

PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT ANTI-ARYTHMIQUE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE : le point sur la dronédarone

P. MÉLON (1)

RÉSUMÉ : La Société Européenne de Cardiologie a récemment publié une mise à jour du traitement antiarythmique de la fibrillation auriculaire. La sécurité du traitement est mise en avant avec la recommandation de prescrire en première ligne un médicament antiarythmique peu toxique mais peut-être moins efficace avant de recourir au médicament le plus efficace mais potentiellement plus toxique. Ainsi, l'utilisation de l'amiodarone reste réservée en cas d'échec des antiarythmiques de la classe I et du sotalol ou de contre-indication à leur utilisation. Sur base de son profil de sécurité et de son impact positif sur la morbi-mortalité, les recommandations donnent d'emblée une place importante à la dronédarone, un nouvel antiarythmique, dans son algorithme thérapeutique. Cet article présente les principales propriétés de la dronédarone basées sur les résultats des études cliniques publiées.

MOTS-CLÉS : Fibrillation auriculaire - Recommandations - Dronédarone - Médicaments antiarythmiques - Essais cliniques

PROSPECT AND RECOMMENDATIONS FOR THE ANTIARRHYTHMIC
TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION :

FOCUS ON DRONEDARONE

SUMMARY : The European Society of Cardiology has recently published an update on the antiarrhythmic treatment of atrial fibrillation. The recommendations emphasize the safety aspect of the treatment. The first line antiarrhythmic medication should be chosen on the basis on a safer although possibly less efficacious profile while more potent but possibly more toxic agents should be reserved in case of treatment failure. Therefore, the use of amiodarone is reserved for cases who have failed treatment with class I agents or sotalol or have contraindications for their use. The recommendations put dronedarone, a new antiarrhythmic drug, as a first line treatment in the new therapeutic algorithm based on its safety profile and positive impact on morbi-mortality. This article presents the main properties of dronedarone based on the published results of randomized trials.

KEYWORDS : Atrial fibrillation - Guidelines - Dronedarone - Antiarrhythmic drugs - Randomized trials

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquente affectant 1% de la population. Elle est responsable d'une augmentation significative du nombre d'accidents vasculaires cérébraux (risque multiplié par 5) et de la mortalité (risque multiplié par 2) (1, 2). Au cours des 20 dernières années, le nombre d'hospitalisations pour fibrillation auriculaire a plus que doublé aux Etats-Unis (3). Cette situation justifie la mise au point d'un traitement sûr et efficace qui permette d'améliorer le pronostic de l'arythmie. *A priori*, une stratégie visant à restaurer et à maintenir le rythme sinusal devrait avoir un impact positif sur la morbi-mortalité. Sur la base de ce concept, l'administration d'antiarythmiques visant au contrôle du rythme, tels les antiarythmiques de classe I et III, a été longtemps la stratégie recommandée. Cependant, plusieurs études dont AFFIRM et AF-CHF n'ont pas montré de supériorité de cette stratégie par rapport à une stratégie visant au contrôle de la fréquence cardiaque associé à une anticoagulation (4-6). L'échec des traitements antiarythmiques est lié,

d'une part, à leur toxicité (extra-cardiaque pour l'amiodarone, cardiaque pour les antiarythmiques de classe I et le sotalol), imposant leur arrêt à court ou moyen terme, et, d'autre part, à leur inefficacité relative pour maintenir durablement un rythme sinusal, exposant le patient à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques en cas d'abandon d'une anticoagulation efficace. Un traitement n'ayant pas ces limitations devrait contribuer à réduire la morbi-mortalité liée à la fibrillation auriculaire. *A priori*, l'ablation de l'oreillette gauche représente une approche attrayante. Malheureusement, l'accès à la technique reste limité. De plus, son impact sur la morbi-mortalité doit encore être évalué. Jusqu'à présent, les études de suivi à long terme ne montrent qu'une efficacité relative de l'isolation des veines pulmonaires dans le maintien d'un rythme sinusal (7). Depuis plus de vingt ans, les espoirs du praticien reposent sur la mise au point d'un médicament antiarythmique idéal. Ce dernier doit être capable de rétablir et de maintenir durablement un rythme sinusal chez les patients avec ou sans cardiopathie sous-jacente, sans exercer d'effet inotrope négatif ou interférer avec l'anticoagulation. Il doit également permettre de contrôler la fréquence cardiaque en cas de réci-

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

dive de l'arythmie et ne pas avoir d'effet négatif sur la survie (et, si possible, avoir préférentiellement un effet positif). Après de nombreuses années de recherches, la dronédarone (Multaq®) se présente comme un candidat potentiel. Le médicament est un dérivé benzofurane avec de nombreuses propriétés électrophysiologiques des classes I-IV de la classification de Vaughan-Williams, ce qui l'apparente à l'amiodarone. La molécule ne contient pas d'iode supprimant la toxicité extracardiaque de l'amiodarone. De poids moléculaire plus petit et peu lipophile, elle ne s'accumule pas dans les tissus comme l'amiodarone. Sa demi-vie est courte (24 h *versus* 30-60 j pour l'amiodarone) (8). Dans les études cliniques, elle est administrée à la dose de 400 mg, deux fois par jour.

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Administrée à la dose de 400 mg 2x/j, la dronédarone est bien tolérée avec cependant plus de manifestations indésirables, essentiellement des troubles digestifs, par rapport à un placebo. Dans l'étude DIONYSOS, dont le suivi était limité à 7 mois, les données sont favorables à la dronédarone en comparaison avec l'amiodarone (33% *versus* 42% d'effets secondaires) associée à un plus faible taux d'abandon du traitement (5% *versus* 11%). En particulier, le nombre de cas de toxicité thyroïdienne (2 *versus* 15), neurologique (3 *versus* 17) et de bradycardie (8 *versus* 22) est moins élevé en cas de traitement par dronédarone (9). A l'inverse, la prise de dronédarone est associée à un taux plus élevé de troubles gastro-intestinaux (32 cas *versus* 22). La dronédarone allonge peu l'intervalle QT, de l'ordre de 9 ms (10). Un seul cas de torsade de pointes a été rapporté dans l'étude ATHENA chez une patiente présentant un intervalle QTc prolongé à l'inclusion (522 ms) (11). Comme l'amiodarone, la dronédarone augmente le taux sérique de la créatinine (2,4 *vs* 0,2 % pour le placebo, $p=0,004$); cet effet n'est pas lié à un déclin de la fonction rénale, mais à une diminution de l'excrétion tubulaire de la créatinine (13).

Des interactions ont été rapportées entre la dronédarone et d'autres médicaments utilisant la voie du cytochrome P450 sous-type 3A4. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels les antifongiques et les macrolides) augmentent d'un facteur 25 la concentration plasmatique de la dronédarone tandis que les inhibiteurs modestes tels les antagonistes calciques l'augmentent d'un facteur 1,5 à 1,7. A l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 (par ex. la rifampicine) diminuent sa concentration plasmatique d'un facteur 5. La

co-administration de dronédarone (400 mg 2x/j) augmente également le taux de simvastatine (facteur 2 à 4), de digoxine (facteur 1,7 à 2,5) et des bêta-bloquants (facteur 1,3 à 1,6). La dronédarone ne modifie pas le taux de warfarine. Les interactions avec les nouveaux anticoagulants (anti-IIa et Xa) doivent être évaluées.

Récemment, des altérations du bilan hépatique ont été rapportées sous traitement par dronédarone, incluant deux cas d'insuffisance hépatique sévère ayant nécessité une transplantation (hépatite aiguë survenue respectivement 4,5 et 6 mois après l'initiation du traitement chez deux femmes de 70 ans avec un bilan hépatique initial normal). A la suite de ces événements, l'Agence Européenne des Médicaments recommande actuellement de réaliser un dosage du taux des transaminases avant l'initiation du traitement, tous les mois durant les 6 premiers mois, au 9^{ème} et au 12^{ème} mois, puis régulièrement par la suite. La prise de dronédarone doit être interrompue si les taux des transaminases augmentent au-delà de 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

MAINTIEN DU RYTHME SINUSAL

L'efficacité de la dronédarone est supérieure au placebo dans le maintien du rythme sinusal après une cardioversion électrique. Dans l'étude européenne EURIDIS, incluant des patients avec une fibrillation auriculaire paroxystique et persistante, la dronédarone allonge le temps de survenue de la première récurrence de l'arythmie par rapport à un placebo (96 *vs* 41 jours) avec une réduction relative du risque de 29% (95% IC: 0,56-0,91, $p = 0,006$), après l'exclusion des patients traités depuis moins de 5 jours (10). L'étude ADONIS, menée sur les continents Américain, Africain et en Australie suivant un protocole identique, a démontré un allongement du temps (158 *vs* 59 jours) de la première récurrence de fibrillation auriculaire sous dronédarone. Après 12 mois, la diminution relative du risque est de 26% (95% IC : 0,59-0,89, $p = 0,02$), après l'exclusion des patients sous traitement depuis moins de 5 jours (10). Dans une analyse combinée des études EURIDIS et ADONIS, la dronédarone double le temps de survenue de la première récurrence d'un épisode de fibrillation auriculaire (116 *vs* 53 jours) par rapport au placebo. Durant un suivi de 12 mois, les patients traités par dronédarone ont une diminution relative du risque de récurrence de 28% (95% IC : 0,60-0,86 $p<0,001$), après l'exclusion des patients traités depuis moins de 5 jours.

Dans l'étude DIONYSOS, la dronédarone s'est montrée moins efficace que l'amiodarone pour maintenir le rythme sinusal après une cardioversion électrique chez des patients en fibrillation auriculaire persistante. Après un suivi moyen de 7 mois, le taux de récurrence de l'arythmie est de 36,5% dans le groupe dronédarone et de 24,3% dans le groupe amiodarone (9).

Dans l'étude ATHENA incluant 4.628 patients en fibrillation auriculaire paroxystique et persistante, dont l'objectif primaire était l'évaluation de la réduction des hospitalisations et de la mortalité, les données électrocardiographiques ont permis de confirmer l'efficacité antiarythmique de la dronédarone. La prise de dronédarone diminuait la nécessité de recourir à une cardioversion par rapport au placebo (14,7% vs 20,7%, diminution relative du risque de 32%, $p < 0,001$) ainsi que l'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente (11). Pour les patients en rythme sinusal au moment de l'inclusion, la dronédarone allongeait le temps de survenue d'une récurrence de fibrillation auriculaire par rapport au placebo (737 vs 498 jours, diminution relative du risque de 25 %, $p < 0,001$).

CONTRÔLE DE LA FRÉQUENCE

Par rapport au placebo, la dronédarone diminue la fréquence ventriculaire chez les patients en fibrillation auriculaire. Dans l'étude ERATO, la prescription de dronédarone chez des patients en fibrillation auriculaire avec une fréquence ventriculaire supérieure à 80 battements par min, malgré la prise de bêta-bloquants, d'antagonistes calciques non dihydropyridiques et de digoxine, a entraîné une réduction de la fréquence cardiaque moyenne durant 24 h de 12 battements par min et une limitation de l'augmentation de la fréquence cardiaque lors d'un test d'effort maximal de 24 battements par minute par rapport au placebo, sans altération de la capacité maximale d'effort (14). Dans EURIDIS et ADONIS, la dronédarone était responsable d'une diminution significative de la fréquence ventriculaire par rapport au placebo en cas de récurrence de l'arythmie (103 ± 26 vs 117 ± 30 battements par minute, $p < 0,001$) (9). De même dans ATHENA, la fréquence ventriculaire chez les patients en fibrillation auriculaire était moins élevée sous dronédarone par rapport au placebo (75 vs 84 battements par minute) (11).

DÉCOMPENSATION CARDIAQUE

L'étude ANDROMEDA avait pour objectif primaire d'évaluer l'effet de la dronédarone

(400 mg 2 x/j) sur toutes les causes de décès et d'hospitalisation pour une aggravation de la décompensation cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques en classe fonctionnelle III et IV de la NYHA (New York Heart Association) (15). L'arrêt prématuré de l'étude a été justifié par une augmentation significative de toutes les causes de décès ($p = 0,03$) chez les patients traités par dronédarone. Après une analyse préliminaire, l'issue défavorable de cette étude a semblé être liée en partie à une mauvaise interprétation de l'augmentation du taux de créatinine comme étant la conséquence d'une aggravation de la fonction rénale et non à la prise de dronédarone. En conséquence, l'arrêt inopportun de médicaments tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans avait pu contribuer à l'aggravation de la décompensation cardiaque chez les patients traités par dronédarone. Cependant, l'analyse n'a pas été concluante et cette observation pourrait être due au hasard, l'arrêt précoce de l'étude ne permettant pas des conclusions valables. En attendant, les investigateurs de l'étude suivante (ATHENA) ont été informés de ne pas arrêter les traitements agissant sur l'axe rénine-angiotensine en cas d'une augmentation limitée (10 à 20%) du taux de créatinine. L'Agence Européenne des Médicaments a repris la même recommandation dans la notice scientifique. Une récente analyse *post hoc* de l'étude ATHENA a montré que la prescription de dronédarone à des patients avec une décompensation cardiaque stable (classe II/III de la NYHA et fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 40\%$) n'augmentait pas la mortalité et réduisait le nombre d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire et de décès de manière similaire aux autres patients (16).

MORBI-MORTALITÉ

ATHENA est la première étude randomisée en double aveugle qui a évalué l'impact d'un traitement antiarythmique *versus* un placebo, en association avec un traitement adéquat de contrôle de la fréquence ventriculaire, sur la morbi-mortalité des patients en fibrillation auriculaire à risque modéré à élevé (âge > 75 ans ou 70-75 ans avec au moins un facteur de risque associé : hypertension, diabète, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, dilatation de l'oreillette gauche ou fraction d'éjection $< 40\%$) (12). Après un suivi de 21 ± 5 mois, le traitement par dronédarone (400 mg 2 x/j) a été associé à une réduction relative de 24% du nombre d'hospitalisations pour une cause cardiovasculaire ou de décès de toute cause (objectif primaire com-

biné). La réduction du nombre de décès de toute cause par rapport au placebo n'a pas été significative (HR : 0,84; 95% IC : 0,66-1,08, $p=0,18$). Cependant, cette tendance positive est à opposer à la tendance négative observée antérieurement avec d'autres antiarythmiques (étude AFFIRM). En outre, le traitement par dronédarone a été responsable d'une réduction relative de 26% (95% IC : 0,67-0,82; $p < 0,001$) du taux de première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire (fibrillation auriculaire $p < 0,001$, syndrome coronarien aigu $p = 0,03$) et d'une réduction relative de 29% (95% IC : 0,51-0,98; $p=0,03$) du taux de décès d'origine cardiovasculaire.

Une première analyse *post hoc* de l'étude ATHENA a montré une réduction du nombre d'accidents vasculaires cérébraux de 1,8% à 1,2% par an ($p = 0,027$) indépendamment de la prescription d'une anticoagulation chez les patients sous dronédarone (17). Une seconde analyse *post hoc* a également montré une réduction de 37% ($p < 0,001$) du nombre d'hospitalisations pour fibrillation auriculaire chez les patients traités par dronédarone ainsi qu'une réduction de 14% de l'incidence d'une première hospitalisation pour cause cardiovasculaire autre que la fibrillation auriculaire ($p = 0,016$). Enfin, le traitement par dronédarone était également associé à une réduction de 28% du nombre de jours d'hospitalisation et de 35% des hospitalisations pour cause cardiovasculaire.

INDICATIONS

Les recommandations de 2010 de la Société Européenne de Cardiologie pour le traitement antiarythmique de la fibrillation auriculaire viennent d'être publiées (18). Dans cette mise à jour, la sécurité du traitement est mise en avant, avec la recommandation de prescrire en première ligne un antiarythmique peu toxique, mais peut-être moins efficace, avant de recourir au médicament le plus efficace, mais potentiellement plus toxique. Ainsi, l'utilisation de l'amiodarone reste réservée en cas d'échec des antiarythmiques de la classe I et du sotalol ou de contre-indication à leur utilisation. Par contre, sur base de son profil de sécurité et de son impact positif sur la morbi-mortalité, la dronédarone dispose d'emblée de larges indications de prescription dans les nouvelles recommandations (Fig. 1). La prescription de la dronédarone arrive en première ligne au même titre que la flécaïnide, la propafénone et le sotalol chez les patients avec une absence ou la présence d'une maladie cardiaque sous-jacente minimale. La prescription de la dronédarone est également le premier choix thérapeutique sans contre-partie en présence d'une hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche et d'une décompensation cardiaque stable modérément sévère (NYHA I-II) ou une alternative au sotalol en cas de maladie coronarienne sous-jacente. L'utilisation de la dronédarone reste contre-indiquée chez les patients souffrant de

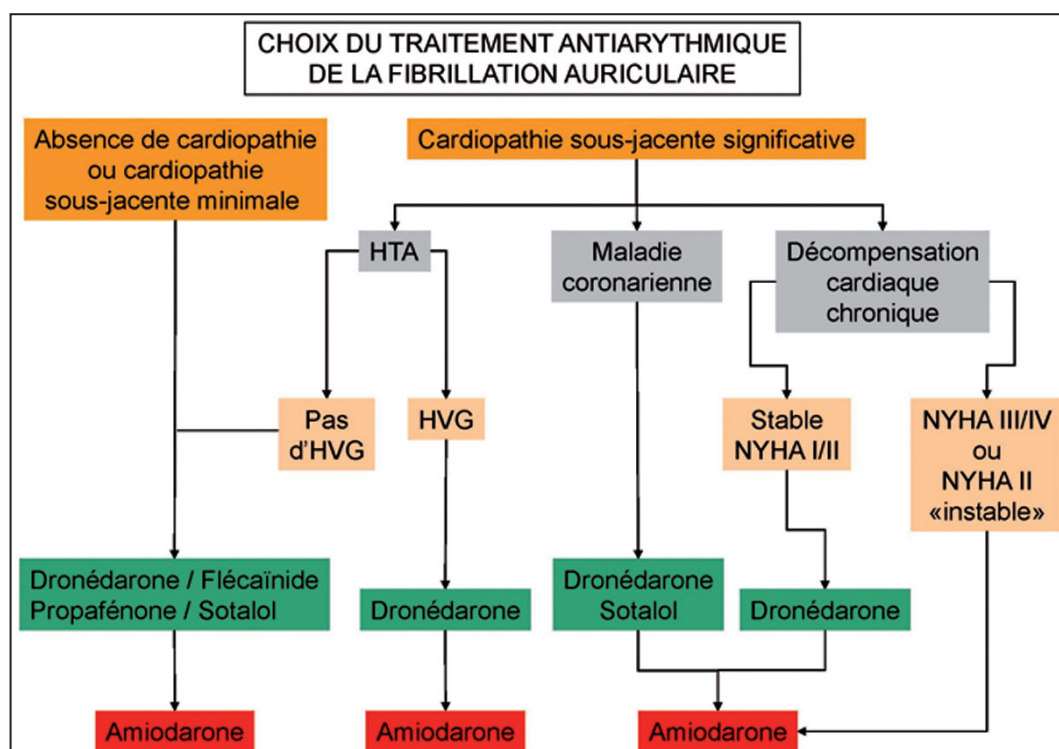


Figure 1. Recommandations de 2010 de la Société Européenne de Cardiologie pour le traitement antiarythmique de la fibrillation auriculaire. HVG = hypertrophie ventriculaire gauche, NYHA = New York Heart Association, «instable» = épisode de décompensation survenu durant les 4 précédentes semaines.

décompensation cardiaque sévère (Classe III/IV NYHA) ou en aggravation récente.

CONCLUSION

Le traitement idéal de la fibrillation auriculaire en termes d'efficacité et de sécurité reste à découvrir. Récemment, la dronedarone est venue compléter l'arsenal limité des médicaments antiarythmiques déjà disponibles. D'emblée, elle a obtenu une indication de prescription de premier choix dans les recommandations de 2010 de la Société Européenne de Cardiologie pour le traitement de la fibrillation auriculaire. Ce positionnement est le reflet de changements récents dans la manière d'appréhender le traitement antiarythmique de la fibrillation auriculaire, notamment à la lumière des résultats d'études telles AFFIRM, AF-CHF et ATHENA. Plutôt que de se focaliser uniquement sur l'électrocardiogramme dans une approche «contrôle du rythme *versus* contrôle de la fréquence» qui a montré ses limites, le nouveau paradigme du traitement de la fibrillation auriculaire prend en compte l'amélioration de la qualité de la vie (contrôle des symptômes indépendamment du rythme) et la diminution de la morbi-mortalité liée à l'arythmie elle-même (diminution des hospitalisations, de la mortalité cardio-vasculaire, des accidents vasculaires cérébraux) ou à son traitement (toxicité cardiaque et extracardiaque des antiarythmiques).

BIBLIOGRAPHIE

1. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB.— Increased atrial fibrillation mortality : United States. 1980-1998. *Am J Epidemiol*, 2002, **155**, 819-826.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.— Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke*, 1991, **22**, 983-988.
3. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB.— Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999 : implications for primary prevention. *Circulation*, 2003, **108**, 711-716.
4. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.— Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1825-1833.
5. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al.— Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004, **109**, 1509-1513.
6. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.— Rhythm *versus* rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2667-2677.
7. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al.— Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure-refractory atrial fibrillation ablation : a 6-year multicentre experience. *Europace*, 2010, **12**, 181-187.
8. Dale KM, White CM.— Dronedrone : an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 599-605.
9. Le Heusey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al.— A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, **21**, 597-605.
10. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.— EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *New Engl J Med*, 2007, **357**, 987-999.
11. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. ATHENA investigators.— Dronedrone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 1717-1721.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.— ATHENA Investigators. Effects of dronedrone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *New Engl J Med*, 2009, **360**, 668-678.
13. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al.— Effects of dronedrone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **64**, 785-791.
14. Davy JM, Herold M, Hognlund C, et al.— ERATO Study Investigators. Dronedrone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and Safety Dronedrone for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*, 2008, **156**, 527-529.
15. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedrone Study Group.— Increased mortality after dronedrone therapy in severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2678-2687.
16. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.— Dronedrone in patients with congestive heart failure : insights from ATHENA. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 1717-1721.
17. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Petersen, et al.— Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedrone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*, 2009, **120**, 1174-1180.
18. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.— Guidelines for the management of atrial fibrillation : the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*, 2010, **31**, 2369-2429.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. P. Mélon, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pmelon@chu.ulg.ac.be