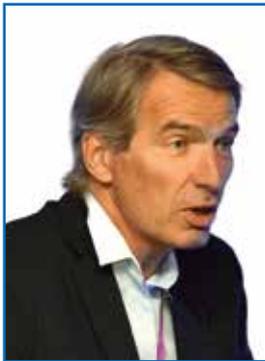


Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

Le contrôle du rythme cardiaque. Bâtir des “CASTLE” en Espagne ?

RÉSUMÉ : Bâtir des châteaux en Espagne, proposer une thérapie irréalisable ? Non, CASTLE-AF l’a fait. Il s’agit d’une étude très importante dans l’histoire de l’ablation de la FA puisque pour la première fois, de façon irréfutable, une étude bien conduite prouve que l’ablation de la FA est supérieure au traitement médical sur le plan de la morbi-mortalité comparée au traitement médical.

Après sélection et optimisation du traitement médical, 363 patients ont été randomisés entre traitement médical et ablation de la FA par radiofréquence. Les résultats sont sans appel : l’ablation est supérieure au traitement médical concernant le critère primaire (mortalité toutes causes ou hospitalisation pour aggravation de l’insuffisance cardiaque) (28 % versus 44 % ; $p = 0,007$), réduction des décès toutes causes (13 % versus 25 % ; $p = 0,01$), des hospitalisations pour aggravation de l’insuffisance cardiaque (21 % versus 36 % ; $p = 0,004$), ainsi que pour la mortalité cardiovasculaire (11 % versus 22 % ; $p = 0,009$).



P. DEFAYE

Unité de Rythmologie et Stimulation cardiaque,
CHU Grenoble Alpes, GRENOBLE.

En moins de deux décennies, l’ablation de la fibrillation atriale (FA) est devenue une procédure extrêmement efficace dans le traitement curatif de la FA paroxystique et persistante de moins de 1 an. Cette technique s’est développée de façon majeure avec de multiples centres d’expertise dans notre pays et avec des taux de complications minimales. Cela a entraîné la modification des recommandations qui sont devenues de première intention, que les patients aient ou non une insuffisance cardiaque [1]. Mais, pour l’instant, ces recommandations sont basées sur des études ayant montré une amélioration importante des signes fonctionnels et non pas sur l’amélioration de la survie ou de la morbidité. Tout va peut être changer avec les résultats de CASTLE-AF ?

L’étude CASTLE-AF a été publiée très récemment dans le *New England Journal of Medicine* [2]. Elle a été réalisée dans le but d’évaluer l’effet de l’ablation comparée au traitement médical pour des

patients présentant de la FA symptomatique associée à une insuffisance cardiaque. Le critère d’évaluation principal est très dur puisqu’il s’agit de la mortalité. Des patients avec FA paroxystique (30 %) et persistante (70 %) ont été inclus. Leur fraction d’éjection est < 35 % et ils ont tous un défibrillateur, soit double chambre (73 %), soit CRT-D (27 %), de marque Biotronik (sponsor de l’étude). Un nombre très important de patients ont été recrutés initialement (3 013 patients) dans 33 pays mais beaucoup ont été ensuite exclus (2 615 patients exclus). La raison principale de l’exclusion a été la présence d’un défibrillateur d’une marque différente du sponsor de l’étude ($n = 975$; 32 %). Les autres raisons d’exclusion sont, dans l’ordre, une FA asymptomatique, le refus de signer le protocole, l’absence d’échec ou l’intolérance aux antiarythmiques, ainsi que l’absence d’insuffisance cardiaque.

Durant la phase initiale de l’étude et pendant 5 semaines, les médicaments

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

de l'insuffisance cardiaque ont été optimisés en tenant compte des dernières recommandations. Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque était donc optimal pour ces patients : 92 % des patients avaient une polythérapie à dose efficace incluant β -bloquant, IEC ou ARA2 et antialdostérone.

Par ailleurs, 70 % des patients randomisés dans le groupe traitement médical ont plutôt choisi une stratégie de contrôle de la fréquence devant la faible efficacité

des traitements antiarythmiques dans cette population [3]. Les autres patients étaient sous amiodarone.

En fait, 40 % de cette population n'a jamais eu d'amiodarone. Un taux identique de patients dans le bras ablation a été traité par antiarythmiques incluant l'amiodarone, ce qui réduit ou élimine le risque de biais lié à la responsabilité potentielle du traitement antiarythmique pour la surmortalité du bras traitement médical.

Voici les résultats de l'étude CASTLE-AF :

>>> L'ablation réduit significativement le critère primaire de l'étude : mortalité toutes causes ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (28 % *versus* 44 % ; HR : 0,62 ; $p = 0,007$) (fig. 1). Le nombre de patients à traiter pour prévenir ce critère primaire est de 8,3, ce qui est relativement faible.

>>> De même, l'ablation de la FA réduit les décès toutes causes (13 % *versus* 25 % ; HR : 0,53 ; $p = 0,01$) (fig. 2), les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (21 % *versus* 36 % ; HR : 0,56 ; $p = 0,004$) et la mortalité cardiovasculaire (11 % *versus* 22 % ; HR : 0,49 ; $p = 0,009$).

Quelques remarques sont importantes à préciser dans cette étude :

>>> Concernant la technique d'ablation, il s'agit uniquement de radiofréquence. La cryoablation n'était pas autorisée dans cette étude. Sur le plan de la technique, les opérateurs choisissaient leur propre technique d'ablation mais il leur était demandé de réaliser au moins une isolation des 4 veines pulmonaires. En fait, 74/151 patients n'ont eu qu'une isolation des veines pulmonaires (49 %) alors que 77/151 patients (51 %) ont eu également une des lésions complémentaires suivantes :

- 39 patients : ligne du toit ;
- 29 patients : ablation du flutter droit ;
- 26 patients : ligne mitrale ;
- 13 patients : défragmentation (CAFE).

>>> À la fin de l'étude, la fraction d'éjection (FE) du VG est améliorée (8 % *versus* 0 % ; $p = 0,005$) ainsi que la survie sans arythmie (68 % *versus* 21 %). Dans le bras ablation, 65 % des patients ont une amélioration de la FEVG à plus de 35 %, critère majeur contribuant au bénéfice de l'ablation sur le plan de la morbi-mortalité.

>>> Ces résultats sont extrêmement solides qu'ils soient interprétés statistiquement en "patients traités" ("as treated") ou en "intention de traiter".

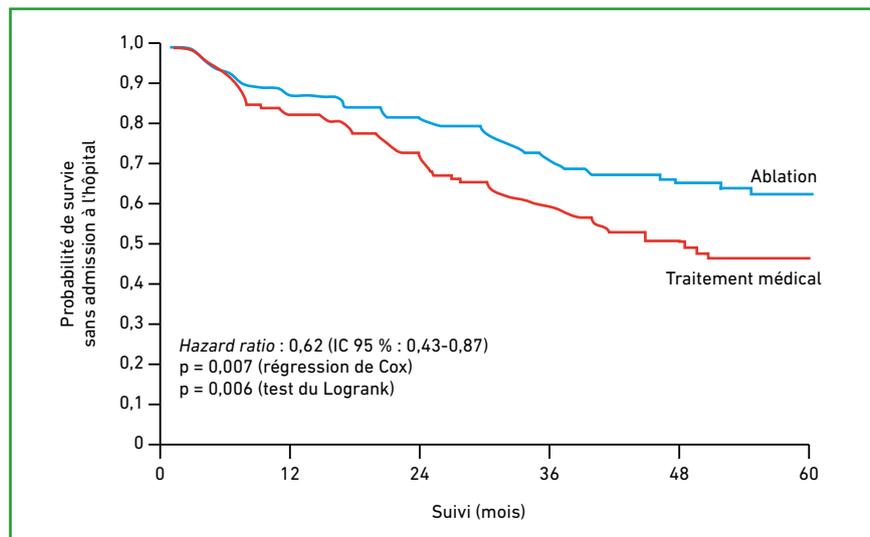


Fig. 1 : Courbe de Kaplan-Meier : décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (d'après [2]).

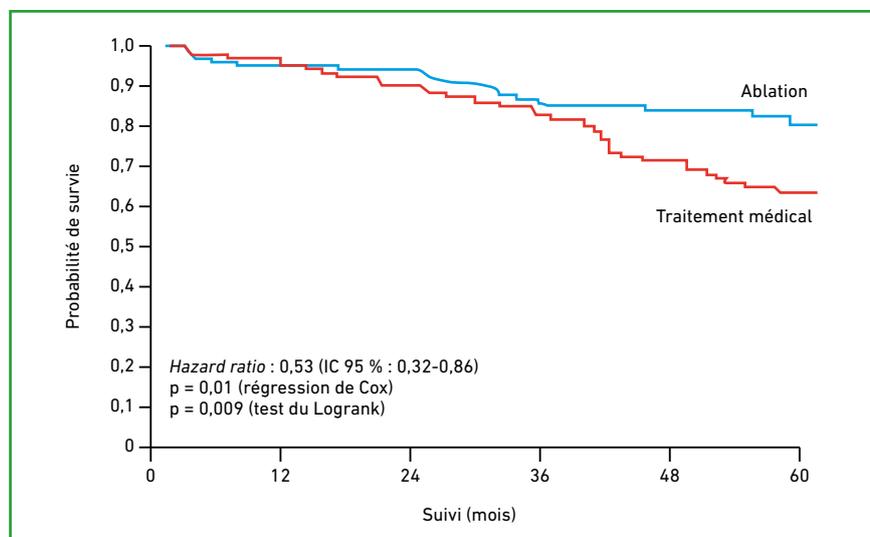


Fig. 2 : Courbe de Kaplan-Meier : décès toutes causes (d'après [2]).

Ils sont largement aussi positifs en faveur de l'ablation dans les 2 types d'interprétation statistique (HR 0,61 et 0,64). Quand une étude est aussi positive quelle que soit l'interprétation statistique ("intention de traiter" ou "per-protocole"), il est certain que cela renforce la solidité de ses résultats. Tous les critères primaires de l'étude ont par ailleurs été adjudiqués par un comité scientifique indépendant qui était aveugle concernant la randomisation.

Avant CASTLE-AF, seules quelques études avec de petits nombres d'inclusions (CAMTAF, AATAC et CAMERA-MRI) allaient dans le même sens. CASTLE-AF, étude avec un plus grand effectif, confirme parfaitement ces données [4-6].

L'étude AATAC [5] comparait l'ablation et l'amiodarone pour des patients associant FA et insuffisance cardiaque et porteurs de DAI/CRT. Dans cette étude, l'ablation était également supérieure au traitement médical en réduisant le nombre d'épisodes de FA ainsi que les hospitalisations, associée à une tendance à l'amélioration de la mortalité.

L'élément très original de CASTLE-AF est le bénéfice sur la mortalité à long terme. Les courbes de Kaplan-Meier de mortalité se séparent à long terme, après 3 ans. Cela est en défaveur de facteurs confondants.

Il ne s'agit pas de "bâtir des CASTLE en Espagne"... L'association FA et insuffisance cardiaque est maintenant un nouveau paradigme, traiter la FA de l'insuffisance cardiaque par ablation n'est dorénavant pas un objectif inatteignable. Jusqu'à présent, certains avaient plutôt tendance à contre-indiquer ces patients-là, pensant que les résultats n'étaient pas bons pour ce sous-groupe de patients ou dépassés pour un traitement interventionnel. Après CASTLE-AF, c'est un nouvel horizon qui s'ouvre avec probablement de nouvelles indications d'ablation [7].

Quelques points sont à discuter néanmoins concernant CASTLE-AF :

>>> Pour une des premières fois dans les études sur l'ablation de la FA, on ne considère pas qu'une récurrence de FA de plus de 30 s est un échec. C'était la règle dans beaucoup d'études antérieures. Dans CASTLE-AF, c'est la charge de FA qui est évaluée. Celle-ci est réduite mais n'est pas éliminée. 63 % des patients dans le groupe ablation sont en rythme sinusal à 60 mois *versus* 22 % dans le groupe traitement médical. L'ablation n'élimine pas totalement la FA, elle diminue simplement la charge de FA et cela suffit à améliorer les patients. La charge de FA dans le groupe ablation correspond à 25 % du temps en FA *versus* 60 % dans le groupe traitement médical [8]. Cette charge de FA a été mesurée de façon exhaustive car tous les patients avaient un défibrillateur automatique implantable (DAI) avec une sonde atriale. Cette charge moyenne de FA dans le groupe ablation était inférieure à 30 %, avec pour 81 % des patients une charge inférieure à 5 %.

Au contraire, 56 % des patients randomisés dans le bras antiarythmique étaient en FA persistante en fin de procédure.

Cette diminution de la charge de FA, en opposition à l'élimination de la FA, a également été observée dans des études antérieures et sur la même thématique [4, 5, 9] avec des charges post-ablation variant entre 20 et 30 % dans les groupes ablation. Toutes ces études montrent donc que la "guérison" de la FA n'est pas impérative pour améliorer l'insuffisance cardiaque et que les objectifs doivent rester raisonnables pour ces patients. Une simple réduction de la charge en FA peut être suffisante pour obtenir un bénéfice clinique. Le fait de rester plus longtemps en rythme sinusal participe à l'amélioration grâce à plusieurs mécanismes potentiels : meilleur contrôle de la fréquence, régularité du rythme cardiaque et meilleur remplissage bien sûr. Tout cela participe à l'amélioration du débit

cardiaque. De plus, on sait que l'ablation de la FA a une influence sur le système nerveux autonome par la dénervation des ganglions parasympathiques de l'oreillette gauche. On sait que cette dénervation peut être efficace indépendamment de l'effet sur la fibrillation atriale.

>>> Sur le plan des complications, le taux est très faible dans le groupe ablation. Il y a uniquement 15 complications rapportées (8 %) dans ce groupe mais pas de décès. Un seul patient dans le groupe ablation a développé une insuffisance cardiaque rapportée à la procédure. Cela est faible car l'ablation par radiofréquence utilise des sondes irriguées perfusées par du sérum et cela peut être délétère sur le plan de la surcharge volumique. Les ablations ont par ailleurs été réalisées dans des centres experts par des opérateurs expérimentés et les patients ont été sélectionnés, leur état clinique n'était probablement pas si grave.

>>> Les patients inclus dans cette étude ne sont probablement pas les insuffisants cardiaques typiques. Il s'agit majoritairement de patients de sexe masculin (85 %). L'âge médian est de 64 ans, relativement jeune. La fraction d'éjection moyenne est de 32 %. Plus de 90 % des patients inclus toléraient bien l'association IEC ou ARA2/ β -bloquants/diurétiques. Le diamètre moyen de l'oreillette gauche est inférieur à 50 mm.

On ne peut donc pas extrapoler CASTLE-AF à tous les patients insuffisants cardiaques en FA et les patients de notre quotidien sont forcément différents.

Les résultats de CASTLE-AF ne peuvent probablement pas s'appliquer aux patients les plus graves, les plus âgés et les plus fragiles.

Dans une analyse de sous-groupe, les patients avec FEVG < 25 % ont même tendance à être aggravés par l'ablation. Il y a une prédominance d'hommes dans CASTLE-AF alors que de nombreuses

Le dossier – FA et insuffisance cardiaque

études montrent des résultats bien différents, parfois négatifs dans le sexe féminin [10].

Par ailleurs CASTLE-AF ne s'applique pas aux patients asymptomatiques.

>>> La qualité du contrôle de fréquence dans le groupe traitement médical n'est pas rapportée. Très peu de patients ont bénéficié dans ce bras de l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire (NAV) à 5 ans.

>>> Il y a quelques différences significatives entre les 2 groupes : plus grande incidence de diabète et de cardiopathie ischémique dans le groupe traitement médical.

>>> Certains sous-groupes ne bénéficient par ailleurs pas du tout de l'ablation, particulièrement les FEVG inférieures à 25 %.

>>> Les investigateurs de CASTLE-AF, nous l'avons déjà signalé, sont des opérateurs experts dans des centres experts. Est-ce que cette étude et ses résultats positifs peuvent être répliqués dans le monde réel de l'ablation ? Il y a eu très peu de complications pour ces patients alors qu'ils sont plus à risque qu'une population habituelle adressée pour ablation de FA.

A contrario, un registre récent sur l'ablation de la FA aux États-Unis fait réfléchir : entre 2000 et 2010, le taux de complications a augmenté progressivement, traduisant probablement le fait que les ablations de FA sont maintenant réalisées dans des centres à faible volume et à plus haut risque de complications [11].

>>> Les patients ont par ailleurs été choisis "tranquillement" et très progressivement puisque cela a pris 8 ans pour inclure 360 patients et une période de

pré-inclusion a même été imposée pour optimiser le traitement médical.

Conclusion

"Bâtir des châteaux en Espagne" signifie quelque chose d'impossible ou d'irréalisable, ou tenter de construire des projets qui n'aboutiront pas. C'est exactement le contraire dans CASTLE-AF. En fait, l'ablation de la FA apparaît bénéfique dans un sous-groupe hautement sélectionné de patients insuffisants cardiaques sévères présentant de la FA et pour lesquels le traitement médical a échoué ou n'est pas toléré.

Cependant, des études complémentaires sont nécessaires avant d'adopter de façon générale cette stratégie pour tous les patients insuffisants cardiaques présentant de la FA. Les données de CABANA, qui ont été récemment présentées à HRS 2018, vont dans le même sens en montrant une amélioration de la morbi-mortalité après ablation de la FA, indépendamment de l'insuffisance cardiaque. L'étude EAST-AFNET 4 est une autre étude dont le but est de montrer qu'une ablation précoce de la FA est bénéfique quand elle est effectuée peu de temps après le diagnostic. Nous attendons impatiemment ses résultats.

En tout cas, cela semble "valoir le coup" de proposer une ablation de FA à ces patients en plus d'un traitement par DAI ou CRT-D.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*, 2016;18:1609-1678.

2. MARROUCHE NF, BRACHMAN J, ANDRESEN D *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:417-427.
3. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S *et al.* AF and congestive heart failure. Rythm control *versus* rate control for AF and HF. *N Engl J Med*, 2008;358:2667-2677.
4. HUNTER RJ, BERRIMAN TJ, DIAB I *et al.* A randomized trial of catheter ablation *versus* medical treatment of AF in heart failure (The CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:31-38.
5. DI BIASE L, MOHANTY P, MOHANTY S *et al.* Ablation *versus* amiodarone for treatment of persistent AF in patients with congestive heart failure and an implanted device : results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016;133:1637-1644.
6. PRABHU SP, TAYLOR AJ, COSTELLO BT *et al.* Catheter ablation *versus* medical rate control in AF and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1949-1961.
7. MARROUCHE NF, KHEIRKHAHAN M, BRACHMAN J. Huff and Puff, this CASTLE is made of bricks. *Circulation*, 2018;138:754-755.
8. LINK MS. Paradigm shift for treatment of atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med*, 2018;378:5.
9. KHAN MN, JAIS P, CUMMINGS J *et al.* Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008;359:1778-1785.
10. KAISER DW, FAN J, SCHMITT S *et al.* Gender differences in clinical outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016;2:703-710.
11. DESHMUKH A, PATEL NJ, PANT S *et al.* In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*, 2013;128:2104-2112.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.