

Insuffisance cardiaque et FA : Traitement médical ou ablation des veines pulmonaires ?

RÉSUMÉ : Insuffisance cardiaque et FA sont très fréquemment associées et posent un problème de Santé publique important. La FA devrait toucher environ 6 millions d'Européens en 2050. L'association des deux pathologies est incontestable. Dans les registres de Framingham, de tous les patients qui présentent soit une FA soit une insuffisance cardiaque, 26 % ont les deux maladies.

Les traitements médicamenteux sont limités et les antiarythmiques n'ont pas montré de supériorité par rapport aux traitements ralentisseurs.

Les études sur l'ablation par radiofréquence de la FA sont encourageantes et montrent un bénéfice sur la FEVG et sur la qualité de vie mais, pour l'instant, il n'existe aucune donnée à long terme et sur la mortalité, on attend donc des études randomisées à grande échelle.



→ **M. HOCINI, L. RIVARD,
P. JAIS, F. SACHER,
N. DERVAL, P. BORDACHAR,
P. RITTER, J. CLEMENTY,
M. HAISSAGUERRE**
Hôpital Cardiologique
du Haut-Lévêque, Université
Bordeaux 2, BORDEAUX.

L'insuffisance cardiaque (IC) et la fibrillation auriculaire (FA) sont étroitement intriquées. La prévalence de la FA est de 6 % chez les patients avec IC légère et augmente à plus de 40 % chez les patients avec IC avancée. La FA s'accompagne d'une perte de la systole auriculaire, d'une diminution et d'une irrégularité du temps de remplissage diastolique et d'une augmentation du risque thrombo-embolique. Plusieurs études montrent qu'elle est associée à un plus mauvais pronostic clinique.

A l'inverse, la présence d'une IC congestive est l'un des plus puissants facteurs prédictifs indépendants de FA puisqu'elle est associée à une augmentation du risque de 4,5 chez les hommes et de 5,9 chez les femmes [1]. Actuellement, devant une IC avec FA, le clinicien a le choix entre traitement médicamenteux, ablation par radiofréquence (RF) de la FA et ablation du nœud auriculo-ventriculaire (NAV) et

implantation d'un stimulateur (ou défibrillateur implantable). Nous discuterons ici des deux premières options.

Traitement médicamenteux par antiarythmiques

Les résultats des études des différents traitements antiarythmiques ont été décevants. Actuellement, selon les recommandations ACC/AHA/ESC 2006, seuls l'amiodarone et le dofetilide peuvent être utilisés dans l'IC avec FA [2].

Dans l'étude DIAMOND-CHF, 1 518 patients avec IC symptomatique congestive et dysfonction ventriculaire gauche sévère (762 patients avec fraction d'éjection < 35 %) ont été randomisés entre traitement dofetilide (antiarythmique classe III) et placebo (n = 756) [3]. Dans la branche dofetilide, 22 sur 190 patients sont repassés en rythme sinusal contre seulement 3

sur 201 dans la branche placebo. Le dofetilide a aussi montré son efficacité dans la prévention des récurrences aux dépens d'une incidence de 3,3 % de torsades de pointes (*versus* 0 % dans le groupe placebo), mais sans différence de mortalité entre les deux groupes. Le maintien d'un rythme sinusal durant toute la durée de l'étude était associé à une meilleure survie [4].

La dronédarone a été étudiée dans l'étude ANDROMEDA arrêtée prématurément en raison d'une mortalité excessive liée à l'insuffisance cardiaque dans le groupe dronédarone par rapport au groupe placebo.

L'étude AFFIRM, prospective, multicentrique, randomisée, a comparé une stratégie de contrôle de la fréquence à une stratégie de contrôle du rythme

(par médicaments antiarythmiques et/ou cardioversion électrique). 26 % des patients (soit 860) présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 50 %. Les résultats ont montré une absence de bénéfice d'une stratégie de contrôle du rythme sur la mortalité [5]. Un *design* similaire a été utilisé dans l'étude AF-CHF sur 1 376 patients avec FEVG ≤ 35 % [6]. Dans cette étude, 82 % du groupe de contrôle de rythme prenaient de l'amiodarone. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes en termes de mortalité (toute cause et d'origine cardiovasculaire) et d'insuffisance cardiaque aggravée (**fig. 1**). Les études AFFIRM et AF-CHF ont été critiquées en raison de leur *design* en "intention de traiter" et de la présence de traitement par antiarythmique dans le bras contrôle de

fréquence (7 % sous amiodarone dans l'étude AF-CHF). Des analyses *post-hoc* d'AFFIRM ont montré que le rythme sinusal était associé à une meilleure survie [7].

Malgré ces débats, toutes ces études n'ont pas montré de supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre chez des patients à fonction ventriculaire normale et altérée. Ce constat est en partie lié au fait que l'outil utilisé dans la stratégie de contrôle du rythme n'est pas optimal (au mieux, 40 à 60 % de maintien du rythme sinusal à long terme avec les antiarythmiques).

Ablation par radiofréquence de la FA

Il y a plus de 10 ans, on a décrit pour la première fois l'importance de foyers ectopiques veineux pulmonaires qui déclenchaient l'initiation de la FA [8]. Par la suite, de nombreuses études ont montré l'efficacité de l'ablation par cathéter chez les patients avec FA paroxystique et une quantité croissante de données montrent aussi une efficacité dans la FA persistante. L'ablation par cathéter de la FA chez le patient insuffisant cardiaque a été spécifiquement étudiée dans plusieurs études.

Nous avons démontré la faisabilité et l'efficacité de l'ablation de la FA chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque [9]. Nous avons comparé l'ablation de FA (isolation des VP associée à des lésions linéaires) chez 58 patients avec insuffisance cardiaque congestive (FEVG < 45 %) avec 58 patients à FEVG normale, appariés pour le type de FA, l'âge et le sexe. 94 % des patients dans les deux groupes souffraient de FA persistante et 71 % des patients étaient sous amiodarone. Après 12 ± 6 mois de suivi, l'amélioration dans la FE était frappante, de 21 ± 13 % en moyenne chez

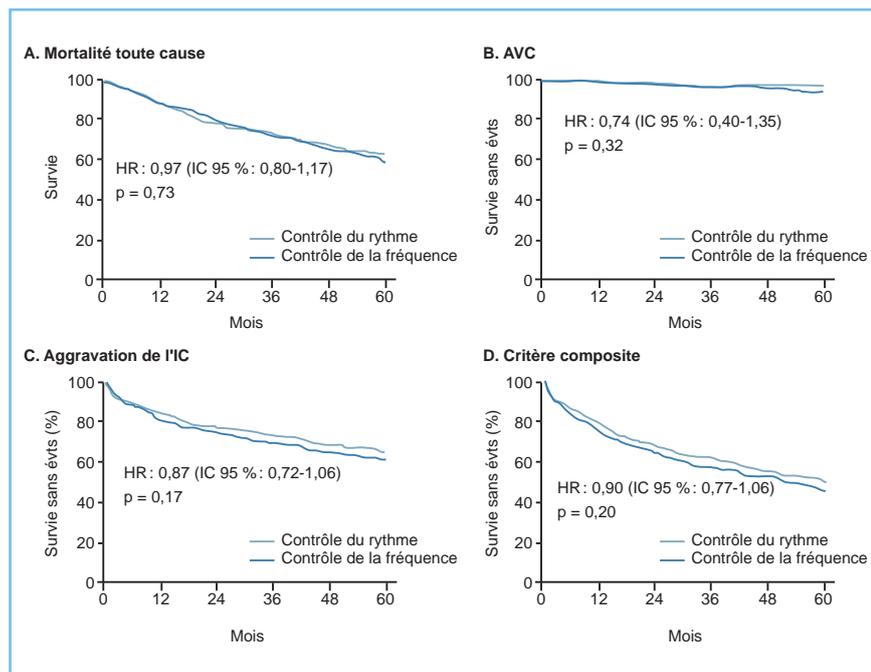


FIG. 1. : Estimations Kaplan-Meier concernant les résultats des critères secondaires de l'étude AF-CHF. Les résultats n'étaient pas sensiblement différents entre les groupes de traitement. Le panneau A montre la probabilité de décès de toute cause, le panneau B montre la probabilité d'infarctus cérébral ou d'accident hémorragique, le panneau C montre la probabilité de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, définie comme insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation, l'administration d'un diurétique intraveineux, ou une modification du traitement, et le panneau D montre la probabilité composite du décès de causes cardiovasculaires, accident vasculaire ou aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les risques relatifs sont exprimés pour le groupe de contrôle de rythme, relatifs au groupe de contrôle de fréquence.

LE DOSSIER

Ablation dans la FA

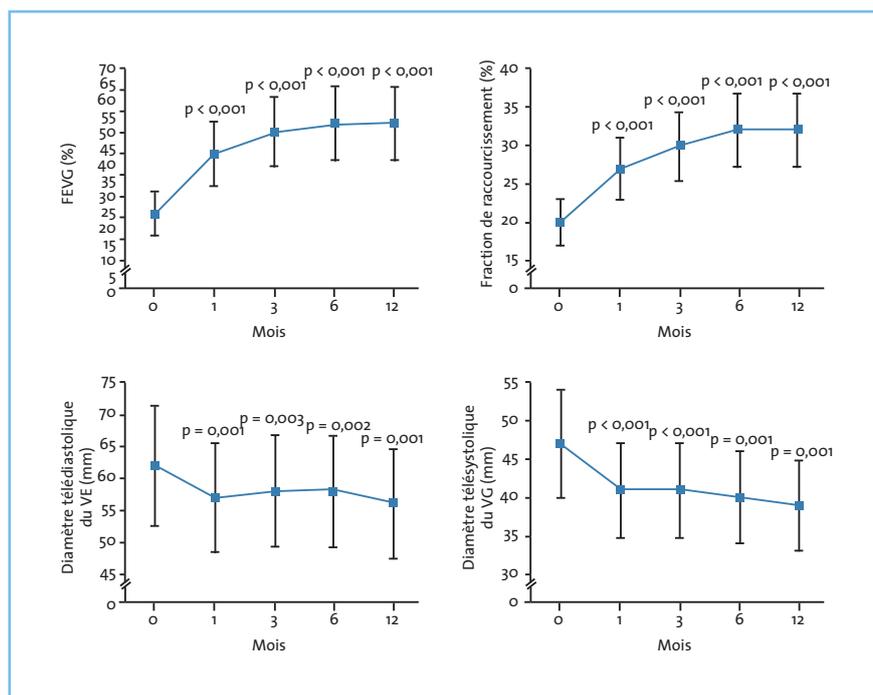


FIG. 2 : Amélioration de la fonction ventriculaire gauche et des diamètres télésystoliques et télédiastoliques après ablation chez les patients en insuffisance cardiaque.

les patients qui présentaient une FE altérée, avec une amélioration optimale observée durant les 3 premiers mois (fig. 2). Une augmentation de la FE de 20 % ou plus était observée chez 42/58 des patients avec IC. L'augmentation de FEVG était plus importante en l'absence de cardiopathie (24 ± 10 vs 16 ± 14 %, $p = 0,007$) et en présence d'un mauvais contrôle préalable de la fréquence ventriculaire (23 ± 10 vs 17 ± 15 %, $p < 0,001$). 50 % de la population étudiée ont eu besoin d'une deuxième procédure (fig. 3). La fréquence globale de complications était de 3 % dans le groupe avec insuffisance cardiaque et de 2 % dans le groupe avec FE normale.

De même, Chen *et al.* ont étudié l'isolation des VP chez 94 patients avec une FEVG < 40 % (43 % de FA paroxystique) dont 68 % en classe NYHA III [10]. Le taux de récurrence de FA après une première procédure était plus important dans le groupe

avec IC par rapport au groupe avec FE normale (27 % vs 13 %, $p = 0,03$). Après deux procédures (21/94), le taux de succès dans le groupe IC atteint 96 % et s'accompagne d'une augmentation non significative ($p = 0,1$) de la FEVG de 5 % aux dépens d'un taux de complications de 4 % vs 3,5 % dans le groupe à FE normale ($p = NS$).

Sur le même type d'étude prospective, non randomisée, Tondo *et al.* ont montré cette fois-ci une augmentation significative de la FEVG chez 105 patients en insuffisance cardiaque (FEVG < 40 %) après isolation des VP en association avec des lésions linéaires de l'isthme mitral et cavo-tricuspidien (de 33 ± 2 % à 47 ± 2 % après un suivi de 14 ± 2 mois, $p < 0,01$) [12]. Cette étude a confirmé l'impact hémodynamique bénéfique de l'ablation par cathéter pour la FA, avec augmentation significative de la

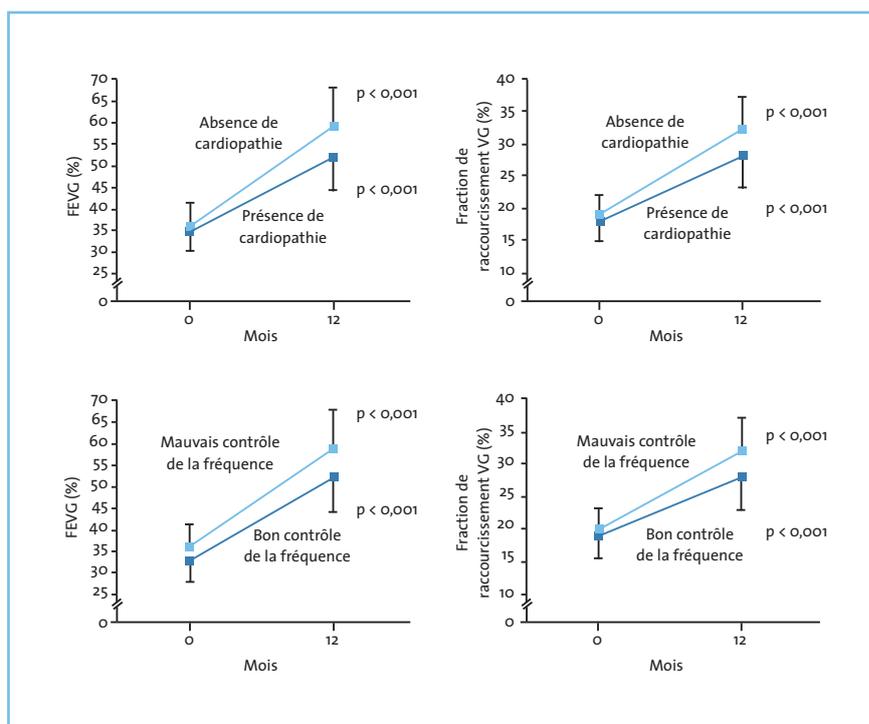


FIG. 3 : Impact de la présence ou absence d'une cardiopathie et du bon ou mauvais contrôle de la fréquence cardiaque sur la fonction ventriculaire après ablation parmi les patients en insuffisance cardiaque.

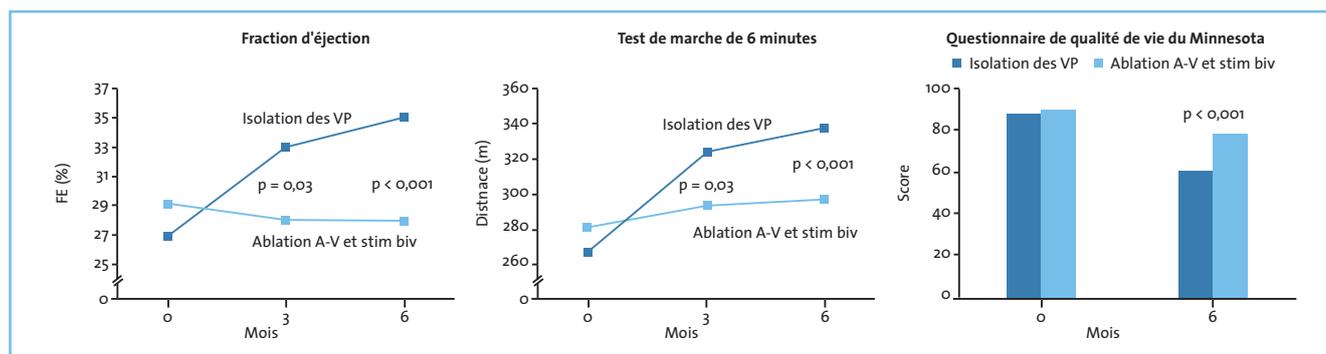


FIG. 4 : Résultats du critère composite principal pour la fraction d'éjection, la distance parcourue en 6 minutes et le questionnaire du Minnesota après 6 mois. On trouve des améliorations significatives pour chaque élément du critère principal pour le groupe "isolation des VP" (PVI), en comparaison avec celui "ablation du nœud auriculo-ventriculaire (AV) avec stimulation/entraînement biventriculaire (BIV)".

fraction d'éjection, augmentation de la capacité d'exercice et amélioration des indices de qualité de vie mesurés par le questionnaire SF-36 (**fig. 4**). Le suivi a confirmé que le taux de succès était identique à celui du groupe témoin, malgré un taux de complications un peu plus élevé.

Ces résultats ont été confirmés par Gentlesk *et al.* qui ont montré une augmentation de la FEVG après ablation par cathéter des foyers veineux et non veineux chez 67 patients avec FEVG $\leq 50\%$ [13]. On observait une amélioration de la FEVG même en cas de bon contrôle de la fréquence ventriculaire avant ablation.

Une autre méthode d'ablation par RF de la FA basée essentiellement sur l'ablation des électrogrammes fractionnés a été utilisée chez 129 patients de plus de 65 ans avec FEVG $< 40\%$ par Nademanee *et al.* [14]. En dehors de la confirmation d'un impact positif hémodynamique de la restauration du rythme sinusal par l'ablation, cette étude a montré une amélioration de la survie et une diminution du taux d'accident vasculaire cérébral chez les patients avec restauration du rythme sinusal par ablation. Les patients chez lesquels l'ablation a permis la restauration du rythme sinusal avaient un taux de mortalité à 5 ans bien infé-

rieur à ceux avec récurrence de la FA (8 % vs 36 %, $p = 0,0001$).

Ces cinq études confortent la notion que la restauration du rythme sinusal par l'ablation par cathéter chez des patients avec une fraction d'éjection détériorée résulte en une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et de la qualité de vie. Mais aucune d'elles n'était conçue de façon appropriée pour permettre d'en tirer des conclusions sur la mortalité. Une étude prospective randomisée importante multicentrique sur l'ablation par cathéter dans l'insuffisance cardiaque est donc indispensable chez ce type de patients. Entre-temps, il est raisonnable de considérer l'ablation par cathéter au cas par cas et plus particulièrement chez les patients avec FA chez qui on n'a pas trouvé de cause identifiable de la détérioration de la FE malgré un contrôle de la fréquence ventriculaire adéquat. Le type de lésions d'ablation par radiofréquence est encore un sujet de débat, mais recommandations, des Sociétés savantes sont très claires à ce sujet: l'isolation des veines pulmonaires est la pierre angulaire dans la stratégie du traitement curatif. Cependant, dans le cadre des FA persistantes et permanentes, cette stratégie est probablement insuffisante.

Jusqu'à présent, il n'existe qu'une seule évaluation prospective de

l'ablation par cathéter comparant l'isolation des VP à l'ablation du nœud AV avec stimulation biventriculaire chez des patients avec FA et IC [15]. L'étude PABA-CHF a évalué 81 patients qui satisfaisaient aux critères d'inclusion: FA symptomatique, NYHA grade II ou III, symptômes d'IC, FEVG $\leq 40\%$ et traitement médical optimal. Le critère principal était un composite de fraction d'éjection, de distance sur l'épreuve de marche de 6 minutes et le questionnaire de qualité de vie du Minnesota. Quoiqu'approprié conceptuellement, cette étude met en relief quelques-unes des difficultés à exécuter ce type d'essai. Plus de 50 % des patients admissibles ont refusé de participer à l'étude. Seulement 81 patients ont été randomisés sur les 15 centres de recrutement et 41 ont bénéficié de l'ablation par cathéter. De plus, dans le bras ablation, les différents centres ont utilisé souvent des techniques et des critères principaux différents. Dans cette étude, les opérateurs devaient d'abord réaliser l'isolation des VP après quoi; ils étaient libres de faire des "lésions" supplémentaires "conformément aux préférences du centre".

Néanmoins, malgré cela, l'étude n'a pas montré de différence dans le *end point* principal en faveur de l'ablation par cathéter à la fin des 6 mois de

LE DOSSIER

Ablation dans la FA

suivi. L'étude conforte certainement l'utilisation de l'ablation par cathéter pour la FA chez des insuffisants cardiaques; cependant, la taille restreinte, le suivi limité et le manque d'uniformité dans le protocole d'ablation renforcent le besoin d'une comparaison convenablement conçue avec des stratégies et des *end points* identiques chez les patients souffrant de FA et d'insuffisance cardiaque.

Conclusion

Il est actuellement évident que la FA et l'insuffisance cardiaque sont des entités cliniques interdépendantes et synergétiques. L'expérience clinique et les résultats des études préliminaires cliniques suggèrent que l'ablation par cathéter de la FA améliore les symptômes et la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Pour l'instant, aucune étude ne permet de connaître les effets à long terme et l'impact sur la mortalité. De plus, des études complémentaires sont nécessaires pour essayer (pourquoi pas?) de prédire l'effet de l'ablation sur la fraction d'éjection, la mortalité en quelque sorte, pour distinguer les insuffisants cardiaques éligibles.

Une meilleure compréhension de la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque et de la FA et de leur intrication dans le domaine clinique est nécessaire pour optimiser les traitements de ces patients victimes de ces deux pathologies cardiovasculaires de plus en plus fréquentes.

Bibliographie

1. KANNEL WB *et al.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1982; 306: 1018-22.
2. FUSTER V *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*, 2006; 27: 1979-2030.
3. TORP-PEDERSEN C *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 341: 857-65.
4. PEDERSEN OD *et al.* Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001; 104: 292-6.
5. WYSE DG *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1825-33.
6. ROY D *et al.* Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2667-77.
7. CORLEY SD *et al.* Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004; 109: 1509-13.
8. HAISSAGUERRE M *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659-66.
9. HSU LF *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2373-83.
11. CHEN MS *et al.* Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1004-9.
12. TONDO C *et al.* Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29: 962-70.
13. GENTLESK PJ *et al.* Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 9-14.
14. NADEMANEE K *et al.* Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 843-9.
15. KHAN MN *et al.* Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1778-85.

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