

## Revue générale

# La graisse épicaudique : marqueur du risque coronaire ?

**RÉSUMÉ :** La graisse épicaudique (GE) entoure le cœur et les vaisseaux qui cheminent à sa surface. Elle peut être considérée comme une glande de type “paracrine” dans la mesure où elle agit par contiguïté. Dans certaines circonstances, en effet, la GE produit des cytokines pro-inflammatoires qui peuvent altérer les fonctions artérielles coronaaires. Symétriquement, une plaque athéromateuse coronaire inflammatoire peut induire des modifications de la graisse périvasculaire (GPV). Le scanner permet d'évaluer le volume et la densité de la GE, mais également, dans un futur proche, d'analyser la GPV. Les premiers travaux cliniques disponibles montrent que la GE est augmentée dans l'insuffisance coronaire et qu'elle prédit le risque d'accident. La GPV est un bon reflet du caractère inflammatoire d'une sténose et elle pourrait avoir une valeur prédictive du risque d'accident coronaire supérieure à celle de l'ensemble des paramètres actuellement disponibles.



**J.-M. FOULTY<sup>1</sup>, B. ATTAL<sup>2</sup>, O. HOFFMAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service d'Imagerie médicale,  
Hôpital Américain de Paris, NEUILLY-SUR-SEINE.

<sup>2</sup> Service de Cardiologie,  
Hôpital Américain de Paris, NEUILLY-SUR-SEINE.

Les cardiopathies ischémiques continuent d'être un redoutable pourvoyeur de morbi-mortalité à l'échelle planétaire. Les traitements sont efficaces mais représentent des dépenses dont la progression est constante. Compte tenu de la relative imprécision de nos méthodes d'évaluation du risque, la plupart de ces traitements nécessitent d'être prescrits à des centaines de sujets pour au final n'obtenir un bénéfice que chez un petit nombre : leur “efficacité épidémiologique” est basse. Il apparaît nécessaire de resserrer la cible et de mettre au point des techniques permettant d'avancer vers une médecine plus “personnalisée”. La caractérisation de la graisse épicaudique entre dans le champ des technologies visant à mieux préciser le risque individuel, entre autres parce qu'elle pourrait fournir une information sur l'activité de la maladie coronaire.

### Données physiopathologiques

La graisse épicaudique représente environ 15 % de la masse du cœur. Elle est principalement située dans les sillons

auriculo-ventriculaires et interventriculaires chez le sujet normal, mais peut s'étendre au-delà dans certaines circonstances pathologiques. Il existe une corrélation étroite entre masse myocardique et masse de la graisse épicaudique.

Les données les plus récentes soulignent l'intérêt de distinguer la partie strictement périvasculaire – les adipocytes qui sont au contact direct ou très proche de la paroi vasculaire – du reste de la graisse épicaudique. Les vaisseaux coronaaires de plus de 100 microns de diamètre sont en effet entourés d'un tissu graisseux situé au contact immédiat de l'adventice. Les échanges entre ce tissu graisseux et la paroi vasculaire sont bidirectionnels.

La graisse épicaudique périvasculaire est un véritable organe endocrine de type “paracrine”, c'est-à-dire agissant par contiguïté [1]. À l'état normal, ce tissu graisseux sécrète des substances dites “adipokines” qui ont une action anti-inflammatoire et antiathérogène. L'inflammation est considérée à la fois comme un agent de promotion de l'athérome sur le long terme et comme étant

## I Revues générales

susceptible d'intervenir dans le déclenchement des accidents coronaires aigus. Une hypothèse est que la graisse épicaudique, dans certaines circonstances pathologiques, agissant par l'intermédiaire d'agents pro-inflammatoires de type cytokines, pourrait contribuer au développement de l'athérome coronaire.

Par exemple, une augmentation de l'apport calorique crée un état d'hyperinsulinisme qui induit une augmentation de la taille des adipocytes, laquelle déborde les capacités de diffusion de l'oxygène : il s'ensuit une modification de la production de cytokines pro-inflammatoires – type adiponectine – qui modifient la structure et la fonction du vaisseau adjacent par simple diffusion locale, et aboutissent à une altération des fonctions endothéliales et contractiles du vaisseau. Certaines cytokines résultant

d'un état inflammatoire – type leptine – pourraient également agir sur l'hémostasie, voire créer une augmentation du tonus sympathique.

Comme indiqué plus haut, les échanges entre paroi vasculaire et graisse épicaudique sont bidirectionnels : la paroi vasculaire peut également modifier le fonctionnement des adipocytes, par exemple en libérant des cytokines inflammatoires qui induisent une déplétion lipidique des adipocytes – au profit de la phase aqueuse –, ce qui réduit leur taille. Il en résulte un gradient de taille des adipocytes en fonction de leur proximité avec la paroi vasculaire (fig. 1). Le vaisseau inflammatoire peut aussi générer l'apparition d'un œdème périlésionnel, ce qui, additionné à l'augmentation de la phase aqueuse au sein des adipocytes, rend le tissu périlésionnel

plus riche en eau. Expérimentalement, la pratique d'une angioplastie coronaire crée un état inflammatoire de la graisse périvasculaire, visible au 18FDG-PET.

Une étude conduite sur des cadavres récents montre que l'adventice adjacent à des lésions athéromateuses riches en lipides contient plus de *vasa vasorum* et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), un agent pro-inflammatoire, que les lésions pauvres en lipides [2].

### ■ Données cliniques

#### 1. Le scanner permet de quantifier la graisse épicaudique

Le calcul du volume et de l'atténuation de la graisse épicaudique est possible en scanner à partir d'une acquisition ne

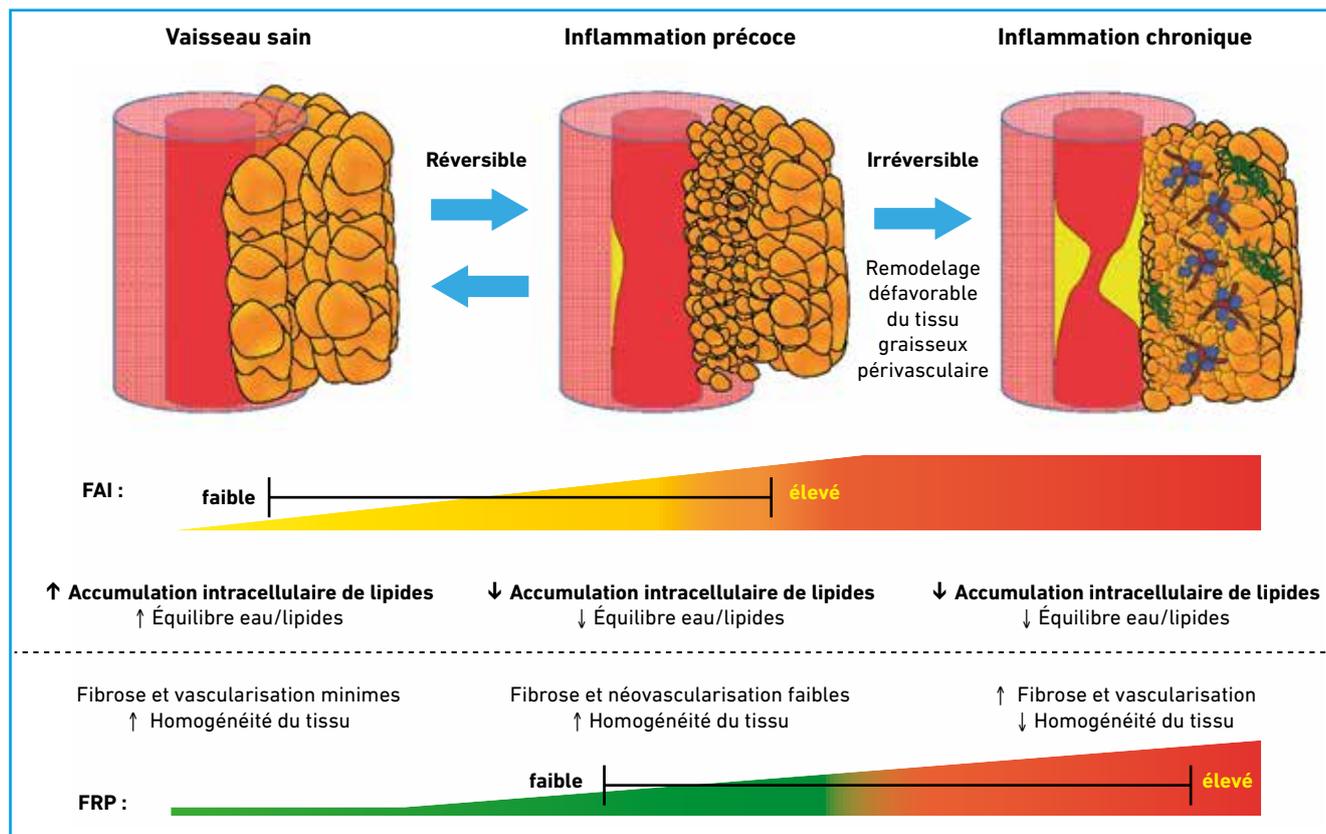


Fig. 1 : FAI (Fat attenuation index): indice d'atténuation de la graisse périvasculaire ; PVAT (Perivascular adipose tissue): tissu graisseux périvasculaire ; FRP (Fat radiomic profile): profil radiomique de la graisse.

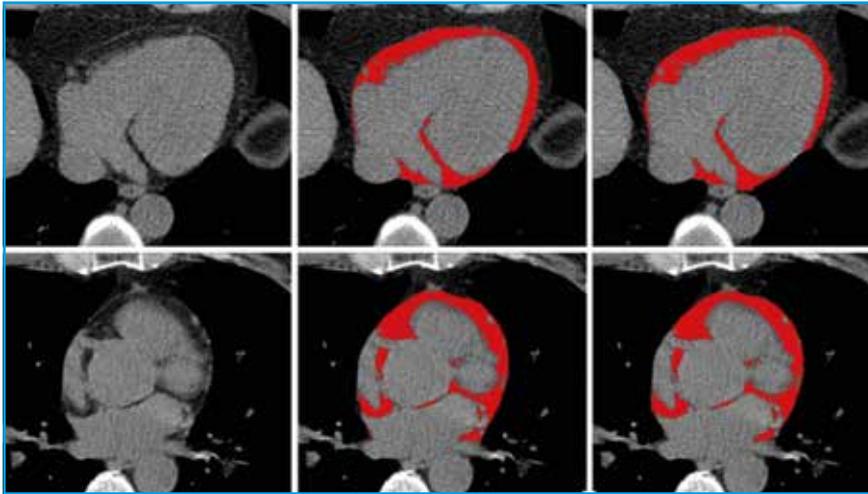


Fig. 2 : Scanner non injecté : codage couleur de la graisse épicaudique.

comportant aucune injection de produit de contraste, la même que celle utilisée pour déterminer le “score calcique”. Les premiers logiciels permettant cette évaluation nécessitaient un contournage manuel du péricarde sur chaque plan de coupe, soit entre 20 et 30 minutes pour un examinateur entraîné (fig. 2). À court

terme, les technologies dites de “*machine learning*” permettront de réaliser cette mesure en environ 1,5 seconde [3].

L'évaluation spécifique de la graisse péri-vasculaire – c'est-à-dire jusqu'à une distance du vaisseau égale au diamètre de ce vaisseau – est un concept d'apparition

plus récente, dont la réalisation pratique n'est pas envisageable sans le secours d'un algorithme sophistiqué.

La reproductibilité inter-observateur de la mesure de la graisse péricoronaire par méthode semi-automatique est excellente [4]. Les mesures diffèrent selon qu'elles sont effectuées avec ou sans produit de contraste, selon le voltage du tube (100 ou 120 kV) et selon le seuil maximal retenu (-30, -40 ou -50 HU) (fig. 3) [5].

L'algorithme calcule un index d'atténuation ainsi qu'un gradient d'atténuation de la paroi externe du vaisseau vers l'extérieur. Ces paramètres permettent indirectement d'évaluer le degré d'inflammation d'une lésion athéromateuse : élevé au décours d'un SCA, il diminue 5 semaines après un infarctus [6].

## 2. Le volume de la graisse épicaudique est augmenté dans la maladie coronaire

Le volume de la graisse épicaudique totale est corrélé à un ensemble de marqueurs du risque coronaire. Dans une étude récente portant sur 1 344 sujets, le volume moyen de la graisse épicaudique s'est établi à 90 mL et augmente parallèlement au score calcique :

- 66 mL si le score est à 0 ;
- 91 mL de 1 à 100 ;
- 97 mL de 101 à 400 ;
- 109 mL au-dessus de 400 [7].

En moyenne, le volume de la graisse épicaudique est plus élevé chez les coronariens que chez les sujets normaux : les coronariens expriment moins l'adiponectine et davantage le VEGF ( $p < 0,001$ ) (fig. 4) [7].

Le suivi longitudinal sur 4,3 années d'un groupe de 90 patients n'ayant pas de sténose  $> 50\%$ , âgés en moyenne de 59 ans, indique que le volume de la GE augmente de 72 à 89 mL ( $p < 0,001$ ) [8]. Il existe une corrélation significative entre l'IMC (indice de masse corporelle) et le volume de la GE à l'état basal.

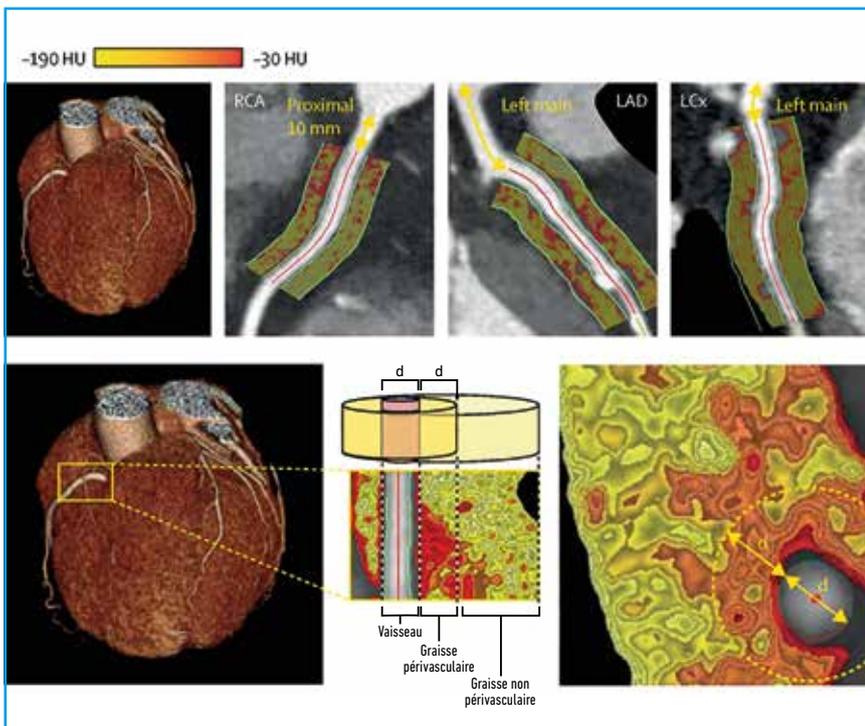


Fig. 3 : Graisse péri-vasculaire : modification au contact de l'artère coronaire.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Le scanner permet d'évaluer le volume et la densité de la graisse épicaudique.
- L'augmentation du volume de la graisse épicaudique a une valeur prédictive dans l'insuffisance coronaire.
- De nouveaux logiciels vont apparaître prochainement : ils devraient donner accès à une analyse précise de la graisse périvasculaire située au contact immédiat des artères coronaires, reflet potentiel de l'inflammation de certaines plaques athéromateuses.
- La valeur prédictive des informations issues de l'analyse de la graisse périvasculaire pourrait être supérieure à celle de l'ensemble des paramètres dont on dispose actuellement.

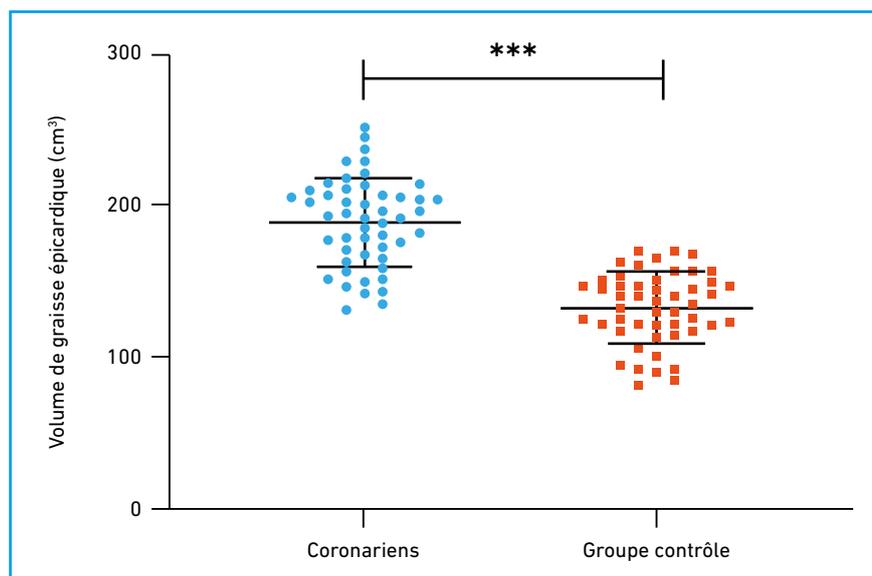


Fig. 4 : Le volume de la graisse épicaudique est augmenté dans la maladie coronaire.

Sur une population de 2 068 sujets suivis pendant 14 ans (âge moyen de 56 ans au départ), le volume de la graisse épicaudique et le score calcique sont associés à la survenue d'événements cardiovasculaires. Le volume de la graisse épicaudique est également corrélé à la CRP [9]. Dans la *Heinz Nixdorf Recall Study*, le volume de la graisse épicaudique est prédictif du risque d'accident cardiaque (4 093 sujets suivis 8 ans) après la prise en compte des facteurs de risque et du score calcique.

Chez 270 patients, l'âge, la réserve de fréquence cardiaque (à l'effort) et le volume de la graisse épicaudique sont indépendamment associés à la réserve coronaire mesurée au 82Rb PET [10].

Ainsi, le **volume** de la graisse épicaudique est associé à l'IMC et à l'étendue des lésions coronaires (score calcique), aux marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP), à la réserve coronaire (PET) et à la survenue d'événements cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'exercice physique, la perte de poids et les statines sont associés à une réduction de la graisse épicaudique [11].

Pour ce qui concerne l'**atténuation** de la GE et sa relation avec les paramètres sus-cités, les résultats des études disponibles montrent des corrélations aussi bien positives que négatives. Cela est *a priori* lié au fait que la plupart de ces travaux ne différencient pas la graisse périvasculaire du reste de la graisse épicaudique.

### 3. La graisse périvasculaire : miroir de l'inflammation ?

>>> Les premiers travaux portant spécifiquement sur la composante périvasculaire de la graisse épicaudique retrouvent une corrélation entre graisse périvascularaire et score calcique (n = 141) [12]. Plus récemment, la fixation du 18FNa PET a été étudiée sur 92 lésions chez 40 patients. L'étude met en évidence une association entre la présence d'une sténose significative, la densité de la graisse périvasculaire et le SUVmax (*standard uptake value*) du 18FNa [13]. Cette étude confirme qu'il existe bien un processus inflammatoire autour des lésions à risque et que la mesure de l'atténuation périvasculaire peut être utilisée en lieu et place du 18FNa PET, technique de référence dont la disponibilité, la lourdeur et le coût sont cependant inadaptés à un usage à large échelle.

>>> Cette hypothèse se trouve confirmée dans une courte série de 19 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu : l'atténuation de la graisse épicaudique est plus importante autour des lésions coupables qu'autour des autres lésions ou que chez les sujets contrôles (-69 vs -74 et -76UH) [14]. Dans une autre étude portant sur 187 sténoses intermédiaires de l'artère interventriculaire antérieure (IVA), les auteurs retrouvent une association entre la FFR, la surface minimale de la sténose et l'atténuation de la graisse périvasculaire [15]. En confrontant réserve coronaire (PET)

et données du scanner, on retrouve chez 105 patients une association entre la présence d'une lésion sténosante, le volume d'athérome non calcifié, l'atténuation de la graisse périvasculaire et la réserve coronaire. Parmi les patients ayant un score calcique inférieur à 100 ou ne présentant pas de sténose significative, ceux ayant une atténuation augmentée de la graisse périvasculaire ont aussi une réserve coronaire abaissée. Ces résultats suggèrent que l'inflammation périvasculaire pourrait être un marqueur précoce du risque coronaire [16].

>>> Mais surtout, l'étude CRISP [17], multicentrique, associant les très prestigieux centres d'Erlangen (Allemagne) et de Cleveland (États-Unis), regroupant plus de 6 000 patients en deux séries de 4 000 et 2 000, retrouve une association entre une atténuation importante de la graisse périvasculaire et le risque de décès cardiaque, avec une puissance prédictive qui, si elle se confirme, est très au-dessus de tous les paramètres actuellement disponibles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LIN A, DEY D, WONG DTL *et al.* Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*, 2019;21:47.
2. HIROYUKI I, TETSUZO W, KOJI Y *et al.* Atherosclerotic Coronary Plaque Is Associated With Adventitial Vasa Vasorum and Local Inflammation in Adjacent Epicardial Adipose Tissue in Fresh Cadavers. *Circ J*, 2020;84:769-775.
3. COMMANDEUR F, GOELLER M, RAZIPOUR A *et al.* Fully Automated CT Quantification of Epicardial Adipose Tissue by Deep Learning: A Multicenter Study. *Radiol Artif Intell*, 2019; 1: e190045.
4. TZOLOS E, McELHINNEY P, WILLIAMS MC *et al.* Repeatability of quantitative pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden from coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;S1934-5925.
5. MARWAN M, KOENIG S, SCHREIBER K *et al.* Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *Eur J Radiol*, 2019;121:108732.
6. ANTONOPOULOS AS, SANNA F, SABHARWAL N *et al.* Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaal2658.
7. MILANESE G, SILVA M, LEDDA RE *et al.* Validity of epicardial fat volume as biomarker of coronary artery disease in symptomatic individuals: Results from the ALTER-BIO registry. *Int J Cardiol*, 2020;314:20-24.
8. NERLEKAR N, THAKUR U, LIN A *et al.* The Natural history of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation: A long-term prospective cohort follow-up study. *Sci Rep*, 2020;10:7109.
9. EISENBERG E, McELHINNEY PA, COMMANDEUR F *et al.* Deep Learning-Based Quantification of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Asymptomatic Subjects. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e009829.
10. NAPPI C, PONSIGLIONE A, ACAMPA W *et al.* Relationship between epicardial adipose tissue and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019;20:1379-1387.
11. JO EA, CHO KI, PARK JJ *et al.* Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Epicardial Fat Thickness and Endothelial Function in Hypertensive Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020;18:96-102.
12. TORKIAN P, LANGROUDI TF, NEGARESTANI AM *et al.* A new approach to cardiac fat volume assessment and the correlation with coronary artery calcification. *Rom J Intern Med*, 2020;58:81-91.
13. KITAGAWA T, NAKAMOTO Y, FUJII Y *et al.* Relationship Between Coronary Arterial 18 F-sodium Fluoride Uptake and Epicardial Adipose Tissue Analyzed Using Computed Tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020;47:1746-1756.
14. GOELLER M, ACHENBACH S, CADET S *et al.* Pericoronary Adipose Tissue Computed Tomography Attenuation and High-Risk Plaque Characteristics in Acute Coronary Syndrome Compared With Stable Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol*, 2018;3:858-863.
15. HOSHINO M, YANG S, SUGIYAMA T *et al.* Peri-coronary inflammation is associated with findings on coronary computed tomography angiography and fractional flow reserve. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020;S1934-5925(19)30733-6.
16. NOMURA CH, ASSUNCAO AN, GUIMARÃES PO *et al.* Association between perivascular inflammation and downstream myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*, 2020;21:599-605.
17. OIKONOMOU EK, MARWAN M, DESAI MY *et al.* Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*, 2018;392:929-939.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.