

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5579

# Déterminants cliniques et paracliniques influençant le volume de l'oreillette gauche (OG) et la fonction de l'appendice auriculaire gauche (AAG)

## **Etudiant**

Jeltsch Patrick

## **Tuteur**

Prof. Etienne Pruvot  
Service de Cardiologie, CHUV

## **Expert**

Jean-Marc Vesin (PhD, MER)  
ASPG - EPFL

Lausanne, novembre 2018

# Résumé

---

**Introduction :** Ce travail de master s'inscrit dans le cadre d'une étude financée par le Fonds de la recherche scientifique (FNRS). Il a pour but d'identifier les déterminants cliniques et paracliniques influençant le volume de l'oreillette gauche (OG) et la fonction de l'appendice auriculaire gauche (AAG). Malgré les progrès dans la prise en charge de patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA), cette arythmie est l'un des facteurs de risque thrombo-embolique (FRTE) majeurs. D'autres FRTE ont été identifiés dans la littérature tels que la dilatation de l'OG, la morphologie de l'AAG et la dysfonction contractile de l'AAG. Ces derniers sont peu utilisés en pratique clinique en raison de la nécessité d'exams spécialisés et invasifs pour leur mesure.

**Méthodologie :** Les opérateurs (cardiologues interventionnels) récoltent différentes mesures, répertoriées dans un programme de gestion de données, lors de l'ablation par cathéter de patients souffrants de FA. Pour ce travail, deux nouvelles bases de données ont été créées à partir de la base de données principale. Une première pour déterminer les facteurs influençant la taille de l'OG et la vitesse de vidange de l'AAG, et une deuxième afin de déterminer les facteurs influençant le voltage de l'AAG. Des analyses statistiques descriptives, univariées et multivariées ont ensuite été réalisées afin de déterminer les variables ayant la plus forte influence.

**Résultats :** 1) Le volume de l'OG est influencé positivement et de manière indépendante par le type de FA (persistante), la surface corporelle, l'âge, la cardiomyopathie hypertrophique, la prise de bêta-bloquants et la présence d'une maladie valvulaire. 2) La vitesse de vidange de l'AAG est abaissée de manière indépendante par l'augmentation du volume de l'OG, le type de FA et la prise de bêta-bloquants, alors qu'elle est majorée par la taille et le sexe masculin. 3) Le voltage de l'AAG est abaissé de manière indépendante chez les patients souffrants de FA persistante et de sexe féminin.

**Discussion :** 1) Toutes les variables augmentant le volume de l'OG identifiées dans le cadre de nos analyses statistiques sont confirmées par la littérature actuelle, hormis la prise de bêta-bloquants. 2) De récentes études ont montré que le volume de l'OG est inversement corrélé à la vitesse de vidange de l'AAG. Cette affirmation est retrouvée dans notre étude ; en effet, le volume de l'OG est la variable influençant le plus fortement la vitesse de vidange de l'AAG. Le type de FA et le sexe sont également deux variables modifiant la vitesse de vidange de l'AAG, ce qui est retrouvé dans la littérature. 3) Il existe peu de données concernant le voltage de l'AAG. Nous avons supposé, au préalable de l'analyse statistique, une corrélation positive entre la vitesse de vidange et le voltage de l'AAG. Cette hypothèse ne s'est pas vérifiée. Ainsi, le voltage peut être conservé alors que la fonction de l'AAG est altérée, ce qui suggère un dysfonctionnement contractile situé au niveau cellulaire tel que celui touchant l'OG durant la FA.

**Conclusion :** Cette étude a permis d'identifier un certain nombre de facteurs cliniques et paracliniques associés au volume de l'OG et à la fonction contractile de l'AAG dans une population adressée pour une ablation de FA. La majorité de ces facteurs a déjà été répertoriée dans la littérature. À notre connaissance, cette étude est la première à rapporter l'absence de corrélation entre la fonction contractile de l'AAG et son voltage.

# Table des matières

---

1 - Introduction	p. 4
2 - Méthodologie	
2.1 Généralités	p. 5
2.2 Interventions	p. 5
2.3 Collection et gestion des données	p. 5
2.4 Méthode statistique	p. 6
3 - Résultats	
3.1 Echantillon de la première base de données	p. 6
3.2 Déterminants influençant le volume de l'OG	p. 7
3.3 Déterminants influençant la vitesse de vidange de l'AAG	p. 8
3.4 Echantillon de la deuxième base de données	p. 10
3.5 Déterminants influençant le voltage de l'AAG	p. 10
4 - Discussion	
4.1 Volume de l'OG	p. 12
4.2 Vitesse de vidange de l'AAG	p. 13
4.3 Voltage de l'AAG	p. 14
5 - Conclusion	p. 15
6 - Remerciements	p. 16
7 - Bibliographie	p. 16

# 1 - Introduction

---

Ce travail de master est une étude rétrospective de données acquises prospectivement dans le cadre d'une étude financée par le Fonds de la recherche scientifique (FNRS). Cette étude a pour but d'identifier les déterminants cliniques et paracliniques influençant le volume de l'oreillette gauche (OG) et la fonction de l'appendice auriculaire gauche (AAG), incluant sa vitesse de vidange et son voltage.

En cardiologie, la fibrillation auriculaire (FA) représente l'un des facteurs de risque thromboembolique (FRTE) majeur car elle augmente le risque d'un facteur cinq par rapport à une population sans arythmie (1). Dans la plupart des cas, la FA démarre par des accès intermittents (paroxystiques) et évolue à terme vers une forme persistante. Chez environ 2-3% des patients, la FA peut rester paroxystique sur plusieurs décennies. Malgré les progrès dans la prise en charge de patients souffrant de FA, cette arythmie reste une cause majeure d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus, de mort subite et de morbidité cardiovasculaire dans le monde. De plus, une personne d'âge moyen sur quatre souffre de FA et ce nombre ne cesse d'augmenter au fil des années. Les patients souffrant de FA ont une diminution significative de leur qualité de vie et sont exposés à une variété de symptômes incluant léthargie, palpitations, dyspnée, compression thoracique, trouble du sommeil et angoisse psychosociale.

Il existe des scores cliniques pour calculer le risque d'AVC et d'évènements thromboemboliques chez les patients souffrants de FA. Le score le plus utilisé de nos jours est le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> qui contient plusieurs paramètres comme l'âge, le sexe, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les antécédents d'évènements thromboemboliques et les maladies vasculaires. Les patients ayant un score supérieur à un pour les hommes et deux pour les femmes doivent bénéficier d'une anticoagulation (2).

D'autres FRTE ont été identifiés dans la littérature tels que la dilatation de l'OG, la morphologie de l'AAG et la dysfonction de la contraction de l'AAG, mais ces derniers ne sont pas utilisés couramment dans le score de risque thromboembolique en raison de la nécessité d'examen spécialisés pour leur mesure. En effet, pour chaque augmentation de cinq millimètres du diamètre de l'OG, le risque de développer une FA augmente de 39% selon la Framingham Heart Study (3). Concernant l'AAG, certaines morphologies particulières sont considérées comme FRTE (4) et récemment, une corrélation négative a été démontrée entre la vitesse de vidange de l'AAG et la prévalence de formation de thrombus dans l'AAG (1). C'est pourquoi la morphologie de l'OG et de l'AAG ainsi que la fonction de l'AAG pourraient être incluses dans les scores de risque pour prédire l'AVC et les évènements thromboemboliques.

Le volume de l'OG, la vitesse de vidange de l'AAG et le voltage de l'AAG sont les trois variables étudiées dans ce travail de maîtrise. La vitesse de vidange est mesurée avant la procédure d'ablation à l'aide de l'échographie transoesophagienne (ETO). L'échographie a la forme d'un tuyau qui est introduit dans l'œsophage, cette imagerie permet d'acquérir des mesures plus précises que l'échographie transthoracique de base. L'ETO permet donc de mesurer la vitesse de vidange de l'AAG, qui représente le flux liquidien entre l'appendice et l'OG lorsque celui-ci se contracte. Le volume de l'OG est mesuré durant la procédure d'ablation à l'aide d'un système de reconstruction électro-anatomique tridimensionnel (CARTO 3, Webster). Ce système reconstruit la morphologie tridimensionnelle de l'OG à

l'aide d'une sonde GPS et permet une mesure très précise du volume total de l'OG. Le voltage représente la différence de potentiel générée par un groupe de cellules dépolarisées relativement à un groupe de cellules repolarisées ou en cours de dépolarisation. Il est donc le reflet d'une différence de charges entre deux régions d'un tissu myocardique de polarité différente. Le voltage de l'AAG est mesuré durant la procédure d'ablation à l'aide du cathéter utilisé pour l'ablation.

## 2 - Méthodologie

---

### 2.1 Généralités

Il s'agit d'une étude rétrospective de données acquises prospectivement dans le cadre d'une étude financée par le FNRS. L'étude se déroule au CHUV et inclut des patients de plus de 18 ans référés pour une première ablation de FA symptomatique réfractaire aux traitements anti-arythmiques. Les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception fiables et les sujets ayant besoin de l'accord d'un représentant légal pour donner leur consentement ne sont pas inclus dans l'étude.

### 2.2 Interventions

Les cardiologues interventionnels récoltent des mesures lors de l'ablation par cathéter des patients souffrants de FA. La taille de l'OG est mesurée en unités volumiques (ml) à l'aide d'un système de reconstruction électro-anatomique tridimensionnel (CARTO 3, Webster). La fonction de l'AAG est mesurée par échographie transoesophagienne avant l'ablation en prenant en compte la vitesse de vidange de l'AAG dans l'OG en m/s. Le voltage de l'AAG est mesuré en mV à l'aide du cathéter d'ablation lors de la procédure. Les patients sont vus en consultation préopératoire par l'un des opérateurs afin de leur fournir toutes les explications relatives à la procédure d'ablation de la FA.

### 2.3 Collection et gestion des données

Dans un premier temps, les paramètres cliniques et paracliniques les plus pertinents pour notre étude ont été identifiés à partir de la base de données acquise prospectivement. Les paramètres retenus sont le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), la surface corporelle, l'HTA, la maladie coronarienne, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS), les cardiomyopathies : hypertrophique (CMH) et dilatée (CMD), les maladies valvulaires, le diabète, le tabac, l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'hypercholestérolémie, la présence d'un traitement de bêta-bloquants ou d'amiodarone, le CHADS<sub>2</sub>, le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), le type de FA (paroxystique ou persistante), la durée de la FA, le volume de l'OG, la vitesse de vidange de l'AAG et le voltage de l'AAG.

Dans un deuxième temps, deux nouvelles bases de données ont été formées à partir de la base de données principale. Cent-cinquante-sept patients ont été inclus dans la 1<sup>ère</sup> base de données utilisée afin de déterminer les facteurs influençant la taille de l'OG et la vitesse de vidange de l'AAG. Nonante patients ont été inclus dans la 2<sup>ème</sup> base de données utilisée afin de déterminer les facteurs influençant le voltage de l'AAG.

## 2.4 Méthode statistique

L'analyse statistique se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, des statistiques descriptives standards comprenant moyenne et écart type pour les paramètres des deux bases de données sont estimées. Ensuite, des analyses univariées sous forme de test de t et de régression linéaire afin d'identifier les variables significativement associées au volume de l'OG, à la vitesse de vidange de l'AAG et au voltage de l'AAG, sont appliquées. Finalement, des analyses multivariées incluant les variables significatives identifiées grâce aux analyses univariées sont pratiquées pour déterminer les variables ayant la plus forte influence, de manière indépendante les unes des autres.

## 3 - Résultats

---

### 3.1 Echantillon de la première base de données

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients de la 1<sup>ère</sup> base de données.

Sexe masculin, N (%)	119 (76%)
Age (ans)	60 ± 11
Poids (kg)	84 ± 17
Taille (cm)	175 ± 9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	2.0 ± 0.2
HTA, N (%)	80 (51%)
Mal coro, N (%)	15 (10%)
SAS, N (%)	57 (37%)
CMD, N (%)	18 (11%)
CMH, N (%)	3 (2%)
Mal valvulaire, N (%)	23 (15%)
Diabète, N (%)	15 (10%)
Tabac, N (%)	40 (25%)
IRC, N (%)	3 (2%)
Cholestérol, N (%)	57 (36%)
Amiodarone, N (%)	33 (21%)
Béta-bloquants, N (%)	75 (48%)
CHADS <sub>2</sub>	0.9 ± 0.9
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	1.4 ± 1.2
FEVG >60%, N (%)	134 (85%)
FEVG (%)	56 ± 8
FA persistante, N (%)	56 (36%)
Durée de la FA (ans)	5.8 ± 4.8
Vit vidange AAG (m/s)	0.6 ± 0.3
Volume OG (ml)	105 ± 35

*Les variables nominales sont représentées avec le nombre de patients (N) et le pourcentage par rapport aux 157 patients de la base de données. E.g. 80 patients souffrent d'HTA ce qui représente 51% des patients de la base de données.*

*Les variables continues sont représentées avec leurs moyennes et écarts-types (±).*

Cent-cinquante-sept patients ont été prospectivement inclus dans la 1<sup>ère</sup> base de données utilisée afin de déterminer les facteurs influençant la taille de l'OG et la vitesse de vidange de l'AAG. Le tableau 1 rapporte les caractéristiques cliniques de cette population, constituée d'une majorité d'hommes d'un âge moyen de 60 ans. Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires classiques, la moitié des patients souffraient d'hypertension, un tiers d'un SAS, un quart étaient fumeurs, et la majorité des sujets présentaient un surpoids. La FEVG était en moyenne conservée à plus de 60%.

### 3.2 Déterminants influençant le volume de l'OG

Tableau 2. Analyse univariée (test de t) des variables cliniques nominales influençant le volume de l'OG.

	Oui	Non	p-Value
Sexe masculin	111	88	< 0.001
HTA	114	97	0.002
SAS	121	97	< 0.001
CMD	128	102	0.003
CMH	181	104	< 0.001
Mal valvulaire	127	102	< 0.001
Tabac	96	108	0.06
Béta-bloquants	115	96	< 0.001
FEVG >60 %	102	124	0.005
FA persistante	131	89	< 0.001

*Le test de t permet d'analyser une variable nominale (variables du tableau) par rapport à une variable continue (volume de l'OG en ml). Les chiffres représentent la moyenne du volume de l'OG. Nous acceptons un  $p < 0.1$  pour dire que le test est significatif.*

*E.g. Les patients souffrants d'HTA (Oui) ont un volume de 114 ml et ceux sans HTA (Non) ont un volume de 97 ml, cette différence est significative car  $p = 0.002$ .*

Tableau 3. Analyse univariée (régression linéaire) des variables cliniques continues influençant le volume de l'OG.

	p-Value	R
Age	0.03	0.17
Poids	< 0.001	0.45
Taille	0.003	0.24
IMC	< 0.001	0.37
Surface corporelle	< 0.001	0.44
CHADS <sub>2</sub>	0.03	0.18
FEVG	0.001	-0.26

*La régression linéaire permet d'analyser une variable continue (variables du tableau) par rapport à une autre variable continue (volume de l'OG). La valeur R représente la pente de la régression et donc la force de corrélation entre les deux variables. Nous acceptons un  $p < 0.1$  pour dire que le test est significatif.*

Les tableaux 2 et 3 rapportent les variables univariées nominales (tableau 2) et continues (tableau 3) significativement associées au volume de l'OG. Le volume de l'OG était significativement augmenté chez les patients de sexe masculin, souffrant d'hypertension, d'un SAS, de cardiomyopathies, de maladies valvulaires, d'une FA persistante et au bénéfice d'un traitement de béta-bloquants. De même, l'âge, les indices de masse corporelle et le CHADS<sub>2</sub> étaient associés à une augmentation du volume de l'OG, alors que la FEVG le diminuait. Les autres variables répertoriées dans le tableau 1 ne présentaient pas d'association significative.

Tableau 4. Analyse multivariée (stepwise) des variables cliniques influençant le volume de l'OG.

Entrants	p-Value	t	Sortants	p-Value
Surface corporelle	< 0.001	4.94	HTA	0.96
Age	0.006	2.77	CHADS	0.94
FA persistante	< 0.001	7.17	Sexe masculin	0.9
Béta-bloquants	0.006	2.77	FEVG	0.61
CMH	0.006	2.78	SAS	0.27
Mal valvulaire	0.02	2.36	CMD	0.14
			Tabac	0.12

*L'analyse multivariée permet d'inclure toutes les variables simultanément en un seul test (stepwise), cela permet d'exclure les variables influencées par d'autres (sortants) et de montrer les variables indépendantes (entrants) influençant le volume de l'OG.*

Le tableau 4 rapporte les résultats de l'analyse multivariée incluant les variables nominales et continues significatives identifiées grâce aux analyses univariées. Seule la surface corporelle a été utilisée afin d'éviter un surajustement des paramètres de masse corporelle. La valeur t donne la force de corrélation des différentes variables. Le type de FA et la surface corporelle étaient les deux variables augmentant le plus le volume de l'OG. L'âge, la cardiomyopathie hypertrophique, les béta-bloquants et la présence d'une maladie valvulaire étaient également associés de manière indépendante au volume de l'OG, mais moins fortement.

### 3.3 Déterminants influençant la vitesse de vidange de l'AAG

Tableau 5. Analyse univariée (test de t) des variables cliniques nominales influençant la vitesse de vidange de l'AAG.

	Oui	Non	p-Value
Sexe masculin	0.64	0.56	0.06
HTA	0.58	0.67	0.02
CMH	0.28	0.63	0.01
Béta-bloquants	0.56	0.68	0.004
FA persistante	0.52	0.68	< 0.001

*Comme le tableau 2 mais les chiffres représentent ici la moyenne de vitesse de vidange de l'AAG en m/s.*

Tableau 6. Analyse univariée (régression linéaire) des variables cliniques et paracliniques continues influençant la vitesse de vidange de l'AAG.

	p-Value	R
Age	0.01	-0.21
Taille	0.01	0.2
FEVG	0.03	0.18
Vol OG	< 0.001	-0.33



Les tableaux 5 et 6 rapportent les variables univariées nominales (tableau 5) et continues (tableau 6) significativement associées à la vitesse de vidange de l'AAG. La vitesse de vidange était significativement diminuée chez les patients de sexe féminin, souffrant d'hypertension, de cardiomyopathie hypertrophique, d'une FA persistante et au bénéfice d'un traitement de bêta-bloquants. De même, l'âge était associé à une diminution de la vitesse de vidange, alors que la taille et la FEVG l'augmentaient. Le volume de l'OG, variable paraclinique analysée précédemment, était associé à une diminution de la vitesse de vidange de l'AAG. Les autres variables répertoriées dans le tableau 1 ne présentaient pas d'association significative.

*Tableau 7.* Analyse multivariée (stepwise) des variables cliniques influençant la vitesse de vidange de l'AAG.

<u>Entrants</u>	<u>p-Value</u>	<u>t</u>	<u>Sortants</u>	<u>p-Value</u>
Sexe masculin	< 0.001	3.73	HTA	0.62
FEVG	0.06	1.93	Taille	0.16
CMH	0.04	-2.13		
Bêta-bloquants	0.003	-3.00		
FA persistante	0.002	-3.22		
Age	0.02	-2.31		

*Tableau 8.* Analyse multivariée (stepwise) des variables cliniques et paracliniques influençant la vitesse de vidange de l'AAG.

<u>Entrants</u>	<u>p-Value</u>	<u>t</u>	<u>Sortants</u>	<u>p-Value</u>
Sexe masculin	0.04	2.05	HTA	0.75
Volume OG	0.01	-2.58	FEVG	0.19
Taille	0.03	2.20	Age	0.19
Bêta-bloquants	0.005	-2.87	CMH	0.12
FA persistante	0.02	-2.34		

Le tableau 7 rapporte les résultats de l'analyse multivariée incluant les variables cliniques nominales et continues significatives identifiées grâce aux analyses univariées. La variable paraclinique (volume de l'OG) a été rajoutée dans le tableau 8 pour déterminer son influence. La valeur t donne la force de corrélation des différentes variables.

Dans la première analyse multivariée (tableau 7), l'âge, la cardiomyopathie hypertrophique, les bêta-bloquants et la FA persistante diminuaient la vitesse de vidange de manière indépendante, alors que la FEVG et le sexe masculin l'augmentaient.

Après l'ajout du volume de l'OG (tableau 8), seuls les bêta-bloquants et la FA persistante diminuaient la vitesse de vidange de manière indépendante alors que la taille et le sexe masculin l'augmentaient.

### 3.4 Echantillon de la deuxième base de données

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patients de la 2<sup>ème</sup> base de données.

Sexe masculin, N (%)	72 (80%)
Age (ans)	57 ± 10
Poids (kg)	85 ± 15
Taille (cm)	175 ± 9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	2.0 ± 0.2
HTA, N (%)	35 (39%)
Mal coro, N (%)	6 (7%)
SAS, N (%)	26 (29%)
CMD, N (%)	8 (9%)
CMH, N (%)	3 (3%)
Mal valvulaire, N (%)	17 (19%)
Diabète, N (%)	13 (14%)
Tabac, N (%)	34 (38%)
IRC, N (%)	3 (3%)
Cholestérol, N (%)	36 (40%)
Amiodarone, N (%)	16 (18%)
B-Bloquant, N (%)	40 (45%)
CHADS <sub>2</sub>	0.9 ± 0.9
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	1.3 ± 1.2
FEVG >60%, N (%)	77 (86%)
FEVG (%)	57 ± 8
FA persistante. N (%)	34 (38%)
Durée de la FA (ans)	8.0 ± 8.1
Vit vidange AAG (m/s)	0.6 ± 0.3
Volume OG (ml)	108 ± 40
Voltage AAG (mV)	3.0 ± 1.7

*Les mêmes variables que le tableau 1 sont représentées. Le voltage de l'AAG en mV a été rajouté.*

Nonante patients ont été prospectivement inclus dans la 2<sup>ème</sup> base de données utilisée afin de déterminer les facteurs influençant le voltage de l'AAG. Le tableau 9 rapporte les caractéristiques cliniques de cette population globalement comparables à celle de la 1<sup>ère</sup> base de données (tableau 1).

### 3.5 Déterminants influençant le voltage de l'AAG

Tableau 10. Analyse univariée (test de t) des variables cliniques nominales influençant le voltage de l'AAG.

	Oui	Non	p-Value
Sexe masculin	3.25	2.03	0.006
FA persistante	2.5	3.32	0.03

*Comme les tableaux 2 et 5 mais les chiffres représentent ici le voltage de l'AAG en mV.*

*Tableau 11.* Analyse univariée (régression linéaire) des variables cliniques et paracliniques continues influençant le voltage de l'AAG.

	p-Value	R
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	0.11	-0.17
Vit vidange AAG	0.11	0.17

Le tableau 10 rapporte les variables univariées nominales significativement associées au voltage de l'AAG. Le voltage était significativement diminué chez les patients de sexe féminin et souffrant d'une FA persistante.

En raison du peu de données significatives, le tableau 11 rapporte que deux variables continues tendent à être associées au voltage de l'AAG. Le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> tendait à diminuer le voltage, alors que la vitesse de vidange de l'AAG, variable paraclinique analysée précédemment, tendait à l'augmenter. Les autres variables répertoriées dans le tableau 9 ne présentaient pas d'association significative.

*Tableau 12.* Analyse multivariée des variables cliniques influençant le voltage de l'AAG.

	p-Value	t
Sexe masculin	0.005	2.86
FA persistante	0.03	-2.25
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	0.56	-0.58

*Tableau 13.* Analyse multivariée des variables cliniques et paracliniques influençant le voltage de l'AAG.

	p-Value	t
Sexe masculin	0.009	2.68
FA persistante	0.05	-2.01
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub>	0.6	-0.52
Vit vidange AAG	0.75	0.32

Le tableau 12 rapporte les résultats de l'analyse multivariée incluant les variables cliniques nominales et continues identifiées grâce aux l'analyses univariées. La variable paraclinique (vitesse de vidange de l'AAG) a été rajoutée dans le tableau 13 pour déterminer son influence. La valeur t donne la force de corrélation des différentes variables.

Le sexe féminin et la FA persistante diminuaient le voltage de manière indépendante. Les autres variables sont revenues non significatives et le fait de rajouter la vitesse de vidange de l'AAG ne modifiait pas ce résultat.

## 4 - Discussion

---

Notre étude nous a permis d'établir les points suivants :

1. Le volume de l'OG est influencé positivement et de manière indépendante par le type de FA (persistante), la surface corporelle, l'âge, la cardiomyopathie hypertrophique, la prise de bêta-bloquants et la présence d'une maladie valvulaire.
2. La vitesse de vidange de l'AAG est abaissée de manière indépendante par l'augmentation du volume de l'OG, le type de FA et la prise de bêta-bloquants, alors qu'elle est majorée par la taille et le sexe masculin.
3. Le voltage de l'AAG est abaissé de manière indépendante chez les patients souffrant de FA persistante et de sexe féminin.

### 4.1 Volume de l'OG

Le rôle de l'OG est complexe et comporte plusieurs fonctions. L'OG agit comme réservoir, conduit et pompe « booster » durant les différentes étapes du cycle cardiaque. Ces fonctions sont altérées suite aux remaniements structurels dus à certaines conditions cliniques comme la FA, la dysfonction diastolique, les cardiomyopathies et les maladies valvulaires (5) (6). Récemment, plusieurs études ont identifié l'augmentation du volume de l'OG comme un facteur de risque indépendant d'évènements cardiovasculaires (7) (3) (8). Notre étude a pour but de déterminer les différents facteurs influençant le volume de l'OG dans une population souffrant de FA et adressée pour un traitement invasif de cette arythmie.

Selon une revue récente, le facteur anthropométrique influençant le plus le volume de l'OG est la taille, raison pour laquelle de nombreuses études proposent d'indexer ce volume à la surface corporelle. De plus, l'augmentation du volume de l'OG est également la conséquence d'une surcharge en pression et/ou en volume secondaire à une maladie valvulaire ou une dysfonction du VG (3). Dans notre étude, les résultats obtenus à l'aide de l'analyse multivariée confirment que la surface corporelle et la présence d'une maladie valvulaire sont associées à une élévation du volume de l'OG de manière indépendante. La diminution de la FEVG, quant à elle, ne semble pas influencer le volume de l'OG, contrairement aux affirmations retrouvées dans la littérature. D'autres études portant sur la cardiomyopathie hypertrophique, comme cause de dysfonction diastolique du VG, ont établi son rôle dans l'augmentation du volume de l'OG indexé (9) (10), ce que retrouve notre étude en admettant les limitations dues au fait que seuls trois patients souffraient de cardiomyopathie hypertrophique dans notre base de données.

La FA est considérée depuis peu comme une maladie inflammatoire chronique modifiant la structure de l'OG. Ces remaniements structurels, dont la fibrose, l'infiltration d'adipocytes et de cellules inflammatoires, dépendent de la persistance de la FA et de sa sévérité (11). Les résultats obtenus dans notre étude montrent effectivement que les patients souffrants de FA persistante ont un volume plus élevé de manière indépendante des autres facteurs de dilatation atriale.

En excluant les facteurs de risques de remodelage de l'OG dû à la FA, ainsi que les facteurs de risques cardiovasculaires majeurs, une étude a rapporté que le SAS joue un rôle significatif dans le remaniement structurel atrial, augmentant ainsi le volume de l'OG (12). Cette observation ne se retrouve pas dans notre étude.

Le volume de l'OG est plus important chez l'homme que la femme et cette différence peut être expliquée par une variation du poids et de la taille (3), ce qui est retrouvé dans notre analyse multivariée. Concernant l'âge, les avis divergent : plusieurs études décrivent l'âge comme un facteur indépendant d'augmentation du volume de l'OG (7) (13), alors qu'une autre attribue cela au développement de nouvelles pathologies liées à l'âge plutôt qu'à l'âge lui-même (3). Nos données rapportent que l'âge est effectivement associé de manière indépendante à l'augmentation du volume de l'OG.

Notre étude montre également que les patients au bénéfice d'un traitement de bêta-bloquants ont un volume d'OG augmenté. Les bêta-bloquants sont habituellement prescrits pour contrôler la fréquence cardiaque lors de FA rapide. La dilatation atriale pourrait ainsi être le reflet d'une fréquence cardiaque moins bien contrôlée, mais ce point n'a pu être exploré dans notre collectif en l'absence de données fiables de fréquence cardiaque.

## **4.2 Vitesse de vidange de l'AAG**

L'appendice auriculaire est un dérivé de la paroi de l'OG avec une structure et une physiologie propre (14). Il agit comme réservoir lors de surcharge volumique et comme « booster » de la fonction atriale (15). L'AAG est un site propice à la formation de thrombus ; certaines études ont démontré que la morphologie et la fonction de l'AAG jouent un rôle majeur dans la formation de thrombus (16) (4). Notre étude a pour but d'identifier les facteurs influençant la fonction de l'AAG, plus précisément sa vitesse de vidange et son voltage.

Une étude récente a démontré que la vitesse de vidange de l'AAG est inversement corrélée avec le volume de l'OG et que les patients souffrants de FA persistante ont une vitesse de vidange de l'AAG diminuée (1). Notre étude montre effectivement que le volume de l'OG est une des variables influençant le plus fortement la vitesse de vidange de l'AAG, ce qui modifie largement les résultats de l'analyse multivariée lorsqu'il est intégré au modèle statistique. Nous remarquons également que les patients souffrants de FA persistante ont une vitesse de vidange de l'AAG diminuée.

A l'opposé, une étude montre que les paramètres de l'OG (e.g. le volume, la fraction d'éjection de l'OG et la régurgitation mitrale), n'ont pas ou peu de relation avec la vitesse de vidange de l'AAG dans une population saine (17). Cette observation pourrait expliquer que dans notre étude la taille des patients augmente la vitesse de vidange de l'AAG malgré le fait que la taille augmente également le volume de l'OG.

Comme dit précédemment, le volume de l'OG est plus important chez l'homme que la femme et cette différence peut être expliquée par une variation du poids et de la taille. Cela ne semble pas être le cas pour la vitesse de vidange de l'AAG. En effet, nos données rapportent que le sexe masculin est associé de manière indépendante à l'augmentation de la vitesse de vidange de l'AAG, observation corroborée par une autre étude comprenant des patients sains (18).

Comme pour le volume de l'OG, des études ont démontré que le SAS joue un rôle significatif sur la fonction de l'AAG. En effet, l'hypoxie nocturne intermittente est associée à une diminution de la vitesse de vidange de l'AAG (19) (20). D'autres études ont également démontré que la vitesse de vidange diminuait au fil des années, faisant de l'âge une variable indépendante (18) (21). Ces deux affirmations ne sont pas confirmées par notre analyse multivariée.

Finalement, notre étude montre également que la vitesse de vidange est diminuée chez les patients au bénéfice d'un traitement de bêta-bloquants. En reprenant la même hypothèse que pour le volume de l'OG, cela pourrait être le reflet d'une fréquence cardiaque moins bien contrôlée. Une étude a démontré qu'une augmentation de la fréquence cardiaque est associée à une diminution de la vitesse de vidange de l'AAG (22), ce qui appuie notre hypothèse.

### 4.3 Voltage de l'AAG

De récentes études se sont intéressées aux propriétés électrophysiologiques de l'OG, mais il existe peu de données concernant l'électrophysiologie de l'AAG, notamment son voltage. Il a été démontré que le voltage de l'OG est diminué chez les patients souffrant de FA persistante et que les patients avec un voltage diminué ont également un volume de l'OG augmenté (23). Le voltage de l'OG joue également un rôle dans la récurrence de la FA chez les patients ayant subi une ablation par radiofréquence. En effet, une étude démontre que les facteurs de risques de récurrence de FA post ablation sont un volume de l'OG augmenté, une vitesse de vidange de l'AAG diminuée et un voltage de l'OG diminué (24).

Concernant le voltage de l'AAG, une étude démontre que les patients souffrant de FA persistante ont un voltage diminué (25), ce qui est confirmé par les résultats de notre analyse multivariée. Le voltage de l'OG, et de l'AAG par conséquent, représente la différence de potentiel générée par un groupe de cellules dépolarisées relativement à un groupe de cellules repolarisées ou en cours de dépolarisation. Il est donc le reflet d'une différence de charges entre deux régions d'un tissu myocardique de polarité différente. La FA persistante présente un remodelage structural important avec notamment des zones de fibrose et d'infiltrations cellulaires et adipocytaires (11). Ces zones d'inhomogénéité sont électriquement neutres, ce qui induit un effet « isolant » dans les régions touchées par rapport aux régions « saines ». Ce phénomène explique certainement la réduction du voltage de l'OG et de l'AAG chez les patients en FA persistante et chez ceux avec une dilatation de l'OG.

Notre analyse montre également que les femmes ont un voltage diminué par rapport aux hommes. Bien que le mécanisme reste hypothétique, cette différence s'explique certainement par une masse myocardique plus importante chez l'homme que la femme, générant ainsi une différence de potentiel plus élevée.

Nous avons également supposé une corrélation entre la vitesse de vidange et le voltage de l'AAG. Cette hypothèse n'est pas confirmée par notre analyse multivariée. Cette observation est unique, et n'a jamais été relevée à notre connaissance dans la littérature. A noter que cette absence de corrélation paraît contre-intuitive. Cependant, le remodelage électrique chez les patients souffrant de FA engendre une modification de l'expression et de la fonction des canaux  $Ca^{2+}$  de type L ( $Ca_v$ ), « inward rectifier » ( $K_{ir}$ ) et  $K^+$  dépendant du voltage ( $K_v$ ). La FA permanente crée une diminution du courant  $Ca^{2+}$  de type L ( $I_{Ca,L}$ ) et une augmentation du courant « slow delayed rectifier » ( $I_{Ks}$ ) ayant pour effet d'abrégé la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire (26) (27). Cette limitation du courant  $Ca^{2+}$  entrant et l'augmentation du courant  $K^+$  sortant limite la contraction cardiaque sans altérer le voltage, qui lui, dépend essentiellement de l'entrée de  $Na^+$ . Ce mécanisme est raisonnablement à l'origine de la discordance entre voltage et contraction de l'AAG dans la FA.

## 5 - Conclusion

---

L'ensemble des analyses effectuées sur les deux-cent-quarante-sept patients de nos deux bases de données a permis d'identifier les déterminants les plus importants influençant le volume de l'OG et la fonction de l'AAG. Le volume de l'OG est influencé principalement par la surface corporelle, le type de FA (persistante), l'âge, la cardiomyopathie hypertrophique et la présence d'une maladie valvulaire. La vitesse de vidange de l'AAG est influencée principalement par le volume de l'OG, le type de FA, la taille et le sexe. Le voltage de l'AAG est, quant à lui, influencé par le type de FA et le sexe. Ces résultats sont en partie confirmés par la littérature. Notre étude a ainsi contribué à renforcer certaines observations précédentes.

Le SAS est un des facteurs de risque cardiovasculaire en vogue ces dernières années et de nombreuses études se sont intéressées à ce sujet. En effet, plusieurs études rapportent que le SAS joue un rôle significatif dans le remaniement structurel atrial en augmentant le volume de l'OG et en diminuant la vitesse de vidange de l'AAG. Ces affirmations n'ont pas été confirmées par nos analyses multivariées, mais le facteur limitant de notre étude réside dans l'inclusion uniquement de sujets souffrant de FA, sans sujet contrôle, et une recherche de SAS uniquement chez les sujets symptomatiques.

Il existe peu de données dans la littérature actuelle concernant le voltage de l'AAG. Nous avons supposé, au préalable de l'analyse statistique, une corrélation entre la vitesse de vidange et le voltage de l'AAG. Cette hypothèse n'est pas confirmée par notre analyse et malgré le nombre conséquent de variables introduites, seuls la persistance de la FA et le sexe influencerait le voltage de l'AAG. Le maintien du voltage parallèlement à une diminution de la fonction contractile suggère un mécanisme intracellulaire affectant la contraction plutôt qu'un remodelage des canaux dépolarisants. A notre connaissance, cette étude est la première à rapporter l'absence de corrélation entre la fonction contractile de l'AAG et son voltage.

Finalement, le volume de l'OG et la fonction de l'AAG nécessitent des examens spécialisés et invasifs pour leur mesure, notamment l'échographie transoesophagienne et un système de reconstruction électro-anatomique tridimensionnel (CARTO 3, Webster). L'IRM semble avoir son rôle dans l'avenir afin d'obtenir des mesures de façon moins invasive. L'injection de gadolinium dans l'IRM cardiaque permet actuellement de quantifier le pourcentage de fibrose de l'OG et ainsi d'identifier des patients susceptibles de développer une FA. Une étude montre également qu'en utilisant des séquences d'IRM particulières sensibles au flux (Velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance, VENC-CMR), il est possible de mesurer la vitesse de vidange de l'AAG et que cette valeur est représentative de la mesure par échographie transoesophagienne (28). Des progrès sont encore à faire pour trouver des méthodes moins invasives afin d'acquérir ces mesures, ce qui augmenterait le nombre de données pour pouvoir réaliser des études à plus large échelle.

## 6 - Remerciements

---

Je remercie en premier lieu mon tuteur, le Pr. Etienne Pruvot, pour sa disponibilité, son encadrement et tout le temps qu'il a investi dans l'élaboration de ce travail de master.

Je remercie également le Dr. Pierre Monney pour son aide précieuse dans la réalisation de notre analyse statistique.

Je remercie finalement mon expert, Mr Jean-Marc Vesin pour sa relecture attentive du manuscrit et ses remarques pertinentes.

## 7 - Bibliographie

---

1. Matsumoto Y, Morino Y, Kumagai A, Hozawa M, Nakamura M, Terayama Y, et al. Characteristics of Anatomy and Function of the Left Atrial Appendage and Their Relationships in Patients with Cardioembolic Stroke: A 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2017 Mar;26(3):470–9.
2. 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 J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2016 Nov;50(5):e1–88.
3. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J.* 2009;9(4):191–6.
4. Chen Z, Bai W, Li C, Wang H, Tang H, Qin Y, et al. Left Atrial Appendage Parameters Assessed by Real-Time Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Predict Thromboembolic Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2017 Jun;36(6):1119–28.
5. Aguero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Ajmone N, Delgado V, et al. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 12;70(23):2878–89.
6. Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J, DeMaria AN, Kimball TR, Monaghan MJ, et al. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart Br Card Soc.* 2001 Mar;85(3):272–7.
7. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):412–8.
8. Anselmino M, Gili S, Castagno D, Ferraris F, Matta M, Rovera C, et al. Do left atrial appendage morphology and function help predict thromboembolic risk in atrial fibrillation? *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2016 Mar;17(3):169–76.
9. Iio C, Inoue K, Nishimura K, Fujii A, Nagai T, Suzuki J, et al. Characteristics of Left Atrial Deformation Parameters and Their Prognostic Impact in Patients with Pathological Left Ventricular Hypertrophy: Analysis by Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2015 Dec;32(12):1821–30.



10. Yoshida K, Hasebe H, Tsumagari Y, Tsuneoka H, Ebine M, Uehara Y, et al. Comparison of Pulmonary Venous and Left Atrial Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy Versus With Hypertensive Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2017 Apr 15;119(8):1262–8.
11. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2225–32.
12. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):321–7.
13. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):835–41.
14. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart Br Card Soc*. 1999 Nov;82(5):547–54.
15. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Res Int*. 2015;2015:205013.
16. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(2):337–43.
17. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Petterson TM, O'Fallon WM, Wiebers DO, et al. Are left atrial appendage flow velocities adequate surrogates of global left atrial function? A population-based transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2002 May;15(5):433–40.
18. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Left atrial appendage flow velocities in subjects with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 1;86(7):769–73.
19. Kimura T, Kohno T, Nakajima K, Kashimura S, Katsumata Y, Nishiyama T, et al. Effect of Nocturnal Intermittent Hypoxia on Left Atrial Appendage Flow Velocity in Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2015 Jul;31(7):846–52.
20. Vural MG, Çetin S, Gündüz H, Özcan Abacıoğlu Ö, Akdemir R, Fırat H, et al. Assessment of left atrial appendage function during sinus rhythm in patients with obstructive sleep apnea. *Anatol J Cardiol*. 2016 Jan;16(1):34–41.
21. Ilercil A, Kondapaneni J, Hla A, Shirani J. Influence of age on left atrial appendage function in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001 Jan;24(1):39–44.
22. Nedios S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnolli L, Kosiuk J, Rolf S, et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2239–46.
23. Fiala M, Wichterle D, Chovancík J, Bulková V, Wojnarová D, Nevralová R, et al. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *ResearchGate*. 2009 Dec 18;33(5):541–8.
24. Lee JM, Hong G-R, Pak H-N, Shim CY, Houle H, Vannan MA, et al. Clinical impact of quantitative left atrial vortex flow analysis in patients with atrial fibrillation: a comparison with invasive left atrial voltage mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug 1;31(6):1139–48.

25. Park JH, Pak H-N, Choi EJ, Jang JK, Kim SK, Choi DH, et al. The relationship between endocardial voltage and regional volume in electroanatomical remodeled left atria in patients with atrial fibrillation: comparison of three-dimensional computed tomographic images and voltage mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Dec;20(12):1349–56.
26. Pérez-Hernández M, Matamoros M, Barana A, Amorós I, Gómez R, Núñez M, et al. Pitx2c increases in atrial myocytes from chronic atrial fibrillation patients enhancing IKs and decreasing ICa,L. *Cardiovasc Res*. 2016 Mar 1;109(3):431–41.
27. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2000 Jun;32(6):1101–17.
28. Muellerleile K, Sultan A, Groth M, Steven D, Hoffmann B, Adam G, et al. Velocity encoded cardiovascular magnetic resonance to assess left atrial appendage emptying. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jun 21;14:39.