



HAL
open science

Impact de la densité et du volume du tissu adipeux épicardique sur le succes d'une première procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante par radiofréquence

Nathalie Pace

► **To cite this version:**

Nathalie Pace. Impact de la densité et du volume du tissu adipeux épicardique sur le succes d'une première procédure d'ablation de fibrillation atriale persistante par radiofréquence. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297707

HAL Id: hal-03297707

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297707>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Nathalie PACE

Le 30 avril 2019

**IMPACT DE LA DENSITE ET DU VOLUME DU TISSU ADIPEUX EPICARDIQUE
SUR LE SUCCES D'UNE PREMIERE PROCEDURE D'ABLATION DE
FIBRILLATION ATRIALE PERSISTANTE PAR RADIOFREQUENCE**

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur Christian DE CHILLOU
Juges : Mr le Professeur Nicolas SADOUL
Mr le Professeur Nicolas GIRERD
Mr le Professeur Damien MANDRY
Mr le Docteur Fabien BARUFFALDI
Mr le Docteur Arnaud OLIVIER (Directeur de Thèse)



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission :

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER -
Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre
CRANCE - Émile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET -
Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES –
Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel
MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN -
Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL –
Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT –
Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Éliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

1. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee
(Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU
(2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS
(2011)

*Université de Washington
(U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)
*Université de Bonn
(ALLEMAGNE)*

A mon Maître et Président du Jury

Monsieur le Pr Christian De Chillou

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Cardiologie et Maladies vasculaires

Nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Veillez trouver, au travers de ce modeste travail, le témoignage de notre haute considération et de notre respect pour vos qualités scientifiques et humaines.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Pr Nicolas Sadoul

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Cardiologie et Maladies vasculaires

Cher Professeur, nous vous remercions d'avoir accepté de prendre part au jury de notre thèse. Vous nous avez fait découvrir la cardiologie durant nos années d'études et, par cela, contribué à l'éveillement de notre intérêt pour cette belle discipline.

Nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier de la qualité de votre enseignement. Vous avez toujours su partager vos connaissances avec une simplicité et un enthousiasme remarquables.

Par ailleurs, vous avez toujours su trouver le temps pour nous conseiller et nous guider avec bienveillance.

Nous vous assurons de notre sincère gratitude et de notre plus grand respect.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Pr Nicolas Girerd

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier de Thérapeutique

Nous sommes ravis et honorés de vous compter parmi les membres de notre jury de thèse.

Nous avons eu la chance de travailler à vos côtés et d'apprendre de vous au chevet des patients. La grande richesse de vos connaissances, votre curiosité et votre dynamisme sont un modèle pour nous.

Nous souhaitons vous témoigner de notre gratitude et de notre profond respect.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Pr Damien Mandry

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier de Radiologie et Imagerie médicale

Vous nous avez fait le plaisir d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour vos conseils durant ce travail.

Nous serions ravis de pouvoir poursuivre cette collaboration entre imagerie médicale et cardiologie et de pouvoir bénéficier de votre enseignement au cours de ces prochaines années.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Dr Fabien Baruffaldi

Docteur en Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je suis heureuse de te compter parmi mon jury de thèse.

J'ai eu la chance de travailler à tes côtés au cours de mon internat et d'apprendre de tes nombreuses connaissances médicales mais également de tes qualités humaines.

Je te remercie d'avoir toujours été là pour m'écouter et me soutenir, pour ta confiance et pour ta gentillesse à mon égard.

A mon Maître, Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Dr Arnaud Olivier

Docteur en Cardiologie et Maladies Vasculaires

J'ai eu l'immense plaisir de travailler sous ta direction pour ce travail de thèse, mais également auprès de toi, au cours de ces dernières années.

En toutes circonstances, tu as su me conseiller et me guider, avec la plus grande bienveillance.

Je te remercie pour tout le temps que tu m'as accordé et pour tes encouragements.

Sache que tes compétences professionnelles et tes précieuses qualités humaines te valent l'estime de tous.

Tu resteras pour moi un exemple dans l'exercice de ma profession.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation médicale

Aux Dr Olaru, Dr Paillot, Dr Renolleau, Dr Villemain, Dr Voicu. Vous m'avez gentiment accueillie au début de mon internat. Je profite encore aujourd'hui de vos enseignements dans le domaine de la pneumologie mais également dans les soins d'accompagnement des patients et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Merci aux Dr Al Daoud, Dr Halalchi, Dr Preiss pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en cardiologie avec beaucoup de patience et de bienveillance et m'avoir enseignée une médecine humaine, à l'écoute des patients.

Aux Dr Bayard, Dr Benichou, Dr Bertrand, Dr Boursier, Dr Khalife, Dr Valla, Dr Yassine, Dr Zannad, Dr Zanutto, pour votre présence, votre gentillesse et pour la qualité de vos enseignements. Vous avez su me donner plus de confiance dans mon travail et je vous en remercie.

Au Dr Gette et à toute son équipe. La grande polyvalence de vos connaissances et de vos aptitudes médicales force mon admiration. J'ai pu grâce à vous, acquérir de nombreuses connaissances en élargissant mon horizon médical à d'autres disciplines.

Merci aux Pr Camenzind et Pr Juillièrre, aux Dr Magnin-Poull et Dr Selton-Suty, aux Dr Blangy, Dr Djaballah, Dr Freysz, Dr Huttin, Dr Lemoine, Dr Metzdorf, Dr Popovic, Dr Sellal. Vous avez tous contribué à ma formation médicale et m'avez aidée à forger mon mental en persévérant dans le travail.

Aux assistants et chefs de cliniques, qui m'ont formée et soutenue durant mon cursus

A François, pour m'avoir guidée lors de mes débuts en cardiologie. Outre tes qualités de praticien, tu resteras toujours pour moi un modèle de gentillesse et de patience dont j'essaie de m'inspirer dans ma pratique quotidienne de la médecine.

A Clément, qui a su éveiller en moi un intérêt grandissant pour l'imagerie médicale. Ton esprit d'analyse et de synthèse m'impressionneront toujours. Je te remercie de m'avoir inculqué un peu plus de rigueur (surtout dans la rédaction des courriers !) et de sens clinique.

A Charly, qui, en me faisant réaliser ma première sous-costale pendant mon externat, a réussi à ôter les doutes qui persistaient dans l'orientation de mon choix d'internat. Sache que ton énergie folle et tes connaissances forgent l'admiration des personnes qui t'entourent. Travailler avec toi, c'est se sentir protégé contre toutes les adversités.

A Samuel, le mot te représentant le plus étant « pragmatisme », une valeur fondamentale pour moi. Merci pour ta présence et ton efficacité au cours de ces six mois passés à l'USIC.

A Pierre-Cyril, un modèle de polyvalence, en toute performance et dans toutes les épreuves, toujours saupoudré d'une petite pointe d'humour. Croiser ton chemin, ou être de garde avec toi, c'est s'assurer que la journée sera un peu moins grise.

A Ruppi, pour la pertinence de tes conseils et pour ton écoute au cours de ces derniers mois en tant que référent. Merci pour ta présence et ta réassurance, notamment lors de ces gardes au rythme effréné.

A Nefissa, pour tes conseils mais aussi pour ton enthousiasme et ton sourire communicatifs.

A Laura, en dehors de tes qualités au travail, tu sais toujours te rendre disponible pour nous aider et nous conseiller avec cette douceur qui te caractérise. Merci !

A ma chère promotion d'internat

Il s'en est passé des choses depuis ce fameux soir d'octobre 2014, alors que nous trinquions à notre début d'internat. Déjà co-externes, Mathieu, nous faisons des Quizz ECG au secteur 1 (auxquels, bien évidemment, tu avais toujours la bonne réponse...) et je suis heureuse que tu puisses t'épanouir aujourd'hui dans ce qui t'a toujours passionné. Jordy et Jérôme, la découverte des joies de la paternité pendant l'internat n'est pas votre seul point commun : votre sérénité et votre optimisme sans failles font votre force et il est vraiment agréable de passer du temps en votre compagnie. Selo, un de mes regrets est de ne pas avoir eu la chance de travailler à tes côtés au cours de notre cursus. Cela ne nous a cependant pas empêché de nous découvrir et de nous apercevoir que nous partageons la même vision des choses. Tu es une belle personne et je suis heureuse de te compter parmi mes amis. Bercki, je ne saurais te remercier suffisamment pour ton soutien et ta gentillesse, notamment au cours de ces derniers mois. Marine et toi avez été très présents et je vous souhaite beaucoup de bonheur. Enfin, Hugo, quatre semestres passés ensemble pendant lesquels tu as su résister à ma folie dans toutes ses dimensions : mon rangement, un peu maniaque, mon humeur, un peu labile, mon comportement, parfois imprévisible. Merci de m'avoir appris toutes ces choses au début de notre internat, merci pour ton soutien, merci d'avoir accepté de mieux ranger ton bureau, merci d'être mon ami. J'espère que nous continuerons, tous ensemble, à poursuivre notre rituel culinaire trimestriel !

A mes co-internes ou compagnons de route, qui pour la plupart sont devenus des amis

Aux plus anciens : Marine, Raphi, Mathieu Becker.

Aux plus jeunes : Joseph, Antoine (dit Flaky), Juju (mon allié du Tilt test, merci pour ta bonne humeur communicative). A Sophie, Charles, Lionel, Hugo P., Guillaume C pour votre compréhension au cours de ce semestre. Au binôme douceur, Guillaume & Benjamin. A Fanny (alias Gangstafafa, mon amie et partenaire de l'instant « thé ») & Maxou, pour avoir été d'excellents camarades pendant ces six mois en USIC. A Margaux & Oriane pour votre extrême gentillesse et pour toutes ces petites attentions du quotidien, je suis vraiment heureuse de vous avoir auprès de moi. A Lucas le philosophe, mon brillant petit externe qui fait maintenant partie de la famille. A ma fidèle amie Jeanne, qui sait parfaitement allier travail de qualité et pause-café, formation en coro et pause-apéro. Je serai toujours là pour te soutenir.

A toutes les équipes soignantes et non soignantes, qui travaillent sans relâche : Laura S., Jennifer, Thomas, Aurélie, Lucie du 4 ; Lise, Julie, Sandra, Amandine, Laura, Murielle*2, Aline, Claude, ... de l'UISC ; Delphine, Elodie, Lisa, Célia, Marjo, ... de l'équipe de Metz ; Valérie, Nicolas, Béa, Audrey, ... et notre Mumu de l'USIC de Thionville. Nimet, Chantal, Nadine. Mais aussi toute l'équipe du plateau technique d'échographie. Pour toutes ces fois pendant lesquelles je me suis sentie perdue et ai pu trouver réconfort, conseil et souvent la réponse à mes questions. Vous faites un travail formidable. Merci pour tout.

Aux externes qui ont croisé mon chemin et qui ont été de très bons alliés : Lulu, InETT, Benoît, Anaïs, Geoffrey, Juliette, Lucie, Ophélie, Samy, Jules, Victoire, ...

Aux amis rencontrés durant l'externat et l'internat

Charly, merci de m'avoir ouvert l'esprit aux belles choses que nous offre le monde à travers ces inoubliables voyages mais aussi pour ton soutien et le modèle de sérénité que tu représentes. Je te souhaite de fouler le sol de nombreux pays et beaucoup de joie.

A la « team Thionville » pour votre amitié et tous ces bons moments passés ensemble. Sorci (mon coach running, même sous la pluie en repos de garde), PA, Marion, Marie, Audrey, Aurélie et Hélène.

A Lucille, Céline, Clémence, Oriane et Lisa.

A mon ami Raouf, pour ta gentillesse et ton écoute.

A mon amie Ingrid, si loin mais pourtant si présente. Je ne saurais te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Tu sais toujours trouver les bons mots qui savent m'apaiser et ton soutien a été indispensable, notamment au cours de ce travail. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

A mes amies de toujours et à ma filleule, Zoé : Ces vingt années d'amitié nous ont permis de construire un lien unique, basé sur la confiance, le respect et une infinité de bons souvenirs passés ensemble. Vous êtes ma deuxième famille et je serai toujours là pour vous. A Virginie, Mélissa, Céline, Manon, Marine, Maud et Laure, ainsi qu'aux garçons, merci pour tout. Zoé, je te promets de tout faire pour être une marraine à la hauteur.

A ma petite famille, d'ici et d'ailleurs : A tata Barbara, tonton Louis et Bruno, Isabelle et Robert. A mes tontons polonais, mon parrain et ma marraine. Dziękuję rodzinie Wolnik (Zenia, Krystian, Marcin, Magda, Vera) i Soja (Kasia, Kacper, Marta). A ceux qui en font presque partie : M. et Mme Tercimont, Mme Sinnig.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue et ont été présents à toutes les étapes. Merci pour tout ce que vous avez fait pour Morgane et moi, de nous avoir toujours considérées comme votre priorité, même pendant les moments difficiles, et pour votre confiance. Papa, je te remercie de nous avoir partagé tes valeurs de courage et de persévérance, alors que tu en avais le plus besoin ; de nous avoir appris à ne surtout jamais baisser les bras même quand ce n'est pas toujours facile. Tu resteras pour nous deux un modèle de générosité et de gentillesse. Même si plusieurs frontières nous séparent, vous pourrez toujours compter sur nous.

A ma petite sœur Morgane, je suis fière (et impressionnée !) de tout ce que tu as réussi à accomplir. J'ai souvent la sensation que les rôles se sont inversés, que c'est toi la grande sœur, tant tu es devenue débrouillarde, courageuse mais aussi une très bonne conseillère et un soutien dont je ne pourrais me passer. Je suis sûre que de très beaux moments nous attendent encore. Merci pour tout !

A Mickaël, pour ton immense soutien et ta participation dans ce travail de thèse mais pas seulement. Tu fais partie de ceux qui ont l'aptitude de transformer un point jaune en soleil et de déceler un rayon de lumière dans la grisaille : ton optimisme, ta joie de vivre, ta grande gentillesse font de toi quelqu'un de merveilleux et je suis heureuse de vivre à tes côtés.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	- 21 -
INTRODUCTION	- 23 -
PREMIERE PARTIE : FIBRILLATION ATRIALE ET TISSU ADIPEUX EPICARDIQUE	- 25 -
1. Généralités concernant la fibrillation atriale	- 25 -
A. Définition et diagnostic	- 25 -
B. Nosologie	- 25 -
C. Épidémiologie	- 26 -
D. Données de morbi-mortalité	- 28 -
2. Physiopathologie de la fibrillation atriale persistante	- 30 -
A. Mécanismes des arythmies : généralités	- 30 -
B. Le facteur déclenchant : l'importance des veines pulmonaires	- 32 -
C. Les différents mécanismes impliqués dans la progression de la fibrillation atriale	- 34 -
a. Le remodelage structurel des oreillettes	- 34 -
b. Le remodelage électrophysiologique des oreillettes	- 35 -
c. Théories en électrophysiologie clinique expliquant l'entretien de la fibrillation atriale	- 36 -
D. Implication du système nerveux autonome	- 39 -
E. Le tissu adipeux épicardique	- 41 -
a. Propriétés anatomiques et physiologiques	- 41 -
b. Obésité et formation de la graisse ectopique	- 44 -
c. Quantification du TAE	- 45 -
d. TAE et FA : données de la littérature	- 46 -
3. Prise en charge thérapeutique au long cours de la fibrillation atriale persistante	- 48 -
A. Généralités	- 48 -
B. Contrôle de la fréquence d'entraînement ventriculaire	- 49 -
C. Contrôle du rythme cardiaque	- 50 -
4. Ablation de la fibrillation atriale persistante par radiofréquence	- 50 -
A. Généralités	- 50 -
B. Données actuelles : respecter la FA persistante ou ablater ?	- 51 -
C. Indications d'ablation : position des recommandations européennes	- 52 -
D. Différentes étapes de l'ablation de FA persistante	- 53 -

E. Définitions du succès de l'ablation	- 57 -
F. TAE et ablation de FA : données actuelles	- 58 -
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE	- 59 -
Abstract	- 60 -
Introduction	- 61 -
Methods	- 62 -
<i>Study Population</i>	- 62 -
<i>CT procedure and EAT Measurements</i>	- 62 -
<i>Echocardiography</i>	- 63 -
<i>Catheter ablation procedure</i>	- 63 -
<i>Follow-up and AF recurrence assessment</i>	- 64 -
<i>Statistical analysis</i>	- 65 -
Results	- 66 -
Discussion	- 68 -
Conclusion	- 73 -
Tables and figures	- 74 -
References	- 80 -
Abbrevations	- 84 -
TROISIEME PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	- 85 -
1. Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature	- 85 -
2. Implications cliniques et perspectives	- 92 -
3. Conclusion	- 95 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 96 -

ABREVIATIONS

AA	Anti-arythmique
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AV	Atrio-ventriculaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	Brain natriuretic peptide
CEE	Choc électrique externe
CMI	Cardiomyopathie ischémique
ECG	Electrocardiogramme
FA	Fibrillation atriale
FAP	Fibrillation atriale paroxystique
FAPers	Fibrillation atriale persistante
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
OG	Oreillette gauche
RF	Radiofréquence
RS	Rythme sinusal
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
TA	Tachycardie atriale
TAE	Tissu adipeux épicardique
UH	Unités Hounsfields
VCS	Veine Cave Supérieure
VP	Veines Pulmonaires

“The history of the recognition of fibrillation of the auricles will impress you with the dimness of our eyes and the opacity of the obstacles which embarrass our vision.”

Thomas Lewis, 1912

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquemment rencontré en pratique clinique¹. Elle est associée à une morbi-mortalité élevée² et impacte significativement la qualité de vie des patients³.

Sa physiopathologie implique trois éléments : un « trigger » ou facteur initiant, un substrat arythmogène propice, électrophysiologique et structurel, et des modulateurs neuro-hormonaux⁴. Il s'agit d'une maladie évolutive, progressant souvent d'une forme paroxystique dépendante de gâchettes (extrasystoles provenant des veines pulmonaires), vers une forme persistante, dépendante du substrat atrial, liée au remodelage électrique et structurel des oreillettes. Le risque de transition est évalué entre 10 et 20% à un an et à 30% à 5 ans.

Si la découverte de foyers ectopiques localisés en regard des zones d'insertion des veines pulmonaires révolutionna la prise en charge de la FA paroxystique⁵ grâce à l'isolation des veines pulmonaires, le traitement des formes persistantes reste un véritable challenge pour le rythmologue interventionnel. Le taux de succès reste nettement plus faible et ce malgré la réalisation de plusieurs procédures⁶, le résultat des ablations de FA persistante étant majoritairement corrélé au niveau de remodelage de l'oreillette gauche (OG).

Dans la quête de la compréhension des mécanismes physiopathologiques favorisant l'émergence et l'impact d'un tel substrat sur le myocarde atrial, plusieurs équipes se sont penchées sur l'hypothèse d'une imputabilité directe de l'obésité par l'expansion du tissu adipeux épique (TAE). Celui-ci s'avère être un véritable organe endocrine capable de sécréter localement toute une variété de biomolécules actives, parmi lesquelles des cytokines pro-inflammatoires favorisant la constitution de fibrose myocardique, dont l'impact sur les récurrences d'arythmies au décours de procédures d'ablation endocavitaire a été démontré^{7,8}.

L'évaluation quantitative et qualitative du TAE, favorisée par le développement des techniques d'imagerie modernes, suscite un intérêt grandissant. Il pourrait s'agir d'un nouveau biomarqueur intégrable dans la stratification du risque de récurrence de FA persistante après une procédure d'ablation mais également d'une potentielle cible thérapeutique.

Premièrement, nous exposerons l'état actuel des connaissances sur la FA persistante, sa prise en charge ainsi que l'implication du TAE dans son développement et son maintien. Puis, nous présenterons les résultats de notre étude. Enfin, nous commenterons ces résultats, à la lumière des données actuelles de la littérature, et développerons les perspectives d'avenir.

PREMIERE PARTIE : FIBRILLATION ATRIALE ET TISSU ADIPEUX EPICARDIQUE

2. Généralités concernant la fibrillation atriale

A. Définition et diagnostic

La fibrillation atriale ou auriculaire est une arythmie d'origine supraventriculaire caractérisée par une activité électrique atriale désorganisée et rapide, sans possibilité de différencier les phases de dépolarisation et de repolarisation. Elle engendre une activation désynchronisée des myocytes atriaux. Cela entraîne une perte de leur efficacité hémodynamique. La réponse ventriculaire est notamment dépendante du nœud atrio-ventriculaire (AV) ; elle est le plus souvent irrégulière et rapide.

Le diagnostic de fibrillation atriale requiert une documentation rythmique par le biais d'un électrocardiogramme (ECG) inscrivait les éléments suivants : des oscillations rapides de la ligne de base, sans onde P visualisable, associées à des intervalles RR irréguliers⁹. Une durée minimale de 30 secondes par épisode est requise pour établir le diagnostic.

Les circonstances de découverte de la fibrillation atriale sont très variables. Les symptômes caractéristiques en sont la dyspnée, les douleurs thoraciques, les palpitations et l'asthénie, souvent majorés à l'effort. L'examen clinique met alors en évidence un pouls irrégulier. Dans près d'un tiers des cas¹⁰, la fibrillation atriale peut être asymptomatique, caractérisée alors de « silencieuse » et se révéler fortuitement au cours d'un examen clinique ou insidieusement lors de l'une de ses complications.

B. Nosologie

Les recommandations européennes distinguent cinq types de FA selon sa présentation et la durée de son évolution⁹. De cette classification découlent les modalités spécifiques de prise en charge thérapeutique et de suivi des patients.

Une FA mise en évidence pour la première fois est caractérisée de « nouvellement diagnostiquée » quelles que soient la durée de son évolution, la présence et la gravité des symptômes associés.

Une FA est qualifiée de paroxystique (FAP) si elle se réduit dans les sept jours suivant son diagnostic, que cela soit spontanément ou par cardioversion.

Une FA est dite persistante (FAPers) lorsque sa durée d'évolution dépasse sept jours incluant les épisodes réduits par cardioversion au-delà de ce délai.

Est dénommée « persistante longue » toute FA dont la durée excède un an et pour laquelle il est décidé d'adopter une stratégie de contrôle du rythme cardiaque.

Enfin, une FA est qualifiée de permanente lorsqu'elle est acceptée par le patient et le médecin et que cesse donc toute stratégie de contrôle rythmique.

C. Épidémiologie

La fibrillation atriale est l'arythmie cardiaque la plus fréquente : en 2010, le nombre de patients en FA était estimé à 33.5 millions dans le monde¹, à 8.8 millions dans l'Union Européenne¹¹ et affecterait de 600.000 à 1 million de patients en France⁰.

La prévalence de la fibrillation atriale dans le monde est estimée à environ 3% chez les patients âgés de 20 ans ou plus¹³⁻¹⁴, ce pourcentage étant très probablement sous-estimé au regard de la proportion de patients asymptomatiques. Elle tend à être plus élevée dans les pays développés¹ et chez les hommes¹⁵ et s'accroît avec l'âge. En effet, elle double pour chaque décennie de vie après 50 ans et passe de moins de 0.5% entre 40 et 50 ans à 10 à 20% chez les patients âgés de 80 ans ou plus¹⁶.

De nombreuses pathologies cardiaques et extra-cardiaques favorisent la genèse de la fibrillation atriale, parmi lesquelles :

- L'hypertension artérielle qui en est le facteur de risque principal ; sa prévalence varie de 40 à 70% chez le sujet âgé¹⁶. Elle favorise également la survenue des complications thromboemboliques en particulier les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Elle explique indépendamment près d'un cinquième des cas de FA¹⁷. La pression pulsée semble notamment corrélée au risque de survenue de FA, soulignant l'implication du vieillissement artériel sur l'hypertrophie ventriculaire gauche¹⁸.

- L'obésité et le surpoids¹⁹. Une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de l'ordre de $1\text{kg}/\text{m}^2$ entraîne une hausse du risque de survenue de FA de 4 à 5%²⁰.
- L'insuffisance cardiaque, par l'activation des systèmes neuro-hormonaux qui entraîne un remodelage anatomique et électrique ainsi qu'une altération des propriétés électrophysiologiques atriales. Qu'elle soit à fonction systolique altérée ou préservée, elle modifie le pronostic de la fibrillation atriale en majorant le risque de décès et d'AVC²¹. Au-delà de 75 ans, 40% des patients présentant une insuffisance cardiaque développent une FA¹⁶.
- Le diabète, en potentialisant le développement d'une hypertension artérielle, d'une obésité et/ou d'une coronaropathie. Le risque relatif de développer une FA chez les patients diabétiques de type 2 a été évalué entre 1.7 et 2.1²².
- L'insuffisance coronaire, qui majore également le risque d'AVC en cas de FA²³. Dans les études, la prévalence des coronaropathies chez les patients en FA varie de 17 à 46.5%²⁴.
- Les pathologies respiratoires et en particulier le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) qui favorise la survenue d'une FA par les épisodes de désaturation nocturne, la sur-activation du système nerveux sympathique et l'augmentation du régime de pression intra-thoracique. Les patients présentant un SAOS ont 2 à 4 fois plus de risque de développer une FA²⁵.
- Les pathologies valvulaires (principalement mitrales)²² ; les cardiomyopathies, notamment congénitales et hypertrophiques²⁶ ; l'insuffisance rénale chronique²⁷ ; les dysthyroïdies.

Certaines habitudes de vie interfèrent également dans le processus de développement de la fibrillation atriale : le tabagisme, actif ou ancien²⁸ (le risque relatif de survenue d'une FA est respectivement multiplié par 2.05 et 1.32)²⁹ ; la consommation d'alcool, lorsqu'elle est excessive et régulière²⁰ ; une pratique extrême ou intense du sport notamment d'endurance³⁰.

L'incidence annuelle de nouveaux cas de fibrillation atriale est évaluée à près de 5 millions dans le monde¹ et à environ 200.000 en France¹⁶. Il est ainsi attendu que le nombre de patients en FA double voire triple dans les prochaines décennies¹¹. Cette tendance s'explique d'une part par le vieillissement de la population, mais également par l'augmentation du nombre et de la prévalence de ses facteurs de risque ainsi que par l'amélioration des méthodes de détection de la FA silencieuse³¹.

L'épidémie grandissante que représente la fibrillation atriale est un réel problème de santé publique : véritable fardeau affectant les systèmes médico-économiques de par le monde et ce, majoritairement en raison du coût lié à la prise en charge de ses complications et des frais d'hospitalisation, elle est également associée à une surélévation du risque de morbi-mortalité.

D. Données de morbi-mortalité

La fibrillation atriale majore indépendamment le risque de mortalité : après ajustement aux comorbidités qui lui sont associées, l'odds ratio est de 1.5 chez l'homme et 1.9 chez la femme³². Dans près de la moitié des cas, le décès est attribuable à une cause cardiovasculaire (mort subite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) ; dans un tiers des cas à une étiologie extracardiaque (pathologies respiratoires, néoplasies, infections) ; dans environ 6% des cas il est imputable à un AVC ou à une hémorragie².

La gravité de la fibrillation atriale vient également de ses complications :

- Au premier rang de celles-ci figurent les accidents vasculaires cérébraux dont le risque de survenue est multiplié par 5 en cas de FA³³.

La prévalence des AVC en présence d'une FA augmente avec l'âge : elle passe de 6.7% entre 50 et 59 ans à 36.2% entre 80 et 89 ans³⁴. Le risque est similaire en cas de FA paroxystique ou permanente³⁵. Les AVC secondaires à un passage en fibrillation atriale (20 à 30% des cas⁹) apparaissent plus graves avec un doublement de la mortalité à 30 jours et à un an, un doublement des récurrences à un an et un handicap plus sévère à 3 mois³⁶.

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un AVC en présence d'une FA sont intégrés dans le score CHA₂DS₂VASC qui permet d'évaluer le risque thromboembolique et de justifier

la prescription d'une anticoagulation curative au long cours en cas de score ≥ 1 . L'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension artérielle, le diabète, la présence d'une maladie vasculaire (antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), de plaque aortique), un âge compris entre 65 et 74 ans, le sexe féminin en cas d'âge > 65 ans sont cotés à 1 point ; un âge ≥ 75 ans et un antécédent d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire à 2 points.⁹

- Les complications thromboemboliques systémiques extra-cardiaques représentent 11.5% des manifestations emboliques en lien avec la fibrillation atriale. Elles atteignent de façon privilégiée les extrémités distales (58%) et la circulation mésentérique (22%). Elles sont associées à une morbi-mortalité élevée : 64% des patients nécessitent une procédure interventionnelle ou une amputation et le taux de décès à 30 jours est de 24%³⁷.

- L'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale coexistent fréquemment et se potentialisent mutuellement : elles partagent des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques communs²². Plus d'un tiers des patients en FA présente une insuffisance cardiaque³⁸. L'insuffisance cardiaque est la cause principale de décès à un an des patients nouvellement diagnostiqués en FA, comptant pour près d'un tiers de l'ensemble des décès³⁹. L'existence simultanée de ces deux pathologies majore le risque de mortalité toutes causes, principalement lorsque la fonction systolique est altérée⁴⁰.

- La fibrillation atriale majore le risque de survenue de troubles cognitifs et de démence vasculaire indépendamment de la présence, ou non, d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral⁴¹, par le biais de fluctuations de la perfusion cérébrale et de la survenue de micro-embolies cérébraux.

- 10 à 40% des patients présentant une FA sont hospitalisés par an et cette proportion tend à s'accroître au fil des années. Le critère d'hospitalisation principal (49% des cas) est d'origine cardiovasculaire⁴¹. En France, il est estimé que la très grande majorité (92%) de ces patients est âgée de 60 ans ou plus⁴².

- Les autres complications sont principalement d'ordre iatrogénique.

3. Physiopathologie de la fibrillation atriale persistante

A. Mécanismes des arythmies : généralités

L'initiation et l'entretien d'une arythmie dépendent de l'interaction entre plusieurs facteurs figurant aux sommets d'un triangle schématisé par Philippe Coumel :

- Un facteur initiant qui sert de gâchette (*trigger*).
- Un substrat arythmogène propice, électrophysiologique et structurel, capable d'initier et de maintenir l'arythmie.
- Des modulateurs neuro-hormonaux (influences vago-sympathiques ; troubles métaboliques ; thyrotoxicose) qui potentialisent les deux facteurs précédemment cités^{4, 43}.

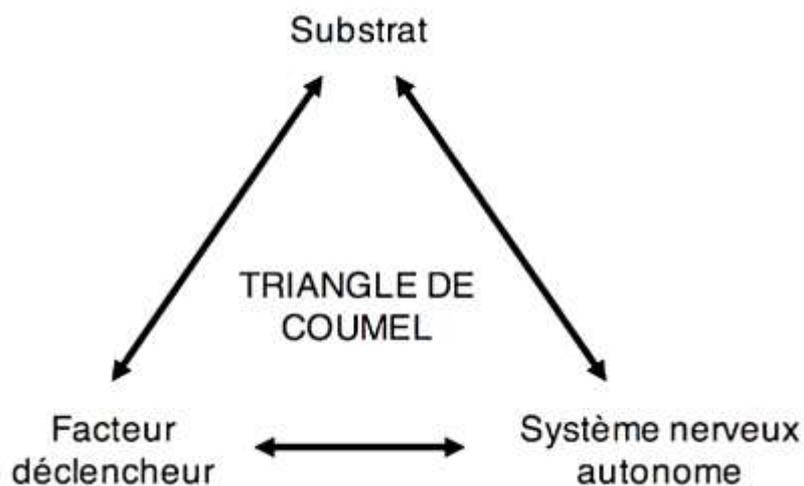


Schéma illustrant le triangle de Coumel.

Les anomalies de la genèse de l'influx sont expliquées par des anomalies de l'automatisme et les activités déclenchées :

- L'hyperautomatisme implique des cellules pacemaker et correspond à une accélération de la dépolarisation en diastole, une diminution de la repolarisation en diastole ou une diminution du seuil de déclenchement d'un potentiel d'action. Ce phénomène survient lors de situations physiologiques (majoration du tonus sympathique à l'effort) ou pathologiques (ischémie, hypovolémie, perturbations électrolytiques)⁴⁴.

- L'automatisme anormal se manifeste dans des cellules myocardiques dépourvues d'activité pacemaker, lors de conditions particulières (ischémie, dyskaliémie, stimulation adrénergique). Leur potentiel de repos se dépolarise entre -60 et -10mV déclenchant un potentiel d'action par l'activation de canaux voltage-dépendant⁴⁵.
- Les activités déclenchées ou post-dépolarisations correspondent à des oscillations du potentiel de membrane cellulaire, survenant au décours d'un potentiel d'action spontané ou stimulé. Elles peuvent être précoces, tardives ou semi-tardives, selon leur moment de survenue. Lorsque les post-dépolarisations atteignent une amplitude significative, elles peuvent déclencher un potentiel d'action entraînant une arythmie⁴⁵.

La persistance de l'arythmie implique la formation de circuits de réentrée : après avoir été généré, l'influx parcourt une boucle dont la taille est plus ou moins variable et revient à son point d'origine, entraînant une réactivation de la même région myocardique redevenue excitable. Ce phénomène implique la réunion de trois conditions :

- Un bloc unidirectionnel antérograde dans une voie, représenté par du tissu dépolarisé par le complexe précédent et encore en période réfractaire.
- Une autre voie, excitable, caractérisée par une vitesse de conduction lente et une période réfractaire courte.
- Une inhomogénéité, au sein des deux voies, des vitesses de conduction et des périodes réfractaires rendant possible l'excitation de la voie antérograde à contre-courant et la pérennisation du mouvement^{44, 45}.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la fibrillation atriale a permis, au fil des années, de développer différentes approches curatives en particulier l'ablation par radiofréquence. Comme mentionné précédemment, la FA est une maladie évolutive, progressant majoritairement d'une forme paroxystique à une forme persistante puis permanente. Sur le plan physiopathologique, la transition de l'arythmie s'explique par le passage d'une maladie dépendante de gâchettes, à une maladie dépendante d'un substrat relatif au remodelage électrique et structurel des oreillettes. Si le mécanisme initiateur de la FA est maintenant bien établi (foyers ectopiques majoritairement veineux pulmonaires), les

mécanismes d'entretien de l'arythmie sont beaucoup plus nombreux et leur importance respective est encore l'objet d'études.

B. Le facteur déclenchant : l'importance des veines pulmonaires

Le rôle prépondérant des veines pulmonaires (VP) dans la fibrillation atriale a été mis en lumière en 1997 par Haissaguerre et al. qui ont démontré notamment que les épisodes de FA sont initiés par des foyers ectopiques, uniques ou multiples, localisés majoritairement (dans 94% des cas) en regard des orifices des veines pulmonaires⁵. Par ailleurs, l'ablation de ces foyers ectopiques contribuait à l'absence de récurrence de FA dans 62% des cas après un suivi moyen de 8 +/- 6 mois sans traitement anti-arythmique. Cette découverte révolutionnera la prise en charge thérapeutique de la fibrillation atriale, la technique d'isolement des veines pulmonaires étant à la base des méthodes actuellement utilisées dans le monde.

Grâce à l'étude de l'anatomie et des propriétés électrophysiologiques des veines pulmonaires, plusieurs hypothèses ont été dans les suites avancées pour tenter d'expliquer la production de cette activité ectopique.

Des données autopsiques ont révélé la présence d'extensions du myocarde atrial dans les veines pulmonaires chez 100% des patients aux antécédents de fibrillation atriale et chez 85% de ceux n'ayant jamais présenté d'arythmie supra-ventriculaire. Il s'agit de fibres myocardiques striées colonisant, sur quelques millimètres à plusieurs centimètres, la paroi des veines pulmonaires au niveau de leur connexion avec l'oreillette gauche. De plus, les manchons myocytaires des patients aux antécédents de FA présentent des caractéristiques histologiques distinctes : une plus grande hétérogénéité en termes d'organisation, de structure, avec notamment des changements brusques d'orientation des fibres musculaires, au niveau des zones d'abouchement entre l'endocarde et l'épicarde, et un taux plus élevé d'hypertrophie et de fibrose⁴⁶.

En 2003, une équipe américaine découvrait au sein des manchons myocardiques s'invaginant dans les veines pulmonaires, la présence de cellules cardiaques : des petites cellules pâles dénommées « P cells », véritables cellules pacemaker qui sont habituellement situées dans le tissu nodal ; des cellules de transition et des cellules de Purkinje à conduction

rapide. Ces cellules ont des propriétés d'automatisme cardiaque, d'excitabilité et de conduction de l'influx électrique, ce qui les prédispose à l'arythmogénèse⁴⁷.

Des études embryologiques ont constaté la présence, en regard de la zone d'insertion des veines pulmonaires, d'un antigène dénommé HNK-1 dont l'expression est notamment rapportée dans le système de conduction atrio-ventriculaire, laissant suggérer qu'il pourrait s'agir de reliquats embryonnaires du tissu conducteur⁴⁸.

Une équipe s'est penchée sur la recherche d'une corrélation entre ces données histologiques et les propriétés électrophysiologiques des veines pulmonaires. Des retards d'activation ont ainsi été mis en évidence, au cours de stimulations prématurées et rapides. Dans des conditions pathologiques, telle que la présence d'une fibrose, ces ralentissements de conduction peuvent se majorer et entraîner des phénomènes de micro-réentrée ou favoriser l'activation d'un foyer ectopique⁴⁹.

L'implication de tels mécanismes est notamment corroborée par les résultats d'une étude qui visait à recueillir, étudier et comparer des potentiels veineux en regard de l'ostium des veines pulmonaires chez des patients avec et sans antécédent de FA. Les patients aux antécédents de fibrillation atriale présentaient quasi exclusivement des potentiels veineux marqués par un allongement des vitesses de conduction contrastant également avec le myocarde atrial voisin⁵⁰.

D'autres données concernant les caractéristiques électrophysiologiques des cardiomyocytes tapissant les veines pulmonaires sont parues révélant notamment que ceux-ci sont caractérisés par une période réfractaire effective et une période réfractaire fonctionnelle courtes voire très courtes associées à des temps de conduction longs favorisant la survenue d'extrasystoles ou de salves de tachycardie qui peuvent se pérenniser⁵¹. Ces propriétés électrophysiologiques contrastent avec celles du tissu atrial environnant : les potentiels d'action sont moins polarisés et de durée plus courte, les vitesses de dépolarisation sont plus lentes, l'ensemble favorisant la formation de blocs de conduction et de circuits de réentrée.

En dehors des veines pulmonaires, d'autres sources d'ectopie ont été décrites comme responsables de l'initiation et du maintien de la fibrillation atriale : la veine cave supérieure, le ligament de Marshall, le sinus coronaire, la crista terminalis et des foyers localisés en regard de la paroi postérieure de l'OG ou dans l'oreillette droite⁵².

C. Les différents mécanismes impliqués dans la progression de la fibrillation atriale

L'étude de la physiopathologie de la fibrillation atriale persistante repose également sur l'analyse de son substrat, c'est-à-dire l'ensemble des modifications de structure et de fonctionnement du myocarde atrial contribuant à l'initiation et à la chronicisation de cette arythmie.

a. Le remodelage structurel des oreillettes

Il s'exprime principalement par l'apparition d'une fibrose atriale interstitielle et des modifications protéiques des cardiomyocytes ; il constitue un important contributeur au substrat arythmogène de la FA⁵³. Ce remodelage se présente le plus souvent comme un processus de réparation permettant le remplacement d'un parenchyme myocardique dégénérant par un tissu constitué d'une accumulation de dépôts de collagène fibrillaire qui s'expand dans l'interstitium⁵⁴.

Les mécanismes qui sous-tendent le remodelage de la matrice extracellulaire atriale sont encore imparfaitement élucidés et impliquent des interactions entre des médiateurs neuro-hormonaux et cellulaires. Plusieurs facteurs sont reconnus comme étant pro-fibrotiques et agissent souvent en synergie : l'angiotensine II et plusieurs cytokines dont le facteur de croissance TGF- β 1, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF)⁵⁵.

Des données histologiques réalisées à partir de prélèvement de myocarde atrial de patients présentant une fibrillation atriale sans cardiopathie sous-jacente précisent que ces facteurs favorisent notamment l'apparition d'une hypertrophie myocytaire, d'une dégénérescence vacuolaire des myocytes atriaux, de fragmentations du réticulum

sarcoplasmique, de modifications de forme et de taille des mitochondries et d'une apoptose cellulaire^{56,57}.

Une étude expérimentale animale consistant en une stimulation ventriculaire répétée et prolongée sur 5 semaines, induisait l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive et d'une fibrose atriale interstitielle comparable à celle retrouvée chez des patients présentant une fibrillation atriale persistante. L'étude de ce tissu fibrosé révélait un ralentissement hétérogène des vitesses de conduction ainsi que la présence de blocs locaux de conduction de l'influx électrique favorisant l'arythmogénèse⁵⁸.

D'un point de vue anatomique, Morillo et al. démontrèrent entre autre qu'une stimulation de l'oreillette droite rapide et répétée, à 400bpm, durant 6 semaines, entraînait une dilatation du massif atrial⁵⁹. Ce remaniement architectural potentialise la formation et l'entretien des circuits de réentrée. En effet, d'après le concept de « leading circles » émis par Allesie et al. en 1973 (une réentrée peut s'auto-entretenir en l'absence d'obstacle anatomique) le nombre de « leading circles » dépend non seulement de la longueur d'onde des circuits de réentrées mais également de la taille du tissu sous-jacent, autrement dit de l'importance de la dilatation atriale⁶⁰.

b. Le remodelage électrophysiologique des oreillettes

Il implique des modifications de fonctionnement des myocytes atriaux. Comme précédemment mentionné, l'ensemble des études s'accorde sur la présence d'un raccourcissement majeur des périodes réfractaires et de la durée du potentiel d'action qui favorise la création de circuits de réentrée. D'un point de vue cellulaire, l'homéostasie calcique et potassique joue un rôle primordial, démontré dans plusieurs études.

L'une d'entre elles révélait en particulier que les patients en FA persistante présentent une réduction en nombre et en efficacité des canaux calciques de type L (I_{CaL}) à l'origine du raccourcissement du potentiel d'action^{61,55}. L'activation rapide des cardiomyocytes atriaux en fibrillation atriale entraîne une augmentation de la concentration calcique intracellulaire. Ceux-ci, déclenchent alors des mécanismes protecteurs d'action rapide et retardée (grâce à l'activation de la voie Calcineurine/Calmoduline) pour limiter la surcharge en Ca^{2+} . Les

perturbations du métabolisme calcique intracellulaire sont notamment à l'origine de la dysfonction contractile observée au décours de la restitution d'un rythme sinusal. La diminution en nombre et la perte d'efficacité des canaux I_{CaL} engendre immédiatement une réduction de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire effective de l'oreillette, entraînant ainsi une diminution de la longueur d'onde et facilitant la présence de multiples circuits de réentrée⁶².

Les autres modifications ioniques secondaires à la FA incluent une diminution du courant potassique transitoire sortant (I_{to}) et à rectification retardée (I_{Kur})⁶³ ainsi qu'une augmentation de l'activité du courant échangeur Sodium/Calcium, I_{NCX} ⁶⁴.

Dès 1995, l'équipe du Professeur Allessie avait proposé le concept de la FA qui entraîne la FA : « AF begets AF »⁶⁵. Cette théorie est basée sur l'observation d'un modèle ovin présentant des épisodes de FA même de courte durée, induits par une stimulation atriale rapide. Cette équipe a mis en évidence des modifications des propriétés électriques de l'OG avec un raccourcissement des périodes réfractaires atriales et du cycle de la FA. Un élément important est que les auteurs avaient également constaté que cette réponse était d'intensité différente d'un animal à un autre, pour le même protocole de stimulation, suggérant une multiplicité des facteurs impliqués.

c. Théories en électrophysiologie clinique expliquant l'entretien de la fibrillation atriale

Théorie des vaguelettes

L'implication de phénomènes de réentrée dans l'initiation et le maintien de la fibrillation atriale fut suspectée, au décours de plusieurs études expérimentales, dès la première moitié du XX^e siècle. En 1956, Gordon Moe proposa l'hypothèse selon laquelle la fibrillation atriale correspond à une activité électrique totalement désorganisée résultant de multiples fronts d'ondes de réentrée (« the multiple wavelets hypothesis »), dont le nombre et la direction varient perpétuellement, en s'annihilant ou se divisant lors de leur propagation au sein des oreillettes⁶⁶. Il stipula également dans les suites que la quantité d'ondes présentes à un moment donné dépend de la longueur d'onde du circuit de réentrée (qui correspond au produit de la période réfractaire et de la vitesse de conduction) et de la masse atriale : les

critères favorisant la pérennisation de la fibrillation atriale étant des périodes réfractaires courtes, un ralentissement des vitesses de conduction et une masse atriale augmentée.

Théorie du « leading circle »

En 1973, Allesie et al. firent une découverte essentielle en démontrant qu'une réentrée pouvait s'auto-entretenir en l'absence d'obstacle anatomique⁶⁰. Ce concept, fut dénommé le « leading circle » : la taille du circuit de réentrée adopte la taille minimale possible déterminée par la longueur d'onde du circuit. Le centre de rotation est maintenu réfractaire par l'activation électronique continue provenant du front de dépolarisation, engendrant une réentrée fonctionnelle. Plusieurs « leading circles » peuvent coexister au sein d'un même tissu. Le nombre dépend de la taille de celui-ci et de la longueur d'onde des circuits. Dans ce modèle plus l'oreillette gauche est dilatée et la longueur d'onde est courte plus le nombre de « leading circles » pouvant exister au sein de l'oreillette est grand. Cette théorie a prévalu pendant une vingtaine d'années jusqu'à ce que l'on démontre qu'elle ne pouvait pleinement expliquer le maintien de la FA⁶⁷.

Théorie des rotors

Parallèlement à l'émergence du concept de « leading circle », la théorie des rotors fut développée. Un rotor consiste en une réentrée fonctionnelle organisée autour d'un « core » central (zone excitable mais non excitée), il peut être fixe ou mobile. De cette réentrée résulte une onde bidimensionnelle appelée « onde spirale » (« spiral wave »). Un ou plusieurs rotors peuvent entretenir la FA au sein d'une oreillette. Chaque rotor a une fréquence de rotation caractéristique : celui possédant la fréquence de rotation la plus élevée favorise le maintien des autres. Lors d'un épisode de fibrillation atriale, les rotors peuvent disparaître ou réapparaître à la faveur de nouvelles collisions des fronts d'activation. La collision du « point de singularité » (illustré sur le schéma suivant) avec un obstacle anatomique entraîne un arrêt de l'épisode d'arythmie⁶⁸. Dans l'étude CONFIRM, la démonstration récente de l'existence de rotors chez l'homme a révélé leur importance dans le maintien de la FA et l'intérêt de les traiter lors d'une procédure d'ablation endocavitaire⁷⁰.

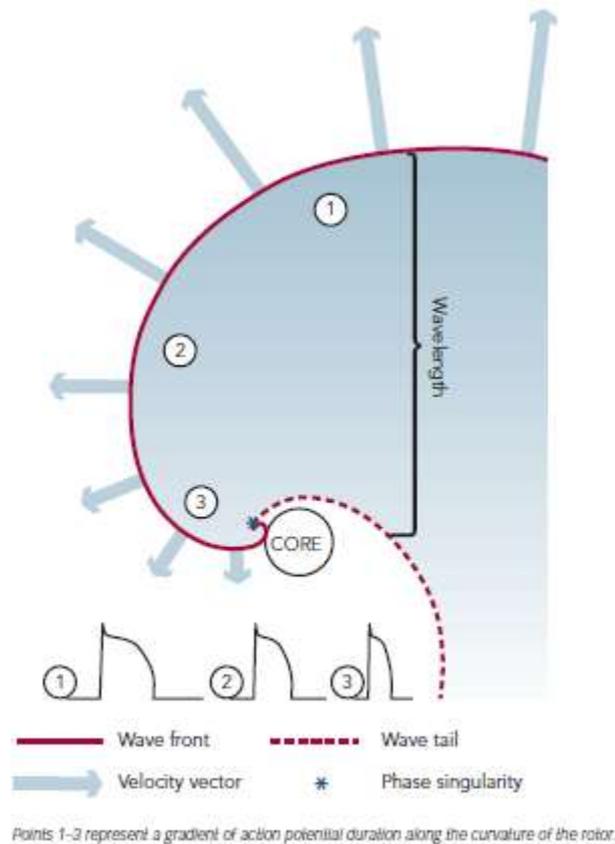
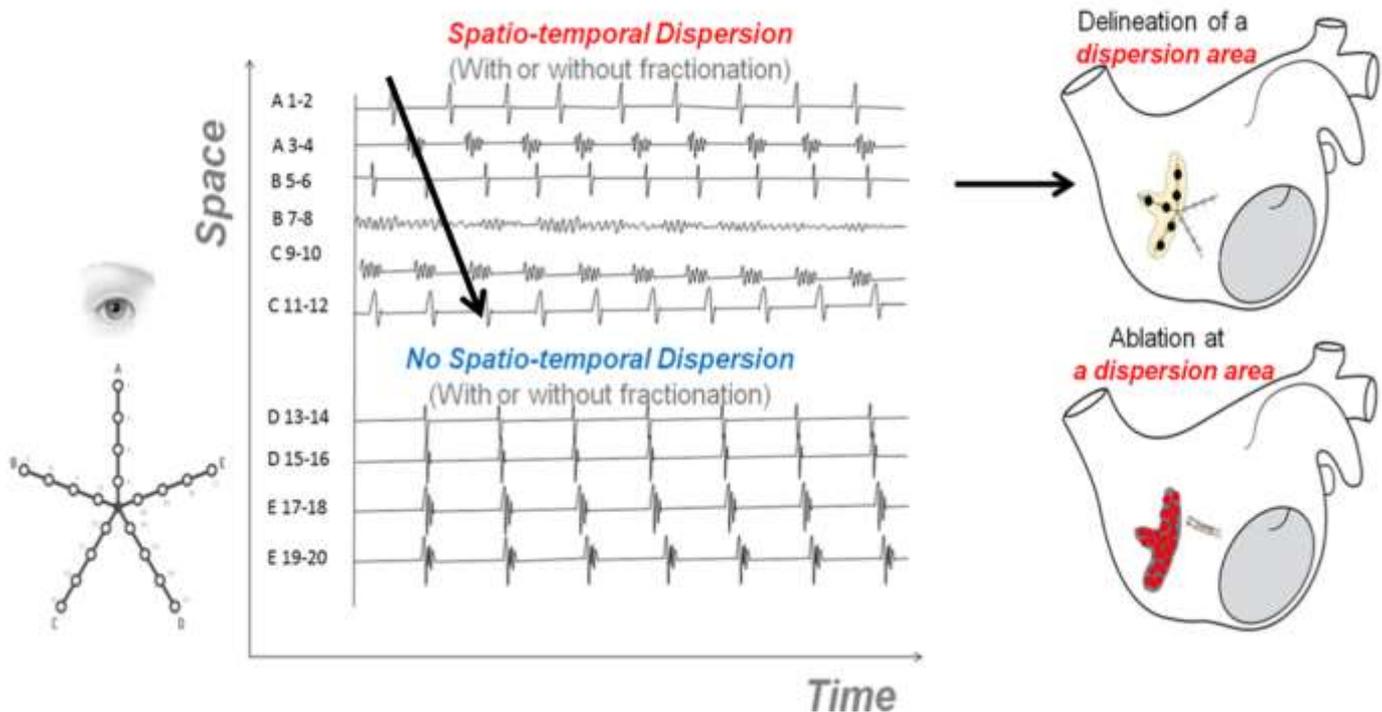


Schéma illustrant un rotor⁶⁹.

Théorie des drivers de la FA

Plus récemment l'équipe du Dr Seitz a fait émerger un nouveau concept, celui des drivers de la FA. Il est basé sur la notion de dispersion électrique temporo-spatiale mise en évidence grâce à l'utilisation de nouveaux outils de cartographie haute résolution des signaux électriques de l'oreillette gauche (Catheter PENTARAY Biosens Webster). La dispersion se définit comme « un groupe d'électrogrammes fractionnés ou non, qui présentent une dispersion inter-électrode dans le temps et l'espace sur un minimum de 3 dipôles adjacents et dont l'activation couvre le cycle de la FA ». L'obtention d'une cartographie précise du substrat arythmogène fibrillatoire permet de cibler des zones d'intérêt de bas voltage, ou « drivers de la FA ». L'ablation de ces drivers a montré des résultats intéressants dans la FA persistante⁷¹.



Identification de la dispersion temporo-spatiale grâce au cathéter multipolaire PENTARAY, permettant une analyse plus fine des EGM et une vision d'ensemble de l'activité fibrillaire régionale⁷¹.

Toutes ces théories sont complémentaires et peuvent coexister au sein d'une même oreillette. Elles semblent être les différents modes d'expression du remodelage atrial.

D. Implication du système nerveux autonome

Plusieurs études se sont appliquées à analyser le rôle du système nerveux autonome dans la genèse et le maintien de la fibrillation atriale. Coumel et al. furent les pionniers dans la démonstration d'influences vagales et sympathiques modulant les propriétés électrophysiologiques des myocytes atriaux : allongement des vitesses de conduction et diminution des périodes réfractaires et de la durée du potentiel d'action⁷².

La « FA vagale » correspond à une activation excessive du système parasympathique à l'origine d'une libération massive d'acétylcholine. Celle-ci induit une activation des canaux potassiques conduisant à une réduction de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires. La distribution disparate des fibres nerveuses favorise par ailleurs l'hétérogénéité

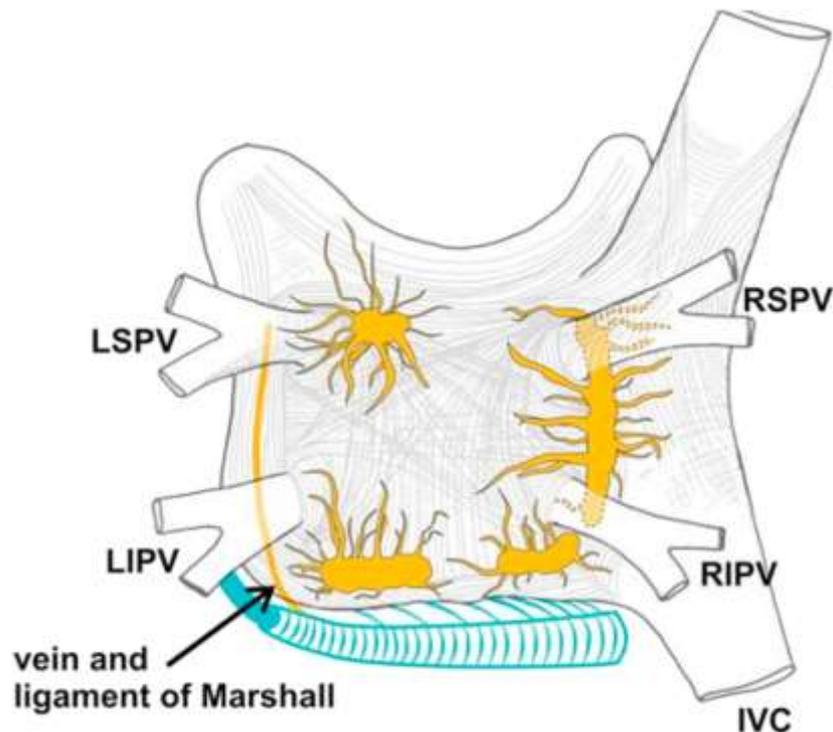
de la durée des potentiels d'action ainsi que l'apparition de zones de bloc fonctionnel potentialisant la survenue et le maintien de la fibrillation atriale. Elle survient sur cœur sain et essentiellement la nuit, en période post prandiale, après une ingestion d'alcool ou durant la période de récupération suivant un effort physique intense⁷³.

La « FA catécholergique » ou « adrénérgique » correspond à une activation excessive du système sympathique à l'origine d'une augmentation du calcium intracellulaire potentialisant la survenue de phénomènes d'automaticité et renforçant la contractilité myocardique⁷⁴. Elle survient préférentiellement à l'effort ou lors d'émotions intenses chez des patients présentant une cardiomyopathie⁷².

Plusieurs études suggèrent que la fibrillation atriale résulte d'une action synergique entre ces deux systèmes. La stimulation cholinérgique semble prédominer dans l'initiation spontanée de l'arythmie⁷⁵ tandis qu'une majoration du tonus adrénérgique participerait davantage à sa pérennisation⁷⁶.

D'un point de vue anatomique, les corps cellulaires des neurones sympathiques et parasympathiques sont localisés au sein de plexus ganglionnaires situés principalement en regard de la paroi postérieure des oreillettes et sur la face supérieure des ventricules, préférentiellement autour des structures vasculaires cardiaques^{77,78}.

L'étude AFACT, qui incluait 240 patients, a cherché à démontrer s'il existait un bénéfice éventuel à la réalisation concomitante d'une ablation des veines pulmonaires et des plexus ganglionnaires. Cette intervention supplémentaire ne retrouvait aucun bénéfice qu'il s'agisse de FA paroxystique ou de FA persistante. Elle renforçait cependant la fréquence de survenue de complications (hémorragies et dysfonction sinusale nécessitant la primo-implantation d'un stimulateur cardiaque)⁷⁹.



Localisation anatomique des plexus ganglionnaires localisés en regard de la paroi postérieure des oreillettes autour des zones d'insertion des veines pulmonaires.⁰

L'influence du tissu adipeux épicardique et des mécanismes pro-inflammatoires dans la genèse et le maintien de la fibrillation atriale persistante seront abordés spécifiquement dans le chapitre suivant.

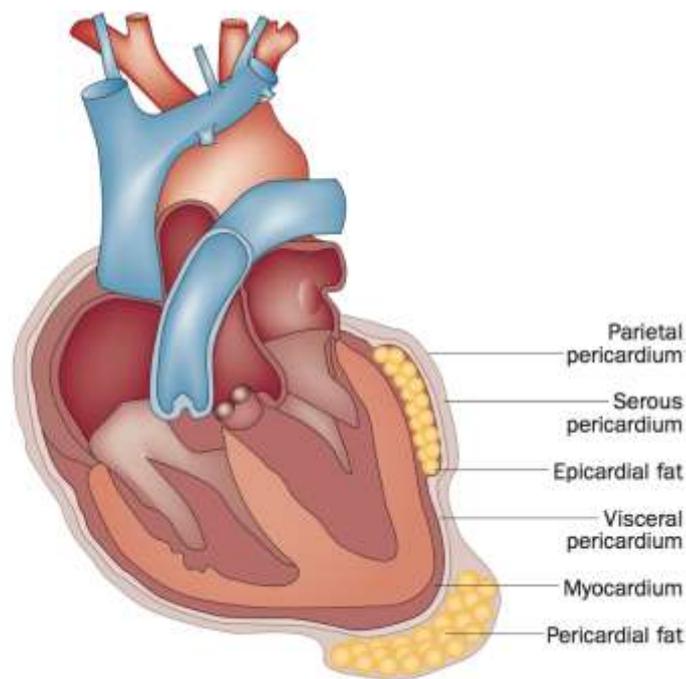
E. Le tissu adipeux épicardique

a. Propriétés anatomiques et physiologiques

L'étude du tissu adipeux épicardique (TAE) suscite un intérêt grandissant depuis ces vingt dernières années. De par sa localisation juxta-cardiaque et ses propriétés physiologiques spécifiques, il semble participer au développement de pathologies cardiovasculaires, dont la fibrillation atriale.

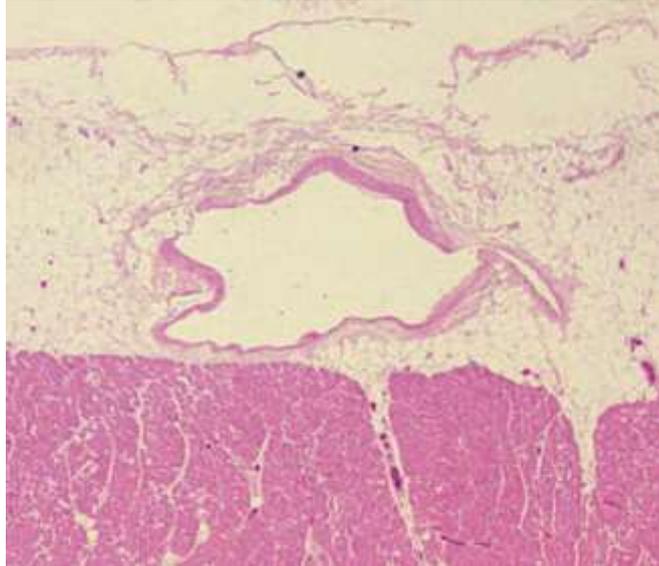
Anatomie

Le TAE correspond au dépôt de graisse situé entre le myocarde et le feuillet viscéral péricardique. On peut également le localiser en regard des sillons atrio- et interventriculaires, le long de la paroi libre des oreillettes et autour des deux auricules. Il peut également directement s'invaginer au sein du myocarde, le plus souvent en s'infiltrant sur le pourtour de l'adventice des artères coronaires⁸¹.



Localisation anatomique du tissu adipeux épigardique entre le myocarde et le feuillet viscéral péricardique⁸².

De façon remarquable, aucun fascia ne divise le myocarde du TAE. Ils partagent ainsi la même microcirculation. L'ensemble de ces éléments potentialise l'installation d'une relation étroite entre ces deux structures⁸³.



Aspect microscopique de la couche de TAE surplombant le myocarde du ventricule gauche : aucun fascia ne les sépare⁸⁴ .

Le TAE est principalement constitué d'adipocytes mais également de cellules stromales, immunitaires et inflammatoires ainsi que de tissu nerveux et nodal⁸⁵ .

Il ne doit pas être confondu avec le tissu adipeux péricardique, qui lui, est localisé entre les deux feuillets péricardiques. Au-delà de leur localisation anatomique distincte, ceux-ci partagent une origine embryologique et des modalités de vascularisation différentes leur octroyant des propriétés fonctionnelles et physiologiques spécifiques⁸⁵ .

Physiologie

L'action du TAE est principalement locale, sur le myocarde et les artères coronaires. Une des premières fonctions attribuées au TAE est un rôle protecteur contre les contraintes mécaniques exercées sur les artères coronaires. Ainsi, il les protégerait des mouvements de torsion exercées par l'onde de pouls et les contractions myocardiques⁸⁶ et favoriserait également le remodelage artériel expansif lors de la formation de plaques d'athérome⁸⁷ .

Le TAE partage par ailleurs des propriétés histologiques et biochimiques avec le tissu adipeux brun, ce qui lui confère une action protectrice contre l'hypothermie pouvant menacer le myocarde et les artères coronaires. On y retrouve en effet, en grande quantité, la présence

d'une protéine nommée thermogénine (UCP-1) classiquement retrouvée au sein des mitochondries du tissu adipeux brun et responsable de la thermogénèse⁸⁸.

Le TAE est caractérisé par une activité métabolique intense : il possède une capacité deux fois supérieure en termes d'incorporation, de dégradation et de relargage des acides gras, par rapport aux dépôts de graisse péricardique et intra-abdominale⁸⁹. Étant donné que les acides gras libres sont la principale source d'énergie du myocarde, il agit comme une source directe d'ATP en période de restriction énergétique. Par ailleurs, en permettant l'absorption d'une grande quantité d'acides gras libres, il contribue au maintien de l'homéostasie des acides gras dans la microcirculation coronaire et protège le myocarde contre les phénomènes de lipotoxicité⁷. Enfin, il possède également un rôle neurotrophique essentiel vis-à-vis des plexus ganglionnaires.

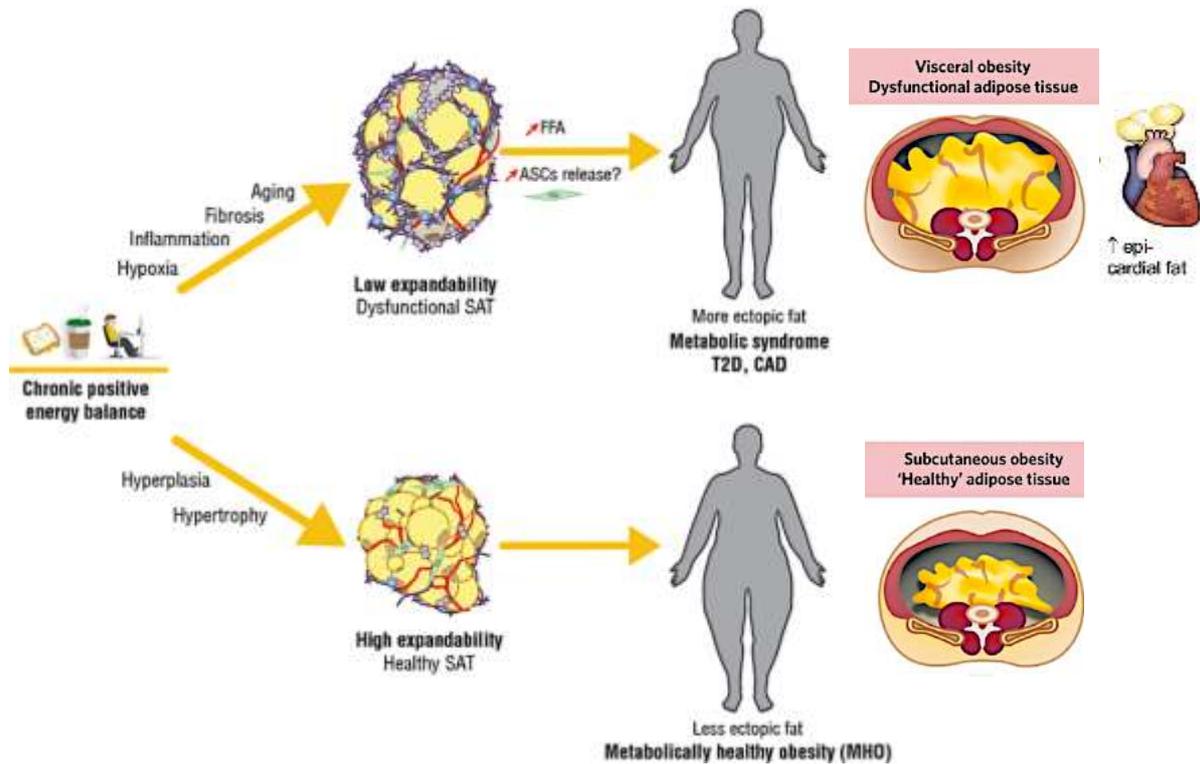
Le TAE est reconnu comme étant un véritable organe endocrine doté d'un large secrétome composé de très nombreuses molécules bioactives pouvant interagir avec le milieu environnant et influencer les réponses inflammatoires, immunitaires, vasculaires et métaboliques. Les principaux biomarqueurs sont les suivants : cytokines pro-inflammatoires, adipocytokines, facteurs de croissance vaso-actifs ou cardioprotecteurs, médiateurs lipidiques. Cette diversité reflète la richesse et la complexité de l'interaction paracrine entre le TAE et les structures environnantes⁸². L'analyse transcriptomique du TAE révèle par ailleurs, comparativement au tissu adipeux sous cutané, une surexpression des gènes impliqués dans les voies de l'inflammation, de l'immunité et de la coagulation⁸⁴.

Enfin, comme mentionné précédemment, le TAE abrite un certain nombre de cellules immunitaires, lui conférant un rôle protecteur contre les agents pathogènes⁹⁰.

b. Obésité et formation de la graisse ectopique

Plus que l'IMC, la répartition anatomique de l'excès de masse grasse joue un rôle majeur dans la survenue de complications liées à l'obésité. Ainsi, l'obésité « à risque » est marquée par une accumulation abdominale du tissu adipeux associée à un certain nombre de facteurs de risque définissant le syndrome métabolique. Cette forme d'obésité, viscérale, est associée au développement de nombreuses complications métaboliques et cardiovasculaires⁹¹.

Le tissu adipeux ectopique correspond à une accumulation de masse grasse dans des sites anatomiques non classiquement associés à un stockage de lipides, comme le TAE. Les facteurs responsables du développement de cette graisse ectopique sont multiples et complexes. Ils associent des facteurs génétiques et environnementaux. Une hypothèse suggère que l'ectopie résulte de l'incapacité du tissu adipeux sous-cutané à stocker des acides gras libres supplémentaires⁹².



Répartition de l'excédent de masse grasse et formation du TAE^{93,82}.

c. Quantification du TAE

L'échocardiographie transthoracique bidimensionnelle est la modalité d'imagerie la plus accessible et la plus abordable pour évaluer le TAE. Elle permet la mesure de l'épaisseur de graisse en regard de la paroi libre du ventricule droit. Le TAE est visible sous la forme d'un espace anéchogène entre le myocarde et le feuillet viscéral péricardique. Sa mesure échographique est corrélée au volume de tissu adipeux viscéral abdominal évalué par mesures anthropométriques ainsi qu'en IRM⁹⁴.

Le scanner cardiaque assure une évaluation fiable et reproductible de la graisse épicaudique. L'excellente résolution spatiale et la différence spontanée de contraste entre le thorax, le péricarde, le tissu adipeux épicaudique et le myocarde facilite la distinction entre les différentes structures. La synchronisation des données tomodesitométriques à l'électrocardiogramme permet de diminuer les artéfacts cinétiques et d'acquérir une quantification plus précise du volume du TAE. Celle-ci peut être obtenue de façon reproductible par une méthode semi-automatique qui consiste à tracer des contours péricardiques fermés puis par une quantification de la graisse en utilisation des seuils d'atténuation prédéfinis (généralement entre -250 et -50 UH)^{95,96}.

L'IRM cardiaque offre une excellente résolution spatiale et est considérée à ce jour comme le Gold Standard pour la quantification du volume du TAE. Elle permet par ailleurs l'évaluation concomitante d'autres paramètres cardiaques tels que la quantification des volumes intra-cavitaires, l'évaluation de la fonction systolique VG et VD, la recherche d'une fibrose myocardique⁹⁶.

d. TAE et FA : données de la littérature

L'existence d'une association entre la présence, en excès, de tissu adipeux au sein des cavités cardiaques et la survenue de troubles du rythme supra-ventriculaire fut soupçonnée dès la fin des années 1960 chez des patients présentant une hypertrophie lipomateuse du septum inter-atrial (HLSIA)⁹⁷. La réalisation de séries autopsiques suggérait alors déjà l'imputabilité de phénomènes de fibrose myocardique dans la genèse d'arythmies cardiaques, dont la fibrillation atriale⁹⁸. L'étude du TAE connu par la suite un regain d'intérêt grâce au développement des techniques d'imagerie modernes et non invasives.

Quantité de TAE et FA

De nombreuses études ont démontré l'implication de la quantité de TAE (épaisseur et volume) dans l'initiation, le maintien et la récurrence de fibrillation atriale qu'il s'agisse d'une prise en charge chirurgicale, ablatrice ou après réalisation d'une cardioversion. Une méta-analyse de 63 études indiquait par ailleurs que cette association semble être plus significative que celle impliquant l'adiposité globale ou abdominale⁹⁹.

Cette corrélation semble persister après ajustement des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, l'IMC, l'insuffisance cardiaque, la présence d'une cardiomyopathie ischémique, la mise en évidence d'autres dépôts régionaux de tissu adipeux¹⁰⁰ mais également l'HTA, le diabète de type 2 et la présence d'une dilatation de l'oreillette gauche¹⁰¹.

Plusieurs équipes se sont également interrogées sur l'existence d'un gradient biologique entre la quantité de volume du TAE et la sévérité de la FA. Ainsi, il semble effectivement exister une relation dose-dépendante entre la quantité de TAE et la persistance de la FA dans le temps. Cette notion constitue une hypothèse permettant d'expliquer pourquoi certaines études n'ont pas réussi à démontrer d'association significative entre FA paroxystique et volume du TAE, ou bien, une corrélation plus fortement significative en présence d'une FA persistante¹⁰².

Importance de la distribution du TAE dans la FA

Batal et al. démontrèrent que l'épaisseur du TAE en regard de la paroi postérieure de l'OG (siège de l'implantation des veines pulmonaires), quantifiée par mesure scannographique, est associée à la FA indépendamment de la surface de l'OG et de l'IMC¹⁰³.

Par ailleurs, Mahajan et al., grâce à la réalisation d'une étude expérimentale visant à soumettre des moutons à une alimentation hypercalorique, et ce, de façon prolongée, mirent notamment en évidence une infiltration adipocytaire prédominant en regard de la paroi postérieure de l'OG concordant avec une diminution de l'amplitude du signal électrique dans cette zone. L'étude histologique de leur myocarde atrial révélait alors un plus haut degré de fibrose locale et une plus haute élévation des marqueurs pro-inflammatoires¹⁰⁴.

Ces données laissent fortement à penser que la localisation du TAE joue un rôle primordial probablement par l'implication de médiateurs paracrines, inflammatoires et profibrotiques locaux. L'infiltration adipocytaire engendrerait un remodelage structurel et électrophysiologique du myocarde atrial promouvant la genèse de troubles de la conduction (diminution des vitesses de conduction et augmentation de l'hétérogénéité de conduction)¹⁰⁴ et l'activation de foyers ectopiques en regard des zones d'insertion des veines pulmonaires, constituant un véritable substrat arythmogène.

4. Prise en charge thérapeutique au long cours de la fibrillation atriale persistante

A. Généralités

La prise en charge thérapeutique des patients en fibrillation atriale persistante a pour but de répondre aux objectifs suivants : prévention des complications en particulier l'AVC et l'insuffisance cardiaque, diminution de la mortalité, amélioration symptomatique et de la qualité de vie des patients, réduction du nombre et de la durée des hospitalisations.

La prévention des complications thromboemboliques repose sur l'instauration d'une anticoagulation curative chez des patients éligibles, après une évaluation de la balance bénéfice-risque impliquant une appréciation individuelle des risques thromboemboliques et hémorragiques. Une méta-analyse qui incluait 28.044 patients démontrait une réduction du risque de survenue d'un AVC de 64% lors de l'instauration d'un traitement par warfarine¹⁰⁵. Les quatre nouveaux anticoagulants oraux (inhibiteurs directs des facteurs IIa ou Xa) ont démontré par la suite, dans de nombreuses études, leur non infériorité voire pour certains leur supériorité en terme d'efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation atriale avec un profil de sécurité plus favorable, notamment en ce qui concerne les saignements intracrâniens¹⁰⁶.

Le management de la fibrillation atriale dépend par ailleurs de l'approche thérapeutique adoptée. La première consiste à accepter l'arythmie comme permanente et à se contenter d'un contrôle de la fréquence d'entraînement ventriculaire (*rate control therapy*) ; la deuxième repose sur le retour et le maintien d'un rythme sinusal (*rythm control therapy*).

Les données théoriques, physiopathologiques et cliniques concernant la fibrillation atriale persistante laissent fortement à penser qu'adopter une stratégie de contrôle du rythme cardiaque pourrait être plus avantageuse. Wijffels et al. démontrèrent notamment chez l'animal qu'une stimulation atriale entraînait un remodelage atrial électrophysiologique qui pouvait être entièrement réversible une semaine après la restauration d'un rythme sinusal⁶⁵. L'irrégularité de la fréquence d'entraînement ventriculaire au cours de la fibrillation atriale engendre par ailleurs des conséquences hémodynamiques défavorables indépendantes de la

fréquence cardiaque telles qu'une diminution du débit cardiaque et une augmentation des pressions artérielles pulmonaires¹⁰⁷.

Cependant tous les essais randomisés de grande envergure réalisés jusqu'à ce jour ont démontré la non infériorité de la stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque par rapport à la stratégie de contrôle du rythme en termes de morbidité (notamment survenue d'AVC) et de mortalité (cardiaque et toutes causes)¹⁰⁸. Par ailleurs, aucune des deux attitudes thérapeutiques n'a démontré de supériorité en ce qui concerne une amélioration sur le plan symptomatique et fonctionnel¹⁰⁹. A noter que l'ensemble de ces essais employaient, dans la stratégie de contrôle du rythme, l'utilisation de traitements pharmacologiques : d'autres études sont actuellement en cours, impliquant l'ablation par cathéter et une thérapie combinée.

Ainsi, pour le moment, la stratégie de contrôle du rythme cardiaque demeure réservée aux patients en fibrillation atriale restant symptomatique malgré un contrôle optimal de la fréquence d'entraînement ventriculaire⁹.

B. Contrôle de la fréquence d'entraînement ventriculaire

Le choix du traitement médicamenteux et la définition de la fréquence cardiaque cible dépendent essentiellement des caractéristiques cliniques du patient, de la symptomatologie fonctionnelle et de la présence ou non d'une dysfonction systolique du ventricule gauche, définie par une fraction d'éjection (FEVG) $\leq 40\%$.

En présence d'une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée (HFrEF), il convient d'utiliser un traitement bêta-bloquant et/ou digitalique en raison de l'effet inotrope négatif induits par les inhibiteurs calciques bradycardisants¹¹⁰.

En l'absence de contrôle satisfaisant de la fréquence d'entraînement ventriculaire par l'utilisation de traitements médicamenteux, ou en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance de ceux-ci, l'ablation du nœud atrio-ventriculaire associée à l'implantation d'un stimulateur cardiaque en mode VVI peuvent être proposés aux patients demeurants symptomatiques.

C. Contrôle du rythme cardiaque

La restauration du rythme sinusal a pour objectif l'amélioration symptomatique des patients en fibrillation atriale. Le choix de la stratégie est guidé par les préférences du cardiologue et du patient qui peuvent opter pour une cardioversion médicamenteuse ou électrique⁹.

La poursuite au long cours d'un traitement anti-arythmique n'a pas d'effet notable sur la mortalité ni la survenue de complications cardiovasculaires, en revanche elle semble majorer le risque d'hospitalisation¹¹¹ et est associée à la survenue d'un nombre non négligeable d'effets secondaires. Il semble donc légitime de réduire le plus possible la durée de prescription des traitements anti-arythmiques ce qui est pourtant très souvent nécessaire dans le cas de la FA persistante en cas de choix d'une stratégie de contrôle du rythme. Une analyse post-hoc de l'étude AFFIRM a montré un bénéfice du rythme sinusal par rapport à la FA mais chez les patients sans traitements anti-arythmiques, ce qui suggère l'intérêt des traitements non pharmacologiques comme l'ablation¹¹².

Par ailleurs, les facteurs de risque cardiovasculaires et ceux favorisant la survenue de la FA doivent être autant que possible pris en charge afin de potentialiser les chances de maintien du rythme sinusal⁰.

5. Ablation de la fibrillation atriale persistante par radiofréquence

A. Généralités

Dans les années 1980, plusieurs équipes de chirurgie cardiaque ont développé des procédures visant à traiter chirurgicalement la fibrillation atriale. La plupart permettait d'isoler la FA au sein de l'OG ce qui entraînait le rétablissement d'une réponse ventriculaire régulière, mais laissait les oreillettes fibrillantes et par conséquent le patient à haut risque d'évènements thromboemboliques¹¹⁴.

L'ablation de fibrillation atriale par méthode chirurgicale fut introduite par James Cox en 1987. La chirurgie de Cox (procédure de Maze) consistait en la réalisation de multiples incisions linéaires au sein des deux oreillettes, sous circulation extra-corporelle, dans le but d'interrompre les circuits de réentrée. Le développement de nouvelles technologies

(radiofréquence et cryoablation) permis par la suite de progresser vers des approches moins invasives, par thoracoscopie, et à cœur battant (procédure du « mini-Maze »)¹¹⁴. Cette intervention permet d'obtenir des résultats favorables mais reste associée à un fort taux de complications.

La découverte, par le Pr Haïssaguerre, de l'implication des veines pulmonaires dans l'émergence et la persistance de la fibrillation atriale, fut à l'origine du développement des techniques d'ablation endocavitaire comme traitement curatif de la FA⁵. Depuis, cette méthode s'est largement développée et les indications se sont progressivement étendues aux formes persistantes.

B. Données actuelles : respecter la FA persistante ou ablater ?

En ce qui concerne la FA persistante, l'ablation se compare, dans les études, soit aux traitements anti-arythmiques, soit à une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque. L'ensemble des résultats suggère une plus grande efficacité de la stratégie ablativité dans ce contexte avec des taux de complications semblants, quant à eux, similaires.

L'étude randomisée SARA, conduite en 2014, incluait 146 patients présentant une FA persistante survenant sur cœur sain. A un an, dans le groupe ablation, 70.4% des patients étaient toujours en rythme sinusal contre 43.7% dans le groupe traitement anti-arythmique. Les récidives étaient moins fréquentes dans le groupe ablation (60.2% vs 29.2% ; $p < 0.001$)¹¹⁵.

Plusieurs études se sont intéressées aux patients présentant une FA persistante et une insuffisance cardiaque systolique symptomatique :

- L'étude randomisée, multicentrique, AATAC, menée en 2016, comparait, au sein de cette population, l'efficacité d'un traitement par amiodarone en comparaison avec une ablation endocavitaire. On observait, à un an, 70% de maintien d'un rythme sinusal dans le groupe ablation contre 34% dans le groupe amiodarone ($p < 0.001$). Cette différence significative persistait après ajustement des facteurs confondants. Par ailleurs on observait un taux de mortalité plus faible à un an dans le groupe ablation (8% contre 18% ; $p = 0.037$)¹¹⁶.

- Prabhu et al. ont comparé, dans une étude randomisée publiée en 2017, l'ablation de FA persistante (isolement des veines pulmonaires et du mur postérieur de l'OG) à une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée (<45%) d'origine non ischémique. L'ablation de FA semblait contribuer au remodelage inverse de l'OG ainsi qu'à une nette ascension de la FEVG malgré le maintien d'un rythme sinusal dans seulement un cas sur deux. Ces phénomènes pourraient s'expliquer par une réduction de la charge de FA¹¹⁷.

Récemment, le congrès de l'ESC 2018 a été l'occasion de présenter les derniers résultats de l'étude CABANA, débutée en 2009, qui est le premier essai visant à comparer l'ablation de la FA à une stratégie pharmacologique anti-arythmique sur un critère dur de morbi-mortalité. Parmi les patients inclus, 58% des patients présentent une FA persistante. Si, après 5 ans de suivi, l'analyse en intention de traiter ne semble pas démontrer d'effet significatif sur le critère de jugement principal (8% vs 9.2% ; HR 0.86 ; p=0.303), les résultats secondaires présentés rapportaient un taux de récurrence d'arythmie supra-ventriculaire significativement plus bas dans le groupe ablation, dominé par une réduction majeure des récurrences de FA (HR 0.53 ; p<0.001)¹¹⁸.

C. Indications d'ablation : position des recommandations européennes

Les indications d'ablation de fibrillation atriale, bien codifiées par les recommandations européennes (ESC 2016), portent sur les formes paroxystiques mais également persistantes et « persistantes longues ». Elles reposent toutes sur l'existence du caractère symptomatique attribué à la FA et ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients.

D'après 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 37(38):2893-962⁹.

Indications d'ablation par cathéter de fibrillation atriale		
Recommandation	Classe	Niveau
FA paroxystique symptomatique et récidivante sous traitement anti-arythmique (lorsque choix porté vers stratégie de contrôle rythmique)	I	A
<i>Idem</i> mais en première ligne (sans essayer un traitement anti-arythmique au préalable)	IIa	B
FA symptomatique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, possiblement d'origine rythmique	IIa	C
FA lente, pour éviter l'implantation d'un stimulateur cardiaque	IIa	C
FA persistante ou « persistante longue » symptomatique et récidivante sous traitement anti-arythmique	IIa	C

L'ablation peut, mais dans des cas bien particuliers, être proposée en première intention, principalement chez le sujet jeune, sportif, refusant la prise d'un traitement oral au long cours.

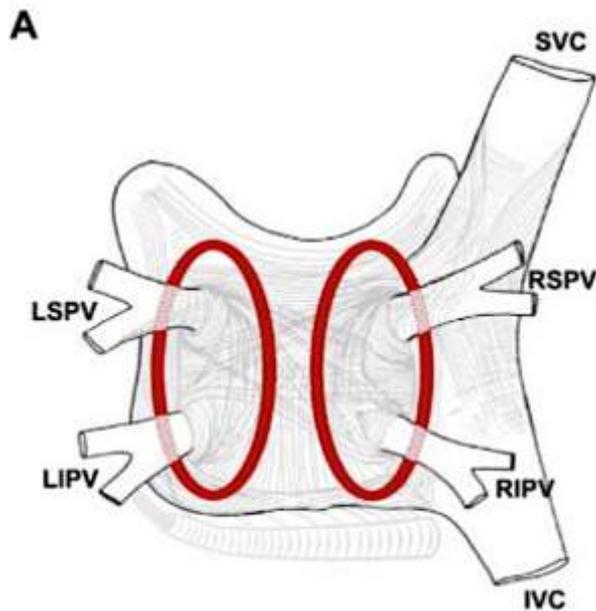
D. Différentes étapes de l'ablation de FA persistante

Dans la fibrillation atriale persistante, l'isolation des veines pulmonaires s'accompagne le plus souvent d'une compartimentation du substrat par la réalisation de lésions linéaires dans l'oreillette gauche et/ou d'une défragmentation de celle-ci. L'ablation de la FA n'est, à ce jour, pas standardisée et les pratiques varient en fonction des habitudes des différents centres¹¹⁹.

Avant d'initier la procédure d'ablation, les patients bénéficient de la réalisation d'une imagerie cardiaque afin de caractériser l'anatomie des veines pulmonaires qui peut fortement varier d'un patient à l'autre. L'accès à l'OG est permis par la réalisation d'une ponction atriale transseptale grâce à un abord veineux fémoral, sous contrôle scopique +/- guidage échographique. L'utilisation de systèmes de cartographie endocavitaire tridimensionnelle permet de reconstruire l'anatomie de l'OG.

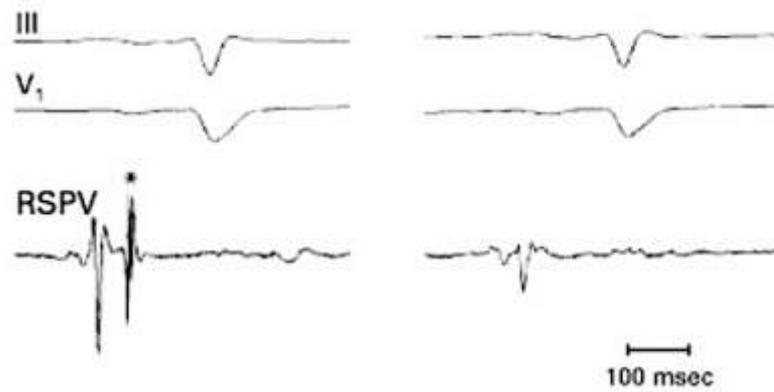
Isolation des veines pulmonaires

La première étape repose le plus souvent sur l'isolation électrique et anatomique des quatre veines pulmonaires. L'ablation repose sur la création de lésions linéaires entourant le site d'implantation des veines pulmonaires (sur leur versant externe afin de limiter le risque de sténose), le plus souvent, deux par deux (massif veineux droit et gauche).



Isolement des veines pulmonaires par la création de lésions linéaires¹²⁰.

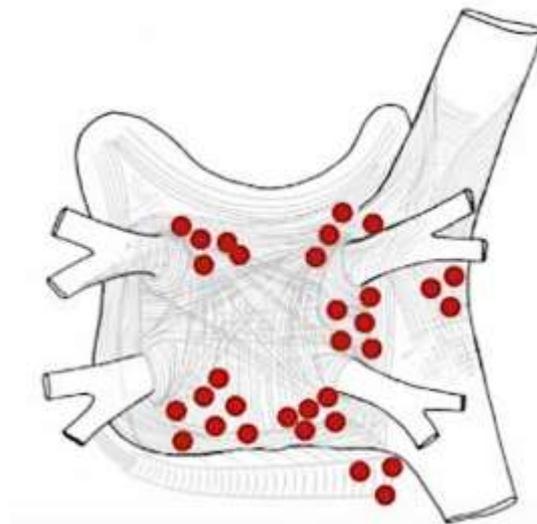
Un cathéter dix pôles, en forme de lasso, est introduit au sein de la veine afin de recueillir les potentiels veineux pulmonaires. Le potentiel veineux le plus précoce permet de localiser le pont myocardique devant être isolé¹²². La déconnexion électrique est caractérisée par une disparition des potentiels veineux ou une dissociation atrio-veineuse.



Enregistrement de l'activité électrique dans une veine pulmonaire (*). L'isolation électrique permet de supprimer cette activité comme le montre le tracé à droite de l'image⁵.

Défragmentation de l'oreillette gauche

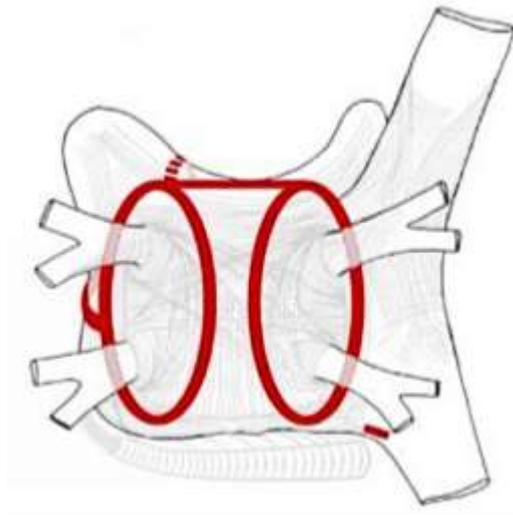
La FA persistante est souvent associée à la présence d'un substrat extra veineux, secondaire au remodelage de l'OG. La cartographie de l'OG permet de détecter les zones de potentiels fragmentés, qui témoignent d'une activation focale au sein d'un tissu pathologique : la défragmentation de l'OG consiste à détruire ces zones par la réalisation de tirs ciblés.



Réalisation de tirs ciblés en regard d'électrogrammes atriaux complexes et fragmentés¹²⁰.

Lésions linéaires dans l'oreillette gauche

Dans le prolongement des techniques chirurgicales, l'ablation peut viser à diminuer la masse critique fibrillatoire au niveau de l'OG. Dans cet objectif des lignes peuvent être réalisées ce qui permet de compartimenter l'oreillette. La réalisation d'emblée de lignes n'est plus systématiquement utilisée en routine du fait de l'absence de bénéfice démontré dans les études. Néanmoins au décours d'une procédure d'ablation, la FA peut être organisée en une macro-réentrée au niveau de l'OG voir des deux oreillettes, dans ces cas la réalisation d'une ligne au niveau de l'isthme de cette macro-réentrée permet le retour en rythme sinusal. La majorité de ces tachycardies est dépendante de l'isthme mitral ou du toit de l'OG (entre l'ostium de la VPSG et celui de la VPSD).



Lésions linéaires d'ablation : toit de l'OG et isthme mitral¹²⁰.

Approche « stepwise »

La méthode la plus communément utilisée à ce jour est l'approche « stepwise », basée sur une cartographie précise du substrat arythmogène permettant de guider dynamiquement la procédure et de cibler avec précision des régions « drivers » méritant d'être ablatées. Elle fait suite à l'isolation des veines pulmonaires.

Les régions sont ciblées par ordre décroissant en terme d'arythmogénèse en appliquant 5 à 10 minutes de radiofréquence par région pour obtenir un ralentissement local de la FA et

poursuivre vers de nouvelles régions jusqu'à la restitution d'un rythme sinusal (elle implique donc que le patient soit en FA au début de la procédure). En cas de persistance de l'arythmie après l'ablation des sources focales, la réalisation de lésions linéaires peut être envisagée¹²⁹.

Données récentes

L'étude randomisée STAR AF 2, parue en 2015, comparait ces trois techniques d'ablation en terme d'efficacité à 18 mois (maintien d'un rythme sinusal) : isolation des veines pulmonaires seule ou associée à la réalisation de lignes ou associée à une défragmentation de l'OG. Aucune différence n'était observée ($p=0.15$) dans cette étude entre les trois méthodes, suggérant l'absence d'efficacité supplémentaire induite par la modification du substrat (telle qu'elle fut réalisée dans cette étude)¹³⁰.

Une méta-analyse récente confirmait cette tendance¹³¹. Néanmoins, l'isolation seule des veines pulmonaires dans la FA persistante apporte de moins bons résultats que la même technique dans la FA paroxystique. Le rôle du substrat extra-veineux et sa prise en charge reste donc un enjeu important. Les avancées actuelles dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le maintien de l'arythmie et dans le développement de nouveaux systèmes visant à mieux cibler les zones d'ablation devraient probablement aboutir à de nouveaux résultats prometteurs.

E. Définition du succès de l'ablation

La survenue d'une arythmie supra-ventriculaire organisée (tachycardie atriale ou flutter atrial) ou désorganisée (FA) > 30 secondes est considérée comme une récurrence. Selon le délai de survenue post-ablation, elle est caractérisée de précoce (< 3 mois), tardive (entre 3 mois et un an) ou très tardive (au-delà d'un an)¹²⁰.

La période de 3 mois qui suit l'intervention est dénommée « blanking period » : le taux de récurrences durant cette période est élevé mais seule la moitié des patients va récidiver à distance. Une récurrence précoce ne traduit donc pas l'échec de la procédure d'ablation.

Le succès à un an est donc défini comme l'absence de récurrence d'arythmie entre 3 et 12 mois.

F. TAE et ablation de FA : données actuelles

Comme mentionné précédemment, de nombreuses études ont démontré l'existence d'une influence du tissu adipeux épicardique sur la survenue et la persistance de la fibrillation atriale. Cette association semble par ailleurs graduelle : une majoration de quantité de dépôt graisseux semblant corrélée au continuum caractérisant la progression de la maladie.

Plusieurs équipes se sont appliquées à étudier la relation entre TAE et récurrence d'arythmie chez des patients bénéficiant d'une procédure d'ablation de FA. Il a ainsi été démontré qu'une augmentation de volume du TAE était corrélée à un taux de succès plus péjoratif au décours d'une procédure d'ablation, et ce, que le TAE ait été quantifié par échographie¹²¹, scanner¹²² ou IRM¹²³. Ce lien persiste après ajustement à la taille de l'OG et aux marqueurs d'adiposité classiques. Il semble par ailleurs exister une relation graduelle entre quantité de volume de TAE et raccourcissement de la période de survenue des récurrences d'arythmie¹²⁴. Différentes études ont également suggéré que le volume de TAE péri-atrial serait indépendamment et le plus significativement associé au risque de FA et à sa récurrence après ablation¹²⁵.

Parallèlement fut démontrée l'existence d'un lien entre densité du TAE et survenue de maladies cardiovasculaires, une densité scannographique plus faible étant corrélée à un profil de risque cardiovasculaire défavorable. Cette association peut fournir des informations supplémentaires à celles obtenues par la seule évaluation quantitative du tissu adipeux¹²⁶. Ainsi, s'est progressivement posée l'hypothèse d'une relation entre densité du TAE et fibrillation atriale et en particulier, d'une potentielle influence sur le résultat des procédures d'ablation. Une équipe révéla ainsi une association, persistante après ajustement, entre densité du TAE autour de l'OG et récurrence de FA paroxystique après une procédure d'ablation endocavitaire¹²⁷. La densité du TAE peut en effet fournir des informations sur la composition de ce tissu et potentiellement refléter un état pro-inflammatoire systémique de bas grade favorisant les phénomènes de remodelage atrial et de fibrose intersituelle myocardique.

L'ensemble de ces données implique que non seulement le volume du TAE, mais également sa distribution et son phénotype peuvent être des déterminants majeurs dans l'occurrence ou la pérennisation de la fibrillation atriale persistante, notamment après une procédure d'ablation par radiofréquence.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE

ASSOCIATION BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE DENSITY AND OUTCOMES AFTER PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION CATHETER ABLATION

Authors: Nathalie Pace, MD¹; Arnaud Olivier, MD¹; Cédric Klein, MD²; Damien Mandry,
MD³; Nicolas Girerd, MD^{1,4}; Fabien Baruffaldi, MD¹; Nicolas Sadoul, MD¹;
Christian De Chillou, MD¹

¹ Department of cardiovascular disease, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, CHU de Nancy, France

² Department of cardiovascular medicine, CHU de Lille, France

³ Department of radiology, CHU de Nancy, France

⁴ INSERM, Centre d'Investigations Cliniques, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France

Corresponding author:

Dr Arnaud OLIVIER
Department of cardiovascular disease
Institut lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu,
4 Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, France.
Telephone number : + 333 83157356
E-mail: a.olivier@chru-nancy.fr

Abstract

Background: Epicardial adipose tissue (EAT), through a paracrine secretion of various molecules, seems to be implicated in the left atrial (LA) adverse remodeling, promoting persistent atrial fibrillation (PersAF). Computed tomography (CT) density appears to be a marker of its secretory activity.

Objective: We sought to assess whether EAT density and volume are associated with the occurrence of PersAF after a first catheter ablation (CA) procedure.

Study: This retrospective study included all patients benefiting from a first CA procedure for PersAF in Nancy University Hospital in 2016 and 2017. A cardiac CT performed before the ablation allowed quantitative (volume) and qualitative (density) analysis of EAT. A one-year follow-up was achieved for all patients.

Results: 177 patients were included. After adjustment, determinants of EAT volume were age ($\beta=0.97$, $p=0.014$), triglycerides level ($\beta=10.61$, $p=0.002$), LA area ($\beta=4.06$, $p<0.001$), and LA volume ($\beta=-1.05$, $p=0.005$). Those associated with EAT total density included BMI ($\beta=0.19$, $p=0.005$) and BNP ($\beta=0.002$, $p=0.005$); with LA-EAT density BMI ($\beta=0.37$, $p=0.01$) and total cholesterol level ($\beta=2.53$, $p=0.017$). Recurrence of AF at one year was independently associated with peri-LA EAT density ($\beta=-0.02$, $p=0.001$). Patients showing AF recurrence were more likely to be females (30.2% vs 14.8%, $p=0.016$), diabetics (21.9% vs 9.9%, $p=0.032$), symptomatic (NYHA III / IV: 20.8% vs 8.6%, $p=0.025$) and were associated with a lower density of overall EAT (-97.7 ± 4.4 vs -96.3 ± 3.9 , $p=0.024$) and peri-LA EAT ($p<0.001$).

Conclusion: CT density seems to correlate with the risk of recurrence after a PersAF CA. EAT density might be useful for predicting PersAF recurrence after CA and could also become a therapeutic target.

Keywords: Atrial Fibrillation; Catheter Ablation; Epicardial adipose tissue

Introduction

Atrial fibrillation remains the most encountered cardiac arrhythmia in clinical practice¹ and is associated with high morbidity and mortality².

Considerable progress has been accomplished during the last decade in the understanding of the pathophysiological mechanisms involved in its genesis and sustainability.

The discovery of ectopic foci in the pulmonary veins (PVs) revolutionized the world of electrophysiology and AF management³. Indeed, permanent electrical isolation of the PVs in paroxysmal AF (PAF) shows a satisfying success rate of 79.5% after a 5-year follow-up⁴ and is considered as a cornerstone therapy for patients with symptomatic, drug-refractory paroxysmal AF⁵. Data regarding persistent AF are less compelling (during 5-year follow-up, multiple ablation procedure success was 45%)⁶, suggesting the preponderant role of an arrhythmogenic substrate in its maintenance.

Several studies have hypothesized a direct responsibility of obesity, through epicardial adipose tissue (EAT) expansion, in adverse myocardial remodeling and AF persistence. EAT turns out to be a true endocrine organ secreting a wide array of active molecules, including proinflammatory cytokines^{7,8}. It promotes the development of myocardial fibrosis, whose impact on AF recurrence has already been demonstrated⁹. The quantitative and qualitative evaluation of EAT, favored by development of imaging techniques, is attracting growing interest. Several studies have demonstrated that EAT volume, evaluated by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) is associated with AF recurrence after catheter ablation (CA)^{10,11}. EAT density may also be assessed by CT scan and seems to be a marker of EAT secretory activity.

The aim of this study was to assess whether EAT density could predict the recurrence of PersAF after a first CA during one-year follow-up. In order to support this hypothesis, we explored EAT quality by CT scan in patients referred for a first PersAF CA procedure.

Methods

Study Population

This retrospective cohort study included all consecutive patients who underwent a first procedure of PersAF radiofrequency (RF) CA at the University Hospital of Nancy in 2016 and 2017. According to 2016 ESC Guidelines for the Management of AF¹², catheter ablation was performed in case of symptomatic PersAF as second-line treatment after failure of or intolerance to antiarrhythmic drug therapy. PersAF was defined as AF lasting longer than seven days. Patients with prior AF ablation, even paroxysmal, and those benefiting from a cryoablation procedure were excluded. All patients were adults and provided written informed consent for the CA and all procedures were in line with center guidelines.

The medical software DxCare[®] was used to collect all patient's data needed for the study. Were thus registered: demographic and physical features, co-morbidities, AF history, laboratory analysis, electrocardiogram features at the beginning of the procedure and at hospital discharge.

CT procedure and EAT Measurements

All patients underwent a pre-procedural cardiac CT in order to assess LA and PVs anatomy. Cardiac CT angiography, with electrocardiographic gating, was acquired using a 256-slice multidetector scanner (Revolution CT, General Electric). With up to 16 cm of detector coverage, the whole heart could be captured in a single heartbeat. ECG-gated acquisitions were obtained during end-systole (approximately 40% of R-R interval). The injection protocol included an initial contrast injection of 50 ml (iodine concentration of 350 mg/ml) at the rate of 5 ml/s followed by 40 ml of saline at the rate of 4 ml/s; both were manually triggered. The acquisitions settings were 100 kV tube potential, 500 mA tube charge, 0.28 sec rotation. Images were reconstructed with a slice thickness of 0.625 mm.

All images were processed offline with the dedicated CardIQ Xpress 2.0v software on an Advantage Workstation 4.7v (General Electric).

Total EAT volume and density were assessed twice using a semi-automatic procedure. The fibrous pericardium was manually traced, on axial planes, for every 10mm, from the pulmonary artery bifurcation to the diaphragm. EAT was detected by assigning an attenuation threshold from -50 to -250 Hounsfield units to fat¹³. After three-dimensional reconstruction,

EAT volume (in cm³), EAT mean density (in UH) and its standard deviation (SD) were automatically calculated by the software.

In order to assess LA-EAT density, three areas were identified: superior left region (SL), inferior left region (IL) and inferior right region (IR). Three ROIs were manually drawn and placed in each region according to the following settings: circular shape, size $\geq 5\text{mm}^2$, SD <20 HU. The mean density at each area was calculated from the average of these three values and LA-density as the average of all regional densities. **(Figure 1)**

CT data were evaluated by one operator, blinded to clinical outcomes. The intraobserver correlation for EAT volume and density were 0.997 and 0.988 respectively. **(Figure 2)**

Echocardiography

Transthoracic followed by transesophageal echocardiography were performed within 24 hours before procedure using a Vivid S6 cardiovascular ultrasound system (General Electric). Transesophageal echocardiography mainly allowed to exclude the presence of left atrial appendage thrombus.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) was assessed with the biplane Simpson's method. The LA surface area was determined from the apical four-chamber view and indexed LA end-systolic volume was calculated using the biplane area-length method. All images could be processed offline on a GE workstation with EchoPAC software.

Catheter ablation procedure

All patients received effective oral anticoagulation for at least four weeks prior to the procedure. Antiarrhythmic drugs were not discontinued. The ablation procedure was performed under conscious sedation and local anesthesia.

The following catheters were introduced through the right femoral vein: 1) a steerable quadripolar catheter (Xtrem, ELA Medical, Montrouge, France) was inserted into the coronary sinus; 2) a 10-pole circumferential mapping catheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) was introduced in the left atrium and used for PV mapping, after trans-septal access, through a long sheath (Swartz SL0, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) continuously perfused with heparinized solution; 3) a 3.5-mm externally irrigated-tip ablation catheter (3.5-mm tip, ThermoCool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA / 3.5-mm tip, Flexability, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA).

After trans-septal puncture, performed with a standard needle (adult BRK 71 cm, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), an intravenous bolus of heparin was administered (5000IU), followed by additional boluses to maintain an activated clotting time (ACT) > 300 seconds.

Surface electrocardiogram (ECG) and bipolar endocardial electrograms were continuously monitored and stored on a computer-based digital recording system (Labsystem PRO; Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA). A real-time, three-dimensional LA map was reconstructed using a 3D mapping system (CARTO 3, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA / NavX, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA).

The procedure was performed using a stepwise ablation approach with an endpoint of AF termination. The first step consisted of a circumferential PVs isolation, in order to achieve elimination or dissociation of all PV potentials and attain a complete entrance block. If AF was still ongoing after PVI, additional LA ablation was performed, targeting areas displaying complex fractionated atrial electrogram (CFAE). In some cases, a third step included linear ablation in the left atrium: a roof line and a mitral isthmus line. In the presence of atrial tachycardias (AT), conventional mapping tools were used to determine their mechanism and location, followed by an ablation until sinus rhythm was achieved. Cavo tricuspid isthmus (CTI) ablation was performed in case of common atrial flutter occurrence during the procedure.

Radiofrequency pulses were delivered by using a 550-kHz RF Stockert-Cordis generator and the ablation catheter, in a power-controlled mode, with RF energy up to 30 Watts at the anterior part of the veins and 25 Watts at their posterior part.

All patients were monitored in hospital for at least 48 hours after the procedure. When sinus rhythm was not restored by ablation after a procedure lasting more than 5000 seconds, AF or AT were terminated by electrical cardioversion.

Follow-up and AF recurrence assessment

All patients were assessed before discharge and underwent routine follow-up at the third, sixth and 12th months by clinical evaluation with 12-lead ECG and 24-h Holter recording. Patients were also instructed to contact their cardiologist in case of sustained palpitations for immediate ECG recording. Anticoagulant and antiarrhythmic drugs were prescribed for at least 3 months.

Successful ablation was defined as no recurrence of any supra-ventricular arrhythmia, lasting more than 30 seconds, and occurring after a post ablation blanking period of 3 months.

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using IBM SPSS[®] version 23 software. Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation if normally distributed or median with interquartile range (IQR) if not. Categorical variables were expressed as frequencies with percentages. The Student's t-test or Mann-Whitney U-test (depending on whether the values were normally distributed) allowed to compare continuous variables while comparison of percentages was performed using the Pearson's chi-squared test.

Simple linear regression analysis was conducted to identify the relationship between baseline characteristics and outcomes. Variables with $p < 0.100$ were then assessed on multivariate regression analysis to identify independent predictors of AF termination by ablation. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

CT measurements were analyzed with Cronbach α test to assess intraobserver reliability.

Results

Baseline characteristics

Between January 2016 and January 2018, a total of 187 patients were benefiting from a first procedure of PersAF RF CA. Ten patients were excluded from the analysis: one patient had CT outside of Nancy Hospital; seven were lost to follow-up; two died before the end of follow-up. Baseline characteristics of patients are listed in **Table 1**. For statistical analysis purpose, the population was divided in two groups, AF recurrence and successful CA, after a 12-months follow-up.

The mean \pm SD age of the patients was 60.4 ± 8.8 years and the study population predominantly consisted of men (76.8%). The majority of patients was overweight: the mean \pm SD body mass index (BMI) was 29.9 ± 5.3 kg/m². The rate of LA enlargement was high (79.1%): the mean LA surface area of 25.4 ± 6.6 cm² and the mean LA indexed volume was 45.9 ± 17.8 ml/m². The median AF duration before CA was 22 months (60 – 11).

Association between EAT volume and EAT density with patients' characteristics

EAT amount and attenuation were modulated by clinical, biological and echographic parameters (**Table 2 and 3**).

The mean \pm SD EAT volume was 101 ± 45.2 cm³. In univariate regression analysis, EAT volume was associated with diabetes, BMI and triglycerides level, while a trend was observed for age and HDL-cholesterol. In multivariate regression analysis, age and triglycerides level remained independently associated with EAT volume.

The mean \pm SD total-EAT density was -97.0 ± 4.2 HU. Total-EAT density was significantly associated with diabetes, BMI and median BNP level. After adjustment, BMI and median BNP level remained significantly associated with EAT attenuation.

The mean LA-EAT density was -95.9 ± 9.8 HU. LA-EAT attenuation was, even after adjustment, positively and significantly associated with BMI and total cholesterol level.

Ablation results

96 (54.2%) of the 177 patients experienced recurrent AF after CA (**Table 1**). Patients with AF recurrence were less likely to be males (69.8% vs 85.2%), had higher prevalence of diabetes (21.9% vs 9.9%), per procedural LA defragmentation (81.3% vs 63%) and were more often symptomatic (20.8% vs 8.6%). No statistically differences were found what

concerns laboratory analysis and echographic features, even if LA volume tended to be greater in patients with AF recurrence (48.2 ± 20.3 vs 43.1 ± 13.8 , $p=0.072$). AF recurrence was also increased in patients with AF at the beginning of the procedure and at hospital discharge (**Table 4**).

Total- and LA-EAT densities were significantly lower in patients with AF recurrence than in those without recurrence (total EAT: -97.7 ± 4.4 vs -96.3 ± 3.9 , $p=0.024$; LA-EAT: -100.9 ± 8.7 vs -90.2 ± 7.7 , $p<0.001$). After adjustment, LA-EAT density remained significantly associated with PersAF recurrence after CA at 12-months follow-up.

Discussion

The major findings of the present study were as follows: (1) the majority of patients occurred PersAF recurrence at one-year follow-up; (2) total-EAT and LA-EAT density were associated with PersAF recurrence after a first CA procedure; (3) total EAT volume did not differ between AF-free and AF-recurrent groups.

Persistent atrial fibrillation : a substrate-based disease

The present study has found that 45.8% of the 177 patients with PersAF were free from AF recurrence after a single RF CA procedure at one-year follow-up. This result is concordant with the literature data. In a systematic review and meta-analysis, Ganesan et al. reported that the 12-month single-procedure success rate for PersAF was 51.9% (95% CI 33.8% to 69.5%)¹⁴. This rate was significantly lower than in patients with PAF (66.6%). This difference is certainly related to multifactorial physiopathological mechanisms, particularly to those governing AF maintenance and transition from paroxysmal to persistent or permanent forms of AF.

The mechanisms underlying the progression from PAF to PersAF are not totally elucidated yet but partly reflect a translation from a trigger-driven arrhythmia to a substrate-dependent persistent arrhythmia¹⁵. AF leads to atrial electrophysiological remodeling that promotes its own maintenance (“AF begets AF”)¹⁶ as well as structural remodeling that seems to persist in the long term¹⁷. By the way, 79.1% of our patients had left atrial enlargement, indirectly reflecting a high prevalence of left atrial structural remodeling in our population.

A large number of studies have been performed in order to identify clinical and paraclinical predictors for the efficacy of AF ablation. PersAF itself appears to be an independent risk factor of a lower rate of success⁵.

Our study aimed to assess whether EAT density could be associated with PersAF recurrence after CA procedure. EAT attenuation seems to be correlated to atrial remodeling and the development of fibrosis, which has been shown to promote a long-term persistence of AF⁹.

EAT low density & PersAF recurrence after CA : an unfavorable metabolic state promoting atrial fibrosis

We found that EAT with lower HU was associated with post-ablation recurrence of PersAF.

In CT imaging, adipose tissue radiodensity is characterized by Hounsfield units (HU) with an attenuation range between -250 and -50 HU. Differences in adipose tissue attenuation can provide information about its composition¹⁸. Adipose tissue with higher HU shows a lower amount of intracellular lipids, a higher concentration of mitochondria and is more vascularized and innervated: it corresponds to a highly metabolically active adipose tissue. As it is metabolically active, the intracellular fat stores are decreasing leading to higher HUs¹⁹. Adipose tissue with low CT attenuation presents a high lipid content and adipocyte hypertrophy: it is associated with adverse concentrations of circulating biomarkers and a disadvantageous cardiometabolic risk profile²⁰. The underlying mechanisms, in particular the causal relationship between adipose tissue density and biomarkers concentrations, remain unclear. It has been hypothesized that an altered tissue quality, particularly in case of adipocyte hypertrophy manifested by an excess of lipid accumulation, can lead to a dysfunctional secretion of pro- and anti-inflammatory adipokines and cytokines and a subsequent chronic systemic low-grade inflammation²¹.

EAT is an ectopic visceral adipose tissue that surrounds 80% of the heart's surface²². It is located between the visceral pericardium and the myocardium. No fascia structure divides EAT from the underlying myocardium allowing a direct paracrine cross-talk between the two tissues²³. In an experimental study, that included patients undergoing a bypass surgery, Venteclef et al. analyzed the secretome of EAT samples and its local action on atrial myocardium. EAT secretome was inducing atrial fibrosis through the release of pro-inflammatory and pro-fibrotic mediators²⁴.

Exploring electrophysiological properties of atrial myocardium can provide information about atrial remodeling, potentially induced by fibrosis. Low voltage zones, identified during endocardial mapping of the LA, are thought to be associated with the presence of fibrosis.²⁵ Furthermore, low LA-EAT density, assessed by CT, has been shown to be associated with the presence of LA low voltage zones in patients with AF²⁶.

Thus, low EAT attenuation seems to be associated with an unfavorable metabolic state, through a paracrine cross-talk including the release of pro-inflammatory and pro-fibrotic mediators. It could reflect atrial substrate modifications that promote AF persistence.

EAT volume & PersAF recurrence after CA

Several studies have demonstrated a statistical association between EAT amount and AF. In a systematic review and meta-analysis of 63 observational studies, Wong et al. attested from a strong and graded link between higher EAT volume and risk of AF in multiple clinical settings. An association was notably found between EAT volume and increasing AF burden (persistent compared to paroxysmal AF). Similarly, associations were found for post-ablation AF: 1-SD higher in epicardial fat volume was associated with 2.5-fold higher odds of any post-procedural AF²⁷.

In our study, we found no association between EAT amount and PersAF recurrence after CA, probably because this is a regional study (implying specific population characteristics) and because of the relatively small number of patients.

Association of CT-derived attenuation with clinical and paraclinical parameters

In our study, EAT density was modulated with clinical and biological parameters. In multivariate regression analysis, both total- and LA-EAT density were significantly associated with BMI; total-EAT attenuation with BNP level and LA-EAT with total cholesterol level. Contrarily to our expectations, all of these associations were positively correlated with CT-attenuation, involving the three following hypotheses: (1) BMI maybe not be the most performant biomarker to assess metabolic disorders that could explain the predominance of low EAT density ; (2) predictors, that are at most decreasing EAT density, were not taken in account in our study ; (3) our population was already benefiting from pharmacologic treatments of dyslipidemia, leading to lipid profile modifications.

BMI reflects the total body adipose mass whereas waist circumference (WC) seems to be a surrogate of abdominal, and more precisely, visceral fat depots. Several studies demonstrated that, depending on its location, adipose tissue was presenting distinct metabolic properties. A high WC appears to be a significant and independent predictor of obesity-related comorbidity and of greater health risk²⁸.

The significance of fat attenuation is not so clear yet and other studies, performed in the Framingham cohort, have shown the same trend in their results. The determinants of adipose tissue CT-attenuation are not well understood, and further studies are required in order to identify indicators of fat quality²⁹. Our study was also not designed to assess the impact of metabolic disorders on EAT CT-density.

Clinical implications: risk stratification, risk factors management & anti-fibrotic therapies

Success rate of patients referred for a first PersAF CA remain modest. The understanding of the pathophysiological mechanisms and the identification of predictors involved in AF persistence as well as those implied in AF progression may help to improve patient's selection for ablation procedures. Several predictive risk stratification scores have been recently developed in order to help predict rhythm outcome after a CA procedure, or AF progression, but their validity is still limited³⁰. Low EAT-density could be considered, in current practice, as a new imaging predictor of response to RF CA for PersAF.

The increasing of AF burden has been shown to be associated with progressive atrial remodeling and development of atrial fibrosis, which can contribute to PersAF recurrence after a CA procedure. Management of modifiable risk factors, such as diet-induced obesity, could also help to improve ablation outcome. Upstream therapies for management of AF aimed to target the structural atrial remodeling, especially fibrosis and inflammation. But several randomized controlled studies failed to demonstrate their efficacy in preventing AF recurrences. Retarding the process of atrial remodeling seems to be achievable whereas its reversal (particularly when AF is lasting for years) has not been demonstrated yet³¹.

As previously mentioned, bio-mediators released from EAT might promote fibrosis development and atrial remodeling. Studies have also demonstrated a relationship between enhanced activation of mineralocorticoid receptors (MRs) in adipose tissue and increase in oxidative stress, release of pro-inflammatory adipokines and adipocyte and endothelial dysfunction³². Thus, EAT could be considered as a target for medications commonly used to target adipose tissue such as statins or anti-diabetes medications³³ or even therapeutics involved in the prevention of MR activation. As an example, in a post hoc analysis of EMPHASIS-HF trial, focusing on eplerenone effect on abdominal obesity, patients with an increased WC appeared to benefit the most from the use of a mineralocorticoid receptor antagonist³⁴.

CA outcomes might also be improved by targeting detected areas of fibrosis, based on voltage mapping or MRI mapping.

Conclusion

Low EAT CT attenuation in PersAF patients undergoing first CA procedure is associated with higher rate of recurrence at 12-months follow-up. EAT density might be a potential biomarker that could help to predict PersAF recurrence after a first CA procedure and could allow a better selection of patients. This data points out that EAT density is associated not only with the presence of AF but also with progressive atrial remodeling in patients with AF refractory to CA.

Tables and figures

Table 1. Baseline characteristics of patients with and without recurrence of AF after a first CA procedure

Variable	Total population (n = 177)	AF Recurrence (n = 96)	Successful Procedure (n = 81)	p value
Demographics				
Age - yr	60.4 ± 8.8	60.7 ± 9.4	60 ± 8.0	0.606
Male sex - no. (%)	136 (76.8)	67 (69.8)	69 (85.2)	0.016
Co-morbidities				
HFrEF - no. (%)	47 (26.6)	28 (29.2)	19 (23.5)	0.391
Hypertension - no. (%)	93 (52.5)	51 (53.1)	42 (51.9)	0.866
Diabetes - no. (%)	29 (16.4)	21 (21.9)	8 (9.9)	0.032
CHA2DS2-VASc Score	1.7 ± 1.4	1.9 ± 1.5	1.6 ± 1.2	0.182
Active or previous smoking - no. (%)	34 (19.2)	16 (16.7)	18 (22.2)	0.350
Obstructive sleep apnea - no. (%)	26 (14.7)	15 (15.6)	11 (13.6)	0.702
AF history and management				
Duration of AF - months	22 (60 - 11)	21 (62 - 12)	23 (55 - 11)	0.640
Previous EC - no. (%)	128 (72.3)	66 (68.8)	62 (76.5)	0.248
Early recurrence after EC - no. (%)	37 (20.9)	23 (44.2)	14 (29.2)	0.119
LA defragmentation during procedure	129 (72.9)	70 (81.3)	59 (63)	0.006
Physical features				
Body Mass Index - kg/m ²	29.9 ± 5.3	29.3 ± 5.7	30.7 ± 4.7	0.091
NYHA functional class - no. (%)				
II	54 (30.5)	28 (29.2)	26 (32.1)	0.673
III / IV	27 (15.3)	20 (20.8)	7 (8.6)	0.025
Laboratory analysis				
Total cholesterol level - g/L	1.88 ± 0.7	1.78 ± 0.42	1.99 ± 0.91	0.051
Triglycerides level - g/L	1.04 (1.61 - 0.7)	0.95 (1.73 - 0.65)	1.12 (1.58 - 0.74)	0.429
LDL level - g/dl	1.12 ± 0.3	1.09 ± 0.32	1.17 ± 0.35	0.145
HDL level - g/dl	0.46 ± 0.1	0.47 ± 0.12	0.45 ± 0.11	0.341
Creatinine - mg/L	10.3 ± 4.2	10.6 ± 5.5	10.0 ± 1.7	0.366
CRP - mg/L	2.3 (4.4 - 1.3)	2.3 (4.2 - 1.1)	2.3 (4.6 - 1.5)	0.624
Fibrinogen - g/L	3.4 ± 0.9	3.4 ± 1.0	3.2 ± 0.9	0.223
Median BNP - pg/ml	233 (243 - 67)	266 (280 - 80)	120 (228 - 56)	0.186
Echocardiography features				
LEVF - %	54.2 ± 11.9	54.5 ± 12.1	53.9 ± 11.7	0.718
Left atrial enlargement - %	140 (79.1)	78 (83.9)	62 (79.5)	0.459
Left atrial surface area - cm ²	25.4 ± 6.6	25.9 ± 7.0	24.7 ± 5.9	0.254
Left atrial volume - ml/m ²	45.9 ± 17.8	48.2 ± 20.3	43.1 ± 13.8	0.072
CT features				
Total EAT Volume - cm ³	101 ± 45.2	100.5 ± 46.2	101.5 ± 44.3	0.892
Total-EAT Density – HU	-97.0 ± 4.2	-97.7 ± 4.4	-96.3 ± 3.9	0.024
LA-EAT Density – HU	-95.9 ± 9.8	-100.9 ± 8.7	-90.2 ± 7.7	< 0.001
LA EAT (LS GP) Density – HU	-94.7 ± 13.8	-99.3 ± 10.4	-89.4 ± 15.3	< 0.001
LA EAT (RI GP) Density – HU	-96.1 ± 10.6	-101.2 ± 8.8	-90.2 ± 9.3	< 0.001
LA EAT (LI GP) Density - HU	-97.2 ± 12.9	-102.5 ± 13.0	-91.0 ± 9.6	< 0.001

Table 2. Determinants of total EAT volume

	Total EAT Volume			
	Univariate LR		Multivariate LR	
	β (95%CI)	<i>p</i> value	β (95%CI)	<i>p</i> value
Age - yr	0.69 (-0.07 ~ 1.45)	0.074	0.97 (0.20 ~ 0.99)	0.014
Male sex - no. (%)	11.97 (-3.89 ~ 27.82)	0.138	---	
HFrEF - no. (%)	5.14 (-10.08 ~ 20.37)	0.506	---	
Hypertension - no. (%)	24.59 (11.62 ~ 37.56)	<0.001	12.85 (-0.89 ~ 26.58)	0.067
Diabetes - no. (%)	30.17 (12.55 ~ 47.79)	0.001	17.06 (-0.45 ~ 34.58)	0.056
CHA2DS2-VASc Score	7.40 (2.75 ~ 12.06)	0.002	0.26 (-6.92 ~ 7.43)	0.97
Active or previous smoking - no. (%)	17.93 (1.05 ~ 34.80)	0.037	9.51 (-7.93 ~ 26.95)	0.261
Obstructive sleep apnea - no. (%)	27.68 (9.12 ~ 46.24)	0.004	8.48 (-10.52 ~ 27.48)	0.336
Duration of AF - months	-0.03 (-0.14 ~ 0.08)	0.613	---	
AF at procedure beginning	6.11 (-7.97 ~ 20.19)	0.393	---	
Body Mass Index - kg/m ²	3.28 (2.05 ~ 4.50)	<0.001	1.36 (-0.09 ~ 2.82)	0.066
Total cholesterol level - g/L	6.61 (-3.03 ~ 16.25)	0.178	---	
Triglycerides level - g/L	13.09 (6.31 ~ 19.87)	<0.001	10.61 (4.01 ~ 17.21)	0.002
LDL level - g/dl	-6.64 (-26.89 ~ 13.61)	0.518	---	
HDL level - g/dl	-51.90 (-108.84 ~ 5.05)	0.074	-22.56 (-80.91 ~ 35.78)	0.528
CRP - mg/L	-0.17 (-0.71 ~ 0.38)	0.545	---	
Fibrinogen - g/L	0.76 (-6.34 ~ 7.86)	0.833	---	
Median BNP (IQR) - pg/ml	-0.004 (-0.02 ~ 0.01)	0.549	---	
Left ventricular ejection fraction - %	-0.28 (-0.86 ~ 0.30)	0.341	---	
Left atrial enlargement - %	21.40 (3.71 ~ 39.09)	0.018	2.16 (-19.19 ~ 23.52)	0.877
Left atrial surface area - cm ²	2.04 (1.03 ~ 3.05)	<0.001	4.06 (1.99 ~ 6.13)	<0.001
Left atrial volume - ml/m ²	0.31 (-0.08 ~ 0.71)	0.123	-1.05 (-1.79 ~ -0.32)	0.005

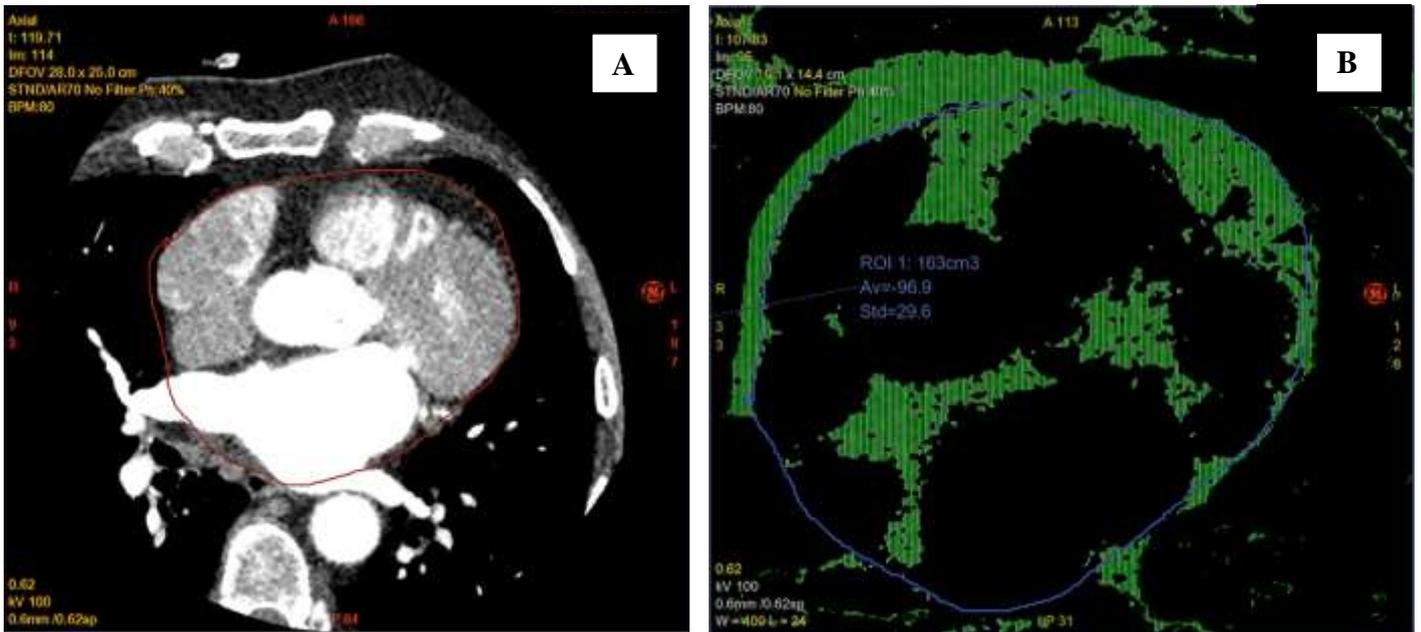
Table 3. Association Between EAT Density (Peri-LA and Total) and Baseline Characteristics

	LA-EAT Density				Total-EAT Density			
	Univariate LR		Multivariate LR		Univariate LR		Multivariate LR	
	β (95%CI)	<i>p</i> value	β (95%CI)	<i>p</i> value	β (95%CI)	<i>p</i> value	β (95%CI)	<i>p</i> value
Age - yr	0.05 (-0.11 ~ 0.22)	0.620	---	---	-0.003 (-0.07 ~ 0.07)	0.938	---	---
Male sex - no. (%)	2.80 (-0.71 ~ 6.31)	0.117	---	---	1.01 (-0.47 ~ 2.50)	0.180	---	---
HFrEF - no. (%)	0.63 (-2.72 ~ 3.97)	0.712	---	---	0.99 (-0.43 ~ 2.40)	0.172	---	---
Hypertension - no. (%)	1.97 (-0.98 ~ 4.91)	0.189	---	---	1.99 (0.65 ~ 3.10)	0.003	1.54 (0.17 ~ 2.91)	0.028
Diabetes - no. (%)	0.09 (-3.86 ~ 4.05)	0.963	---	---	1.89 (1.22 ~ 3.57)	0.027	1.26 (-0.80 ~ 3.33)	0.228
CHA2DS2-VASc Score	0.62 (-0.45 ~ 1.68)	0.254	---	---	0.38 (-0.06 ~ 0.83)	0.091	---	---
Active or previous smoking - no. (%)	3.44 (-0.24 ~ 7.12)	0.067	2.77 (-1.06 ~ 6.61)	0.155	0.98 (-0.61 ~ 2.57)	0.226	---	---
Obstructive sleep apnea - no. (%)	1.36 (-2.77 ~ 5.49)	0.517	---	---	1.02 (-0.75 ~ 2.79)	0.26	---	---
Duration of AF - months	-0.001 (-0.02 ~ 0.02)	0.941	---	---	-0.003 (-0.01 ~ 0.01)	0.546	---	---
AF at procedure beginning	-2.24 (-5.32 ~ 0.83)	0.151	---	---	-0.17 (-1.49 ~ 1.15)	0.804	---	---
Body Mass Index - kg/m ²	0.40 (0.11 ~ 0.68)	0.006	0.37 (0.09 ~ 0.65)	0.010	0.20 (0.08 ~ 0.33)	0.001	0.19 (0.06 ~ 0.32)	0.005
Total cholesterol level - g/L	2.65 (0.57 ~ 4.72)	0.013	2.53 (0.45 ~ 4.60)	0.017	0.51 (-0.39 ~ 1.41)	0.266	---	---
Triglycerides level - g/L	-0.77 (-2.30 ~ 0.77)	0.326	---	---	0.19 (-0.47 ~ 0.85)	0.563	---	---
LDL level - g/dl	2.40 (-1.99 ~ 6.79)	0.282	---	---	0.75 (-1.14 ~ 2.64)	0.434	---	---
HDL level - g/dl	3.34 (-9.10 ~ 15.78)	0.596	---	---	1.17 (-4.20 ~ 6.54)	0.668	---	---
CRP - mg/L	0.06 (-0.06 ~ 0.18)	0.319	---	---	0.05 (-0.00 ~ 0.10)	0.066	---	---
Fibrinogen - g/L	0.13 (-1.34 ~ 1.60)	0.865	---	---	0.14 (-0.05 ~ 1.26)	0.069	---	---
Median BNP (IQR) - pg/ml	0 (-0.003 ~ 0.04)	0.821	---	---	0.002 (0 ~ 0.003)	0.016	0.002 (0.001 ~ 0.004)	0.005
Left ventricular ejection fraction - %	-0.04 (-0.16 ~ 0.88)	0.588	---	---	-0.04(-0.09 ~ 0.01)	0.134	---	---
Left atrial enlargement - %	-0.20 (-4.09 ~ 3.68)	0.918	---	---	1.11 (-0.55 ~ 2.77)	0.187	---	---
Left atrial surface area - cm ²	0.06 (-0.17 ~ 0.29)	0.625	---	---	0.12 (0.03 ~ 0.22)	0.012	---	---
Left atrial volume - ml/m ²	-0.02 (-0.11 ~ 0.06)	0.592	---	---	0.03 (-0.003 ~ 0.07)	0.076	---	---

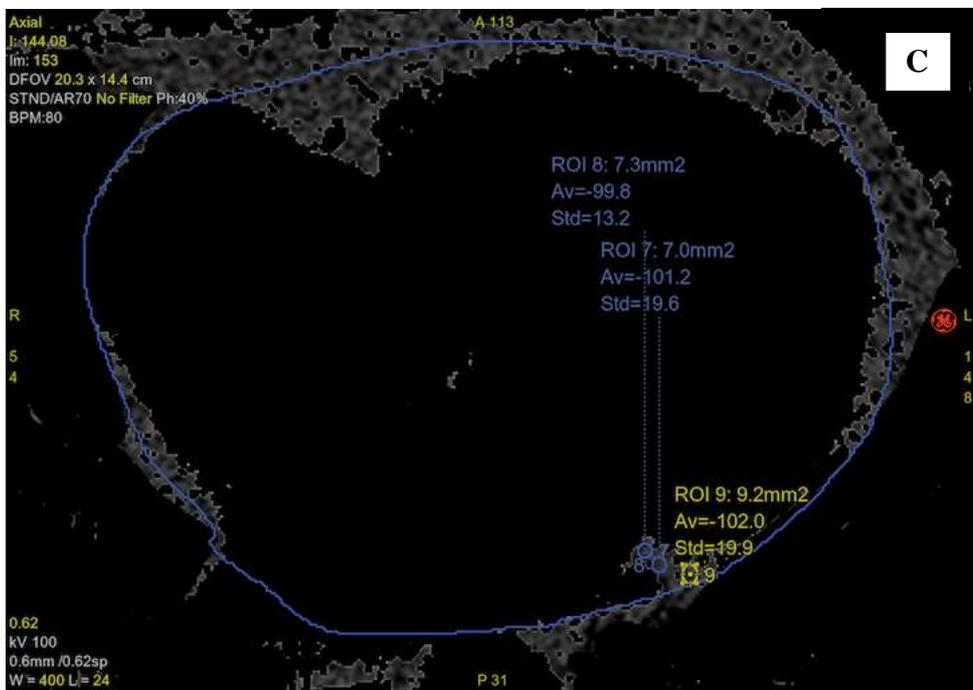
Table 4. Linear Regression Analyses of AF recurrence after CA between 3- and 12-months Follow-Up

Variables	AF recurrence after CA			
	Univariate LR		Multivariate LR	
	β (95%CI)	p value	β (95%CI)	p value
Age - yr	0.002 (-0.01 ~ 0.01)	0.606	---	
Male sex - no. (%)	-0.21 (-0.39 ~ -0.04)	0.015	-0.12 (-0.28 ~ 0.04)	0.135
HFrEF - no. (%)	0.07 (-0.09 ~ 0.24)	0.394	---	
Hypertension - no. (%)	0.013 (-0.14 ~ 0.16)	0.867	---	
Diabetes - no. (%)	0.22 (0.02 ~ 0.42)	0.032	0.15 (-0.02 ~ 0.32)	0.084
CHA2DS2-VASc Score	0.04 (-0.02 ~ 0.09)	0.182	---	
Active or previous smoking - no. (%)	-0.09 (-0.28 ~ 0.10)	0.353	---	
Obstructive sleep apnea - no. (%)	0.04 (-0.17 ~ 0.25)	0.704	---	
Duration of AF - months	0 (-0.001 ~ 0.001)	0.769	---	
AF at procedure beginning	0.21 (0.06 ~ 0.37)	0.006	0.08 (-0.09 ~ 0.25)	0.207
AF at hospital discharge	0.38 (0.21 ~ 0.55)	<0.001	0.19 (0.03 ~ 0.35)	0.021
LA defragmentation during procedure	0.23 (0.07 ~ 0.39)	0.006	0.05 (-0.12 ~ 0.23)	0.393
Body Mass Index - kg/m ²	-0.01 (-0.03 ~ 0.002)	0.091	-0.01 (-0.02 ~ 0.004)	0.490
Total cholesterol level - g/L	-0.11 (-0.21 ~ 0)	0.051	-0.02 (-0.12 ~ 0.08)	0.668
Triglycerides level - g/L	0.02 (-0.06 ~ 0.10)	0.635	---	
LDL \geq 1.6 g/dl	-0.08 (-0.31 ~ -0.15)	0.496		
HDL level - g/dl	0.30 (-0.32 ~ 0.93)	0.341	---	
CRP - mg/L	-0.003 (-0.01 ~ 0.003)	0.400		
Fibrinogen - g/L	0.05 (-0.03 ~ 0.13)	0.223	---	
BNP \geq 100 pg/ml	0.12 (-0.04 ~ 0.27)	0.141		
Left ventricular ejection fraction - %	0.001 (-0.005 ~ 0.008)	0.718		
Left atrial enlargement - %	0.07 (-0.12 ~ -0.27)	0.462		
Left atrial surface area - cm ²	0.007 (-0.005 ~ 0.02)	0.254	---	
Left atrial volume - ml/m ²	0.01 (0 ~ 0.008)	0.072	0.002 (-0.002 ~ 0,006)	0.189
Total EAT Volume - cm ³	0 (-0.002 ~ 0.002)	0.892	---	
Total EAT Density – HU	-0.02 (-0.04 ~ -0.003)	0.024	0.01 (-0.005 ~ 0.03)	0.135
Total LA-EAT Density - HU	-0.028 (-0.03 ~ -0.02)	<0.001	-0.02 (-0.03 ~ -0.007)	0.001
LA EAT (LS GP) Density – HU	-0.01 (-0.02 ~ -0.008)	<0.001	0.05 (-0.1 ~ 0.1)	0.654
LA EAT (RI GP) Density – HU	-0.02 (-0.03 ~ -0.02)	<0.001	-0.01 (-0.02 ~ 0)	0.062
LA EAT (LI GP) Density – HU	-0.017 (-0.02 ~ -0.01)	<0.001	-0.002 (-0.01~ 0.007)	0.654

Figure 1. EAT measurements

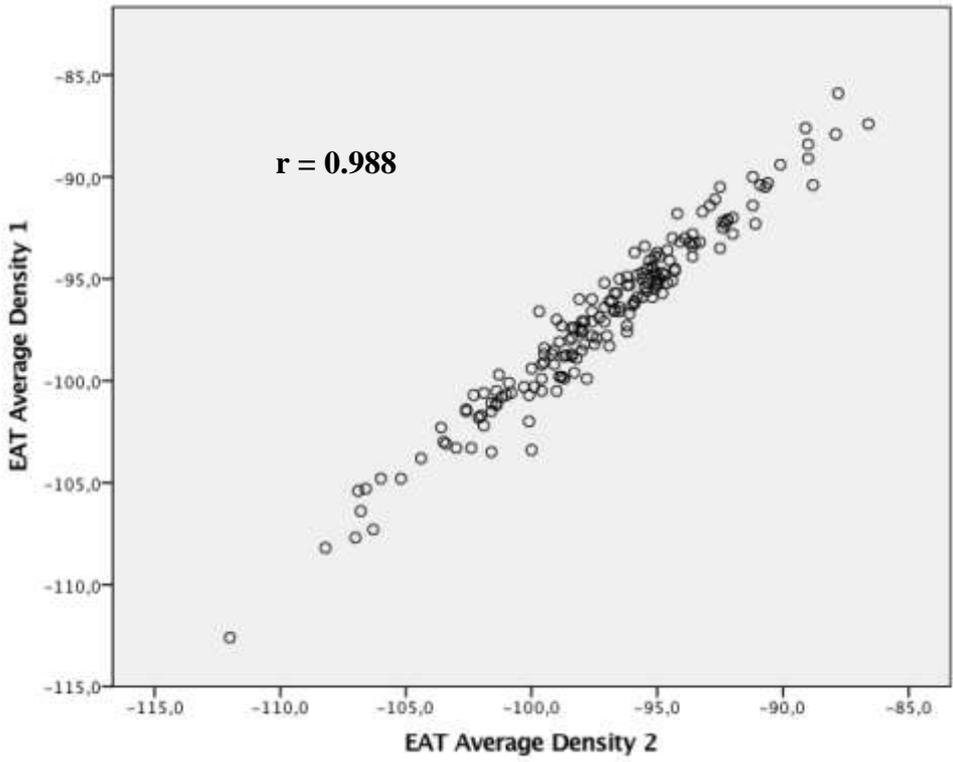
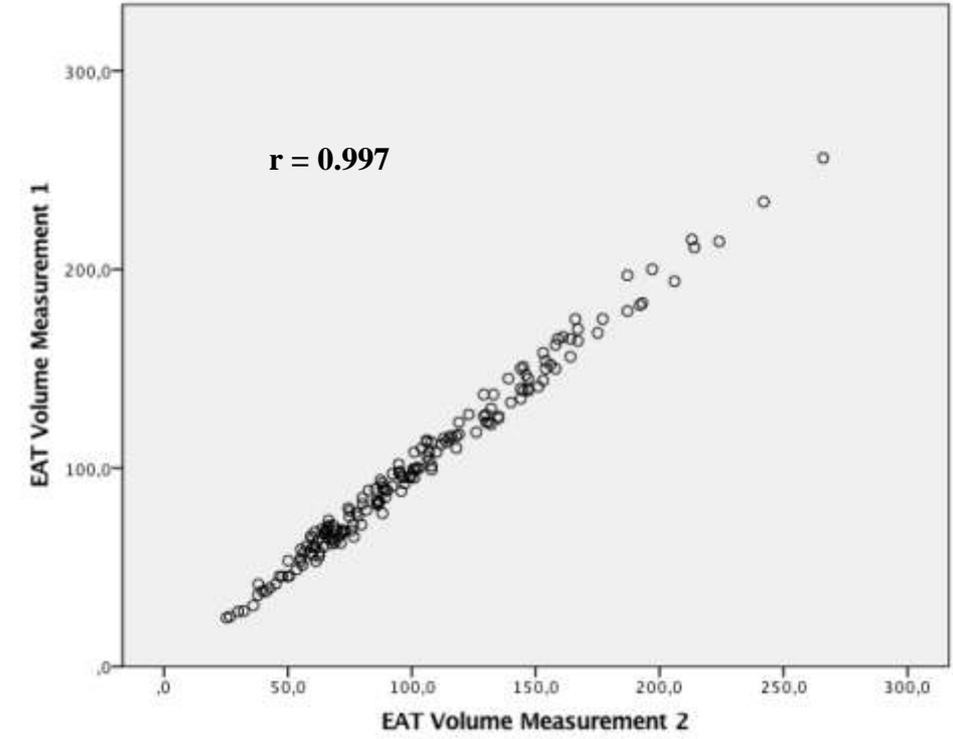


Measurement of total EAT volume (ROI 1) and density (Av) on cardiac CT images using a semi-automatic method (A – B). In green, adipose tissue detected by assigning an attenuation threshold from -50 to -250 Hounsfield units to fat.



Measurement of LA-EAT density (Av) (C). Circles indicate three regions of interest (ROI) in the inferior left area. The mean value of the 3 ROIs was recorded at each area (IL, IR, SL) to assess average LA-EAT density.

Figure 2. EAT measurements: Intraobserver correlations



References

1. Chugh Sumeet S., Havmoeller Rasmus, Narayanan Kumar, Singh David, Rienstra Michiel, Benjamin Emelia J., et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 25 févr 2014;129(8):837-47.
2. Gómez-Outes, Antonio, Maria Luisa Suárez-Gea, et Jose Manuel García-Pinilla. Causes of Death in Atrial Fibrillation: Challenges and Opportunities. *Trends in Cardiovascular Medicine* 27, n° 7 (octobre 2017): 494-503.
3. Haïssaguerre, Michel, Pierre Jaïs, Dipen C. Shah, Atsushi Takahashi, Mélèze Hocini, Gilles Quiniou, Stéphane Garrigue, Alain Le Mouroux, Philippe Le Métayer, et Jacques Clémenty. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine* 339, n° 10 (3 septembre 1998): 659-66.
4. Ouyang Feifan, Tilz Roland, Chun Julian, Schmidt Boris, Wissner Erik, Zerm Thomas, Neven Kars, et al. Long-Term Results of Catheter Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* 122, n° 23 (7 décembre 2010): 2368-77.
5. Calkins, Hugh, Gerhard Hindricks, Riccardo Cappato, Young-Hoon Kim, Eduardo B. Saad, Luis Aguinaga, Joseph G. Akar, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 9, n° 4 (avril 2012): 632-696.e21.
6. Tilz, Roland Richard, Andreas Rillig, Anna-Maria Thum, Anita Arya, Peter Wohlmuth, Andreas Metzner, Shibu Mathew, et al. Catheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: 5-Year Outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *Journal of the American College of Cardiology* 60, n° 19 (6 novembre 2012): 1921-29.
7. Marchington, J. M., et C. M. Pond. Site-Specific Properties of Pericardial and Epicardial Adipose Tissue: The Effects of Insulin and High-Fat Feeding on Lipogenesis and the Incorporation of Fatty Acids in Vitro. *International Journal of Obesity* 14, n° 12 (décembre 1990): 1013-22.
8. Mazurek Tomasz, Zhang LiFeng, Zalewski Andrew, Mannion John D., Diehl James T., Arafat Hwyda, Sarov-Blat Lea, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 108, n° 20 (18 novembre 2003): 2460-66.
9. Akoum, Nazem, et Nassir Marrouche. Assessment and Impact of Cardiac Fibrosis on Atrial Fibrillation. *Current Cardiology Reports* 16, n° 8 (21 juin 2014): 518.
10. Wong, Christopher X., Hany S. Abed, Payman Molaee, Adam J. Nelson, Anthony G. Brooks, Gautam Sharma, Darryl P. Leong, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 57, n° 17 (avril 2011): 1745-51.

11. Tsao, Hsuan-Ming, Wei-Chih Hu, Mei-Han Wu, Ching-Tai Tai, Yenn-Jiang Lin, Shih-Lin Chang, Li-Wei Lo, et al. Quantitative Analysis of Quantity and Distribution of Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium in Patients With Atrial Fibrillation and Effect of Recurrence After Ablation. *The American Journal of Cardiology* 107, n° 10 (15 mai 2011): 1498-1503.
12. Kirchhof, Paulus, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37, n° 38 (7 octobre 2016): 2893-2962.
13. Pfannenberger, Christina, Matthias K. Werner, Sabine Ripkens, Irina Stef, Annette Deckert, Maria Schmadl, Matthias Reimold, Hans-Ulrich Häring, Claus D. Claussen, et Norbert Stefan. Impact of Age on the Relationships of Brown Adipose Tissue With Sex and Adiposity in Humans. *Diabetes* 59, n° 7 (juillet 2010): 1789-93.
14. Ganesan, Anand N., Nicholas J. Shipp, Anthony G. Brooks, Pawel Kuklik, Dennis H. Lau, Han S. Lim, Thomas Sullivan, Kurt C. Roberts-Thomson, et Prashanthan Sanders. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2, n° 2 (24 avril 2013).
15. Atienza Felipe, Martins Raphael P., et Jalife José. Translational Research in Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5, n° 6 (1 décembre 2012): 1207-15.
16. Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorland, et M. A. Allessie. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 92, n° 7 (1 octobre 1995): 1954-68.
17. Everett Thomas H., Li Hui, Mangrum J. Michael, McRury Ian D., Mitchell Mark A., Redick Jan A., et Haines David E. Electrical, Morphological, and Ultrastructural Remodeling and Reverse Remodeling in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* 102, n° 12 (19 septembre 2000): 1454-60.
18. Franssens, Bas T, Hendrik M Nathoe, Tim Leiner, Yolanda van der Graaf, et Frank LJ Visseren. Relation between Cardiovascular Disease Risk Factors and Epicardial Adipose Tissue Density on Cardiac Computed Tomography in Patients at High Risk of Cardiovascular Events. *European Journal of Preventive Cardiology* 24, n° 6 (1 avril 2017): 660-70.
19. Hu, Houchun H., Sandra A. Chung, Krishna S. Nayak, Hollie A. Jackson, et Vicente Gilsanz. Differential CT Attenuation of Metabolically Active and Inactive Adipose Tissues — Preliminary Findings. *Journal of computer assisted tomography* 35, n° 1 (2011): 65-71.
20. Murphy, Rachel A., Thomas C. Register, Carol A. Shively, J. Jeffrey Carr, Yaorong Ge, Marta E. Heilbrun, Steven R. Cummings, et al. Adipose Tissue Density, a Novel Biomarker Predicting Mortality Risk in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69, n° 1 (janvier 2014): 109-17.

21. Lee, Jane J., Alison Pedley, Udo Hoffmann, Joseph M. Massaro, John F. Keane, Ramachandran S. Vasan, et Caroline S. Fox. Cross-Sectional Associations of Computed Tomography (CT)-Derived Adipose Tissue Density and Adipokines: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 5, n° 3 (29 février 2016).
22. Rabkin, S. W. Epicardial Fat: Properties, Function and Relationship to Obesity. *Obesity Reviews* 8, n° 3 (2007): 253-61.
23. Iacobellis, Gianluca, Domenico Corradi, et Arya M. Sharma. Epicardial Adipose Tissue: Anatomic, Biomolecular and Clinical Relationships with the Heart. *Nature Reviews Cardiology* 2, n° 10 (octobre 2005): 536-43.
24. Venteclef, Nicolas, Valeria Guglielmi, Elise Balse, Bénédicte Gaborit, Aurélie Cotillard, Fabrice Atassi, Julien Amour, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Induces Fibrosis of the Atrial Myocardium through the Secretion of Adipo-Fibrokinases. *European Heart Journal* 36, n° 13 (1 avril 2015): 795-805.
25. Begg, Gordon A., Rashed Karim, Tobias Oesterlein, Lee N. Graham, Andrew J. Hogarth, Stephen P. Page, Christopher B. Pepper, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS ONE* 13, n° 1 (2 janvier 2018).
26. Klein, Cedric, Julie Brunereau, Dominique Lacroix, Sandro Ninni, François Brigadeau, Didier Klug, Benjamin Longere, David Montaigne, François Pontana, et Augustin Coisne. Left Atrial Epicardial Adipose Tissue Radiodensity Is Associated with Electrophysiological Properties of Atrial Myocardium in Patients with Atrial Fibrillation. *European Radiology*, 6 novembre 2018.
27. Wong, Christopher X., Michelle T. Sun, Ayodele Odutayo, Connor A. Emdin, Rajiv Mahajan, Dennis H. Lau, Rajeev K. Pathak, et al. « Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation ». *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 9, n° 12 (décembre 2016).
28. Janssen, Ian, Peter T. Katzmarzyk, et Robert Ross. Body Mass Index, Waist Circumference, and Health Risk: Evidence in Support of Current National Institutes of Health Guidelines. *Archives of Internal Medicine* 162, n° 18 (14 octobre 2002): 2074-79.
29. Neeland, Ian J., et James A. de Lemos. Time to Retire the BMI? *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 14 (octobre 2016): 1522-24.
30. Deng, Hai, Ying Bai, Alena Shantsila, Laurent Fauchier, Tatjana S. Potpara, et Gregory Y. H. Lip. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clinical Research in Cardiology* 106, n° 10 (2017): 813-23.

31. Savelieva, Irene, Nikolaos Kakouros, Antonios Kourliouros, et A. John Camm. Upstream Therapies for Management of Atrial Fibrillation: Review of Clinical Evidence and Implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: Secondary Prevention. *EP Europace* 13, n° 5 (1 mai 2011): 610-25.
32. Jia, Guanghong, Annayya R. Aroor, et James R. Sowers. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall. *Cardiovascular Research* 113, n° 9 (juillet 2017): 1055-63.
33. Iacobellis, Gianluca. Epicardial Fat: A New Cardiovascular Therapeutic Target. *Current Opinion in Pharmacology* 27 (avril 2016): 13-18.
34. Olivier, Arnaud, Bertram Pitt, Nicolas Girerd, Zohra Lamiral, Jean-Loup Machu, John McMurray, Karl Swedberg, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity: Insight from the EMPHASIS-HF trial. *European Journal of Heart Failure* 19 (1 mars 2017).

Abbreviations

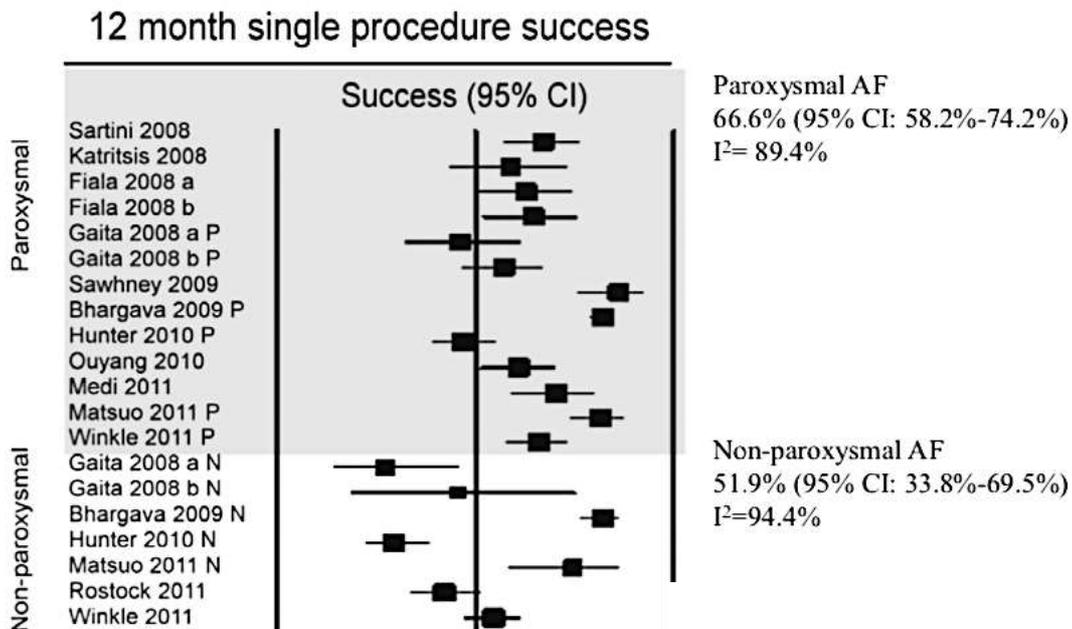
AF	Atrial fibrillation
BNP	Brain natriuretic peptide
CA	Catheter ablation
CT	Computed tomography
EAT	Epicardial adipose tissue
EC	Electrical cardioversion
GP	Ganglionar Plexus
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HU	Hounsfields Units
LA	Left Atrial
LI	Left Inferior
LS	Left Superior
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MR	Mineralocorticoid receptor
OSA	Obstructive sleep apnea
PAF	Paroxysmal atrial fibrillation
PersAF	Persistent atrial fibrillation
PVs	Pulmonary veins
RI	Right Inferior

TROISIEME PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1. Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature

Un taux de succès modeste à un an ; une pathologie essentiellement dépendante du substrat

Après un an de suivi, nous avons observé que seulement 45.8% de nos 177 patients ne présentaient pas de récurrence d'arythmie supra-ventriculaire au décours d'une première procédure d'ablation de FAPers par radiofréquence. Ce résultat est comparable avec les données de la littérature. Une méta-analyse conduite en 2013 révélait ainsi que le taux de succès d'une première procédure d'ablation de FAPers était de 51.9% (95% CI 33.8% to 69.5%)¹³². Ce taux de succès reste significativement inférieur à celui des procédures d'ablation de FAP (66.6%, voire 70-80% selon les dernières guidelines européennes) qui impliquent uniquement une isolation des veines pulmonaires. L'étendue de l'intervalle de confiance reflète probablement à la fois l'hétérogénéité des populations incluses mais également les différences en termes de techniques d'ablation et de management des thérapies anti-arythmiques en post-procédure.



Succès à un an après une 1ère procédure d'ablation de FAP et FAPers, d'après Ganesan et al¹³².

Cette différence caractérise l'évolution d'une pathologie qui, dans ses formes paroxystiques dépend essentiellement d'un trigger (principalement d'extrasystoles provenant des veines pulmonaires), vers des formes persistantes impliquant le rôle prépondérant d'un substrat arythmogène localisé au sein des oreillettes permettant à la FA de s'auto-entretenir¹³³. Ainsi, les oreillettes tendent, avec le temps, à se remodeler de façon progressive, tant sur le plan électrophysiologique que sur le plan structurel.

En 2014, Martins et al. publiaient les résultats d'une étude expérimentale visant à comparer trois groupes de moutons : un premier en rythme sinusal, un deuxième en FA persistante de longue durée, un troisième sacrifié à 7 jours c'est-à-dire au moment de la transition entre forme paroxystique et persistante. Le remodelage électrophysiologique, caractérisé par des modifications ioniques et un raccourcissement du potentiel d'action, était d'emblée maximal au stade de la transition et n'évoluait pas d'avantage à un an. Le remodelage structurel, quant à lui, caractérisé par une dilatation du massif atrial et l'apparition d'une fibrose interstitielle, n'était principalement visible qu'une fois la FA persistante installée, et n'était pas constaté au moment de la transition¹³⁴.

Dans notre étude qui considère uniquement les FA persistantes, cette donnée est corroborée par une proportion prédominante d'OG dilatées (79.1%) avec une surface moyenne de $25.4 \pm 6.6 \text{ cm}^2$ et un volume télé-systolique indexé moyen de $45.9 \pm 17.8 \text{ ml/m}^2$. Cette dilatation atriale est un marqueur reconnu du remodelage structurel et est assez facile à évaluer. D'autres paramètres peuvent également participer à l'évaluation du remodelage structurel ou électrique comme le doppler tissulaire en regard de l'anneau mitral ou l'amplitude de la trémulation de la ligne de base sur l'ECG de surface. Néanmoins ces éléments sont peu reproductibles ce qui explique la difficulté à identifier les potentiels bon candidats à l'ablation et de ce fait la nécessité de multiplier ces paramètres.

Corrélation statistique entre densité du TAE et récurrence de FA persistante post-procédurale

Notre étude permettait de mettre en évidence une densité moyenne totale du TAE égale à -97.0 ± 4.2 et péri-OG égale à -95.9 ± 9.8 . Ces densités étaient significativement plus basses dans la population qui présentait une récurrence de FAPers à un an ($p = 0.024$ en ce qui concerne la densité totale ; $p < 0.001$ pour la densité péri-OG). En analyse multivariée, après

ajustement des potentiels facteurs confondants, la densité péri-OG restait associée de façon significative au risque de récurrence de FAPers à un an de la procédure ($p = 0.001$).

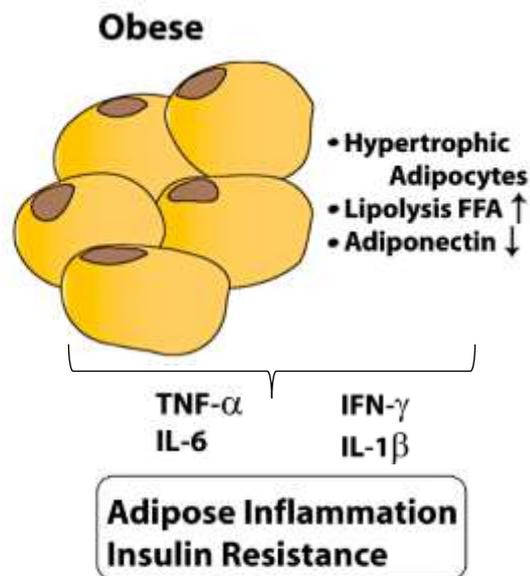
L'aspect tomodynamométrique d'un tissu est décrit en fonction de sa densité, ou degré d'atténuation, par rapport aux structures adjacentes, en unités Hounsfields. La densité du tissu adipeux est caractérisée par une échelle de densité variant entre -250 and -50 UH. Il a été démontré que des variations de valeurs de densité du tissu adipeux pouvait fournir des informations sur sa composition¹²⁶.

More negative HU:	More positive HU:
- Higher lipid content	- Higher water content
- Representative of more lipid-dense tissue and adipocyte hypertrophy.	- Representative of angiogenesis, vascularity and perfusion to the tissue.
- In visceral adipose tissue associated with adverse cardiometabolic risk beyond visceral fat volume.	- Corresponds to metabolically active adipose tissue on PET (brown adipose tissue).

Relation entre le coefficient d'atténuation du tissu adipeux et ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles¹²⁶.

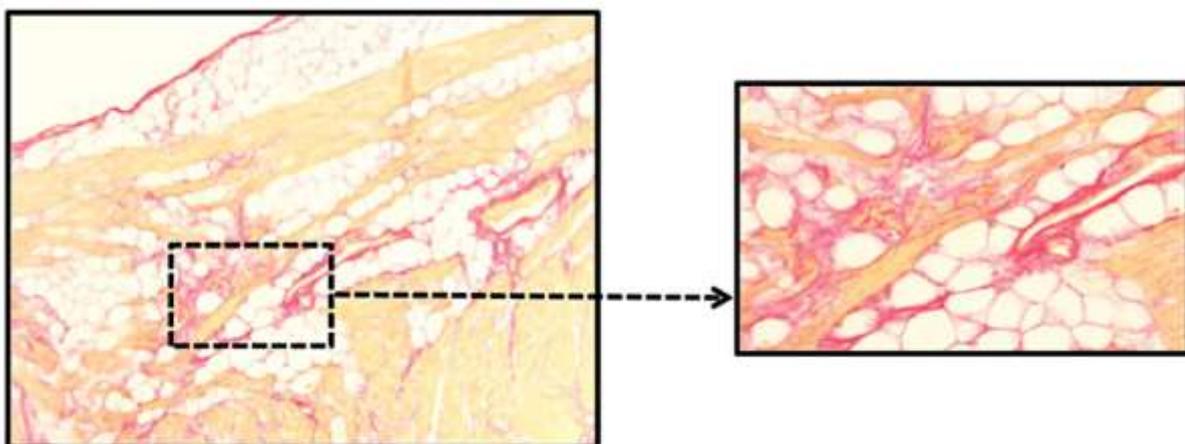
Ainsi, un tissu adipeux avec une densité élevée est caractérisé par une quantité plus faible en lipides intracellulaires, une plus haute concentration en mitochondries et sont plus vascularisés et innervés. Cela correspond à un tissu adipeux hautement actif sur le plan métabolique¹³⁵. Un tissu adipeux avec une densité faible présente un contenu plus élevé en lipides et une hypertrophie adipocytaire. Il est associé à une concentration élevée en biomarqueurs et est associé à un profil de risque cardio-métabolique défavorable¹³⁶.

Les mécanismes sous-tendant le lien entre diminution du coefficient d'atténuation et concentration en biomarqueurs restent encore incertains. Une hypothèse évoque que l'accroissement de taille des adipocytes altère leur profil de sécrétion et engendre une production inappropriée d'adipokines pro- et anti-inflammatoires et de cytokines qui induisent une inflammation systémique chronique de bas grade¹³⁷.



**Inflammation systémique médiée par l’hypertrophie adipocytaire caractérisant l’obésité,
d’après Samad et al¹³⁸.**

Le TAE est un tissu viscéral ectopique qui entoure 80% de la surface du cœur¹³⁹. Il se situe entre le feuillet viscéral péricardique et le myocarde. Aucun fascia ne le sépare du myocarde sous-jacent ce qui favorise l’établissement d’une communication paracrine entre ces deux structures¹⁴⁰. Au cours d’une étude expérimentale incluant des patients bénéficiant d’une chirurgie bariatrique, Venteclef et al. ont analysé le sécrétome du TAE et son action locale sur le myocarde. La sécrétion du TAE favorisait l’apparition de fibrose à travers la production de médiateurs pro-inflammatoires et pro-fibrotiques¹⁴¹.



L’infiltration adipocytaire est associée à la présence de fibrose myocardique atriale (les fibres de collagène sont teintées, ici, en rouge).

L'exploration des propriétés électrophysiologiques du myocarde atrial permet d'obtenir des informations sur le remodelage atrial et la présence de fibrose. La présence de zones de bas voltage est corrélée à la présence de fibrose interstitielle¹⁴². De plus, une corrélation a été démontrée, au niveau du myocarde atrial, entre zones de densité faible, en imagerie scannographique, et zones de bas voltage chez des patients présentant une FA¹⁴³.

Ainsi, une diminution de la densité du TAE semble être associée à un état métabolique défavorable, à travers une communication paracrine par la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoire et pro-fibrotiques. Une diminution de la densité du TAE semble donc corrélée au remodelage atrial.

Absence de corrélation statistique entre volume du TAE et récurrence de FA post-procédurale

Notre étude révélait un volume moyen de TAE égal à $101 \pm 45.2 \text{ cm}^3$ et ne mettait pas en évidence de différence significative, en ce qui concerne cette donnée, entre le groupe qui récidivait à un an et ceux dont le rythme sinusal était maintenu.

De nombreuses études ont démontré une association statistique entre volume du TAE et FA. Dans une méta-analyse de 63 études observationnelles publiée en 2016, Wong et al. ont corroboré l'existence d'un lien entre quantité de volume du TAE et risque de FA quelle que soit la situation clinique (FA paroxystique, persistante, au décours de procédures d'ablation par cathéter). Une association était notamment retrouvée entre volume du TAE et majoration du risque de progression de la FA. Parallèlement, des corrélations étaient retrouvées avec le risque de récurrence au décours d'une procédure d'ablation : une augmentation de 1 DS- de volume était associée à une augmentation de 2.5 du risque de récurrence de FA au décours d'une procédure d'ablation¹⁴⁴.

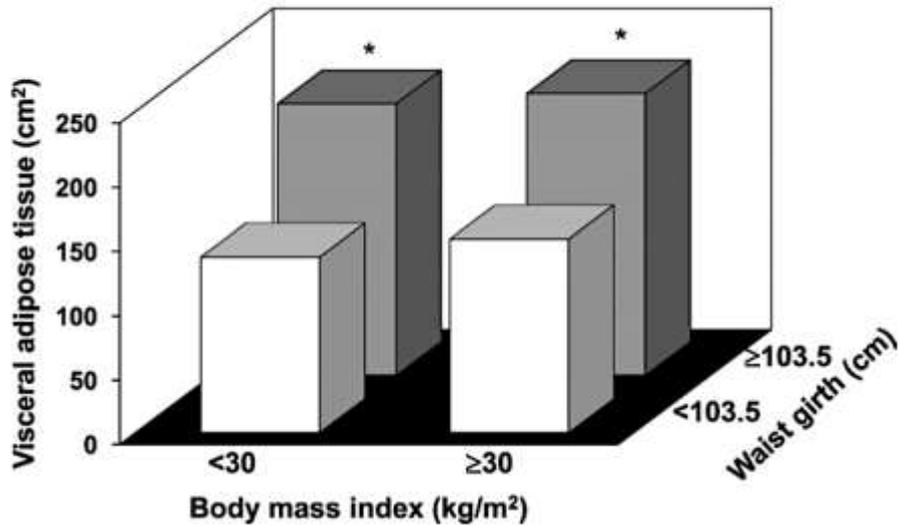
Dans notre étude, l'étude des déterminants du volume du TAE révélait que, après ajustement, seuls l'âge, la quantité de triglycérides et la taille de l'OG semblaient, positivement, corrélés à une augmentation du volume total du TAE. Le manque de puissance, liée au petit effectif, et le caractère monocentrique de notre étude ont potentiellement influencés les résultats d'analyse.

Les déterminants de la densité du TAE

Dans notre étude, la densité du TAE était modulée par des paramètres cliniques et biologiques. En analyse multivariée, la densité totale et péri-OG étaient significativement associées à l'IMC ; la densité totale avec le taux de BNP ; la densité péri-OG avec le taux de cholestérol total.

Contrairement à nos attentes, ces associations étaient corrélées positivement au coefficient d'atténuation scannographique. Nous avons donc émis deux hypothèses : (1) l'IMC n'est peut-être pas le marqueur le plus performant pour témoigner des désordres métaboliques pouvant expliquer la prédominance globale d'une densité de TAE scannographiquement basse ; (2) les facteurs qui induisent le plus une diminution de densité du TAE n'ont pas été pris en compte dans notre étude ; (3) la plupart de nos patients bénéficiaient déjà de traitements pharmacologiques anti-lipémians qui ont pu induire une modification de leur profil lipidique.

Les risques liés à l'obésité dépendent non seulement de la quantité de tissu adipeux mais également de sa répartition. Le tour de taille (TT) est un indicateur d'excès de tissu adipeux au niveau abdominal et est intégré dans la définition du syndrome métabolique. Les travaux menés, depuis plus de 30 ans, par l'équipe canadienne du Pr Després ont permis d'attester que les individus atteints d'obésité viscérale sont les plus exposés au risque de survenue de complications cardiovasculaires et métaboliques et les plus susceptibles de développer des dépôts ectopiques de tissu adipeux⁹³. Notre étude, réalisée de façon rétrospective, ne permettait pas l'intégration de ce marqueur clinique dans notre analyse car celui-ci reste encore trop peu évalué en pratique clinique courante.



Mesure de l'adiposité viscérale par TDM au sein d'une population stratifiée en sous-groupes en fonction de leur IMC et de leur TT⁹³.

Les déterminants impliqués dans l'atténuation du tissu adipeux ne sont pas encore tous élucidés et d'autres études, réalisées à partir de la cohorte de Framingham, ont montré les mêmes tendances dans leurs analyses. D'autres études sont requises pour identifier les facteurs de qualité du tissu adipeux¹⁴⁵. Notre étude n'était par ailleurs pas construite dans le but d'analyser l'impact de désordres métaboliques sur le phénotype du TAE.

2. Implications cliniques et perspectives

Aide à la stratification du risque de récurrence de FA persistante au décours d'une procédure d'ablation par radiofréquence

Le taux de succès à un an au décours d'une première procédure d'ablation par cathéter de FAPers reste modeste. La compréhension des mécanismes et l'identification des facteurs impliqués dans la progression de la maladie pourraient contribuer à une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de cette procédure. En effet, l'ablation de FA persistante par RF reste une intervention longue, pour le patient comme pour l'opérateur, et parfois complexe.

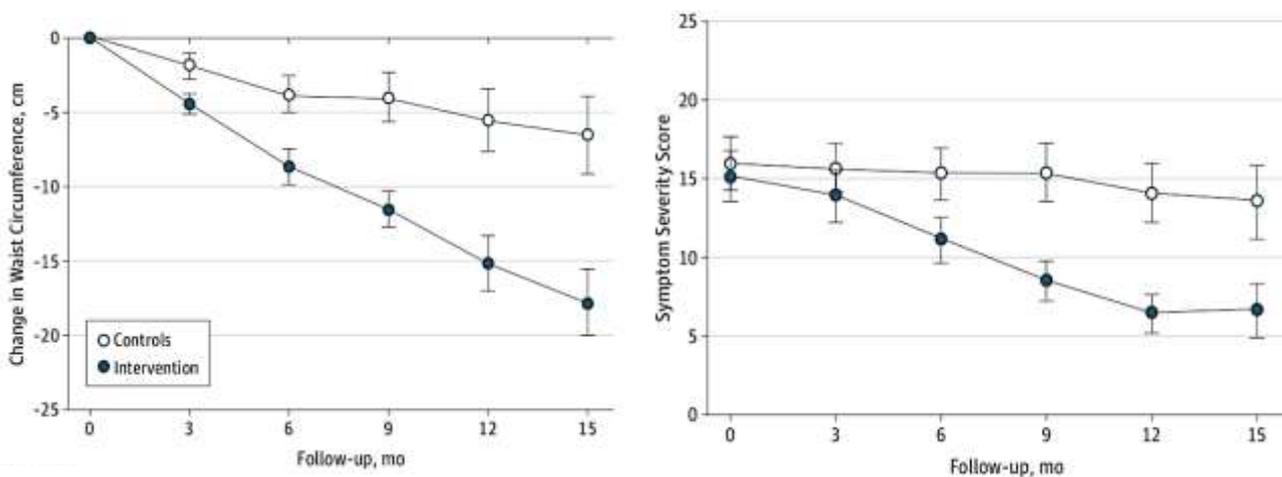
Différents scores de risque de FA ont été développés récemment dans le but de prédire le risque de récurrence d'une arythmie au décours d'une procédure d'ablation, ou afin de définir les modalités de progression de la FA, mais leur validité et leur utilisation en pratique clinique restent limitées¹⁴⁶. En 2010, De Vos et al. décrivaient le score de risque HATCH en intégrant 5 facteurs prédictifs indépendants de progression vers la FA persistante : l'insuffisance cardiaque (+2), les antécédents d'accident vasculaire cérébral (+2), la BPCO (+1), l'hypertension artérielle (+1) et l'âge supérieur à 75 ans (+1). Ce score avait pour objectif de prédire le risque de transition de l'arythmie dans le but d'identifier les patients à risque de progression et nécessitant un suivi plus rapproché¹⁴⁷. Ainsi, 6% des patients avec un score de risque à 0 avaient un risque d'évoluer vers une FA persistante contre la moitié des patients à partir d'un score supérieur ou égal à 5. L'impact de ce score de risque en pratique courante a été faible car il reste très peu connu et très peu utilisé. Une atténuation du TAE pourrait être considéré, en pratique courante, comme un nouveau prédicteur en imagerie pour identifier le risque de récurrence.

Encourager les stratégies thérapeutiques prévenant la progression de la FA et le remodelage de l'OG

Le remodelage atrial progressif et le développement de fibrose interstitielle contribuent à la récurrence de FA persistante après une procédure d'ablation. La prise en charge des facteurs modifiables impliqués dans la genèse et la progression de la FAPers pourrait potentialiser le succès post-interventionnel à plus long terme.

L'« upstream » thérapie, ou thérapie d'amont, dans la FA, visait à en limiter la survenue et/ou la récurrence par la prévention des phénomènes de remodelage atrial, en particulier l'inflammation et la fibrose, grâce à l'utilisation de différentes classes thérapeutiques : un bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone, une statine, des acides gras polyinsaturés. Ces thérapies ont montré un potentiel intérêt en prévention primaire mais ont cependant échoué à prouver leur efficacité en prévention secondaire, une fois le remodelage atrial déjà bien installé, notamment lorsque la FA évolue depuis des années¹⁴⁸.

Parmi les facteurs de risque modifiables, comme expliqué précédemment, l'obésité semble jouer un rôle primordial par son impact direct et spécifique sur le myocarde atrial. En 2013, Abed et al. publiaient une étude au cours de laquelle des patients présentant une obésité et une FA (paroxystique ou persistante) étaient randomisés entre deux groupes : un premier défini par un régime hypocalorique strict, une activité physique et une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ; un deuxième dans lequel seuls les facteurs de risque étaient pris en charge. Après 15 mois de suivi, aucun changement n'était observé dans le groupe contrôle. En revanche, les patients du premier groupe présentaient une nette diminution de leur TT, de leur IMC, du nombre et de la durée des épisodes de FA et des symptômes associés¹⁴⁹.



Évolution du tour de taille et des symptômes secondaires à la FA au cours de 15 mois de suivi entre le groupe contrôle (en blanc) et le groupe bénéficiant d'une prise en charge de l'obésité¹⁴⁹.

Le succès pourrait, par ailleurs, être potentialisé par le développement de nouvelles techniques d'ablation visant à cibler les zones de fibrose et basées sur de la cartographie de voltage ou de la cartographie IRM.

Le TAE : nouvelle cible thérapeutique ?

Les biomédiateurs sécrétés par le TAE favorisent la fibrose et le remodelage atrial. Des études ont démontré qu'une surexpression du récepteur des minéralocorticoïdes au sein du tissu adipeux favorisait le stress oxydatif, la production d'adipokines pro-inflammatoires et la survenue d'une dysfonction adipocytaire et endothéliale^{150, 151}. Ainsi, le TAE pourrait être considéré comme une cible directe par l'intermédiaire de traitements habituellement utilisés pour cibler le tissu adipeux comme les statines ou les thérapies anti-diabétiques¹⁵² mais également grâce à l'utilisation de molécules prévenant l'activation des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Dans une étude expérimentale utilisant des rats devenus obèses par hyperphagie (mutation du récepteur de la leptine), l'instauration précoce d'éplérénone a démontré un effet protecteur contre la survenue des phénomènes de remodelage cardiovasculaire, ralentissant la transition vers l'insuffisance cardiaque¹⁵³. Dans ce travail, l'éplérénone était introduite précocement alors que le remodelage cardiovasculaire n'était pas encore présent. Grâce à une analyse post-mortem de la graisse viscérale prélevée chez les rats de l'étude (principalement péri-rénale et testiculaire), les auteurs ont constaté une diminution de la quantité et de la densité de la graisse viscérale par rapport aux témoins. Pour des raisons techniques, la graisse péricardique n'avait pas été spécifiquement étudiée.

De plus, la même équipe a démontré, dans une analyse post-hoc de l'étude EMPHASIS incluant des patients présentant une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée, que l'effet de l'antagonisation du récepteur aux minéralocorticoïdes semblait prépondérant au sein de la population de patients caractérisés par un périmètre abdominal augmenté¹⁵⁴. Ces résultats suggèrent la possibilité d'influer sur le profil adipeux par le biais du récepteur aux minéralocorticoïdes tout en agissant sur le remodelage et la fibrose atriale.

Aucune donnée scientifique n'est actuellement disponible pour confirmer ce bénéfice. Néanmoins, Swedberg, Zannad et al. ont révélé, dans une autre analyse post hoc de l'étude EMPHASIS, que le groupe de patients bénéficiant d'un traitement par éplérénone présentait moins de nouveaux épisodes de FA comparé au groupe placebo¹⁵⁵. De nouvelles études

seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse, mais dans un objectif de médecine personnalisée, la présence d'une graisse péricardique de densité faible pourrait être un futur marqueur d'une potentielle « upstream therapy » grâce à l'antagonisation du récepteur aux minéralocorticoïdes.

3. Conclusion

Une densité faible du TAE chez des patients en FA persistante bénéficiant d'une première procédure d'ablation par RF est associée à un plus haut risque de récurrence après un an de suivi. L'analyse du phénotype du TAE pourrait aider à stratifier le risque de récurrence en post-procédure et pourrait ainsi permettre d'optimiser, en amont, la sélection des patients.

La densité du TAE n'est pas seulement associée à la présence de la FA mais aussi au remodelage atrial progressif des patients réfractaires à une procédure d'ablation.

Les mesures préventives, en particulier la prise en charge de l'obésité, visant à limiter la progression de la FA et les phénomènes de remodelage atrial doivent être encouragées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chugh Sumeet S., Havmoeller Rasmus, Narayanan Kumar, Singh David, Rienstra Michiel, Benjamin Emelia J., et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 25 févr 2014;129(8):837-47.
2. Gómez-Outes, Antonio, Maria Luisa Suárez-Gea, et Jose Manuel García-Pinilla. Causes of Death in Atrial Fibrillation: Challenges and Opportunities. *Trends in Cardiovascular Medicine* 27, n° 7 (octobre 2017): 494-503.
3. Aliot, Etienne, Giovanni L. Botto, Harry J. Crijns, et Paulus Kirchhof. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: How to Assess It and How to Improve It. *EP Europace* 16, n° 6 (1 juin 2014): 787-96.
4. Coumel, Philippe. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 7, n° 10 (octobre 1996): 999-1007.
5. Haïssaguerre, Michel, Pierre Jais, Dipen C. Shah, Atsushi Takahashi, Mélèze Hocini, Gilles Quiniou, Stéphane Garrigue, Alain Le Mouroux, Philippe Le Métayer, et Jacques Clémenty. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine* 339, n° 10 (3 septembre 1998): 659-66.
6. Oral Hakan, Knight Bradley P., Tada Hiroshi, Özaydın Mehmet, Chugh Aman, Hassan Sohail, Scharf Christoph, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 105, n° 9 (5 mars 2002): 1077-81.
7. Marchington, J. M., et C. M. Pond. Site-Specific Properties of Pericardial and Epicardial Adipose Tissue: The Effects of Insulin and High-Fat Feeding on Lipogenesis and the Incorporation of Fatty Acids in Vitro. *International Journal of Obesity* 14, n° 12 (décembre 1990): 1013-22.
8. Akoum, Nazem, et Nassir Marrouche. Assessment and Impact of Cardiac Fibrosis on Atrial Fibrillation. *Current Cardiology Reports* 16, n° 8 (21 juin 2014): 518.
9. 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. *Eur Heart J*. 7 oct 2016;37(38):2893-962.
10. Savelieva, Irina, et A. John Camm. Clinical Relevance of Silent Atrial Fibrillation: Prevalence, Prognosis, Quality of Life, and Management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 4, n° 2 (1 juin 2000): 369-82.
11. Krijthe, Bouwe P., Anton Kunst, Emelia J. Benjamin, Gregory Y.H. Lip, Oscar H. Franco, Albert Hofman, Jacqueline C.M. Witteman, Bruno H. Stricker, et Jan Heeringa. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal* 34, no 35 (14 septembre 2013): 2746-51.

12. Charlemagne, Agnès, Jacques Blacher, Ariel Cohen, Jean-Philippe Collet, François Diévar, Pascal de Groote, Olivier Hanon, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Diseases* 104, n° 2 (1 février 2011): 115-24.
13. Haim, Moti, Moshe Hoshen, Orna Reges, Yardena Rabi, Ran Balicer, et Morton Leibowitz. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 4, n° 1 (21 janvier 2015).
14. Björck Staffan, Palaszewski Bo, Friberg Leif, et Bergfeldt Lennart. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited. *Stroke* 44, n° 11 (1 novembre 2013): 3103-8.
15. Go, Alan S., Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips, YuChiao Chang, Lori E. Henault, Joe V. Selby, et Daniel E. Singer. 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* 285, n° 18 (9 mai 2001): 2370-75.
16. Hanon, Olivier, Patrick Assayag, Joel Belmin, Jean Philippe Collet, Jean Paul Emeriau, Laurent Fauchier, Françoise Forette, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Archives of Cardiovascular Diseases* 106, n° 5 (1 mai 2013): 303-23.
17. Huxley, Rachel R., Faye L. Lopez, Aaron R. Folsom, Sunil K. Agarwal, Laura R. Loehr, Elsayed Z. Soliman, Rich Macle hose, Suma Konety, et Alvaro Alonso. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 123, n° 14 (12 avril 2011): 1501-8.
18. Mitchell, Gary F., Ramachandran S. Vasan, Michelle J. Keyes, Helen Parise, Thomas J. Wang, Martin G. Larson, Ralph B. D'Agostino, William B. Kannel, Daniel Levy, et Emelia J. Benjamin. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 297, n° 7 (21 février 2007): 709-15.
19. Frost, Lars, Lone Juul Hune, et Peter Vestergaard. Overweight and Obesity as Risk Factors for Atrial Fibrillation or Flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *The American Journal of Medicine* 118, n° 5 (1 mai 2005): 489-95.
20. Kokubo, Yoshihiro, et Chisa Matsumoto. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circulation Journal* 80, n° 12 (25 novembre 2016): 2415-22.
21. Wang Thomas J., Larson Martin G., Levy Daniel, Vasan Ramachandran S., Leip Eric P., Wolf Philip A., D'Agostino Ralph B., Murabito Joanne M., Kannel William B., et Benjamin Emelia J. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality. *Circulation* 107, n° 23 (17 juin 2003): 2920-25.
22. Benjamin, Emelia J. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, n° 11 (16 mars 1994): 840.

23. Wattigney Wendy A., Mensah George A., et Croft Janet B. Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 Through 1999. *Circulation* 108, n° 6 (12 août 2003): 711-16.
24. Michniewicz, Ewelina, Elżbieta Młodawska, Paulina Lopatowska, Anna Tomaszuk-Kazberuk, et Jolanta Malyszko. Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease – Double Trouble . *Advances in Medical Sciences* 63, n° 1 (mars 2018): 30-35.
25. Anter Elad, Di Biase Luigi, Contreras-Valdes Fernando M., Gianni Carola, Mohanty Sanghamitra, Tschabrunn Cory M., Viles-Gonzalez Juan F., et al. Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 10, n° 11 (1 novembre 2017): e005407.
26. Rowin Ethan J., Hausvater Anais, Link Mark S., Abt Patrick, Gionfriddo William, Wang Wendy, Rastegar Hassan, Estes N. A. Mark, Maron Martin S., et Maron Barry J. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 136, n° 25 (19 décembre 2017): 2420-36.
27. Alonso, Alvaro, Faye L. Lopez, Kunihiro Matsushita, Laura R. Loehr, Sunil K. Agarwal, Lin Y. Chen, Elsayed Z. Soliman, Brad C. Astor, et Josef Coresh. Chronic Kidney Disease is Associated with the Incidence of Atrial Fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 123, n° 25 (28 juin 2011): 2946-53.
28. Heeringa, Jan, Jan A. Kors, Albert Hofman, Frank J.A. van Rooij, et Jacqueline C.M. Witteman. Cigarette Smoking and Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study. *American Heart Journal* 156, n° 6 (décembre 2008): 1163-69.
29. Chamberlain, Alanna M., Sunil K. Agarwal, Aaron R. Folsom, Sue Duval, Elsayed Z. Soliman, Marietta Ambrose, Lynn E. Eberly, et Alvaro Alonso. Smoking and Incidence of Atrial Fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 8, n° 8 (août 2011): 1160-66.
30. Andrade Jason, Khairy Paul, Dobrev Dobromir, et Nattel Stanley. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circulation Research* 114, n° 9 (25 avril 2014): 1453-68.
31. Schnabel, Renate B, Xiaoyan Yin, Philimon Gona, Martin G Larson, Alexa S Beiser, David D McManus, Christopher Newton-Cheh, et al. 50 Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Framingham Heart Study: A Cohort Study. *The Lancet* 386, n° 9989 (juillet 2015): 154-62.
32. Benjamin Emelia J., Wolf Philip A., D'Agostino Ralph B., Silbershatz Halit, Kannel William B., et Levy Daniel. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation* 98, n° 10 (8 septembre 1998): 946-52.
33. Wolf, Philip A., Robert D. Abbott, et William B Kannel. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke* 22, n° 8 (août 1991): 983-88.

34. Wolf, Philip A., Robert D. Abbott, et William B. Kannel. Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly: The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine* 147, n° 9 (1 septembre 1987): 1561-64.
35. Nieuwlaat, Robby, Martin H. Prins, Jean-Yves Le Heuzey, Panos E. Vardas, Etienne Aliot, Massimo Santini, Stuart M. Cobbe, et al. Prognosis, Disease Progression, and Treatment of Atrial Fibrillation Patients during 1 Year: Follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 29, n° 9 (1 mai 2008): 1181-89.
36. Lin Huey-Juan, Wolf Philip A., Kelly-Hayes Margaret, Beiser Alexa S., Kase Carlos S., Benjamin Emelia J., et D'Agostino Ralph B. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke* 27, n° 10 (1 octobre 1996): 1760-64.
37. Bekwelem Wobo, Connolly Stuart J., Halperin Jonathan L., Adabag Selcuk, Duval Sue, Chrolavicius Susan, Pogue Janice, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 132, n° 9 (1 septembre 2015): 796-803.
38. Santhanakrishnan Rajalakshmi, Wang Na, Larson Martin G., Magnani Jared W., McManus David D., Lubitz Steven A., Ellinor Patrick T., et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. *Circulation* 133, n° 5 (2 février 2016): 484-92.
39. Healey, Jeff S., Jonas Oldgren, Michael Ezekowitz, Jun Zhu, Prem Pais, Jia Wang, Patrick Commerford, et al. Occurrence of Death and Stroke in Patients in 47 Countries 1 Year after Presenting with Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *The Lancet* 388, n° 10050 (17 septembre 2016): 1161-69.
40. Kotecha, Dipak, Rajiv Chudasama, Deirdre A. Lane, Paulus Kirchhof, et Gregory Y. H. Lip. Atrial Fibrillation and Heart Failure Due to Reduced versus Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Death and Adverse Outcomes. *International Journal of Cardiology* 203 (15 janvier 2016): 660-66.
41. Kalantarian, Shadi, Theodore A. Stern, Moussa Mansour, et Jeremy N. Ruskin. Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 158, n° 5 0 1 (5 mars 2013): 338-46.
42. Charlemagne, Agnès, Jacques Blacher, Ariel Cohen, Jean-Philippe Collet, François Diévert, Pascal de Groote, Olivier Hanon, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Diseases* 104, n° 2 (1 février 2011): 115-24.
43. Coumel, Philippe. Cardiac Arrhythmias and the Autonomic Nervous System. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 4, n° 3 (juin 1993): 338-55.
44. Tse, Gary. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmia* 32, n° 2 (avril 2016): 75-81.
45. Antzelevitch, Charles, et Alexander Burashnikov. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac electrophysiology clinics* 3, n° 1 (1 mars 2011): 23-45.

46. Hassink, R. J., H. Tomas Aretz, J. Ruskin, et D. Keane. Morphology of Atrial Myocardium in Human Pulmonary Veins: A Postmortem Analysis in Patients with and without Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 16 mai 2003.
47. Perez-Lugones, Alejandro, James T. McMahon, Norman B. Ratliff, Walid I. Saliba, Robert A. Schweikert, Nassir F. Marrouche, Eduardo B. Saad, et al. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 14, n° 8 (2003): 803-9.
48. Blom, Nico A., Adriana C. Gittenberger-de Groot, Marco C. DeRuiter, Rob E. Poelmann, Monica M. T. Mentink, et Jaap Ottenkamp. Development of the Cardiac Conduction Tissue in Human Embryos Using HNK-1 Antigen Expression: Possible Relevance for Understanding of Abnormal Atrial Automaticity. *Circulation* 99, n° 6 (16 février 1999): 800-806.
49. Hocini, Mélèze, Siew Y. Ho, Tokuhiro Kawara, André C. Linnenbank, Mark Potse, Dipen Shah, Pierre Jaïs, Michiel J. Janse, Michel Haïssaguerre, et Jacques M.T. de Bakker. Electrical Conduction in Canine Pulmonary Veins: Electrophysiological and Anatomic Correlation. *Circulation* 105, n° 20 (21 mai 2002): 2442-48.
50. Hertvig, Eva, Ole Kongstad, Erik Ljungstrom, Bertil Olsson, et Shiwen Yuan. Pulmonary Vein Potentials in Patients with and without Atrial Fibrillation. *EP Europace* 10, n° 6 (1 juin 2008): 692-97.
51. Jaïs Pierre, Hocini Mélèze, Macle Laurent, Choi Kee-Joon, Deisenhofer Isabel, Weerasooriya Rukshen, Shah Dipen C., et al. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 106, n° 19 (5 novembre 2002): 2479-85.
52. Lin Wei-Shiang, Tai Ching-Tai, Hsieh Ming-Hsiung, Tsai Chin-Feng, Lin Yung-Kuo, Tsao Hsuan-Ming, Huang Jin-Long, et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation* 107, n° 25 (1 juillet 2003): 3176-83.
53. Burstein, Brett, et Stanley Nattel. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 51, n° 8 (26 février 2008): 802-9.
54. Silver, Marc A., Ruth Pick, Christian G. Brilla, Jorge E. Jalil, Joseph S. Janicki, et Karl T. Weber. Reactive and Reparative Fibrillar Collagen Remodelling in the Hypertrophied Rat Left Ventricle: Two Experimental Models of Myocardial Fibrosis. *Cardiovascular Research* 24, n° 9 (1 septembre 1990): 741-47.
55. Nattel Stanley, Burstein Brett, et Dobrev Dobromir. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 1, n° 1 (1 avril 2008): 62-73.
56. Frustaci, Andrea, Cristina Chimenti, Fulvio Bellocci, Emanuela Morgante, Matteo A. Russo, et Attilio Maseri. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation. *Circulation* 96, n° 4 (19 août 1997): 1180-84.

57. Chimenti, Cristina, Matteo A. Russo, Angelo Carpi, et Andrea Frustaci. Histological Substrate of Human Atrial Fibrillation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 64, n° 3 (mars 2010): 177-83.
58. Li Danshi, Fareh Samir, Leung Tack Ki, et Nattel Stanley. Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs. *Circulation* 100, n° 1 (6 juillet 1999): 87-95.
59. Morillo, C. A., G. J. Klein, D. L. Jones, et C. M. Guiraudon. Chronic Rapid Atrial Pacing. Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial Fibrillation. *Circulation* 91, n° 5 (1 mars 1995): 1588-95.
60. Allesie M A, Bonke F I, et Schopman F J. « Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. » *Circulation Research* 41, n° 1 (1 juillet 1977): 9-18.
61. Skasa, Marius, Eberhardt Jüngling, Eckard Picht, Friedrich Schöndube, et Andreas Lückhoff. L-Type Calcium Currents in Atrial Myocytes from Patients with Persistent and Non-Persistent Atrial Fibrillation. *Basic Research in Cardiology* 96, n° 2 (1 mars 2001): 151-59.
62. Qi, Xiao Yan, Yung-Hsin Yeh, Ling Xiao, Brett Burstein, Ange Maguy, Denis Chartier, Louis R. Villeneuve, Bianca J. J. M. Brundel, Dobromir Dobrev, et Stanley Nattel. Cellular Signaling Underlying Atrial Tachycardia Remodeling of L-Type Calcium Current. *Circulation Research* 103, n° 8 (10 octobre 2008): 845-54.
63. Van Wagoner David R., Pond Amber L., McCarthy Patrick M., Trimmer James S., et Nerbonne Jeanne M. Outward K⁺ Current Densities and Kv1.5 Expression Are Reduced in Chronic Human Atrial Fibrillation. *Circulation Research* 80, n° 6 (1 juin 1997): 772-81.
64. Christ, Torsten, Peter P. Kovács, Karoly Acsai, Michael Knaut, Thomas Eschenhagen, Norbert Jost, András Varró, Erich Wettwer, et Ursula Ravens. Block of Na⁺/Ca²⁺ exchanger by SEA0400 in human right atrial preparations from patients in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *European Journal of Pharmacology* 788 (5 octobre 2016): 286-93.
65. Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorland, et M. A. Allesie. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 92, n° 7 (1 octobre 1995): 1954-68.
66. Moe, Gordon K. Introductory Remarks to Part III. *Annals of the New York Academy of Sciences* 64, n° 4 (1956): 540-42.
67. Jalife, J., O. Berenfeld, A. Skanes, et R. Mandapati. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Mother Rotors or Multiple Daughter Wavelets, or Both? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 9, n° 8 Suppl (août 1998): S2-12.
68. Winfree, Arthur T. Spiral Waves of Chemical Activity. *Science* 175, n° 4022 (11 février 1972): 634-36.
69. Waks, Jonathan W., et Mark E. Josephson. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality. *Journal - Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality*, 6 août 2014.

70. Narayan, Sanjiv M., David E. Krummen, Kalyanam Shivkumar, Paul Clopton, Wouter-Jan Rappel, et John M. Miller. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 60, n° 7 (14 août 2012): 628-36.
71. Seitz, Julien, Clément Bars, Guillaume Théodore, Sylvain Beurtheret, Nicolas Lellouche, Michel Bremond, Ange Ferracci, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 3 (24 janvier 2017): 303-21.
72. Coumel, Philippe. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 7, n° 10 (octobre 1996): 999-1007.
73. Carpenter, Alexander, Antonio Frontera, Richard Bond, Edward Duncan, et Glyn Thomas. Vagal Atrial Fibrillation: What Is It and Should We Treat It? *International Journal of Cardiology* 201 (décembre 2015): 415-21.
74. Chou Chung-Chuan, Nihei Motoki, Zhou Shengmei, Tan Alex, Kawase Ayaka, Macias Edgar S., Fishbein Michael C., Lin Shien-Fong, et Chen Peng-Sheng. Intracellular Calcium Dynamics and Anisotropic Reentry in Isolated Canine Pulmonary Veins and Left Atrium. *Circulation* 111, n° 22 (7 juin 2005): 2889-97.
75. Sharifov, Oleg F., Vadim V. Fedorov, Galina G. Beloshapko, Alexey V. Glukhov, Anna V. Yushmanova, et Leonid V. Rosenshtraukh. Roles of Adrenergic and Cholinergic Stimulation in Spontaneous Atrial Fibrillation in Dogs. *Journal of the American College of Cardiology* 43, n° 3 (4 février 2004): 483-90.
76. Gould, Paul A., Michael Yui, Catriona Mclean, Samara Finch, Tanneale Marshall, Gavin W. Lambert, et David M. Kaye. Evidence for Increased Atrial Sympathetic Innervation in Persistent Human Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 29, n° 8 (août 2006): 821-29.
77. Armour, J. Andrew, David A. Murphy, Bing-Xiang Yuan, Sara MacDonald, et David A. Hopkins. Gross and Microscopic Anatomy of the Human Intrinsic Cardiac Nervous System. *The Anatomical Record* 247, n° 2 (1997): 289-98.
78. Pauza, Dainius H., Valdas Skripka, et Neringa Pauziene. Morphology of the Intrinsic Cardiac Nervous System in the Dog: A Whole-Mount Study Employing Histochemical Staining with Acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs* 172, n° 4 (2002): 297-320.
79. Driessen, Antoine H. G., Wouter R. Berger, Sébastien P. J. Krul, Nicoline W. E. van den Berg, Jolien Neefs, Femke R. Piersma, Dean R. P. P. Chan Pin Yin, Jonas S. S. G. de Jong, WimJan P. van Boven, et Joris R. de Groot. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 11 (13 septembre 2016): 1155-65.

80. Calkins, Hugh, Karl Heinz Kuck, Riccardo Cappato, Josep Brugada, A. John Camm, Shih-Ann Chen, Harry J. G. Crijns, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 33, n° 2 (1 mars 2012): 171-257.
81. Iacobellis, Gianluca, et Howard J. Willens. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22, n° 12 (1 décembre 2009): 1311-19.
82. Gaborit, Bénédicte, Coralie Sengenès, Patricia Ancel, Alexis Jacquier, et Anne Dutour. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? In *Comprehensive Physiology*, édité par Ronald Terjung, 1051-82. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
83. Iacobellis, Gianluca, Domenico Corradi, et Arya M. Sharma. Epicardial Adipose Tissue: Anatomic, Biomolecular and Clinical Relationships with the Heart. *Nature Reviews Cardiology* 2, n° 10 (octobre 2005): 536-43.
84. Mazurek Tomasz, Zhang LiFeng, Zalewski Andrew, Mannion John D., Diehl James T., Arafat Hwya, Sarov-Blat Lea, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 108, n° 20 (18 novembre 2003): 2460-66.
85. Iacobellis, Gianluca. Local and Systemic Effects of the Multifaceted Epicardial Adipose Tissue Depot. *Nature Reviews Endocrinology* 11, n° 6 (juin 2015): 363-71.
86. Rabkin, S. W. Epicardial Fat: Properties, Function and Relationship to Obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 8, n° 3 (mai 2007): 253-61.
87. Prati, F., E. Arbustini, A. Labellarte, L. Sommariva, T. Pawlowski, A. Manzoli, A. Pagano, M. Motolese, et A. Boccanelli. Eccentric Atherosclerotic Plaques with Positive Remodelling Have a Pericardial Distribution: A Permissive Role of Epicardial Fat? A Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study of Left Anterior Descending Artery Lesions. *European Heart Journal* 24, n° 4 (février 2003): 329-36.
88. Sacks, Harold S., John N. Fain, Ben Holman, Paramjeet Cheema, Aron Chary, Frank Parks, James Karas, et al. Uncoupling Protein-1 and Related Messenger Ribonucleic Acids in Human Epicardial and Other Adipose Tissues: Epicardial Fat Functioning as Brown Fat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94, n° 9 (1 septembre 2009): 3611-15.
89. Marchington, Jacqueline M., Christine A. Mattacks, et Caroline M. Pond. Adipose Tissue in the Mammalian Heart and Pericardium: Structure, Foetal Development and Biochemical Properties. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry* 94, n° 2 (janvier 1989): 225-32.

90. Antonopoulos, Alexios S., et Charalambos Antoniades. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *The Journal of Physiology* 595, n° 12 (15 juin 2017): 3907-17.
91. Poirier, Paul, et Jean-Pierre Després. Obésité et maladies cardiovasculaires. *M/S : médecine sciences* 19, n° 10 (2003): 943-49.
92. Britton Kathryn A., et Fox Caroline S. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation* 124, n° 24 (13 décembre 2011): e837-41.
93. Després Jean-Pierre. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 126, n° 10 (4 septembre 2012): 1301-13.
94. Iacobellis, Gianluca, Filippo Assael, Maria Cristina Ribaldo, Alessandra Zappaterreno, Giuseppe Alessi, Umberto Di Mario, et Frida Leonetti. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obesity Research* 11, n° 2 (2003): 304-10.
95. Dey, Damini, Nathan D. Wong, Balaji Tamarappoo, Ryo Nakazato, Heidi Gransar, Victor Y. Cheng, Amit Ramesh, et al. Computer-aided Non-contrast CT-based Quantification of Pericardial and Thoracic Fat and Their Associations with Coronary Calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis* 209, n° 1 (mars 2010): 136-41.
96. Wong, Christopher X., Anand N. Ganesan, et Joseph B. Selvanayagam. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: Current Evidence, Potential Mechanisms, Clinical Implications, and Future Directions. *European Heart Journal* 38, n° 17 (1 mai 2017): 1294-1302.
97. Kluge, W. F. Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum. *Northwest Medicine* 68, n° 1 (janvier 1969): 25-30.
98. Page, David L. Lipomatous hypertrophy of the cardiac interatrial septum: Its development and probable clinical significance. *Human Pathology* 1, n° 1 (1 mars 1970): 151-63.
99. Wong, Christopher X., Michelle T. Sun, Ayodele Odutayo, Connor A. Emdin, Rajiv Mahajan, Dennis H. Lau, Rajeev K. Pathak, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 9, n° 12 (décembre 2016).
100. Thanassoulis George, Massaro Joseph M., O'Donnell Christopher J., Hoffmann Udo, Levy Daniel, Ellinor Patrick T., Wang Thomas J., et al. Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3, n° 4 (1 août 2010): 345-50.
101. Al Chekakie, M. Obadah, Christine C. Welles, Raymond Metoyer, Ahmed Ibrahim, Adam R. Shapira, Joseph Cytron, Peter Santucci, David J. Wilber, et Joseph G. Akar. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 56, n° 10 (31 août 2010): 784-88.

102. Wong, Christopher X., Anand N. Ganesan, et Joseph B. Selvanayagam. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: Current Evidence, Potential Mechanisms, Clinical Implications, and Future Directions. *European Heart Journal* 38, n° 17 (1 mai 2017): 1294-1302.
103. Batal, Omar, Paul Schoenhagen, Mingyuan Shao, Ala Eddin Ayyad, David R. Van Wagoner, Sandra S. Halliburton, Patrick J. Tchou, et Mina K. Chung. Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 3, n° 3 (1 juin 2010): 230-36.
104. Mahajan, Rajiv, Dennis H. Lau, Anthony G. Brooks, Nicholas J. Shipp, Jim Manavis, John P. M. Wood, John W. Finnie, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *Journal of the American College of Cardiology* 66, n° 1 (7 juillet 2015): 1-11.
105. Hart, Robert G., Lesly A. Pearce, et Maria I. Aguilar. Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 146, n° 12 (19 juin 2007): 857.
106. Verheugt, Freek W A, et Christopher B Granger. Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Current Status, Special Situations, and Unmet Needs. *The Lancet* 386, n° 9990 (juillet 2015): 303-10.
107. Clark, David M, Vance J Plumb, Andrew E Epstein, et G. Neal Kay. Hemodynamic Effects of an Irregular Sequence of Ventricular Cycle Lengths During Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 30, n° 4 (1 octobre 1997): 1039-45.
108. Kotecha, Dipak, et Paul Kirchhof. Rate and Rhythm Control Have Comparable Effects on Mortality and Stroke in Atrial Fibrillation but Better Data Are Needed. *Evidence Based Medicine* 19, n° 6 (décembre 2014): 222-23.
109. Rienstra, Michiel, Steven A. Lubitz, Saagar Mahida, Jared W. Magnani, João D. Fontes, Moritz F. Sinner, Isabelle C. Van Gelder, Patrick T. Ellinor, et Emelia J. Benjamin. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities. *Circulation* 125, n° 23 (12 juin 2012): 2933-43.
110. Kotecha, Dipak, et Jonathan P. Piccini. Atrial Fibrillation in Heart Failure: What Should We Do? *European Heart Journal* 36, n° 46 (7 décembre 2015): 3250-57.
111. Chatterjee, Saurav, Partha Sardar, Edgar Lichstein, Debabrata Mukherjee, et Shamik Aikat. Pharmacologic Rate versus Rhythm-Control Strategies in Atrial Fibrillation: An Updated Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 36, n° 1 (2013): 122-33.
112. Corley, Scott D., Andrew E. Epstein, John P. DiMarco, Michael J. Domanski, Nancy Geller, H. Leon Greene, Richard A. Josephson, et al. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109, n° 12 (30 mars 2004): 1509-13.

- 113.Pathak, Rajeev K., Melissa E. Middeldorp, Dennis H. Lau, Abhinav B. Mehta, Rajiv Mahajan, Darragh Twomey, Muayad Alasady, et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation: The ARREST-AF Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology* 64, n° 21 (2 décembre 2014): 2222-31.
- 114.Lee, Anson M., Spencer J. Melby, et Ralph J. Damiano. The Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *The Surgical clinics of North America* 89, n° 4 (août 2009): 1001-xi.
- 115.Mont, Lluís, Felipe Bisbal, Antonio Hernández-Madrid, Nicasio Pérez-Castellano, Xavier Viñolas, Angel Arenal, Fernando Arribas, et al. Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: A Multicentre, Randomized, Controlled Trial (SARA Study). *European Heart Journal* 35, n° 8 (21 février 2014): 501-7.
- 116.Di Biase, Luigi, Prasant Mohanty, Sanghamitra Mohanty, Pasquale Santangeli, Chintan Trivedi, Dhanunjaya Lakkireddy, Madhu Reddy, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 133, n° 17 (26 avril 2016): 1637-44.
- 117.Prabhu, Sandeep, Andrew J. Taylor, Ben T. Costello, David M. Kaye, Alex J. A. McLellan, Aleksandr Voskoboinik, Hariharan Sugumar, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *Journal of the American College of Cardiology* 70, n° 16 (9 octobre 2017): 1949-61.
- 118.De Vecchis, Renato. CABANA Trial: Disappointing Results? » *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 5, n° 1 (1 janvier 2019): 57-57.
- 119.Taieb, Jerome, Sithi Buhn, Jean-Pierre Cebron, Frederic Fossati, Arnaud Lazarus, Jacques Mansourati, et Maxime Guenoun. Enquête ELECTRA sur l'ablation de fibrillation atriale en France. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, XXIIIe Congrès du Collège national des cardiologues des hôpitaux, 23 et 24 novembre 2017 / Partie thématique : rythmologie, 66, n° 5 (1 novembre 2017): 356.
- 120.Calkins, Hugh, Gerhard Hindricks, Riccardo Cappato, Young-Hoon Kim, Eduardo B. Saad, Luis Aguinaga, Joseph G. Akar, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 9, n° 4 (avril 2012): 632-696.e21.
- 121.Chao, Tze-Fan, Chung-Lieh Hung, Hsuan-Ming Tsao, Yenn-Jiang Lin, Chun-Ho Yun, Yau-Huei Lai, Shih-Lin Chang, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Ablation Outcome of Atrial Fibrillation. *PloS One* 8, n° 9 (2013): e74926.
- 122.Nagashima, Koichi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Tatsuya Kofune, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Kazumasa Sonoda, et Atsushi Hirayama. Association between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 75, n° 11 (2011): 2559-65.

123. Wong, Christopher X., Hany S. Abed, Payman Molaee, Adam J. Nelson, Anthony G. Brooks, Gautam Sharma, Darryl P. Leong, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 57, n° 17 (avril 2011): 1745-51.
124. Stojanovska, Jadranka, Ella A. Kazerooni, Mohamad Sinno, Barry H. Gross, Kuanwong Watcharotone, Smita Patel, Jon A. Jacobson, et Hakan Oral. Increased Epicardial Fat Is Independently Associated with the Presence and Chronicity of Atrial Fibrillation and Radiofrequency Ablation Outcome. *European Radiology* 25, n° 8 (1 août 2015): 2298-2309.
125. Tsao, Hsuan-Ming, Wei-Chih Hu, Mei-Han Wu, Ching-Tai Tai, Yenn-Jiang Lin, Shih-Lin Chang, Li-Wei Lo, et al. Quantitative Analysis of Quantity and Distribution of Epicardial Adipose Tissue Surrounding the Left Atrium in Patients With Atrial Fibrillation and Effect of Recurrence After Ablation. *The American Journal of Cardiology* 107, n° 10 (15 mai 2011): 1498-1503.
126. Franssens, Bas T, Hendrik M Nathoe, Tim Leiner, Yolanda van der Graaf, et Frank LJ Visseren. Relation between Cardiovascular Disease Risk Factors and Epicardial Adipose Tissue Density on Cardiac Computed Tomography in Patients at High Risk of Cardiovascular Events. *European Journal of Preventive Cardiology* 24, n° 6 (1 avril 2017): 660-70.
127. Kusayama, Takashi, Hiroshi Furusho, Haruka Kashiwagi, Takeshi Kato, Hisayoshi Murai, Soichiro Usui, Shuichi Kaneko, et Masayuki Takamura. Inflammation of Left Atrial Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiology* 68, n° 5 (1 novembre 2016): 406-11.
128. Haïssaguerre, M., D. C. Shah, P. Jaïs, M. Hocini, T. Yamane, I. Deisenhofer, M. Chauvin, S. Garrigue, et J. Clémenty. Electrophysiological Breakthroughs from the Left Atrium to the Pulmonary Veins. *Circulation* 102, n° 20 (14 novembre 2000): 2463-65.
129. Haïssaguerre Michel, Hocini Meleze, Denis Arnaud, Shah Ashok J., Komatsu Yuki, Yamashita Seigo, Daly Matthew, et al. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 130, n° 7 (12 août 2014): 530-38.
130. Verma, Atul, Chen-yang Jiang, Timothy R. Betts, Jian Chen, Isabel Deisenhofer, Roberto Mantovan, Laurent Macle, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 372, n° 19 (7 mai 2015): 1812-22.
131. Mohanty Sanghamitra, Mohanty Prasant, Trivedi Chintan, Gianni Carola, Della Rocca Domenico G., Di Biase Luigi, et Natale Andrea. Long-Term Outcome of Pulmonary Vein Isolation With and Without Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 11, n° 3 (1 mars 2018): e005789.

132. Ganesan, Anand N., Nicholas J. Shipp, Anthony G. Brooks, Pawel Kuklik, Dennis H. Lau, Han S. Lim, Thomas Sullivan, Kurt C. Roberts-Thomson, et Prashanthan Sanders. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2, n° 2 (24 avril 2013).
133. Aienza Felipe, Martins Raphael P., et Jalife José. Translational Research in Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5, n° 6 (1 décembre 2012): 1207-15.
134. Martins Raphael P., Kaur Kuljeet, Hwang Elliot, Ramirez Rafael J., Willis B. Cicero, Filgueiras-Rama David, Ennis Steven R., et al. Dominant Frequency Increase Rate Predicts Transition from Paroxysmal to Long-Term Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 129, n° 14 (8 avril 2014): 1472-82.
135. Hu, Houchun H., Sandra A. Chung, Krishna S. Nayak, Hollie A. Jackson, et Vicente Gilsanz. Differential CT Attenuation of Metabolically Active and Inactive Adipose Tissues — Preliminary Findings. *Journal of computer assisted tomography* 35, n° 1 (2011): 65-71.
136. Murphy, Rachel A., Thomas C. Register, Carol A. Shively, J. Jeffrey Carr, Yaorong Ge, Marta E. Heilbrun, Steven R. Cummings, et al. Adipose Tissue Density, a Novel Biomarker Predicting Mortality Risk in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69, n° 1 (janvier 2014): 109-17.
137. Lee, Jane J., Alison Pedley, Udo Hoffmann, Joseph M. Massaro, John F. Keaney, Ramachandran S. Vasam, et Caroline S. Fox. Cross-Sectional Associations of Computed Tomography (CT)-Derived Adipose Tissue Density and Adipokines: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 5, n° 3 (29 février 2016).
138. Samad, Fahumiya, et Wolfram Ruf. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* 122, n° 20 (14 novembre 2013): 3415-22.
139. Rabkin, S. W. Epicardial Fat: Properties, Function and Relationship to Obesity. *Obesity Reviews* 8, n° 3 (2007): 253-61.
140. Iacobellis, Gianluca, Domenico Corradi, et Arya M. Sharma. Epicardial Adipose Tissue: Anatomic, Biomolecular and Clinical Relationships with the Heart. *Nature Reviews Cardiology* 2, n° 10 (octobre 2005): 536-43.
141. Venteclef, Nicolas, Valeria Guglielmi, Elise Balse, Bénédicte Gaborit, Aurélie Cotillard, Fabrice Atassi, Julien Amour, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Induces Fibrosis of the Atrial Myocardium through the Secretion of Adipo-Fibrokinases. *European Heart Journal* 36, n° 13 (1 avril 2015): 795-805.
142. Begg, Gordon A., Rashed Karim, Tobias Oesterlein, Lee N. Graham, Andrew J. Hogarth, Stephen P. Page, Christopher B. Pepper, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS ONE* 13, n° 1 (2 janvier 2018).

143. Klein, Cedric, Julie Brunereau, Dominique Lacroix, Sandro Ninni, François Brigadeau, Didier Klug, Benjamin Longere, David Montaigne, François Pontana, et Augustin Coisne. Left Atrial Epicardial Adipose Tissue Radiodensity Is Associated with Electrophysiological Properties of Atrial Myocardium in Patients with Atrial Fibrillation. *European Radiology*, 6 novembre 2018.
144. Wong, Christopher X., Michelle T. Sun, Ayodele Odutayo, Connor A. Emdin, Rajiv Mahajan, Dennis H. Lau, Rajeev K. Pathak, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 9, n° 12 (décembre 2016).
145. Neeland, Ian J., et James A. de Lemos. Time to Retire the BMI? *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 14 (octobre 2016): 1522-24.
146. Deng, Hai, Ying Bai, Alena Shantsila, Laurent Fauchier, Tatjana S. Potpara, et Gregory Y. H. Lip. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clinical Research in Cardiology* 106, n° 10 (2017): 813-23.
147. Vos, Cees B. de, Ron Pisters, Robby Nieuwlaat, Martin H. Prins, Robert G. Tieleman, Robert-Jan S. Coelen, Antonius C. van den Heijkant, Maurits A. Allessie, et Harry J. G. M. Crijns. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* 55, n° 8 (23 février 2010): 725-31.
148. Savelieva, Irene, Nikolaos Kakouros, Antonios Kourliouros, et A. John Camm. Upstream Therapies for Management of Atrial Fibrillation: Review of Clinical Evidence and Implications for European Society of Cardiology Guidelines. Part II: Secondary Prevention. *EP Europace* 13, n° 5 (1 mai 2011): 610-25.
149. Abed, Hany S., Gary A. Wittert, Darryl P. Leong, Masoumeh G. Shirazi, Bobak Bahrami, Melissa E. Middeldorp, Michelle F. Lorimer, et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 310, n° 19 (20 novembre 2013): 2050-60.
150. Jia, Guanghong, Annayya R. Aroor, et James R. Sowers. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall. *Cardiovascular Research* 113, n° 9 (juillet 2017): 1055-63.
151. Girerd, Nicolas, Alina Scridon, Francis Bessière, Samuel Chauveau, Alain Geloën, Loïc Boussel, Elodie Morel, et Philippe Chevalier. Periatrial Epicardial Fat Is Associated with Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation. *PloS One* 8, n° 10 (2013): e77167.
152. Iacobellis, Gianluca. Epicardial Fat: A New Cardiovascular Therapeutic Target. *Current Opinion in Pharmacology* 27 (avril 2016): 13-18.

153. Youcef, Gina, A Olivier, Nathalie Nicot, Arnaud Muller, Chao Hua Deng, Carlos Labat, Renaud Fay, et al. Preventive and chronic mineralocorticoid receptor antagonism is highly beneficial in obese SHHF rats. *British Journal of Pharmacology* 173 (1 mars 2016): n/a-n/a.

154. Olivier, Arnaud, Bertram Pitt, Nicolas Girerd, Zohra Lamiral, Jean-Loup Machu, John McMurray, Karl Swedberg, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity: Insight from the EMPHASIS-HF trial. *European Journal of Heart Failure* 19 (1 mars 2017).

155. Swedberg, Karl, Faiez Zannad, John J. V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Harry Shi, John Vincent, et Bertram Pitt. « Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure: Results From the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) Study ». *Journal of the American College of Cardiology* 59, n° 18 (1 mai 2012): 1598-1603.

VU

NANCY, le **5 avril 2019**
Le Président de Thèse

NANCY, le 10 avril 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Christian DE CHILLOU

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10673**

NANCY, le **11 avril 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Introduction : Le tissu adipeux épicardique (TAE), à travers la sécrétion paracrine de différentes molécules, est impliqué dans le remodelage adverse de l'oreillette gauche (OG) qui constitue un substrat arythmogène favorisant le développement de la fibrillation atriale persistante (FAPers). La densité scannographique du TAE semble être un marqueur de son activité sécrétoire.

Objectif : L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact du volume et de la densité du TAE sur le succès d'une première procédure d'ablation de FAPers par radiofréquence.

Étude : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant consécutivement tous les patients ayant bénéficié d'une première procédure d'ablation par radiofréquence de FAPers, au CHU de Nancy, en 2016 et 2017. Un scanner cardiaque réalisé avant la procédure permettait d'effectuer une analyse quantitative (volume) et qualitative (densité) du TAE. Les patients ont tous été suivis pendant un an.

Résultats : 177 patients ont été inclus. Le volume total du TAE était de $101 \pm 45.2 \text{ cm}^3$, la densité moyenne de $-97.0 \pm 4.2 \text{ UH}$. Après ajustement, les déterminants du volume du TAE étaient l'âge ($\beta=0.97$, $p=0.001$), le taux de triglycérides ($\beta =10.61$, $p=0.002$), la surface de l'OG ($\beta=4.06$, $p<0.001$) et le volume de l'OG ($\beta=-1.05$, $p=0.005$). Ceux associés à la densité totale du TAE comprenaient l'IMC ($\beta=0.19$, $p<0.001$) et le BNP ($\beta=0.002$, $p=0.005$) ; et ceux associés à la densité péri-OG étaient le BMI ($\beta=0.37$, $p=0.01$) et le taux de cholestérol total ($\beta=2.53$, $p=0.017$). La récurrence de FA à un an de la procédure était indépendamment associée à la densité du TAE localisée en regard de l'OG ($\beta=-0.34$; $p=0.001$). Les patients présentant une récurrence de FA à un an était plutôt de sexe féminin (30.2% vs 14.8% ; $p=0.016$), diabétiques (21.9% vs 9.9% ; $p=0.032$), symptomatiques (NYHA III/IV : 20.8% vs 8.6% ; $p=0.025$) et présentaient une plus faible densité de TAE globale (-97.7 ± 4.4 vs -96.3 ± 3.9 ; $p=0.024$) et péri-OG ($p<0.001$).

Conclusion : La densité scannographique du TAE semble corrélée au risque de rechute après une procédure d'ablation de FAPers. Le TAE pourrait aider à identifier les bons candidats voire devenir une cible thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS : Association between epicardial adipose tissue density and outcomes after persistent atrial fibrillation catheter ablation

THÈSE : Médecine Spécialisée-Année 2019

MOTS CLEFS : Fibrillation Atriale ; Ablation par Radiofréquence ; Tissu Adipeux Épicaudique

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY
