

# Tissu adipeux épïcardique et fibrillation auriculaire

Dre LÉA ITEN<sup>a</sup>, Dr PATRICE CARROZ<sup>a</sup>, Dre GIULIA DOMENICHINI<sup>a</sup>, Dr DENIS GRAF<sup>a</sup>, Dre CLAUDIA HERRERA<sup>a</sup>, Dr MATHIEU LE BLOA<sup>a</sup>, Dr PIERRE MONNEY<sup>a</sup>, Dre ALESSANDRA PORRETTA<sup>a</sup>, Dr PATRIZIO PASCALE<sup>a</sup>, Pr ÉTIENNE PRUVOT<sup>a</sup> et Dre CHERYL TERES<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 1048-51 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.783.1048

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte; elle est associée à une morbi-mortalité importante. L'obésité est un facteur de risque contribuant à sa survenue. Récemment, l'intérêt s'est porté sur le tissu adipeux épïcardique (TAE), défini comme un dépôt adipeux situé entre l'épïcarde et le péricarde viscéral. Ses caractéristiques sont distinctes des dépôts adipeux classiques: il infiltre le myocarde épïcardique et sécrète des cytokines modulant l'électrophysiologie des cardiomyocytes et provoquant un remodelage fibro-adipeux cardiaque. Différentes études montrent que le TAE peut être un facteur de risque indépendant de survenue de FA. L'épaisseur du TAE mesurée par CT-scan ou par IRM pourrait être utilisée comme facteur prédictif de la présence, de la gravité et de la récurrence de FA.

## Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation

*Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in adults; it is associated with a significant morbidity and mortality. Obesity is a risk factor contributing to AF occurrence. Recently, interest has focused on epicardial adipose tissue (EAT), defined as a fatty deposit located between the epicardium and the visceral pericardium. Its characteristics are distinct from classic adipose deposits: it infiltrates the epicardial myocardium and secretes cytokines, which modulate cardiomyocyte electrophysiology and cardiac remodeling. Different studies show that EAT can be an independent risk factor for AF and that EAT thickness, as measured by CT or MRI, could predict the presence, severity and recurrence of AF.*

## INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte. Elle est associée à une morbi-mortalité importante, représentant ainsi une charge non négligeable pour le système de santé publique et l'économie de la santé.<sup>1</sup>

L'obésité compte incontestablement parmi les facteurs de risque de survenue de FA.<sup>2</sup> Wong et coll. ont montré que chaque hausse de 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC augmente de 10 à 30% le risque de développer une FA. A contrario, la baisse de 1 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC est associée à une réduction significative de 7% du risque de FA.<sup>3</sup> De plus, un IMC élevé et l'obésité sont associés

à un allongement de l'intervalle QT et de la durée du QRS. Ainsi, l'obésité joue un rôle important non seulement dans la survenue de la FA, mais également dans la genèse des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles.<sup>4</sup>

De nos jours, les technologies d'imagerie moderne (scanner, IRM) permettent de quantifier le pourtour cardiaque et plus précisément le tissu adipeux épïcardique (TAE) qui s'est révélé métaboliquement actif, participant ainsi à la pathogenèse de la FA. Différents mécanismes ont été évoqués, parmi lesquels l'inflammation, l'infiltration adipocytaire et la dysfonction diastolique, et jouent un rôle déterminant. L'isolation des veines pulmonaires est devenue le traitement de première ligne de la prévention des récurrences de FA chez les sujets de moins de 80 ans. Toutefois, une prise en charge globale est indispensable afin d'assurer le maintien du rythme sinusal à long terme.

## TISSU ADIPEUX ÉPICARDIQUE

Le TAE est localisé entre le myocarde épïcardique et le péricarde viscéral. Il se développe à partir de cellules progénitrices multipotentes contenues dans l'épïcarde, pouvant se différencier en adipocytes non seulement à la naissance mais également à l'âge adulte.<sup>5</sup> Par conséquent, l'accumulation du TAE est un processus lent se développant en réponse à des altérations chroniques hémodynamiques et des conditions métaboliques (figure 1).<sup>6</sup>

Il a été démontré que le TAE a une fonction endocrine, avec notamment la sécrétion de médiateurs inflammatoires<sup>7</sup> et contient d'abondants plexus ganglionnaires autonomes. L'accumulation progressive d'adipocytes et l'inflammation du TAE au fil du temps interviennent non seulement dans la pathogenèse<sup>8</sup> mais également dans la récurrence et le maintien de la FA. Ainsi, les patients atteints de FA persistante ont un TAE significativement plus épais que ceux avec une FA paroxystique ou ceux ne présentant pas de FA.<sup>9</sup> Par ailleurs, les patients avec un TAE étendu ont un risque plus élevé de récurrence précoce de FA postablation. Ces éléments confirment ainsi le lien étroit entre TAE et FA.<sup>10</sup>

## MÉCANISMES POTENTIELS SOUS-JACENTS RELIANT LE TAE À LA FA

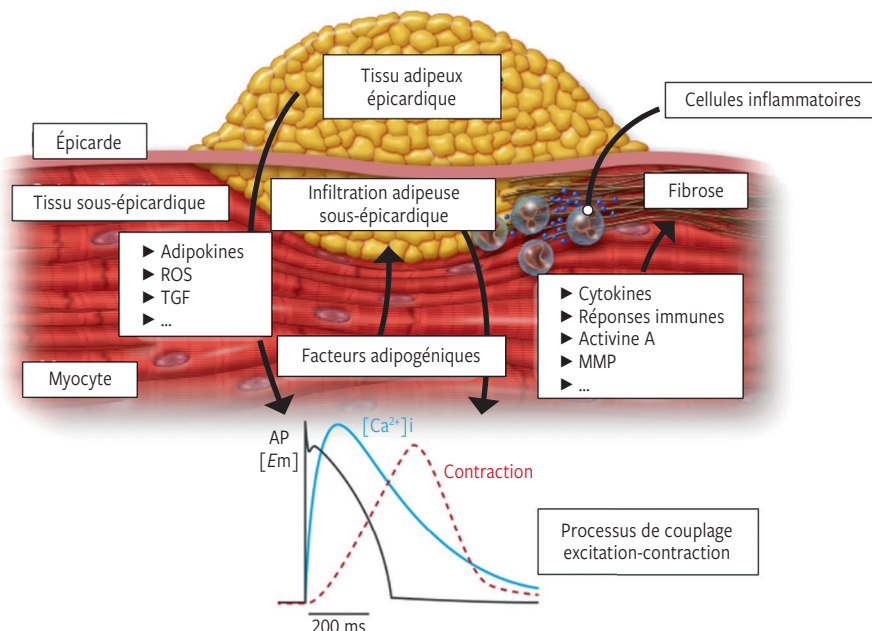
### Inflammation

Le lien entre inflammation et FA est indéniable, de nombreux biomarqueurs d'inflammation systémique (IL-6, IL-8 et CRP)

<sup>a</sup>Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
lea.iten@chuv.ch | patrice.carroz@chuv.ch | giulia.domenichini@chuv.ch  
denis.graf@chuv.ch | claudia.herrera-siklody@chuv.ch | mathieu.le-bloa@chuv.ch  
pierre.monney@chuv.ch | alessandra-pia.porretta@chuv.ch | patrizio.pascale@chuv.ch  
etienne.pruvot@chuv.ch | cheryl.teres@chuv.ch

**FIG 1** Tissu adipeux épïcardique

Le tissu adipeux qui s'accumule au niveau de l'épïcarde et du sous-épïcarde du myocarde auriculaire peut contribuer à la progression du substrat de la FA. AP: Action Potential; FA: fibrillation auriculaire; MMP: Matrix Metalloproteinase; ROS: Reactive Oxygen Species; TGF: Transforming Growth Factor.



(Adaptée de réf. 31, avec permission).

étant augmentés dans la FA.<sup>11,12</sup> De même, la restauration du rythme sinusal par l'ablation s'accompagne d'une diminution de cet état inflammatoire.<sup>13</sup> Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, une réponse inflammatoire augmentée du TAE a été observée indépendamment de l'IMC.<sup>7</sup> De plus, les sujets souffrant de maladies inflammatoires systémiques développent une accumulation de TAE.<sup>14</sup> Il existe ainsi le plus probablement une association entre l'inflammation systémique, l'inflammation locale liée au TAE et la FA.<sup>15</sup>

### Infiltration adipocytaire

Les études d'histopathologie ont montré une infiltration adipocytaire dans le myocarde des patients souffrant de FA,<sup>16</sup> dont l'étendue est corrélée avec le volume de TAE.<sup>17</sup> Cette infiltration adipocytaire peut favoriser l'apparition de troubles de la conduction atriale. En effet, il a été observé, chez les patients obèses, que le TAE infiltre la paroi de l'oreillette gauche, ce qui se traduit par une réduction du voltage endocardique.<sup>17</sup> De plus, le volume du TAE est corrélé de manière significative avec la localisation d'électrogrammes auriculaires fractionnés, témoignant d'un ralentissement local de la conduction chez les patients atteints de FA.<sup>18</sup> Ainsi, le TAE joue un rôle important dans la perturbation des propriétés électrophysiologiques des tissus cardiaques. Cette infiltration adipocytaire peut par la suite évoluer vers une fibrose et contribuer au remodelage. Ce processus de transition d'infiltrats adipocytaires en infiltrats fibreux est médié par l'inflammation et la réponse immunitaire qui en découle.<sup>15</sup> Le remodelage fibrotique et les cytokines/chimiokines dans le TAE périatrial gauche sont associés à la fibrose myocardique auriculaire.<sup>19</sup> Le TAE participerait de ce fait au processus de fibrose myocardique, elle-même pourvoyeuse de FA (figure 2).

### Dysfonction diastolique

Le volume du TAE est corrélé à la dysfonction diastolique, à l'augmentation de la masse ventriculaire gauche et à la dilatation de l'oreillette gauche.<sup>20</sup> Ces effets sont médiés par différents mécanismes comprenant l'infiltration adipocytaire et le processus profibrotique. Vural et coll. ont démontré que les patients atteints de dysfonction diastolique avaient un volume de TAE significativement augmenté.<sup>21</sup> Parallèlement, la dilatation atriale gauche est en effet un très bon indicateur de dysfonction diastolique et s'associe à un risque accru de FA.<sup>22</sup>

D'autres mécanismes (dysfonction du système nerveux autonome, stress oxydatif, expression génique et effet local de l'aromatase) sont également décrits mais ne sont pas détaillés dans cet article.

### TECHNIQUES D'IMAGERIE

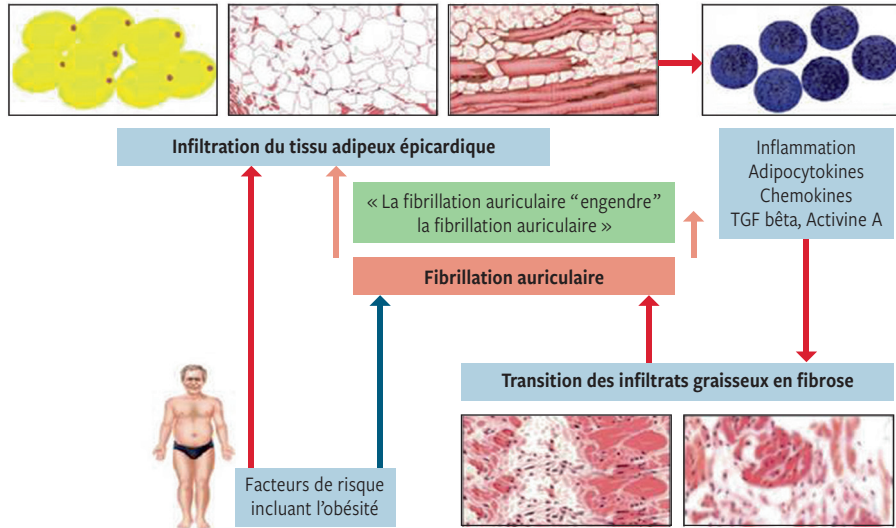
Le TAE peut être évalué par différentes techniques d'imagerie non invasives ayant chacune ses avantages et ses inconvénients.

L'IRM cardiaque est le gold standard: elle offre une bonne résolution spatiale des tissus mous et une résolution de contraste élevée, permettant d'évaluer l'ensemble du cœur en couches consécutives.

Le CT-scan offre une bonne résolution spatiale, permettant d'identifier et de mesurer le volume et l'épaisseur du TAE, en particulier grâce à l'utilisation de produit de contraste. En revanche, la réalisation du CT-scan implique l'exposition du patient aux rayonnements ionisants (figure 3).

**FIG 2** Nouveau concept de substrat dans la fibrillation auriculaire?

Fibrose du tissu adipeux épicardique induite par l'inflammation. Les patients avec un tissu adipeux épicardique (TAE) étendu ont un risque plus élevé de récurrence précoce de fibrillation auriculaire postablation, autrement dit «la fibrillation auriculaire “engendre” la fibrillation auriculaire».  
TGF : Transforming Growth Factor.



(Adaptée de réf. 32, avec permission).

L'échocardiographie est l'imagerie la moins coûteuse et la plus pratique pour évaluer le TAE. Toutefois, sa sensibilité est inférieure à celle de l'IRM ou du CT-scan. Elle est typiquement utilisée pour le suivi des patients au long terme.<sup>15</sup>

**TRAITEMENTS POTENTIELS**

**Perte pondérale**

La perte pondérale consécutive au régime alimentaire ou à une chirurgie bariatrique dans l'obésité est associée à une diminution du TAE.<sup>23</sup> Il a également été démontré qu'une perte de poids maintenue sur le long terme s'accompagne

d'une réduction significative de la charge de FA et du maintien du rythme sinusal.<sup>24</sup>

**Effet des statines**

Actuellement, il n'y a pas d'évidence en faveur d'un effet préventif des statines sur la survenue de la FA: bien que Fauchier et coll. aient avancé en 2013 que l'utilisation de statines était associée de manière significative à une diminution du risque de FA, cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé en 2016 dans la méta-analyse réalisée par Zheng et coll.<sup>25</sup> Cette approche n'est ainsi pas recommandée.

**Antidiabétiques oraux**

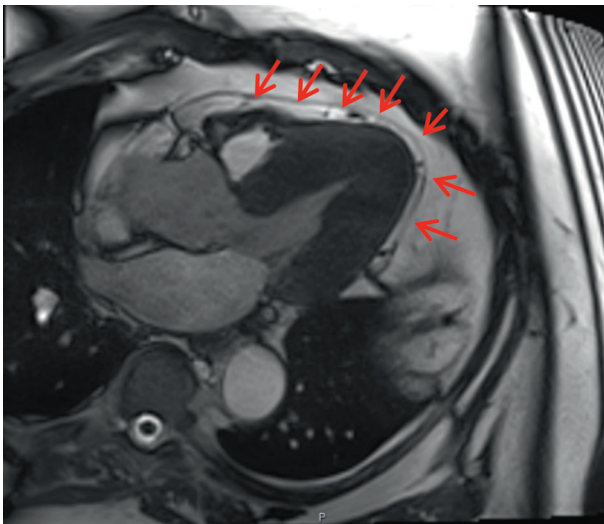
Chaque classe d'antidiabétique oral semble avoir un bénéfice sur le TAE. En bref, des études laissent suggérer que les thiazolidinediones (TZD) peuvent réduire le volume du TAE, atténuer son activité inflammatoire et diminuer la sécrétion de plusieurs adipokines pro-inflammatoires.<sup>26</sup> De plus, les analogues du GLP-1 (liraglutide) réduisent considérablement l'épaisseur du TAE ainsi que son accumulation.<sup>27</sup> Lima-Martinez et coll. ont pu mettre en évidence que l'ajout de sitagliptine (inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4)) réduit significativement le TAE chez les patients en surpoids ou obèses atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine,<sup>28</sup> et que, finalement, le traitement par dapagliflozine (inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)) pourrait améliorer les paramètres métaboliques systémiques et diminuer le volume du TAE chez les diabétiques.<sup>29</sup>

**Ablation par cathéter**

Indépendamment du TAE, l'ablation de la FA par cathéter est la meilleure stratégie pour la prévention des récurrences de FA

**FIG 3** CT-scan cardiaque (vue en 3 cavités)

Tissu adipeux épicardique (flèches).



(classe IA). Lorsqu'elle est effectuée par des opérateurs expérimentés, cette technique est une alternative sûre et supérieure aux antiarythmiques pour le maintien du rythme sinusal et l'amélioration des symptômes.<sup>1</sup> Par ailleurs, nous disposons de plus en plus d'évidence pour la supériorité du traitement par ablation en termes de mortalité.<sup>30</sup>

## CONCLUSION

Le TAE est un tissu adipeux métaboliquement actif. De récentes études ont démontré qu'il existe une association entre TAE et FA. L'épaisseur du TAE est prédictive de la charge en FA indépendamment de l'âge, de l'IMC ou de la taille de l'oreillette gauche.<sup>9</sup> Le TAE est un facteur prédictif indépendant de la présence, de la sévérité et de la récurrence de la FA.<sup>10</sup> Des mécanismes tels que l'inflammation, l'infiltration adipo-cytaire et la fibrose sont impliqués dans la formation du substrat conduisant à la FA. Des recherches futures sont nécessaires et indispensables afin de mieux comprendre les processus reliant TAE et FA avant de procéder à des modifications dans nos prises en charge quotidiennes. Parmi les différents traitements, il a été démontré qu'une perte pondérale ainsi que les antidiabétiques oraux permettent une diminution du volume du TAE. Le gold standard du traitement reste l'ablation chez les sujets de moins de 80 ans qui doit s'intégrer dans une prise en charge globale des comorbidités afin d'assurer un rétablissement durable du rythme sinusal.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche MEDLINE des articles publiés en anglais depuis 2003 traitant du tissu adipeux épicaudique et de la fibrillation auriculaire. Les articles qui ont été inclus dans la liste de références couvraient les sujets suivants: mécanismes reliant tissu adipeux épicaudique et fibrillation auriculaire, ainsi que les thérapies potentielles, obésité et tissu adipeux épicaudique. Les mots-clés principaux utilisés pour la recherche comprenaient: «tissu adipeux épicaudique», «fibrillation auriculaire/atriale», «obésité».

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'obésité joue un rôle important non seulement dans la survenue de la fibrillation auriculaire (FA), mais également dans la genèse des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles
- L'inflammation, l'infiltration adipo-cytaire et la fibrose sont impliquées dans la genèse du substrat de la FA
- Le tissu adipeux épicaudique est un facteur prédictif indépendant de la présence, de la sévérité et de la récurrence de FA après ablation
- Le gold standard du traitement de la FA reste l'ablation, qui doit s'intégrer dans une prise en charge globale des comorbidités

1 Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

2 Hatem SN. Atrial Fibrillation and Obesity: Not Just a Coincidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:12-3.

3 Wong CX, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:139-52.

4 Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1730-45.

5 Yamaguchi Y, et al. Adipogenesis and Epicardial Adipose Tissue: A Novel Fate of the Epicardium Induced by Mesenchymal Transformation and PPAR $\gamma$  Activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:2070-25.

6 Suffee N, et al. Atrial Natriuretic Peptide Regulates Adipose Tissue Accumulation in Adult Atria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:E771-80.

7 Mazurek T, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.

8 Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of

Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2360-72.

9 Batal O, et al. Left Atrial Epicardial Adiposity and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:230-6. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.957241.

10 Wong CX, et al. Pericardial Fat Is Associated with Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745-51.

11 Liuba I, et al. Source of Inflammatory Markers in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2008;10:848-53.

12 Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relationship of Interleukin-6 and C-Reactive Protein to the Prothrombotic State in Chronic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-82.

13 Rotter M, et al. Decline in C-Reactive Protein After Successful Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1231-3.

14 Fatma E, et al. Epicardial Fat Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Afr Health Sci* 2015;15:489.

15 Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation: Possible Mechanisms, Potential Therapies, and Future Directions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;43:133-45.

16 Haemers P, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with the Fibrotic Remodelling of Adipose Tissue in the Subepicardium of Human and Sheep Atria. *Eur Heart J* 2017;38:53-61.

17 Mahajan R, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences

of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1-11.

18 Kanazawa H, et al. Importance of Pericardial Fat in the Formation of Complex Fractionated Atrial Electrogram Region in Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;174:557-64.

19 Abe I, et al. Association of Fibrotic Remodeling and Cytokines/Chemokines Content in Epicardial Adipose Tissue with Atrial Myocardial Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2018;15:1717-27.

20 Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-9.

21 Vural M, et al. Evaluation of the Relationship Between Epicardial Fat Volume and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Jpn J Radiol* 2014;32:331-9. DOI: 10.1007/s11604-014-0310-4.

22 Sweta T, et al. Association Between Diastolic Dysfunction and Future Atrial Fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015;101:1302-8.

23 Rabkin SW, Campbell H. Comparison of Reducing Epicardial Fat by Exercise, Diet or Bariatric Surgery Weight Loss Strategies: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev* 2015;16:406-15.

24 Pathak RK, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.

25 Zheng Z, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *New Engl J Med* 2016;374:1744-53.

26 Sacks HS, et al. Inflammatory Genes in

Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Changes Associated with Pioglitazone. *Diabetes Care* 2011;34:730-3. DOI: 10.2337/dc10-2083.

27 Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide Causes Large and Rapid Epicardial Fat Reduction. *Obesity* 2017;25:311-6.

28 Lima-Martínez MM, et al. Effect of Sitagliptin on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity: a Pilot Study. *Endocrine* 2015;51:448-55. DOI:10.1007/s12020-015-0710-y.

29 Zelniker TA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* 2020;141:1227-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.

30 Ravi V, et al. Mortality Benefit of Catheter Ablation Versus Medical Therapy in Atrial Fibrillation: An RCT Only Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;33:178-93. DOI:10.1111/JCE.15330.

31 Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac Adipose Tissue and Atrial Fibrillation: The Perils of Adiposity. *Cardiovascular Research* 2016;109:502-9.

32 Auer J. Fat: an Emerging Player in the Field of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2017;38:62-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument