pour les variables continues normalement distribuées ou le test « U » de Mann-Whitney pour les variables non normalement distribuées. Des comparaisons bivariées des variables qualitatives ont été effectuées avec le test χ^2 .

Les courbes de survies ont été réalisées selon le modèle de Kaplan Meier au-delà de la période de blanking de 3 mois. La différence de survie était évaluée par le test de log-rank.

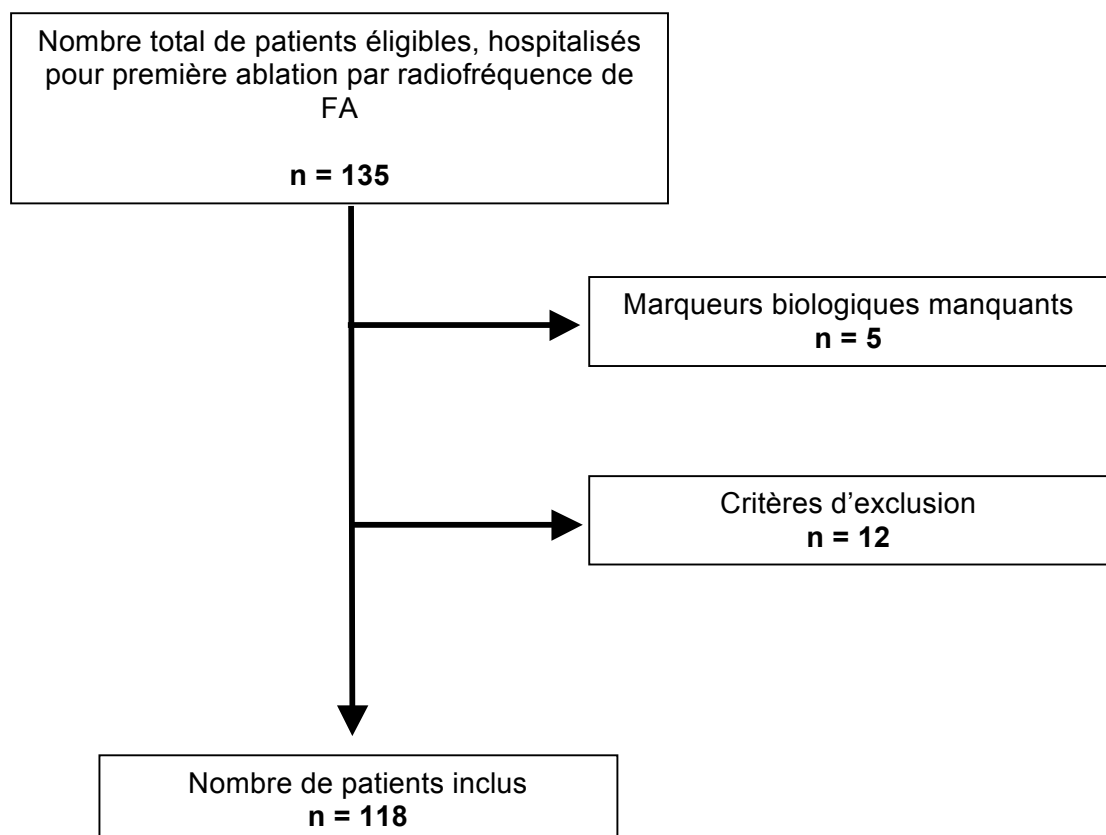
Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel MedCalc v16.4 (Olstead, Belgique).

RESULTATS

I. FLOW CHART DE L'ETUDE

De **Mars 2018 à Février 2019**, nous avons inclus de manière prospective **135 patients** au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, hospitalisés pour une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA. Parmi ces 135 patients, 5 patients ont été exclus en raison de données biologiques manquantes ne permettant pas le calcul du NAFLD Fibrosis score. Enfin, après application des critères d'exclusions, 12 patients étaient également exclus en raison d'une insuffisance cardiaque à FEVG altérée ($\leq 40\%$). **Au total, 118 patients ont été analysés dans notre étude.** Le flow chart de l'étude est représenté dans la **figure 17**.

Figure 17 : Flow chart de l'étude.



II. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION

1. Caractéristiques cliniques de la population :

Les principales caractéristiques cliniques relatives à la population de l'étude sont représentées dans le **tableau 4**.

Les patients inclus avaient un âge médian de 60 ans [52; 67]. Deux tiers d'entre eux étaient des hommes (64%). L'IMC moyen des patients était de 24 ± 4.8 kg/m².

Le risque thromboembolique des patients était faible, avec un score de CHA₂DS₂VASC médian à 1 [1;3]. Les patients diabétiques de type 2 représentaient 11% de la population, et 38% de la population totale était hypertendue. Vingt-sept pourcent des patients présentaient un syndrome métabolique.

La majorité des patients n'avaient pas de cardiomyopathie sous-jacente (n=75; 64%). Cinquante-trois pourcent des patients présentaient une FA paroxystique, 42% une FA persistante, et seulement 4% une FA persistante de longue durée.

Les patients étaient majoritairement symptomatiques, avec un score de MAFSI moyen à 11.1 ± 5.9 , et un score EHRA médian à 2 [2;2].

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population de l'étude.

Total : n = 118	
<u>Données démographiques et anthropométriques :</u>	
Age (années)	60 [52 ; 67]
Sexe : homme, n(%)	76 (64)
IMC, (kg/m ²)	24 ± 4.8
<u>Données cliniques :</u>	
Diabète, n(%)	13 (11)
HTA, n(%)	45 (38)
Score de CHA2DS VASC	1 [1 ; 3]
Syndrome métabolique n(%)	32 (27)
Syndrome d'apnée obstructif du sommeil n(%)	25 (21)
Consommation éthylique chronique	12 (10)
<u>Cardiomyopathie sous-jacente :</u>	
Aucune, n(%)	75 (64)
Cardiomyopathie ischémique, n(%)	11 (9)
Cardiomyopathie rythmique, n(%)	21 (18)
Autres, n(%)	11 (9)
<u>Type de fibrillation atriale :</u>	
Paroxystique, n(%)	63 (53)
Persistante, n(%)	50 (42)
Persistante de longue durée, n(%)	5 (4)
<u>Symptomatologie des patients :</u>	
Score MAFSI	11.1±5.9
Score EHRA	2 [2 ;2]
<u>Rythme du patient :</u>	
Sinusal, n(%)	83 (70)

Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre (pourcentage).

2. Caractéristiques biologiques de la population :

Les caractéristiques biologiques des patients sont résumées dans le **tableau 5**.

Le NAFLD Fibrosis Score moyen dans la population était de -1.136 ± 1.26 . L'HOMAR-IR médian était de 1,76 [1.17;2.76].

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques de la population

Total : n = 118	
Données biologiques de la population :	
Hémoglobine (g/dL)	14.5 [13.7 ; 15]
Plaquettes (*100/mm3)	227 ± 58
Glycémie à jeun (g/L)	0.98 [0.91 ; 1.1]
Score HOMAR-IR	1.76 [1.17 ; 2.76]
ASAT (UI/L)	25 [19 ; 29]
ALAT (UI/L)	22 [18 ; 34]
Albuminémie (g/L)	39 [35 ; 42]
Triglycérides (g/L)	1.05 [0.8 ; 1.38]
HDL-Cholestérol (g/L)	0.53 [0.44 ; 0.61]
LDL-Cholestérol (g/L)	1.37 ± 0.37
BNP (pg/mL)	68 [35; 138]
Clairance rénale (MDRD) (mL/min/1.73)	78 ± 18
CRP (mg/L)	2 [0.93 ; 3.45]
NAFLD Fibrosis Score	-1.136 ± 1.26

Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre (pourcentage).

3. Caractéristiques échographiques pré-interventionnelles :

Les principales données exploitées quant à l'analyse morphologique en ETT, notamment la FEVG, la surface de l'OG et son volume, sont représentées dans **le tableau 6**.

Tableau 6 : principales données de l'ETT

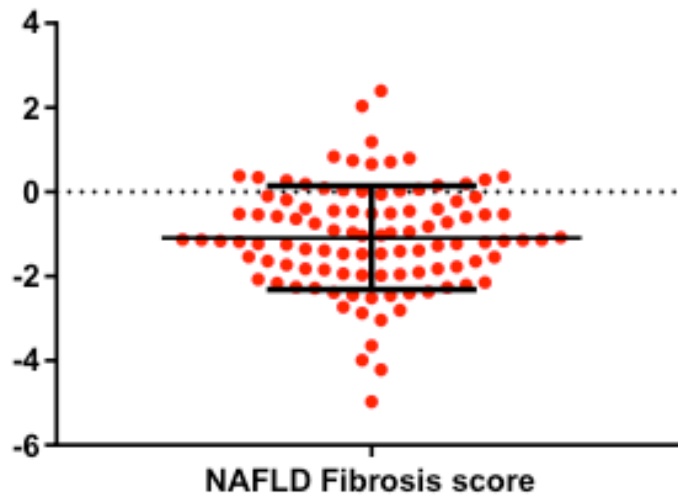
Total : n = 118	
Données échographiques:	
FEVG (%)	60 [55 ; 65]
Surface de l'OG (cm²)	24 ± 5.5
Volume de l'OG (mL/m²)	41 [31 ; 50]

Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre (pourcentage).

4. Séparation de la population selon le NAFLD Fibrosis Score :

La distribution du NAFLD Fibrosis Score dans la population de l'étude est représentée dans la **figure 18**. La médiane du score dans la population était de -1,15. La population de l'étude a ainsi été divisée en deux groupes selon la valeur médiane du score :

- **NAFLD Fibrosis Score faible, défini par un NAFLD Fibrosis Score ≤ -1,15,**
- **NAFLD Fibrosis Score élevé, défini par un score pathologique > -1,15.**

Figure 18 : distribution du NAFLD Fibrosis Score dans la population de l'étude.

5. Caractéristiques cliniques et phénotype métabolique selon le NAFLD

Fibrosis Score :

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des groupes « NAFLD Fibrosis Score faible » et « NAFLD Fibrosis Score élevé » sont rapportées dans le **tableau 7**.

Nous avons observé une différence significative attendue entre les deux groupes, concernant l'ensemble des composants du NAFLD Fibrosis Score, en dehors du ratio ASAT/ALAT. Les patients du groupe « NAFLD Fibrosis Score élevé », dont le NAFLD Fibrosis Score était considéré comme plus pathologique, étaient significativement plus âgés (58 ans [50;63] vs 63 ans [54;69], $p=0,004$) et présentaient un IMC plus élevé (26.2 ± 3.9 vs 29.8 ± 4.9 kg/m², $p < 0,0001$). Sur le plan biologique, les patients présentant un NAFLD Fibrosis score élevé présentaient un taux de plaquettes significativement plus bas (256 ± 53 vs 199 ± 48 *100/mm³, $p < 0,0001$), ainsi qu'une albuminémie plus faible (41 [35;40] vs 37 [38;43] g/L, $p = 0,0002$) et un taux de CRP plus élevé (1 [0,3; 3] vs 3 [1;4,9] mg/L,

p=0.0015). Les patients présentant un NAFLD fibrosis score élevé présentaient également un taux de BNP plus important (59 [27;113] vs 89 [48;186] pg/ml, p=0,04), témoignant d'une activation neuro-hormonale plus importante. Le score d'insulinorésistance HOMAR-IR était également significativement plus élevé dans le groupe « NAFLD Fibrosis score élevé » (1.55 [0.97;2.33] vs 2 [1.5;3.6]; p=0,0064). Le taux de LDL-cholestérol est significativement plus important chez les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé (1.02±0.35 g/L vs 1.26±0.36 g/L; p=0,0004).

L'ensemble de ces données suggère donc que le NAFLD Fibrosis score permet **d'identifier objectivement des patients présentant un phénotype métabolique plus altéré**. De façon intéressant, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le type de FA (p = 0,75).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques, échographiques et biologiques des groupes « NAFLD Fibrosis Score faible » et « NAFLD Fibrosis Score élevé ».

	« NFS faible » (≤-1,15) (n=59)	« NFS élevé » (>-1,15) (N=59)	P
Composants du NAFLD Fibrosis Score			
Age (années)	58 [50;63]	63 [54;69]	0.004
IMC (kg/m ²)	26.2±3.9	29.8±4.9	<0.0001
Diabète, n(%)	0	13 (22)	0.0004
Plaquettes (*100/mm ³)	256±53	199±48	<0.0001
Glycémie à jeun (g/l)	0.93 [0.9;1.02]	1.03 [0.93;1.2]	0.0011
Albuminémie (g/l)	41 [35;40]	37 [38;43]	0.0002
ASAT (UI/l)	25 [20;30]	25 [18;29]	0.46
ALAT (UI/l)	24 [20;36]	22 [17;31]	0.07
Données cliniques			
Sexe masculin, n(%)	38 (64)	38 (64)	1
Hypertension, n(%)	14 (24)	31(53)	0.0024
Score de CHA2DS2VASC	1 [0;3]	2 [1;3]	0.002
Cardiomyopathie sous-jacente :			
Aucune, n(%)	38 (64)	37 (63)	0.86*
Cardiomyopathie ischémique, n(%)	4 (7)	7 (12)	
Cardiomyopathie rythmique, n(%)	13 (22)	8 (14)	
Autres, n(%)	4 (7)	7 (12)	
Type de fibrillation atriale			
Paroxystique, n(%)	33 (56)	30 (51)	0.75*
Persistante, n(%)	23 (39)	27 (46)	
Persistante de longue durée, n(%)	3 (5)	2 (3)	
Données échographiques :			
FEVG (%)	61 [60;65]	60 [55;65]	0.42
Données biologiques			
Hémoglobine (g/dL)	14.4 [13.9;15]	14.4 [13;15]	0.67
Score HOMA-IR	1.55 [0.97;2.33]	2 [1.5;3.6]	0.0064
Triglycérides (g/L)	1.03 [0.75;1.36]	1.05 [0.83;1.44]	0.35
HDL-Cholestérol (g/L)	0.57 [0.49;0.67]	0.48 [0.4;0.55]	<0.0001
LDL-Cholestérol (g/L)	1.02±0.35	1.26±0.36	0.0004
BNP (pg/mL)	59 [27;113]	89 [48;186]	0.04
Clairance rénale (MDRD) (mL/min/1,73)	78±18	78±17	0.93
CRP (mg/L)	1 [0,3; 3]	3 [1; 4,9]	0,0015
NAFLD fibrosis score	-2.095±0.8	-0.18±0.8	<0.0001

Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre

(pourcentage). * Khi deux for trend

(NFS : NAFLD Fibrosis Score).

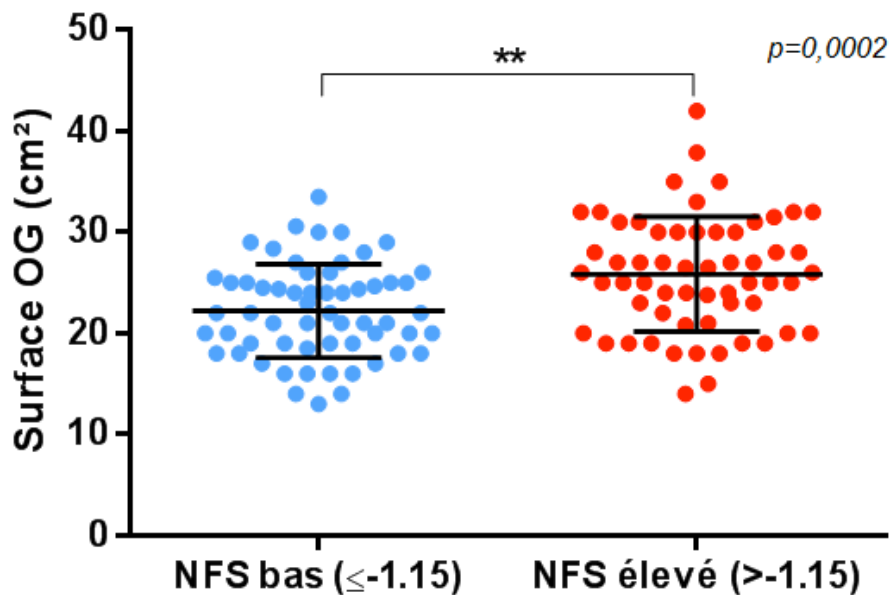
III. CORRELATION ENTRE L'ANALYSE MORPHOLOGIQUE DE L'OG ET LE NAFLD FIBROSIS SCORE

Les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé ($>-1,15$ comme défini précédemment), présentaient une surface de l'OG ($22,2 \pm 4,6 \text{ cm}^2$ versus $25,9 \pm 5,7 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$) ainsi qu'un volume de l'OG (37 ml/m^2 [29; 46] versus 44 ml/m^2 [32; 53], $p = 0.026$) significativement plus important.

Ces résultats sont représentés dans les figures 19 et 20.

Figure 19 A et B : Corrélation entre le NAFLD Fibrosis Score et la surface de l'OG.

A



(NFS : NAFLD Fibrosis Score)

B

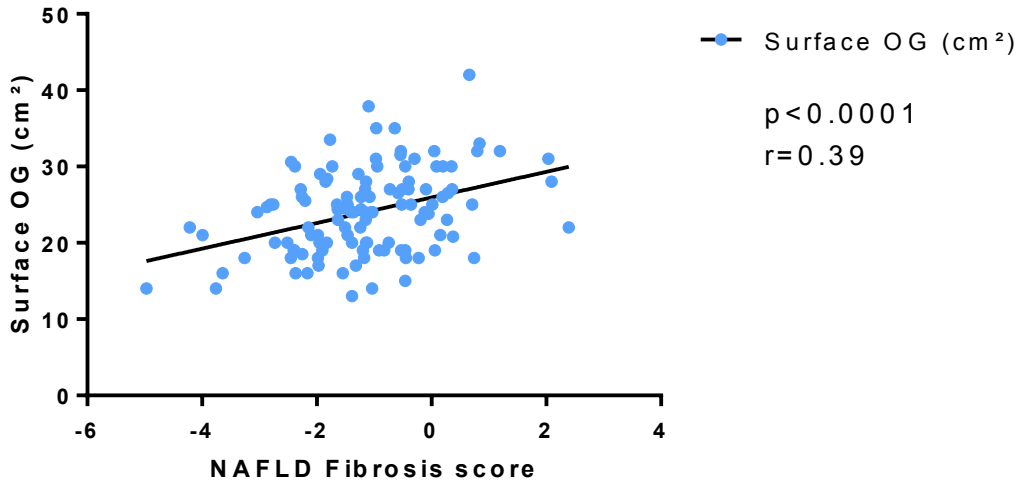
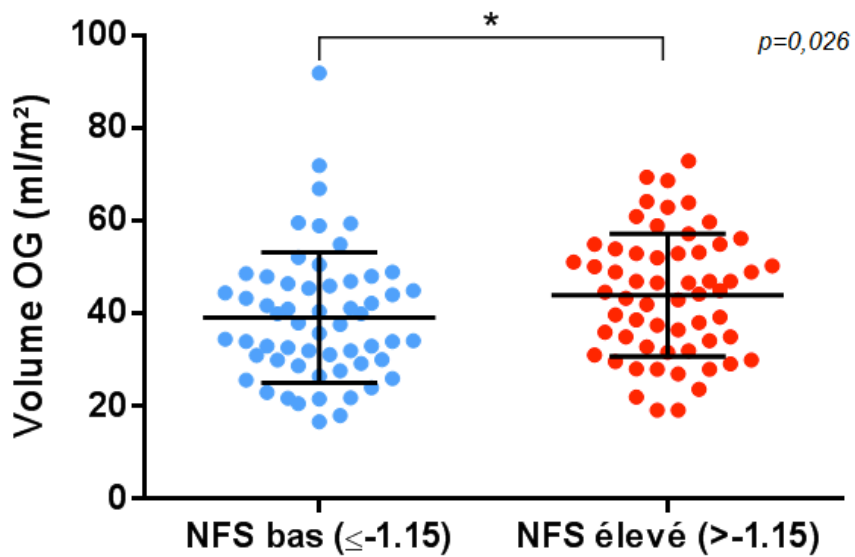


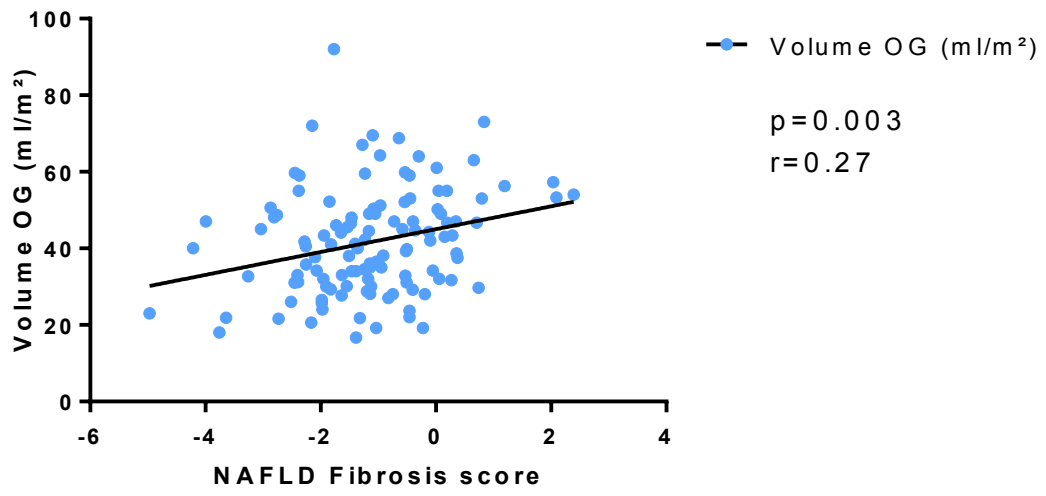
Figure 20 A et B : Corrélation entre le NAFLD Fibrosis Score et le volume de l'OG.

A



(NFS : NAFLD Fibrosis Score)

B



IV. CORRELATION ENTRE LE NAFLD FIBROSIS SCORE ET LES DONNEES DU SPECKLE TRACKING 2D DE L'OREILLETTE GAUCHE

Parmi les 118 patients ayant bénéficiés d'une ETT la veille de l'intervention, 96 présentaient une qualité d'image suffisante pour permettre l'analyse fonctionnelle de l'OG en speckle tracking 2D. Sur ces 96 patients, **75 étaient en rythme sinusal lors de l'examen.**

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des 75 patients analysés étaient comparables à celles de la population générale et sont rapportées dans **le tableau 8**. Les caractéristiques cliniques des patients analysés en speckle tracking étaient identiques à celles de la population totale.

De façon intéressante, nous avons observé une altération significative de la fonction contractile de l'OG mesurée par le PACS moyen, chez les patients présentant un NAFLD fibrosis score élevé (11,6% [6,38; 18] versus 7,13% [3,7; 11], $p = 0.0065$) (**Figure 21, A et B**), sans altération significative concomitante de la fonction réservoir de l'OG mesurée par le PALS ($p = 0,12$). (**Figure 22, A et B**).

Tableau 8 : Strain 2D de l'OG : caractéristiques de base des patients analysés.

	Total, n=75	"NFS faible" (≤-1.15) (n=39)	"NFS haut" (>-1.15) (n=36)	p
Age (années)	58±9.4	55±8.8	61±9.1	0.0038
Sexe masculin, n(%)	55 (73)	30 (77)	25 (69)	1
Facteurs de risque thromboemboliques :				
IMC (kg/m ²)	28±4.6	26.5±3.9	29.8±4.7	0.0014
Diabète, n(%)	9 (12)	0	9 (25)	0.001
Hypertension, n(%)	29 (39)	11 (28)	18 (50)	0.09
Score CHA2DS2VASC	1 [0 ; 3]	1 [0;3]	2 [1;3]	0.032
Cardiomyopathie sous-jacente :				
Aucune, n(%)	52 (69)	25 (64)	27 (75)	0.86*
Cardiomyopathie ischémique, n(%)	6 (8)	3 (8)	3 (8)	
Cardiomyopathie rythmique, n(%)	11 (15)	7 (18)	7 (19)	
Autres cardiomyopathie, n(%)	6 (8)	4 (10)	2 (6)	
Type de fibrillation atriale :				
Paroxystique, n(%)	43 (57)	22 (56)	21 (58)	0.75*
Persistante, n(%)	31 (41)	16 (41)	15 (42)	
Persistante de longue durée, n(%)	1 (1)	1 (3)	0	
Echocardiographie :				
FEVG (%)	62 [58 ;66]	62 [55 ;66]	61 [58; 65]	0.92
Données biologiques :				
Hémoglobine (g/dL)	14 [13; 15.4]	14.7 [13.9;15.1]	14 [13;15.4]	0.29
Plaquettes (*100/mm ³)	228±61	256±57	199±53	<0.0001
Glycémie à jeun (g/L)	0.97 [0.91; 1.12]	0.93 [0.9;1.01]	1 [0.94;1.21]	0.002
Score HOMA-IR	1.17[1.08; 2.67]	1.51[0.95;2]	2.13[1.27;3.62]	0.022
ASAT (UI/L)	25 [20; 31]	25 [20;31]	25 [18;33]	0.87
ALAT (UI/L)	24 [18; 34]	24 [20;36]	22 [17;32]	0.15
Albuminémie (g/L)	39±4	41±3.9	37±3.2	<0.0001
Triglycérides (g/L)	1.05 [0.83; 1.4]	1.3 [0.84;1.39]	1.05 [0.84;1.43]	0.96
HDL-cholesterol (g/L)	0.52 [0.44; 0.6]	0.56 [0.49; 0.63]	0.49 [0.4; 0.55]	0.0068
LDL cholesterol (g/L)	1.15±0.38	1.29±0.38	1.01±0.34	0.0015
BNP (pg/mL)	61 [28; 130]	42[24;93]	64[38;143]	0.12
Clairance rénale MDRD (ml/min/1.73)	79±18	78±17.6	79±19	0.71
NAFLD fibrosis score	-1.17±1.244	-2.11±0.79	-0.15±0.75	<0.0001

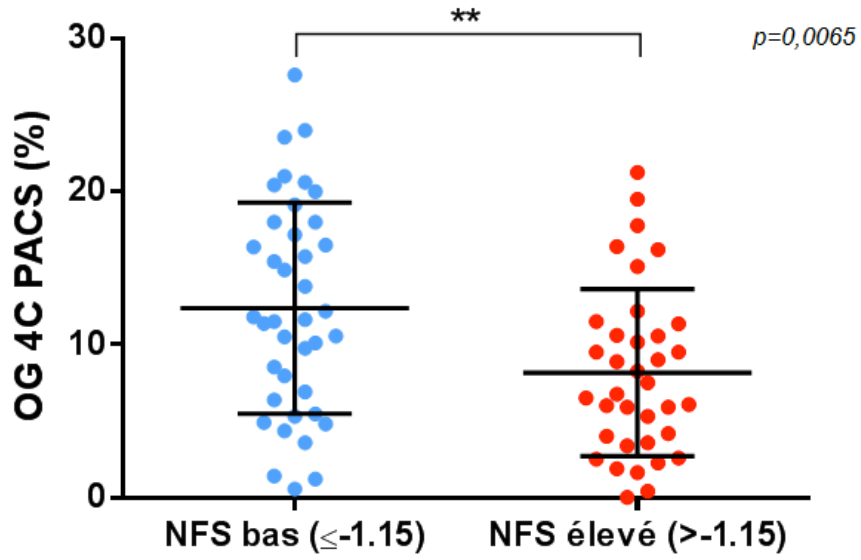
Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre

(pourcentage). * Khi deux for trend

(NFS : NAFLD Fibrosis Score).

Figure 21 A et B : speckle tracking 2D de l'OG : analyse du PACS selon le NAFLD Fibrosis Score.

A



(NFS : NAFLD Fibrosis Score).

B

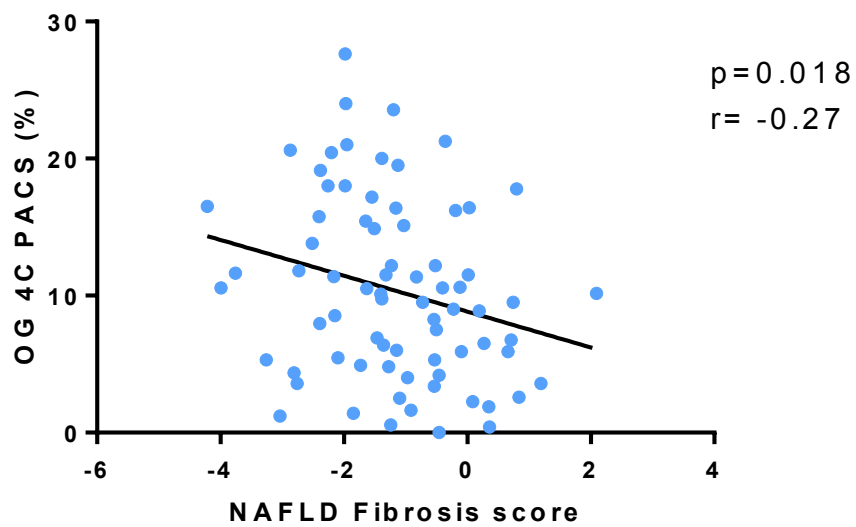
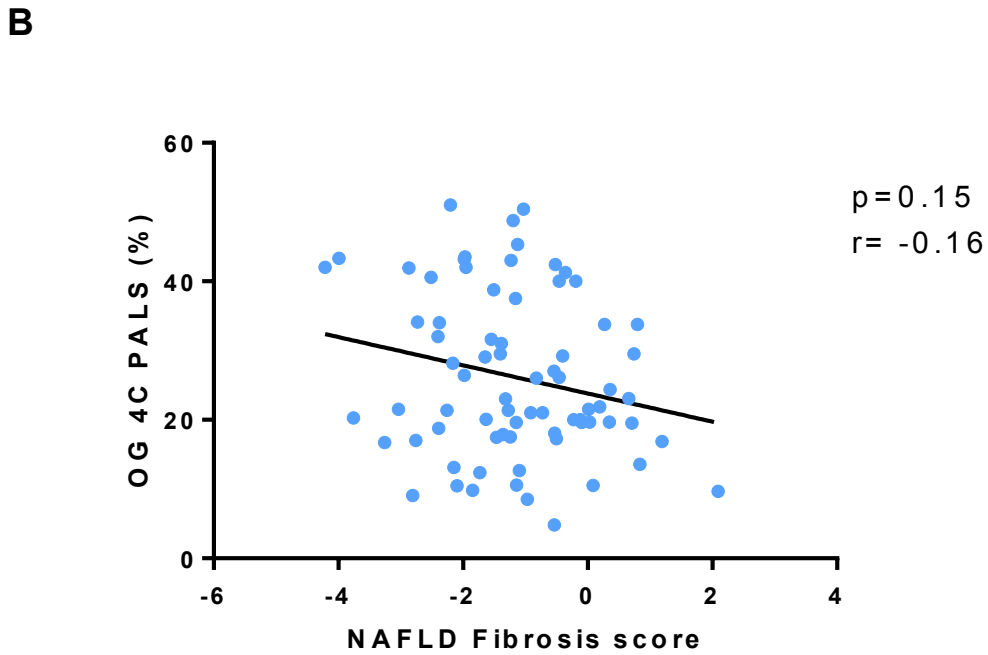
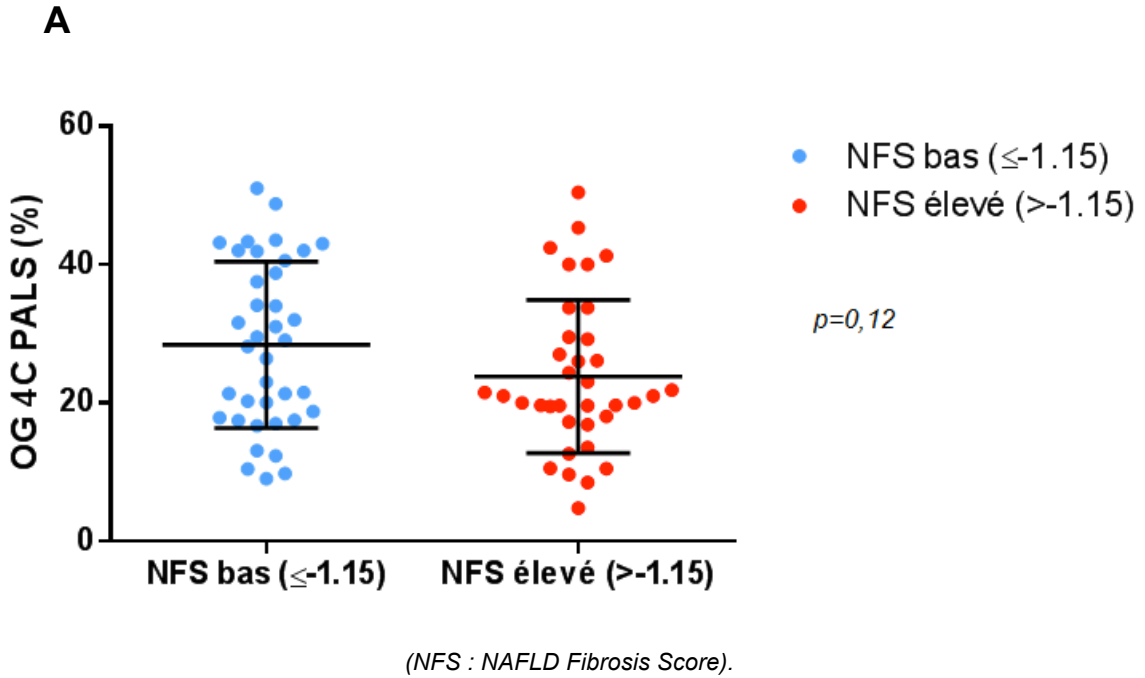


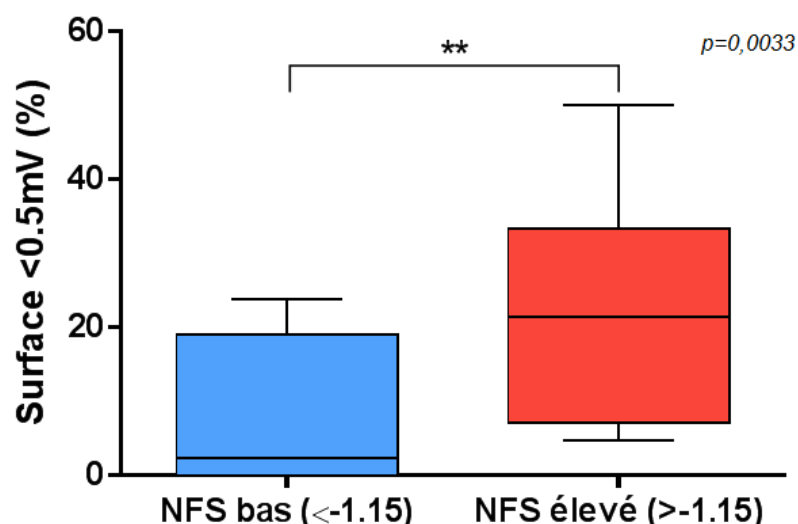
Figure 22 A et B : speckle tracking 2D de l'OG : analyse du PALS selon le NAFLD Fibrosis Score.



V. CORRELATION AVEC LES PROPRIETES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'OREILLETTE GAUCHE EN CARTOGRAPHIE DE VOLTAGE

Une carte de voltage de l'OG a pu être réalisée **chez 22 patients** en rythme sinusal. Onze d'entre eux avaient un NAFLD Fibrosis Score supérieur à -1,15. Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces 22 patients sont représentées dans **le tableau 9**. Malgré l'absence de différence concernant la proportion de FA persistante, nous avons observé une proportion plus importante de segments bas voltés dans l'OG chez les patients présentant un NAFLD fibrosis score élevé témoignant d'une fibrose atriale gauche plus importante (2,3% de la surface atriale gauche [0; 19] vs 21% [7; 33], $p = 0.0033$). (**Figure 23**).

Figure 23 : Surface de segments bas voltés (< 0,5 mV) en cartographie de voltage de l'OG, selon le NAFLD Fibrosis score faible ($\leq -1,15$) ou élevé ($> -1,15$).



Représentation en « boîtes » : les plots des boîtes représentent les 5^{ème} et 95^{ème} percentils, les boîtes les 25^{ème} et 75^{ème} percentils et la ligne horizontale la médiane.

(NFS : NAFLD Fibrosis Score)

Tableau 9 : cartographie de voltage de l'OG : caractéristiques de base des patients analysés.

	Total, n=22	"NFS faible" (≤-1.15) (n=11)	"NFS haut" (>-1.15) (n=11)	p-value
Age (années)	58±11	56±14	61±7	0.47
Sexe masculin, n(%)	18 (82)	9 (82)	9 (82)	1
Facteurs de risque thromboemboliques :				
IMC (kg/m ²)	28±3.4	27.2±2.8	28.8±3.9	0.27
Diabète, n(%)	4 (18)	0	4 (36)	0.09
Hypertension, n(%)	10 (45)	4 (36)	6 (55)	0.67
Score CHA2DS2VASc	2 [0 ;3]	1 [0;3]	2 [0;3]	0.57
Cardiomyopathie sous-jacente :				
Aucune, n(%)	13 (59)	6 (55)	7 (64)	0.86*
Cardiomyopathie ischémique, n(%)	3 (14)	2 (18)	1 (9)	
Cardiomyopathie rythmique, n(%)	3 (14)	2 (18)	1 (9)	
Autres cardiomyopathie, n(%)	3 (14)	1 (9)	2 (18)	
Type de fibrillation atriale :				
Paroxystique, n(%)	15 (68)	7 (64)	8 (82)	0.75*
Persistante, n(%)	7 (32)	4 (36)	3 (27)	
Persistante de longue durée, n(%)	0	0	0	
Echocardiographie :				
FEVG (%)	60±9.6	59±10.8	61±8.8	0.6
Données biologiques :				
Hémoglobine (g/dL)	14.3±1.2	14.8±1.2	13.8±1	0.05
Plaquettes (*100/mm ³)	227±58	246±45	208±65	0.13
Glycémie à jeun (g/L)	1.052±0.21	0.97±0.12	1.13±0.25	0.076
Score HOMA-IR	1.65	1.59[1.13;2.86]	1.86[1;3.4]	0.88
ASAT (UI/L)	24 [19;27]	23 [18;29]	25 [21;27]	0.61
ALAT (UI/L)	21 [17; 32]	21 [17;34]	24 [18;31]	0.83
Albuminémie (g/L)	38 [36; 42]	42 [38;46]	38 [35;39]	0.0052
Triglycérides (g/L)	1.01 [0.8; 1.25]	1.09 [0.7;1.25]	1.26 [0.82;1.77]	0.34
HDL-cholesterol (g/L)	0.52 [0.46; 0.58]	0.64 [0.53; 0.8]	0.48 [0.41; 0.52]	0.0006
LDL cholesterol (g/L)	1.12±0.37	1.28±0.31	0.97±0.37	0.046
BNP (pg/mL)	62 [28; 88]	39[27;65]	71[47;127]	0.11
Clairance rénale MDRD (ml/min/1.73)	76±18	73±19	79±18	0.45
NAFLD fibrosis score	-1.078±1.17	-1.89±0.69	-0.26±0.98	0.0002

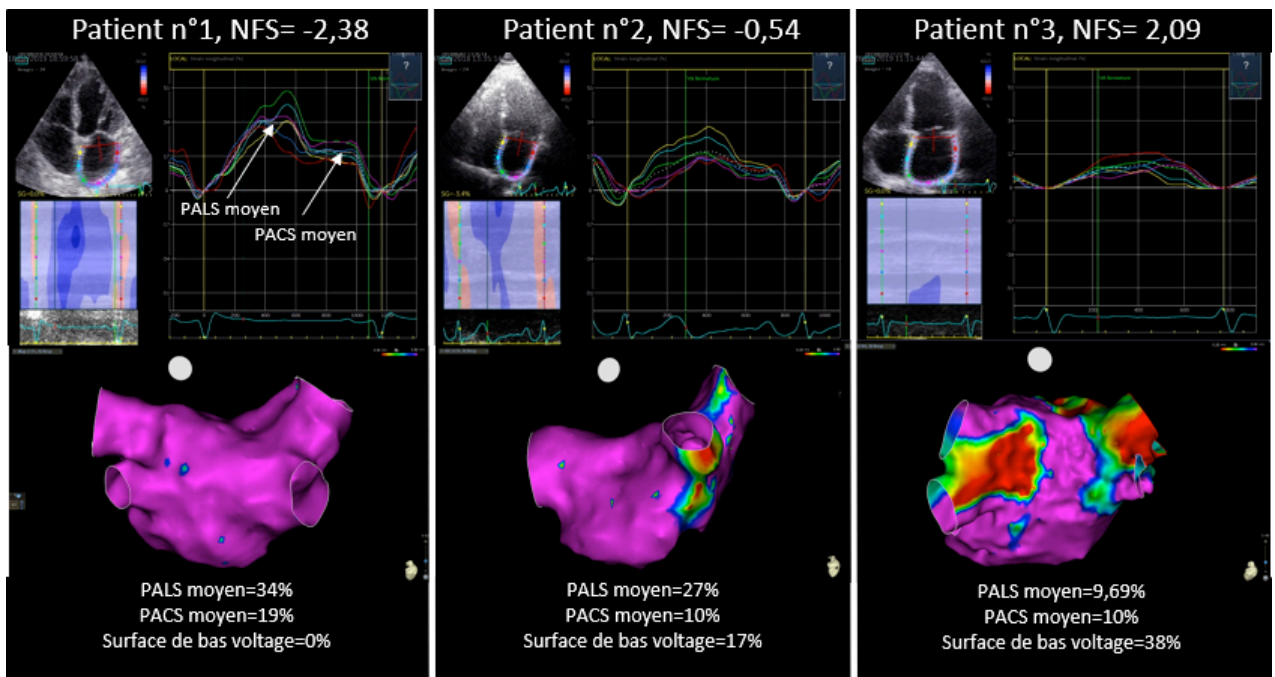
Les valeurs sont données par la moyenne ± écart-type, ou par la médiane [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en nombre

(pourcentage). *Khi deux for trend

(*NFS : NAFLD Fibrosis Score).

La **figure 24** ci-dessous représente 3 exemples de patients ayant un NAFLD Fibrosis Score faible, intermédiaire ou élevé, et leur analyse de l'OG en speckle tracking et en cartographie de voltage.

Figure 24 : Exemples de résultats chez 3 patients ayant un NAFLD Fibrosis Score faible (patient n°1), intermédiaire (patient n°2), ou élevé (patient n°3). Pour chaque patient, représentation des résultats de l'analyse en speckle tracking de l'OG et cartographie de voltage de l'OG.

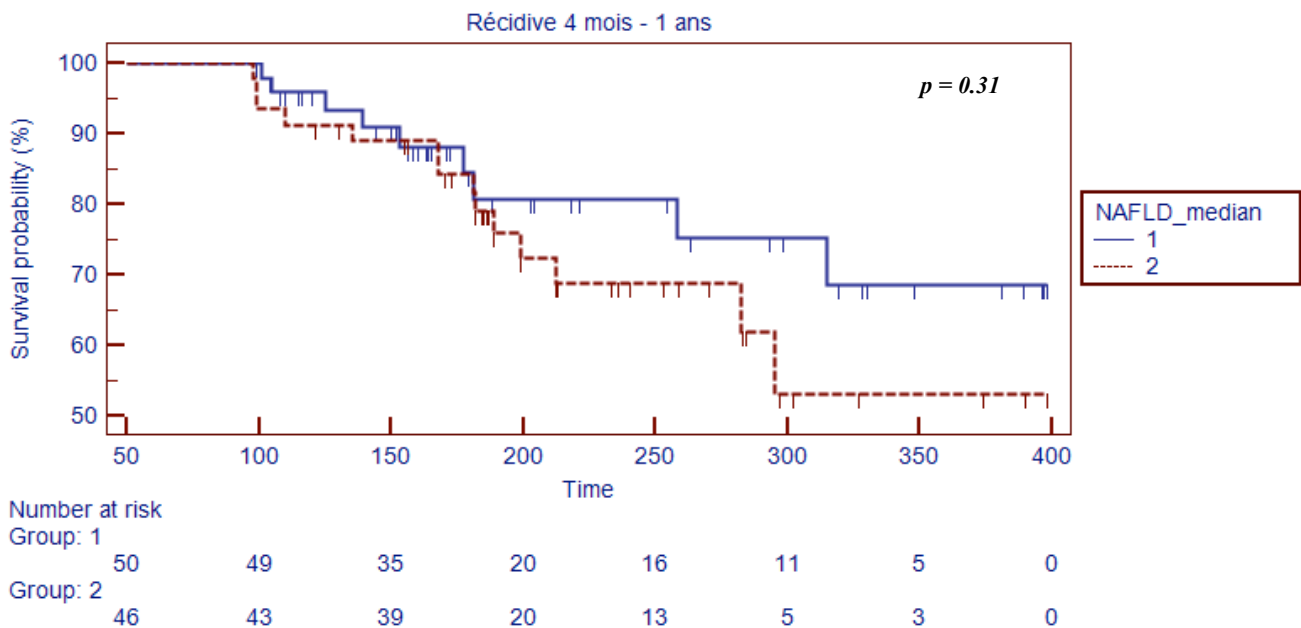


(NFS : NAFLD Fibrosis Score ; PACS : Peak Atrial Contraction Strain ; PALS : Peak Atrial Longitudinal Strain)

VI. ANALYSE DES DONNEES DU SUIVI À DISTANCE

Parmi les 118 patients de l'étude, il a été possible d'effectuer un suivi de plus de 3 mois chez **96 patients**. Le suivi médian était de 186 jours [152;264]. **Vingt-quatre récurrences de FA (25%) ont été documentées**. Une intervention de réduction d'ablation par radiofréquence de FA a été réalisée chez 14 patients. Une reconnexion veineuse a été retrouvée chez 7 d'entre eux. Les données de suivi réparties selon un NAFLD Fibrosis Score faible, ou élevé, chez ces 96 patients, après la période de blanking de 3 mois sont représentées dans la **figure 25**. On constate un taux de récurrence plus important dans le groupe NAFLD Fibrosis Score élevé, sans différence statistiquement significative ($p=0.31$).

Figure 25 : récurrences de FA après les 3 premiers mois, jusqu'à 1 an, tout type de FA confondu

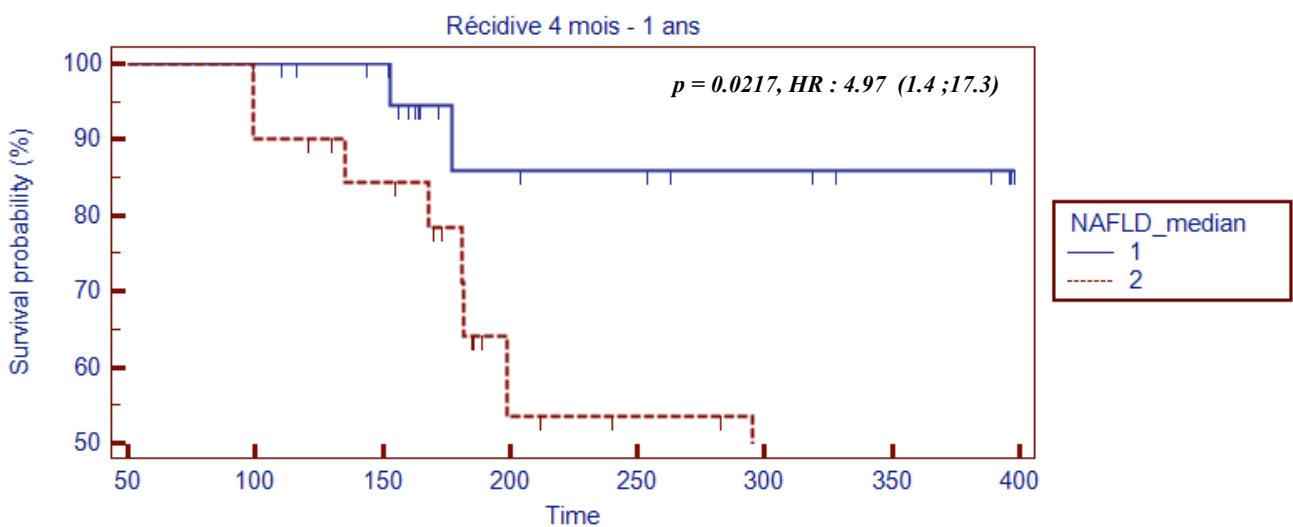


(Groupe 1 « NAFLD Fibrosis Score faible » ; Groupe 2 : « NAFLD Fibrosis Score élevé »).

Chez les **patients atteints d'une FA persistante** (44 patients), nous avons observé

10 récurrences de FA, soit 23% des patients, pour un suivi médian de 177 jours [153;244]. Parmi ces 44 patients, 5 ont subi une procédure redux de l'ablation par radiofréquence de la FA. Une reconnexion veineuse a été documentée chez 3 de ces 5 patients. Les résultats de l'analyse des données de suivi des patients souffrant d'une FA persistante, selon le NAFLD Fibrosis Score, sont représentées dans la **figure 26**. Nous avons observé un taux de récurrence significativement plus important dans le groupe « NAFLD Fibrosis Score élevé » (HR : 4.97 (IC 95% :1.4 ; 17.3) $p=0.0217$).

Figure 26 : récurrences de FA après les 3 premiers mois, jusqu'à 1 an, chez les patients souffrant d'une FA persistante



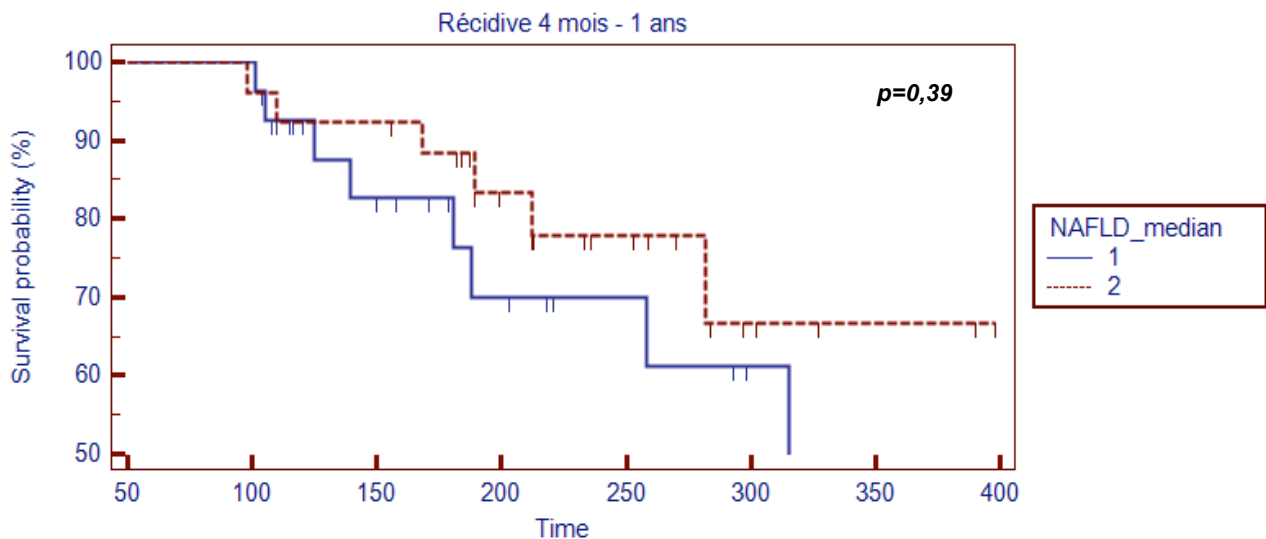
(groupe 1 : « NAFLD Fibrosis Score faible » ; Groupe 2 : « NAFLD Fibrosis Score élevé »).

Parmi les **patients suivis pour une FA paroxystique** (52 patients), 14 récurrences de FA ont été documentées, (26% des patients), pour suivi médian de 199 jours [150 ; 284]. Neuf procédures redux ont été réalisées. Nous avons documenté une reconnexion veineuse chez 4 patients. Les résultats de l'analyse des données de suivi des patients

souffrant d'une FA paroxystique, selon le NAFLD Fibrosis Score, sont représentées dans la **figure 27**.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative quant au taux de récurrence entre les groupes « NAFLD Fibrosis Score faible » et « NAFLD Fibrosis Score élevé » ($p = 0.39$).

Figure 27 : récurrences de FA après les 3 premiers mois, jusqu'à 1 an, chez les patients souffrant d'une FA paroxystique



(groupe 1 : « NAFLD Fibrosis Score faible » ; Groupe 2 : « NAFLD Fibrosis Score élevé »).

DISCUSSION

I. SYNTHESE DES RESULTATS

La NAFLD et la FA sont deux maladies émergentes dont la prévalence augmente nettement depuis plusieurs années et dont le lien épidémiologique est clairement établi. La morbi-mortalité des deux pathologies est très importante, ce qui est en fait un problème de santé publique dont l'enjeu thérapeutique est majeur. Cependant, les mécanismes physiopathologiques reliant les deux maladies sont encore mal connus malgré plusieurs hypothèses émergentes. Le terrain des deux maladies possède plusieurs facteurs communs, notamment l'obésité et le diabète de type 2. Dans le domaine de la NAFLD, un stress métabolique et inflammatoire chronique accru semble en partie responsable d'une évolution vers des formes actives au pronostic péjoratif en raison du développement d'une fibrose hépatique. **Cette physiopathologie pourrait participer au même processus de remodelage fibrotique dans l'OG, substrat arythmogène favorisant la perpétuation de la FA chez ces patients.**

1. Principaux résultats :

Il s'agit de la première étude visant à évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un score de fibrose hépatique dérivé de la NAFLD, à titre de **marqueur prédictif de cardiomyopathie atriale chez les patients souffrant de FA.**

Les principaux résultats de notre étude sont :

- que le NAFLD Fibrosis Score permet **d'identifier les patients présentant un profil métabolique particulièrement altéré,**

- le NAFLD Fibrosis Score est très bien **corrélé à l'altération morphologique et fonctionnelle de l'OG**, évaluée en ETT,
- le NAFLD Fibrosis Score est également **corrélé aux zones de bas voltage en cartographie de voltage**, témoignant du remodelage structurel de l'OG.
- le NAFLD Fibrosis Score semble être **prédicteur de récurrence de FA après ablation chez les patients porteurs de FA persistante**.

2. NAFLD Fibrosis Score et phénotype métabolique des patients :

Nous avons montré que les patients avec un NAFLD Fibrosis Score élevé ont un **profil métabolique spécifique et altéré**. Les caractéristiques cliniques de ces patients montrent qu'ils sont plus âgés, avec un IMC plus élevé. Ce sont également des patients diabétiques, et plus souvent atteints d'un syndrome métabolique. Sur le plan biologique, nous avons remarqué qu'ils présentent une albuminémie plus basse avec un taux de CRP plus élevé. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse d'une inflammation chronique à bas bruit dans le contexte dysmétabolique. Par ailleurs, ces patients présentaient une activation neuro-hormonale plus importante avec un taux de BNP significativement plus élevé.

De nombreux travaux ont démontré que le lien entre le syndrome métabolique, l'obésité et l'inflammation est étroit. Le tissu adipeux est composé d'adipocytes et de cellules non adipocytaires aux propriétés inflammatoires ou fraction stromale vasculaire. De nombreuses études ont pu identifier que l'hypertrophie adipocytaire dans le contexte du syndrome métabolique et de l'obésité était responsable d'une inflammation systémique à bas bruit (117). L'obésité est dans ce contexte associée à une surexpression de cytokines proinflammatoires, telles que le TNF-alpha ou l'interleukine-6 (117). Par ailleurs, des travaux ont montré que cette inflammation était responsable d'une baisse d'expression des

récepteurs à l'insuline, aggravant ainsi l'insulinorésistance dans le syndrome métabolique (95). De nombreux travaux translationnels ont pu identifier une inflammation chronique à bas bruit et l'activation neurohormonale comme la pierre angulaire favorisant l'émergence du substrat atrial arrythmogène. Plusieurs auteurs ont mis en évidence une corrélation entre l'élévation du BNP sérique avec la taille de l'OG (118) et le taux de NT-proBNP comme prédicteur du succès de l'ablation par radiofréquence, également à long terme (119,120). Certains biomarqueurs de l'inflammation tels que la CRP se révèlent être des facteurs prédictifs indépendants des récurrences de FA après une ablation (121). Cependant les résultats de ces études restent divergents probablement en raison de l'hétérogénéité des populations dysmétaboliques (122). D'autres biomarqueurs métaboliques tels que l'adiponectine ont été testés de façon isolée ou en approche combinée comme facteur de risque de récurrence de FA après une ablation par radiofréquence. Les résultats sont également divergents selon les études pour des dosages non réalisés en routine et coûteux (123).

En intégrant l'ensemble de ces données, notre étude confirme que le NAFLD Fibrosis Score est un **intégrateur du profil métabolique** permettant une évaluation simple d'un processus dysmétabolique chronique de l'inflammation et de l'activation neuro-hormonale associée.

3. NAFLD Fibrosis Score et évaluation de l'OG en ETT :

Nous avons retrouvé une corrélation entre le NAFLD Fibrosis Score et les **données d'analyse morphologique et fonctionnelle de l'OG en ETT**. En effet, nous avons montré que la surface de l'OG ainsi que son volume sont significativement plus élevés chez les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé. Ces patients présentent également une altération significative de la fonction contractile de l'OG en strain 2D.

Plusieurs études ont montré que le volume de l'OG indexé à la surface corporelle était un marqueur de l'évolution de la cardiomyopathie atriale, et était également corrélé au type de FA (56). Il s'agit donc d'un intégrateur de stress atrial chronique. Par ailleurs, de nombreux travaux ont démontré que le volume de l'OG et sa surface sont des marqueurs pronostics quant au succès de l'ablation par radiofréquence de la FA, que ce soit dans le cadre d'une FA paroxystique ou persistante (57,58). Cependant, lorsque l'OG est modérément dilatée, les résultats sont plus divergents (58). Par ailleurs, la taille de l'OG varie avec le temps (124). La taille de l'OG ne peut donc pas être utilisée comme unique marqueur d'évaluation de l'atriopathie.

L'évaluation fonctionnelle de l'OG en strain 2D semble également d'intérêt comme marqueur de cardiomyopathie atriale. A ce titre, de précédents travaux ont pu démontrer que l'altération de la fonction contractile de l'OG en rythme sinusal (PACS) est corrélée à la proportion de fibrose dans l'OG évaluée en IRM sur une population de 65 patients souffrant de FA paroxystique et persistante (62).

Enfin, il a été montré sur une population de 110 patients atteints de FA paroxystique, que le strain global de l'OG est également un facteur prédictif de récurrence de FA après une ablation par radiofréquence (125). Après dichotomie de la population selon le strain de l'OG, il était montré que les patients ayant un strain global de l'OG < 24,5% présentaient un surrisque de récidiver une FA au décours de la procédure, sur un suivi moyen de 16 mois (125).

Cependant, la réalisation du strain est fortement dépendante des conditions d'échogénicité des patients, qui doit par ailleurs être réalisée en rythme sinusal. Les premiers travaux réalisés sur le strain de l'OG retrouvaient toutefois une faisabilité et une reproductibilité satisfaisante avec une faisabilité du tracking des 12 segments chez 83,3% des patients. La variabilité interobservateur sur l'analyse du PALS était de 3,4% et

intraobservateur de 2,9%. L'évaluation fonctionnelle de l'OG en strain 2D ne peut donc pas être proposée à tous les patients (59).

La corrélation du NAFLD Fibrosis Score à ces données d'évaluation morphologique et fonctionnelle de l'OG en ETT renforce ainsi l'intérêt de son utilisation en tant que score clinico-biologique simple dans l'évaluation de la cardiomyopathie atriale.

4. NAFLD Fibrosis Score et zones de bas voltage en cartographie :

Les premiers travaux réalisés sur des modèles porcins en post infarctus ont permis de comprendre que les segments bas voltés en cartographie de voltage (définis par un voltage $< 0,5\text{mV}$), étaient corrélés aux zones de fibrose myocardique (126). D'autres études ont démontré que cette technique était intéressante afin d'évaluer l'extension de la fibrose dans l'OG, chez des patients candidats à une ablation par radiofréquence de FA, paroxystique ou persistante (63). Des travaux plus récents ont pu démontrer l'impact de la fibrose atriale comme facteur prédictif de succès de l'ablation par radiofréquence de la FA. Sur une cohorte de 142 patients candidats à une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA paroxystique, Masuda et al ont montré que les patients présentant des segments de l'OG bas voltés ($< 0,5 \text{ mV}$) étaient à risque de récurrence de FA au décours de l'intervention (36% vs 6%, $p < 0,001$) (64).

Bien que l'évaluation du voltage endocavitaire semble intéressante pour prédire la récurrence post ablation, sa réalisation en routine n'est pas envisageable compte tenu du caractère invasif de cette mesure. L'utilisation d'outils non invasifs simples prédictifs de fibrose présente donc un intérêt majeur.

Certaines études ont pu démontrer une corrélation entre les zones de bas voltages et certains biomarqueurs circulants, tels que la Galectine-3. Il s'agit d'une molécule du tissu conjonctif, exprimée majoritairement dans les fibroblastes intramyocardiques qui joue un rôle dans l'adhésion cellulaire, dans la régulation du cycle cellulaire, et est associée à la fibrose (127,128). Le taux de Galectine-3 a été identifié dans certaines études comme facteur prédictif de récurrence de la FA après une procédure d'ablation par radiofréquence de la FA (129). Récemment, les travaux de Reavassa ont montré une corrélation entre une combinaison de deux biomarqueurs dérivés du collagène de type 1 avec le risque de récurrence au décours de la procédure d'ablation par radiofréquence (72). Une étude récente a également montré l'intérêt du dosage du micro-ARN 21, dérivé de la fibrose. Son expression était corrélée à la proportion de segments bas voltés dans l'OG en cartographie de voltage, et également au risque de récurrence de FA après une première procédure d'ablation par radiofréquence (FA paroxystique et persistante) (130).

Toutefois, ces résultats sont divergents. Récemment, une étude analysant certains biomarqueurs dérivés de la fibrose, tels que la galectine-3, le fibroblast growth factor 23 (FGF-23), et le télopeptide C terminale du collagène de type 1 (ICTP), ne retrouvait pas de corrélation avec le risque de récurrence de FA au décours de l'ablation par radiofréquence (71). L'utilisation de ces biomarqueurs n'est à ce jour pas validé compte tenu du coût et des résultats divergents de ces études.

Le NAFLD Fibrosis Score est à ce titre un score clinico-biologique simple, réalisable en routine, reproductible, et d'un coût raisonnable, corrélé aux zones de bas voltage en cartographie de l'OG, permettant une évaluation multimodale du remodelage de l'OG chez ces patients.

5. NAFLD fibrosis score et récurrence de FA post-ablation

Dans l'ensemble de la population, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative quant au risque de récurrence de FA post-ablation chez les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé. Toutefois, nous avons observé chez les patients souffrant d'une FA persistante, un taux de récurrence significativement plus élevé avec une tendance à la prédiction des récurrences tardives chez les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé. Ces résultats sont probablement sous-tendus par un degré d'atriopathie plus marqué chez les patients en FA persistante contrastant avec un mécanisme focal souvent mis en jeu dans la FA paroxystique.

II. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente plusieurs limites dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord, les données de suivi des patients de notre cohorte sont à interpréter avec prudence, en raison d'un suivi relativement court concernant les récurrences de FA post-ablation et du caractère non standardisé du suivi. Une étude dédiée est nécessaire afin d'évaluer les récurrences de ces patients à plus long terme.

Enfin, les données concernant les cartographies de voltage sont prometteuses, mais un plus grand échantillon est nécessaire afin de confirmer ces résultats.

III. PERSPECTIVES

L'approche du NAFLD Fibrosis Score en tant que **marqueur prédictif de cardiomyopathie atriale** est intéressante dans la prise en charge des patients souffrant de FA, et notamment chez les patients éligibles à une ablation par radiofréquence. Il s'agit

d'un score clinico-biologique simple, non invasif, et disponible, pouvant être utilisé en routine. Cependant nos résultats devront être confirmés par d'autres études, sur un plus grand échantillon de patient, afin de définir le NAFLD Fibrosis Score comme facteur prédictif de récurrence de FA après une ablation.

Ce score pourrait être utilisé en pratique en amont de l'indication d'ablation par radiofréquence, afin d'identifier les patients chez qui l'intervention aurait un taux de succès faible. En effet, les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé, témoignant alors d'un remodelage de l'OG plus avancé, seraient par conséquent de moins bons candidats à la procédure d'ablation par radiofréquence de la FA, avec un risque de récurrence au décours plus important. L'analyse des données de suivi des patients de notre cohorte nous donne un signal positif, mais cette hypothèse reste encore à démontrer par d'autres travaux après avoir effectué un suivi sur une plus longue durée. A terme, un seuil pronostique pourrait être proposé.

CONCLUSION

Le NAFLD Fibrosis score est un intégrateur de stress métabolique chronique. Chez les patients souffrant de FA, le NAFLD Fibrosis Score est un **marqueur de cardiomyopathie atriale avancée observée en échocardiographie et par cartographie de voltage endocavitaire** et semble prédicteur de récurrence chez les patients présentant une fibrillation atriale persistante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2014 Jan 21; 129(3):e28-e292.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *The American Journal of Cardiology*. oct 2013;112(8):1142-7.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 sept 1998;98(10):946-52.
5. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation by Primary-Care Physicians in Germany: 1-Year Results of the ATRIUM Registry: Management of AF in clinical practice. *Clinical Cardiology*. mai 2014;37(5):277-84.
6. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O et al. Cost Of Care distribution in Atrial Fibrillation patients: the COCAF study. *AmHeartJ*, 2004; 147:121-6.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 7 oct 2016; 37(38):2893-962.

8. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114: 1217–1222.
9. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. juill 2011;108(1):56-62.
10. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. août 2014;7(4):620-5.
11. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126:640.e649 – 617.
12. Cha Y-M, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen W-K, Munger TM, Rea RF, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Obesity. *Circulation*. 20 mai 2008;117(20):2583-90.
13. Kottlamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy : a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. mai 2012 ; 23 :797-9.
14. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial Amyloidosis: An Arrhythmogenic Substrate for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 15 oct 2002;106(16):2091-7.

15. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen P-S, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. avr 2009;6(4):454-60.
16. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewski S, Heimbürger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *Journal of the American College of Cardiology*. nov 1999;34(5):1577-86.
17. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 1 sept 2005;67(4):655-66.
18. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5:182–209.
19. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2015;65(20):2239-51.
20. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 2012;60(22):2263-70.
21. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:1-10.
22. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 2011;57(17):1745-51.
23. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 1 mai 2014;102(2):205-13.
24. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. juin 2014;63(22):2335-45.

25. Guichard J-B, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. août 2017;70(6):756-65.
26. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*. 3 sept 1998;339(10):659-66.
27. Lin W-S, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsai C-F, Lin Y-K, Tsao H-M, et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation*. juill 2003;107(25):3176-83.
28. Saito T, Waki K, Becker AE. Left Atrial Myocardial Extension onto Pulmonary Veins in Humans: Anatomic Observations Relevant for Atrial Arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. août 2000;11(8):888-94.
29. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. oct 2017;14(10):e275-444.
30. Moe G.K., Abildskov J.A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge, *Anz. Heart J.*, 1959;58:59-70.
31. Moe G.K., Rheinboldt W.C., Abildskov J.A. A computer model of atrial fibrillation, *Am. Heart J.*, 1964;67:200-20.
32. Jalife J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. mai 2002;54(2):204-16.
33. Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. mars 2005;2(3):316-24.
34. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J thorac Cardiovasc Surg*. april 1991; 101: 406-26.
35. Lim S, Chua Y, Med M. Surgery for Atrial Fibrillation. 2004;33(4):5.

36. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, et al. Pulmonary Vein Stenosis After Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Functional Characterization, Evolution, and Influence of the Ablation Strategy. *Circulation*. 23 déc 2003;108(25):3102-7.
37. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological End Point for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Initiated From Multiple Pulmonary Venous Foci. *Circulation*. 28 mars 2000;101(12):1409-17.
38. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using a 3D Mapping System. *Circulation*. 14 sept 1999;100(11):1203-8.
39. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. mars 2017;103(5):368-76.
40. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Heart Rhythm*. juin 2010;7(6):835-46.
41. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, et al. Prevention of Iatrogenic Atrial Tachycardia After Ablation of Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Study Comparing Circumferential Pulmonary Vein Ablation With a Modified Approach. *Circulation*. 9 nov 2004;110(19):3036-42.
42. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *European Heart Journal*. 1 juin 2010;31(11):1344-56.

43. Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 7 mai 2015;372(19):1812-22.
44. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: Lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-2377.
45. Andrade JG, Khairy P, Verma A, Guerra PG, Dubuc M, Rivard L, et al. Early Recurrence of Atrial Tachyarrhythmias Following Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. janv 2012;35(1):106-16.
46. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Zado E, Vanderhoff M, Ren J-F, et al. Efficacy of Repeat Pulmonary Vein Isolation Procedures in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. sept 2004;15(9):1050-5.
47. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, et al. Incidence and Predictors of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. janv 2007;18(1):69-74.
48. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, Wolf M, Philips T, Vandekerckhove Y, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC: Clinical Electrophysiology*. mars 2019;5(3):295-305.
49. Sandorfi G, Rodriguez-Mañero M, Saenen J, Baluja A, Bories W, Huybrechts W, et al. Less Pulmonary Vein Reconnection at Redo Procedures Following Radiofrequency Point-by-Point Antral Pulmonary Vein Isolation With the Use of Contemporary Catheter Ablation Technologies. *JACC: Clinical Electrophysiology*. déc 2018;4(12):1556-65.

50. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 2005;45(2):285-92.
51. Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, Ma J, Gal P, Marashly Q, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *Journal of the American Heart Association*. 4 déc 2018;7(23).
52. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. déc 2012;13(12):973-84.
53. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 1 juin 2011;12(6):421-30.
54. 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. mars 2015;16(3):233-71.
55. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. mai 2001;76(5):467-75.

56. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2006;47(5):1018-23.
57. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Suyama J, Li HL, Hamazaki Y, Tanno K, Gokan T, Kobayashi Y. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:524-531.
58. Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012;14:638-645.
59. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*. déc 2009;7(1) .
60. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. févr 2018;8(1):29-46.
61. Saha SK, Anderson PL, Caracciolo G, Kiotsekoglou A, Wilansky S, Govind S, et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mai 2011;24(5):506-12.
62. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial

fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. mai 2010;3(3):231;9.

63. Marcus GM, Yang Y, Varosy PD, Ordovas K, Tseng ZH, Badhwar N, et al. Regional left atrial voltage in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. févr 2007;4(2):138-44.
64. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. avr 2018;257:97-101.
65. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 7 avr 2009;119(13):1758-67.
66. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 5 févr 2014;311(5):498.
67. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Shadman M, Kanj M, Bhargava M, et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels and Recurrent Arrhythmia After Successful Ablation of Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*. 17 mai 2011;123(19):2077-82.
68. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of Conventional Cardiovascular Risk Factors and Multiple

- Biomarkers for the Prediction of Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. nov 2010;56(21):1712-9.
69. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 16 déc 2003;108(24):3006-10.
70. Nyrnes A, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen J-B, Skjelbakken T, et al. Inflammatory Biomarkers as Risk Factors for Future Atrial Fibrillation. An Eleven-Year Follow-Up of 6315 Men and Women: The Tromsø Study. *Gender Medicine*. déc 2012;9(6):536-547.e2.
71. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *Bishopric NH, éditeur. Plos one*. 2 janv 2018;13(1):e0189936.
72. Ravassa S, Ballesteros G, López B, Ramos P, Bragard J, González A, et al. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 2019;73(12):1398-410.
73. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2013;10(11):686-90.
74. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.

75. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. déc 2004;40(6):1387-95.
76. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Non obese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010;51(5):1593-602.
77. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. 1999;94(9):8.
78. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. juin 2016;64(6):1388-402.
79. Anty R. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, mechanisms and diagnostic guidelines. 2019;24:17.
80. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. avr 2015;13(4):643-654.e9.
81. Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. mars 2012;61(3):409-15.
82. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease

in older people. *Gerontology* 2009;55(6):607-13.

83. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, *et al.* Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-1611 e1.
84. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *Journal of Hepatology*. oct 2006;45(4):600-6.
85. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism*. mars 2013;62(3):352-60.
86. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
87. Lann D, LeRoith D. Insulin Resistance as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome. *Medical Clinics of North America*. nov 2007;91(6):1063-77.
88. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard J-P. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes & Metabolism*. juin 2011;37(3):179-88.
89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC:

Homeostasis model assessment: IR and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985, 28:412–419.

90. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. sept 2012;56(3):943-51.
91. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5.
92. Neuschwander-Tetri BA. Nontriglyceride hepatic lipotoxicity: the new paradigm for the pathogenesis of NASH. *Current gastroenterology reports* 2010;12(1):49-56.
93. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9:25–53.
94. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. juin 2016;150(8):1704-9.
95. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. mai 2012;55(5):1389-97.
96. Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1023-34.
97. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al.

Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: *Hepatology*. *Hepatology*. déc 2013;58(6):1941-52.

98. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. juin 2011;53(6):1883-94.
99. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis: Dulai et al. *Hepatology*. mai 2017;65(5):1557-65.
100. European Association for Study of the Liver, Asociacion Latino americana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
101. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy: Cassinotto et al. *Hepatology*. juin 2016;63(6):1817-27.
102. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of*

Hepatology. sept 2016;65(3):570-8.

- 103.** Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 25 nov 2007;47(2):455-60.
- 104.** Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. avr 2007;45(4):846-54.
- 105.** Treeprasertsuk S. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(8):1219.
- 106.** Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. nov 2017;11:S209-16.
- 107.** Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with an Increased Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes. Manco M, éditeur. *PLoS ONE*. 22 févr 2013;8(2):e57183.
- 108.** Karajamaki AJ, Patsi OP, Savolainen M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA Study). *PLoS One*. 2015;10:e0142937.

- 109.** Markus MR, Meffert PJ, Baumeister SE, et al. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis*. 2016;245:123–131.
- 110.** Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. oct 2017;41(5):525-32.
- 111.** Zhou Y, Lai C, Peng C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Adv Interv Cardiol*. 2017;13:250–257.
- 112.** Karajamaki AJ, Kettunen O, Lepojarvi S, et al. Presence of atrial fibrillation is associated with liver stiffness in an elderly Finnish population. *PLoS One*. 2017;12:e0173855.
- 113.** Dong Z, Su L, Esmaili S, Iseli TJ, Ramezani-Moghadam M, Hu L, et al. Adiponectin attenuates liver fibrosis by inducing nitric oxide production of hepatic stellate cells. *Journal of Molecular Medicine*. déc 2015;93(12):1327-39.
- 114.** Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Endocrinology*. juin 2006;64(6):679-83.
- 115.** Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, Kamiya H, Uchikawa T, Harata S, et al.

- Circulating Adiponectin Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2008;72(7):1120-4.
116. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2019;73(8):948-63.
117. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. sept 2004;92(3):347-55.
118. Lee SH, Jung J-H, Choi S-H, Lee N, Park W-J, Oh D-J, et al. Determinants of Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2006;70(1):100-4.
119. Nilsson B, Goetze JP, Chen X, Pehrson S, Svendsen JH. Increased nt-pro-b-type natriuretic peptide independently predicts outcome following catheter ablation of atrial fibrillation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:843-850.
120. Solheim E, Off MK, Hoff PI, De Bortoli A, Schuster P, Ohm O-J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. août 2012;34(2):129-36.
121. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 16 déc 2003;108(24):3006-10.
122. Rotter M, Jaïs P, Vergnes M-C, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P, et al.

- Decline in C-Reactive Protein After Successful Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2006;47(6):1231-3.
123. Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, Kamiya H, Uchikawa T, Harata S, et al. Circulating Adiponectin Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2008;72(7):1120-4.
124. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size. *Journal of the American College of Cardiology*. juin 2006;47(12):2357-63.
125. Vrsalovic M, Hummel S, Ghanbari H, Alpert C, Oral H, Koliass T. Left atrial strain predicts atrial fibrillation recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation and preserved ejection fraction treated with catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2015;65(10):A1205.
126. Callans DJ, Ren J-F, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic Left Ventricular Mapping in the Porcine Model of Healed Anterior Myocardial Infarction: Correlation With Intracardiac Echocardiography and Pathological Analysis. *Circulation*. 19 oct 1999;100(16):1744-50.
127. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jun;26(6):635-40.
128. Takemoto Y, Ramirez RJ, Yokokawa M, Kaur K, Ponce-Balbuena D, Sinno MC, et al. Galectin-3 Regulates Atrial Fibrillation Remodeling and Predicts Catheter

Ablation Outcomes. *JACC: Basic to Translational Science*. avr 2016;1(3):143-54.

- 129.** Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L, et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. 2016 Sep 28;6:34357.
- 130.** Zhou Q, Maleck C, von Ungern-Sternberg SNI, Neupane B, Heinzmann D, Marquardt J, et al. Circulating MicroRNA-21 Correlates With Left Atrial Low-Voltage Areas and Is Associated With Procedure Outcome in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. juin 2018.

AUTEUR : Nom : ROBERT

Prénom : JORDAN

Date de Soutenance : Vendredi 28 Juin 2019

Titre de la Thèse : Utilisation d'un score dérivé de la stéatose hépatique non-alcoolique afin de prédire la cardiomyopathie atriale chez les patients candidats à une ablation par radiofréquence de fibrillation atriale.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : Fibrillation atriale, Stéatose hépatique métabolique, NAFLD Fibrosis Score

Contexte: Le lien épidémiologique entre la FA et la stéatose hépatique métabolique est étroit. L'hypothèse de travail repose sur l'existence de mécanismes physiopathologiques communs quant au développement de la fibrose hépatique et atriale dans un contexte dysmétabolique. L'objectif de l'étude est de montrer que le NAFLD Fibrosis Score est un marqueur prédictif de l'avancée de la cardiomyopathie atriale.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au CHU de Lille pour une première procédure d'ablation par radiofréquence de FA, entre Mars 2018 et Février 2019. Pour chaque patient, le NAFLD Fibrosis Score était évalué. Le degré d'atriopathie était évalué de façon multimodale grâce à l'analyse morphologique (surface et volume), fonctionnelle (pic de déformation en speckle tracking) et électrophysiologique de l'OG en cartographie de voltage. Un suivi à distance de la procédure était réalisé afin de documenter des récives de FA.

Résultats : Nous avons inclus 118 patients. Le NAFLD Fibrosis Score moyen était de $-1,136 \pm 1,26$. La population a été séparée en deux groupes selon la médiane du score ($-1,15$). Les patients ayant un NAFLD Fibrosis Score élevé ($>-1,15$) étaient plus âgés (58 ans [50;63] vs 63 ans [54;69], $p=0,004$), et présentaient un profil métabolique altéré avec un IMC plus important ($26,2 \pm 3,9$ kg/m² vs $29,8 \pm 4,9$ kg/m², $p<0,0001$) et une proportion plus importante de patients diabétiques (0% vs 13%, $p=0,0004$). Ils présentaient un taux de CRP et de BNP plus élevé. Les patients présentant un NAFLD Fibrosis Score élevé présentaient également une OG plus pathologique en volume (37 [29 ;46] mL/m² vs 44 [32;53] mL/m², $p= 0,026$), avec une fonction contractile en strain 2D significativement altérée (11,6% [6,38;18] versus 7,13% [3,7;11]; ($p=0.0065$)). Enfin, un NAFLD Fibrosis Score élevé était corrélé à une plus grande proportion de zone de bas voltage en cartographie de l'OG (2.3% [0-19] vs 21% [7;33]; ($p=0.0033$)). Au terme d'un suivi médian de 186 jours [152;264], les patients présentant une FA persistante et un NAFLD Fibrosis Score élevé présentaient un taux de récive plus important ($p=0.0217$; HR : 4.97 (IC 95% :1.4 ; 17.3)).

Conclusion : Le NAFLD Fibrosis score est un intégrateur multiparamétrique de stress métabolique, et est un facteur prédictif de l'avancée de la cardiomyopathie atriale chez les patients subissant une ablation par radiofréquence de la FA et pourrait prédire le risque de récive à long terme.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique LACROIX

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Didier KLUG
Monsieur le Professeur David MONTAIGNE
Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY
Monsieur le Docteur Sandro NINNI**