



**HAL**  
open science

# MULTAQ® (dronédarone) : enquête de pratique sur la place d'un nouvel antiarythmique dans les stratégies thérapeutiques actuelles

Lionel Trouillon

► **To cite this version:**

Lionel Trouillon. MULTAQ® (dronédarone) : enquête de pratique sur la place d'un nouvel antiarythmique dans les stratégies thérapeutiques actuelles. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00663178

**HAL Id: dumas-00663178**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00663178v1>**

Submitted on 26 Jan 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2012

n°

**MULTAQ<sup>®</sup> (dronédarone) :**  
**Enquête de pratique sur la place d'un nouvel**  
**antiarythmique dans les stratégies thérapeutiques**  
**actuelles**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

**Lionel TROUILLON**

Né le 29/11/1984 à La Tronche

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 17/01/2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Pr. Christophe RIBUOT

Membres :

Dr. Etienne BRUDIEU

Dr. Magali NOVOVITCH

Dr. Jean-Luc CRACOWSKI

*La Faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2010-2011**

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédé Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1<sup>er</sup> mai</i>
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>BUSSER</b>	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
<b>MONNERET</b>	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
<b>FITE</b>	Andrée	Professeur Certifié
<b>GOUBIER</b>	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Sclolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROULLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)**

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAR : Institut Albert Bonniot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 27/09/2009

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2010-2011**

## MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### ATER (n= 5)

<b>DEFENDI Frédérica</b>	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
<b>GRATIA Séverine</b>	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
<b>REGENT Myriam</b>	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
<b>ROSSI Caroline</b>	ATER	Anglais Master ISM (JR)
<b>RUFFIN Emilie</b>	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
<b>SAPIN Emilie</b>	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

<b>BOUCHET</b>	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
<b>DUCAROUGE</b>	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>FAVIER</b>	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>HAUDECOEUR</b>	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
<b>POULAIN</b>	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

<b>BELLETT :</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**JR** : Jean Roget  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

# Remerciements

---

Je remercie tout d'abord le Professeur Christophe Ribuot, président du jury, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance de thèse, mais aussi pour son enseignement de la physiologie, ayant rendu passionnant l'apprentissage de cette matière fondamentale pour un pharmacien.

Je tiens également à remercier le Docteur Etienne Brudieu pour sa disponibilité et ses conseils tout au long de la réalisation de ce travail et pour son apport à ma vision du métier de pharmacien au cours de mon externat au CHU de Grenoble.

Je remercie le Docteur Jean-Luc Cracowski pour ses conseils et ses avis éclairés et pour avoir accepté de faire partie du jury de soutenance de thèse.

Je remercie le Docteur Magali Novovitch pour avoir accepté d'apporter sa vision de pharmacien d'officine au jury, mais aussi pour sa gentillesse et la confiance dont elle a fait preuve à mon égard depuis le début de mes études de Pharmacie.

Je tiens enfin à remercier ma famille pour son soutien et son aide au cours de la rédaction de ce travail.

Je remercie également mes amis et camarades de promotion grâce à qui les six années passées à la faculté de Pharmacie furent des plus plaisantes.

# Table des matières

---

<b>Liste actualisée des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble (Professeurs et Maîtres de conférences).....</b>	<b>3</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>7</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>8</b>
<b>Figures et tableaux.....</b>	<b>10</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>11</b>
<b>Avant-propos.....</b>	<b>13</b>
<b><u>Section 1: Contexte physiopathologique: La fibrillation auriculaire</u>.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Généralités et épidémiologie :.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Physiologie de l'automatisme cardiaque.....</b>	<b>16</b>
2.1 Le tissu électrogénique :.....	16
2.1.1 Organisation :.....	16
2.1.2 Le potentiel d'action cardiaque :.....	18
2.1.2.1 Le potentiel membranaire :.....	18
2.1.2.2 Naissance du potentiel d'action :.....	19
2.1.2.3 Conduction de l'influx :.....	21
2.2 Le couplage excitation-contraction cardiaque :.....	22
<b>3. La fibrillation auriculaire.....</b>	<b>23</b>
3.1 Physiopathologie :.....	23
3.2 Prise en charge :.....	25
3.2.1 Recommandations :.....	25
3.2.2 Thérapeutiques utilisées :.....	26
3.2.2.1 Le traitement antiarythmique :.....	26
3.2.2.2 Contrôle de la fréquence cardiaque :.....	28
3.2.2.3 Prévention du risque embolique :.....	29
3.2.2.4 Education thérapeutique :.....	29
<b><u>Section 2 : La Dronédarone, caractéristiques</u>.....</b>	<b>31</b>
<b>1. DONNÉES CLINIQUES :.....</b>	<b>34</b>
1.1 Indications thérapeutiques :.....	34
1.2 Posologie et conditions de prise :.....	34
1.3 Contre-indications :.....	35
1.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :.....	35
1.4.1 Atteintes hépatiques :.....	36
1.4.2 Augmentation de la créatinine plasmatique :.....	36
1.4.3 Allongement de l'intervalle QTc :.....	37
1.4.4 Troubles respiratoires et thoraciques :.....	37
1.4.5 Interactions médicamenteuses :.....	38
1.4.6 Effets indésirables :.....	39

<b>2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :</b> .....	<b>40</b>
2.1 Propriétés pharmacodynamiques : .....	40
2.2 Propriétés pharmacocinétiques : .....	42
<b><i>Section 3 : La dronédarone en pratique</i></b> .....	<b>44</b>
<b>1. Evénements notables depuis la mise sur le marché :</b> .....	<b>45</b>
1.1 Toxicité hépatique : .....	45
1.2 Surmortalité chez les patients en FA permanente : cas de l'étude PALLAS : .....	47
1.3 Positionnement des autorités de santé : .....	50
<b>2. Quelle place pour la dronédarone dans l'arsenal thérapeutique actuel :</b> .....	<b>54</b>
2.1 Méthodologie : .....	54
2.1.1 Critères d'inclusion : .....	54
2.1.2 Critères évalués : .....	55
2.1.3 Déroulement de l'enquête : .....	56
2.2 Résultats : .....	56
2.3 Discussion : .....	58
<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>63</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>64</b>
<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>68</b>

# Figures et tableaux

---

Figure 1: Les quatre cavités cardiaques <sup>6</sup> .....	15
Figure 2: Organisation du tissu électrogénique <sup>6</sup> .....	17
Figure 3: Principaux ions impliqués dans la polarisation des cellules cardiaques .....	18
Figure 4: Evolution du potentiel membranaire dans le temps <sup>6</sup> .....	19
Figure 5 : Corrélation entre conductances ioniques et potentiel membranaire <sup>6</sup> .....	20
Figure 6: Le sarcomère .....	22
Figure 7: Microscopie du remodelage structurel de myocytes atriaux de chèvre observé après 4 mois de FA <sup>11</sup> .....	23
Figure 8: Comparaison des structures de la dronédarone et de l'amiodarone <sup>16</sup> .....	32
Figure 9: Effets indésirables <sup>24</sup> .....	39
Figure 10: Etude PALLAS : Variations des composantes du critère primaire de sécurité <sup>26</sup> .....	48
Figure 11: Evolution rythmologique des patients jusqu'à l'interruption de PALLAS <sup>26</sup> .....	49
Figure 12 : Effets indésirables liés au traitement par amiodarone .....	57
Figure 13: Effets indésirables liés au traitement par amiodarone .....	57
Figure 14 : Tolérance à l'amiodarone et absence de contre-indication à la dronédarone chez les patients vus .....	58

# Abréviations

---

**ADONIS** : American-Australian-African Trial with Dronedarone In Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm

**AFSAAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ANDROMEDA** : Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe Cardiac Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease

**ATHENA** : A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in PatiENTs with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVK** : AntiVitamine K

**CHMP** : Committee for Human Medicinal Products

**DAFNE**: The Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion

**DDP** : Différence de Potentiel Electrique

**DIONYSOS** : Randomized, Double-blind trial to evaluate the efficacy and Safety of dronedarone versus amiodarone for at Least 6 months for the maintenance of Sinus Rhythm in patients with AF

**ECG** : ElectroCardioGramme

**EHRA** : European Heart Rhythm Association

**EMA** : European Medicine Agency

**ERATO**: The Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation

**EURIDIS:** EUROpean Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm

**FA :** Fibrillation Auriculaire

**FDA:** U.S Food and Drug Administration

**FEVG :** Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

**FLA :** Flutter Auriculaire

**gp-P :** Glycoprotéine P

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**HTA :** HyperTension Artérielle

**INR :** International Normalized Ratio

**NAV :** Nœud Auriculo-Ventriculaire

**NS :** Nœud Sinusal

**OD :** Oreillette Droite

**OG :** Oreillette Gauche

**PA :** Potentiel d'Action

**PGR :** Plan de Gestion de Risque

**PALLAS :** Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study using Dronedarone on Top of Standard therapy

**PRE:** Période Réfractaire Effective

**SMR :** Service Médical Rendu

**VD :** Ventricule Droit

**VG :** Ventricule Gauche

# Avant-propos

---

Mis sur le marché en France au mois d'octobre 2010, le MULTAQ® (dronédarone) est un nouvel antiarythmique dont les propriétés sont proches de l'amiodarone. L'absence d'atome d'iode au sein de la molécule active devait en faire un traitement mieux toléré et d'utilisation plus simple que l'amiodarone.

En effet, l'iode présent au sein de celle-ci entraîne fréquemment des toxicités thyroïdiennes potentiellement graves et son accumulation dans l'organisme au fil des années rend son utilisation difficile comme traitement chronique. Cet état de fait laissait présager une possibilité d'utilisation à grande échelle de la dronédarone et une amélioration probable de la prise en charge des patients souffrant de fibrillation auriculaire non permanente.

Cependant, l'apparition d'effets indésirables graves au cours de l'année 2011 et un profil de tolérance moins bon qu'escompté remettent aujourd'hui en cause l'existence de la spécialité MULTAQ®.

Au cours de ce travail, nous chercherons à évaluer quelle peut être en pratique la place de la dronédarone par rapport aux autres antiarythmiques malgré les événements graves survenus récemment.

## **Section 1:**

Contexte physiopathologique:

La fibrillation auriculaire

---

## 1. Généralités et épidémiologie :

Le cœur est un organe musculaire creux dont les contractions ont pour fonction d'assurer la circulation du sang et la perfusion des tissus de l'organisme. Il est constitué de deux oreillettes (ou atria) et deux ventricules, droits et gauches (OD, OG et VD, VG) séparés par une cloison ou septum. Chaque ventricule communique avec l'oreillette correspondante.

Le cœur éjecte le sang par des phénomènes de contractions régulières et synchronisées de ses différentes cavités. La contraction des ventricules permet l'éjection du sang au niveau artériel, la partie droite du cœur assurant la perfusion de la circulation pulmonaire et la partie gauche celle de la circulation systémique. Cette contraction se fait par le biais d'un tissu électrogénique transmettant une impulsion électrique aux cellules musculaires cardiaques.

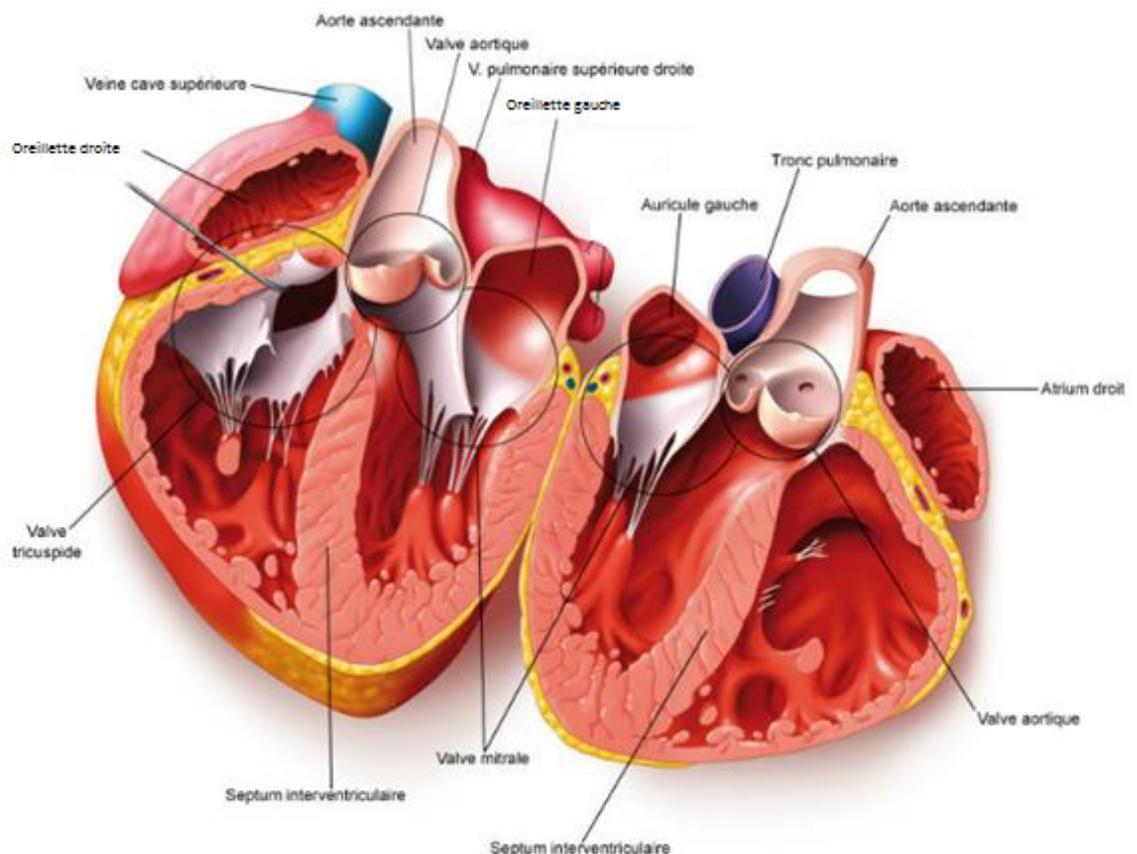


Figure 1: Les quatre cavités cardiaques<sup>6</sup>

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble de l'activité électrique cardiaque dit supra-ventriculaire. Elle entraîne une perte de la coordination de la contraction des cellules myocardiques auriculaires. Cette désynchronisation va réduire la qualité de la contraction de l'oreillette pouvant provoquer une stase sanguine auriculaire.

La FA est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. En France, en 2009, elle touchait environ 750 000 personnes<sup>1</sup> et plus de 7 millions de personnes en Europe en 2010<sup>2</sup>. On prévoit une élévation de ce chiffre à 2 000 000 de personnes en 2050 en France.<sup>1</sup> Actuellement, en Europe, le coût de prise en charge d'un patient souffrant de FA oscille entre 450€ et 3000€ par an.<sup>3</sup>

De plus, du fait du caractère souvent asymptomatique et intermittent des crises de FA, le diagnostic de cette pathologie est difficile et peut être tardif. Ce retard de diagnostic peut complexifier la prise en charge de ces malades.

## **2. Physiologie de l'automatisme cardiaque**

### **2.1 Le tissu électrogénique :**

#### **2.1.1 Organisation :**

Les contractions cardiaques régulières sont dues à la présence d'un tissu spécialisé dit électrogénique. Celui-ci a pour fonction fondamentale la genèse et la conduction au sein de l'organe d'impulsions électriques régulières permettant la succession de phases de contraction (systole) et de relaxation (diastole).

Ces impulsions vont tout d'abord naître au niveau du nœud sinusal (NS). Celui-ci est donc constitué d'un tissu électrogénique situé dans la paroi de l'oreillette droite, à proximité du sinus coronaire. L'impulsion née au niveau du nœud sinusal est transmise très rapidement par des faisceaux de conduction inter-nodaux jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire (NAV).

Ce NAV se situe au niveau de la région postérieure du versant auriculaire droit du septum inter-auriculaire. Cette position fait du NAV un passage obligé de l'impulsion électrique vers les ventricules. Cette structure a entre autre pour mission de ralentir l'impulsion électrique en imposant un délai nodal de l'ordre de 100ms. Cela entraîne un décalage des contractions auriculaires et ventriculaires permettant ainsi un bon remplissage des ventricules par la contraction auriculaire.<sup>4</sup>

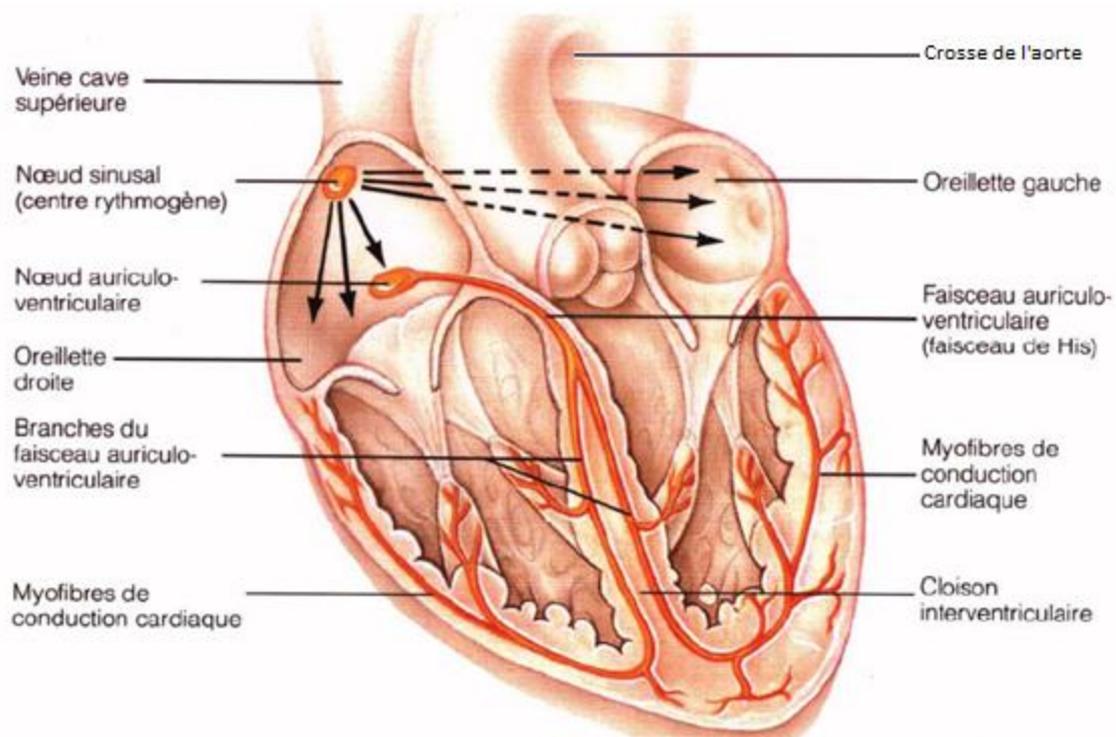


Figure 2: Organisation du tissu électrogénique<sup>6</sup>

La transmission de l'influx au sein des ventricules se fait ensuite par l'intermédiaire du faisceau de His. Une portion dite pénétrante de celui-ci traverse le tissu fibreux isolant de la jonction auriculo-ventriculaire et permet donc la transmission de l'impulsion en provenance du NAV. Le faisceau de His va ensuite se répartir en réseau de Purkinje afin d'acheminer rapidement cette impulsion dans l'ensemble du ventricule.

## 2.1.2 Le potentiel d'action cardiaque :

L'activité électrique entraînant la contraction cardiaque est liée à une modification locale, brutale et rapide du potentiel électrique transmembranaire des cellules excitables. Ce phénomène est nommé potentiel d'action.

### 2.1.2.1 Le potentiel membranaire :

On nomme potentiel membranaire la différence de potentiel électrique (ddp) résidant entre les compartiments intra et extracellulaire. Cette ddp existe du fait des différences de concentrations ioniques entre les deux compartiments. Les principaux ions impliqués dans ce phénomène sont les ions sodium, potassium et calcium.

Ions impliqués	Concentration intracellulaire (mM)	Concentration extracellulaire (mM)
Na+	5-15	145
K+	140	5
Ca <sup>2+</sup>	1-2	1,25

Figure 3: Principaux ions impliqués dans la polarisation des cellules cardiaques

Du fait de la présence de canaux ioniques transmembranaires, la ddp est susceptible de varier à la suite de mouvements ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire. A l'inverse, l'ouverture de ces canaux ioniques peut elle-même être dépendante des variations de ddp. Ce phénomène va être à l'origine de l'apparition du potentiel d'action (PA) responsable de l'automatisme cardiaque.

### 2.1.2.2 Naissance du potentiel d'action :

La particularité du tissu électrogénique provient de la présence d'un potentiel de repos instable. En effet, au cours du temps, un cardiomyocyte (cellule contractile non automatique) présente un potentiel de repos stable proche de  $-90\text{mV}$ . Les cellules du tissu électrogénique présentent pour leur part un potentiel de repos instable dû à un courant sodique et potassique s'activant progressivement au cours de la diastole. Lorsque la ddp atteint une valeur seuil de  $-40\text{mV}$ , on observe une dépolarisation rapide et transitoire de la cellule essentiellement liée à un courant calcique: il s'agit du potentiel d'action. La repolarisation de la cellule se fait ensuite principalement par le biais de canaux potassiques. Le phénomène se reproduit ensuite du fait du potentiel de repos instable et explique l'activité « pacemaker » du tissu électrogénique.<sup>4</sup>

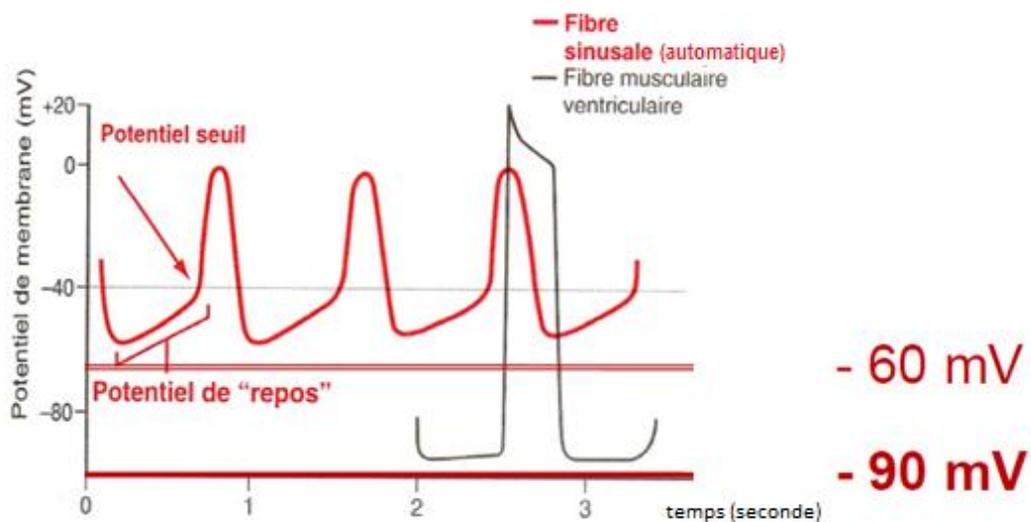
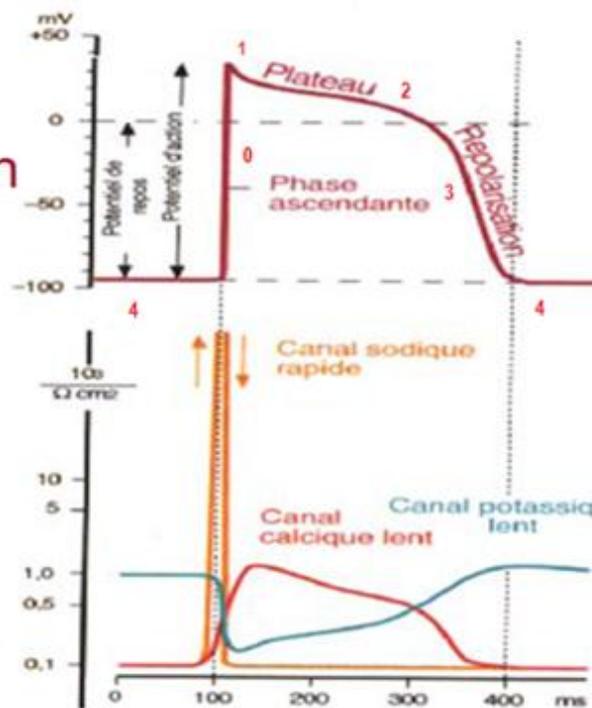


Figure 4: Evolution du potentiel membranaire dans le temps<sup>6</sup>

Du fait de leur potentiel de repos stable, les cellules musculaires doivent recevoir une impulsion électrique (provenant donc du tissu électrogénique) pour déclencher leur potentiel d'action.

Le potentiel d'action des cellules myocardiques se divise en plusieurs phases étant donnée l'évolution de la conductance des différents canaux ioniques impliqués.

## Le potentiel d'action



## Les conductances

Figure 5 : Corrélation entre conductances ioniques et potentiel membranaire<sup>6</sup>

Ici, le PA est constitué de 5 phases :

- **Phase 0 ou dépolarisation rapide**: On y observe une ouverture rapide et courte des canaux  $\text{Na}^+$  qui génère un courant entrant de très forte amplitude. Simultanément, les canaux  $\text{K}^+$  se referment. Ces phénomènes entraînent une dépolarisation forte et rapide de la membrane.
- **Phase 1 ou repolarisation rapide** : Ici apparaît une fermeture des canaux  $\text{Na}^+$  et l'ouverture des canaux  $\text{Ca}^{2+}$ .
- **Phase 2 ou phase de plateau** : Elle est liée à l'ouverture des canaux  $\text{Ca}^{2+}$ , plus lente mais plus soutenue que celle des canaux  $\text{Na}^+$ . On observe en parallèle une lente augmentation de la conductance des canaux  $\text{K}^+$ .
- **Phase 3 ou repolarisation lente** : Liée à la fermeture des canaux calciques et une ouverture des canaux potassiques.
- **Phase 4 ou de repos** : Retour à l'état d'équilibre et rétablissement de l'équilibre ionique par le biais d'une pompe  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPase.<sup>5</sup>

Il est à noter que pour chaque type de canaux ioniques, différents sous-types peuvent exister, possédant des cinétiques et des conditions d'ouverture qui leur sont propres. On peut ainsi noter l'existence de canaux K<sup>+</sup> potentiel-dépendants :

-**I<sub>to</sub>**: courant potassique transitoire impliqué en début de phase de plateau

- **I<sub>Kur</sub>**: courant potassique ultra rapide impliqué en début de phase 3

-**I<sub>Kr</sub>**: courant potassique retardé survenant plus tard au cours de la phase 3

-**I<sub>Ks</sub>**: courant potassique lent, d'action plus lente que I<sub>Kr</sub> mais dont la désactivation est plus rapide

-**I<sub>KAch</sub>**: sensible à l'acétylcholine

Du fait de leur rôle essentiel dans l'électrophysiologie de l'automatisme cardiaque, ces canaux ioniques peuvent être la cible de molécules médicamenteuses aux effets bénéfiques ou délétères.

### **2.1.2.3 Conduction de l'influx :**

Les différentes structures du tissu électrogénique possèdent donc une phase de dépolarisation diastolique lente. Cependant, l'évolution de cette dépolarisation peut être plus ou moins rapide. En l'absence de toute stimulation externe, les cellules du nœud sinusal ont la fréquence d'apparition de potentiel d'action la plus rapide : 100/minute, Le NAV : 40 à 50/minute, le faisceau de His et le réseau de Purkinje : 10 à 30/minute.

Le nœud sinusal présentant donc la fréquence la plus rapide, c'est cette structure qui va imposer le rythme de contraction aux autres structures du cœur.

Ces cellules excitables présentant toutes une période réfractaire à l'excitation (du début du PA jusqu'au premier tiers de la phase 3), l'impulsion va donc parcourir le cœur de façon unilatérale en suivant le système de conduction spécialisé, sans possibilité de transmission antérograde dans une situation physiologique normale.

L'automatisme et la conduction peuvent être contrôlés par le biais de stimulations sympathiques et parasympathiques, une stimulation parasympathique ayant tendance à diminuer l'automatisme et la conduction, une stimulation sympathique ayant l'effet inverse et entraînant une augmentation de la force de contraction cardiaque.<sup>4</sup>

## 2.2 Le couplage excitation-contraction cardiaque :

La contraction du tissu musculaire cardiaque est due au glissement les uns sur les autres de deux types de filaments au sein d'une structure nommée sarcomère. Celle-ci est composée de filaments fins d'actine, de tropomyosine et de troponine et de filaments épais de myosine. La contraction est dépendante de la présence de calcium. En effet, celui-ci va se combiner avec une des sous-unités de la molécule de la troponine, entraînant une modification de la structure de la tropomyosine et permettant la liaison de la molécule de myosine au site actif de l'actine.<sup>5</sup>

Le  $Ca^{2+}$  responsable de cette contraction provient en majorité de la libération de stocks cellulaires conservés au niveau du réticulum sarcoplasmique. Au cours de la phase de plateau du PA, on observe une entrée de  $Ca^{2+}$  dans la cellule contractile. Cette entrée de calcium entraîne l'ouverture des citernes calciques du réticulum sarcoplasmique et c'est ainsi qu'une faible quantité de  $Ca^{2+}$  sert de signal à une libération bien plus importante des stocks intracellulaires, permettant ainsi la contraction.

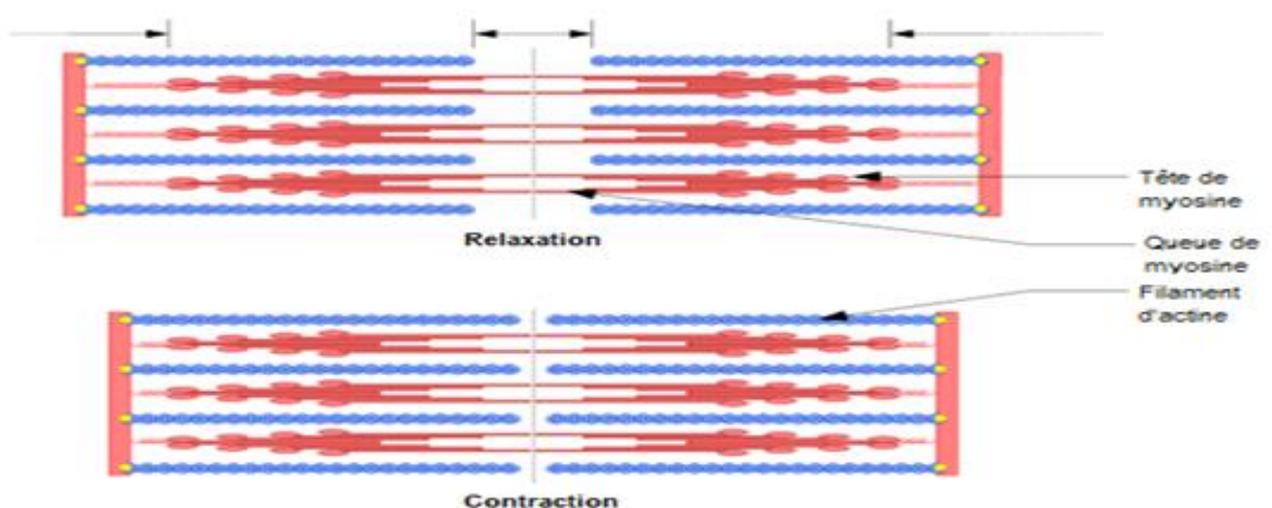


Figure 6: Le sarcomère

Des mécanismes actifs de recapture du calcium cytosolique permettent de terminer la contraction, entraînant un relâchement du muscle cardiaque.

### 3. La fibrillation auriculaire

#### 3.1 Physiopathologie :

La fibrillation auriculaire correspond à une perte de la coordination des cellules myocardiques auriculaires. Il en résulte une contraction auriculaire anarchique et peu efficace. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de cette perte de synchronisation.

La FA peut être liée à la présence d'un foyer focal électrique déclenchant au niveau auriculaire<sup>7,8</sup>. Un foyer bien localisé peut être isolé par chirurgie ou endoscopie afin d'empêcher son activité délétère.

L'apparition d'une FA peut aussi être liée à un phénomène « d'ondelettes multiples ». La FA résulte alors du fractionnement d'ondes se propageant dans les oreillettes, entraînant la formation d'ondelettes de dépolarisation s'auto-entretenant<sup>9</sup>. L'activation focale et les ondelettes multiples peuvent coexister chez un même patient à différents moments.

La présence de ces dysfonctions va entraîner un remodelage électrique et structurel de l'oreillette (augmentation de la taille des cellules et altérations de la structure intracellulaire des cardiomyocytes) favorisant l'aggravation de ces mécanismes pathologiques. Cet état de fait explique pourquoi une FA récente sera plus simple à réduire qu'une FA ancienne.<sup>10</sup>

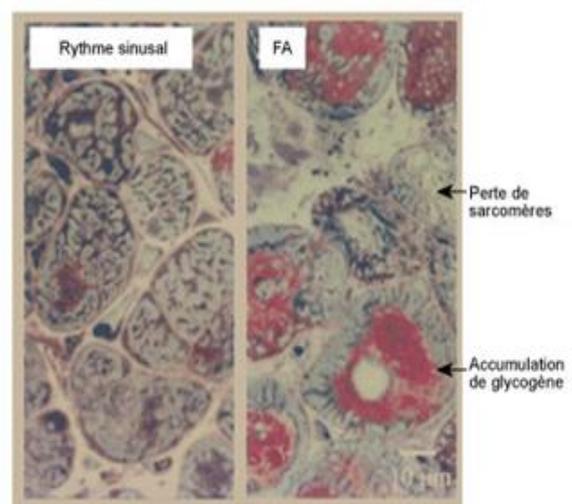


Figure 7: Microscopie du remodelage structurel de myocytes atriaux de chèvre observé après 4 mois de FA<sup>11</sup>

L'apparition d'une FA peut être favorisée par certains facteurs de risque tels que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, l'obésité et l'âge (la FA toucherait environ 10% des plus de 80 ans).

On estime aujourd'hui que la fibrillation auriculaire toucherait environ 1% de la population, soit 7 millions de personnes en Europe<sup>1</sup>. Son diagnostic demeure cependant difficile. En effet, l'installation de la maladie a tendance à se manifester par des accès paroxystiques de FA, souvent asymptomatiques. L'aspect intermittent d'une FA débutante peut rendre sa détection à l'électrocardiogramme (ECG) aléatoire. Lors d'une phase de fibrillation auriculaire, l'ECG montre un rythme ventriculaire irrégulier, avec des ondes P d'aspects différents, des espaces entre les complexes QRS différents mais des complexes QRS identiques entre eux.

Ce retard de diagnostic favorise une évolution vers des formes plus sévères, entraînant la survenue d'épisodes plus longs et souvent plus symptomatiques. Le remodelage de l'oreillette peut même faire évoluer la FA vers une forme permanente.

Les complications liées à la FA sont principalement des palpitations, de l'anxiété, une fréquence cardiaque irrégulière, une tachycardie, un essoufflement et une sensation de fatigue.

La persistance de la FA entraîne au fil du temps une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints (prévalence deux fois plus élevée que dans la population normale). Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est cinq fois plus élevé du fait de la mauvaise qualité de la contraction auriculaire, pouvant entraîner une stase sanguine intracardiaque thrombogène. La mortalité chez ces patients est deux fois plus élevée que dans la population normale.<sup>12</sup>

On peut distinguer plusieurs types cliniques de FA :

-**La FA paroxystique** : Spontanément résolutive, généralement dans les 48 heures.

-**La FA persistante** : Présentant des épisodes durant habituellement plus de 7 jours ou devant être régularisés par cardioversion (retour au rythme sinusal).

-**La FA permanente** : FA durant généralement depuis plus de 6 mois, pouvant être relativement bien tolérée par le patient.

Il est possible d'évaluer l'impact de la FA et de ses symptômes sur l'activité quotidienne du patient par le score EHRA (European Heart Rhythm Association) :

-**EHRA I** : Pas de symptômes liés à la FA

-**EHRA II** : Symptômes légers, activité quotidienne inchangée

-**EHRA III** : Symptômes sévères, activité quotidienne affectée

-**EHRA IV** : Symptômes invalidants, rendant l'activité quotidienne irréalisable

## 3.2 Prise en charge :

### 3.2.1 Recommandations :

Deux problématiques principales vont cohabiter dans les options de prise en charge de la FA. La première concerne le rythme cardiaque : soit on cherche à réduire la fibrillation afin de ramener le cœur à un rythme sinusal normal, soit on cherche simplement à contrôler la fréquence cardiaque sans tenter de réduire la FA si le patient la tolère bien. L'autre problématique concerne la prise en charge du patient par un traitement préventif si le risque embolique est élevé.

La première étape de la prise en charge consiste à isoler un éventuel facteur déclenchant pouvant être la cause de la FA et à envisager une prise en charge spécifique si nécessaire (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, suite de chirurgie cardiaque, embolie pulmonaire...).

Il convient ensuite d'évaluer le type de la FA :

En cas de FA paroxystique, on entame un traitement antiarythmique uniquement si celle-ci est mal tolérée.

Si la FA est persistante, il faut évaluer la présence de symptômes associés et l'état cardiaque :

-En cas de FA relativement récente ou en cas de symptômes invalidants, une cardioversion pharmacologique ou électrique peut être envisagée.

-Si la FA évolue depuis une période prolongée, associée à des symptômes peu invalidants, on cherchera juste à contrôler la fréquence cardiaque.

Le risque thromboembolique associé à la FA est évalué par le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> (Congestive Heart Failure, Hypertension, âge>75ans, Diabète, AVC ou accident ischémique transitoire, maladie vasculaire, sexe), aussi appelé score de CHAD.

Chez les patients en FA présentant au moins un facteur de risque embolique majeur (âge ou antécédents d'embolie), ou deux risques emboliques non majeurs, la prévention par un traitement anti-vitamine K (AVK) est recommandée, particulièrement chez le sujet âgé où l'efficacité d'un traitement par antiagrégant plaquettaire est limitée.

Chez les patients en FA présentant un facteur de risque non majeur, un traitement anti-thrombotique au long cours est recommandé, de préférence par AVK, ou par antiagrégant plaquettaire.

Chez les patients en FA sans facteur de risque, âgés de moins de 65ans, 2 options sont envisageables : aucun traitement n'est initié, ou alors uniquement un traitement par antiagrégant au long cours.<sup>13, 14</sup>

### **3.2.2 Thérapeutiques utilisées :**

#### ***3.2.2.1 Le traitement antiarythmique :***

La cardioversion peut être pharmacologique ou électrique.

La cardioversion électrique est réservée aux cas de FA à conduction ventriculaire rapide ne répondant pas aux mesures pharmacologiques. Elle peut être recommandée en cas d'échec de la cardioversion pharmacologique si le patient présente une FA symptomatique. Elle est réalisée sous anesthésie générale.

Concernant la cardioversion pharmacologique, différentes options sont disponibles.

Les antiarythmiques peuvent être classés selon la classification de Vaughan Williams :

**-Classe I** : Action par blocage préférentiel des canaux Na<sup>+</sup>, ralentissant l'entrée de sodium lors de la première phase du potentiel d'action. Cette classe compte différentes sous-classes en fonction de l'effet sur la durée du potentiel d'action, les classes Ia, Ib et Ic (durée augmentée, diminuée ou stable).

**-Classe II** : Effet sympatholytique par action bêtabloquante. Ils sont utilisés dans la prévention de certaines arythmies jonctionnelles ou ventriculaires.

**-Classe III** : Ils agissent principalement par blocage des courants potassiques sortants lors de la phase 3 du potentiel d'action. Ils ont donc tendance à augmenter la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires de toutes les cellules cardiaques.

**-Classe IV** : Ils inhibent le courant calcique entrant, entraînant une diminution de la conduction et de l'automatisme.

Afin de réduire une FA, deux molécules sont principalement utilisées actuellement, mais dans des conditions différentes.

Face à une FA sur un cœur sain, dénué de pathologie myocardique sous-jacente et d'antécédents d'ischémie, le traitement le plus adapté est la FLECAINE® (flécaïnide per os), appartenant à la classe Ic de Vaughan Williams. La FLECAINE® présente pour avantage d'être métabolisée par le cytochrome 2D6, ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses. Elle est relativement bien tolérée au niveau des effets indésirables.

En cas, de cardiopathie associée, on préfère la CORDARONE® (amiodarone), donnée par voie per os mais pouvant aussi être utilisée par voie injectable en cas d'épisode aigu. L'amiodarone est un puissant antiarythmique de classe III, bloquant les canaux I<sub>Kr</sub>, calciques

et bêtabloquant. Il appartient à la classe des benzofuranes, sa structure contenant deux atomes d'iode pouvant entraîner un certain nombre d'effets indésirables, particulièrement au niveau thyroïdien (hypo ou hyperthyroïdie). Les effets indésirables induits par ce traitement sont relativement nombreux et gênants. On peut noter par exemple des risques de photosensibilisation, de pneumopathies interstitielles graves, de dépôts cornéens ou de toxicité hépatique. La demi-vie très longue de ce médicament s'accumulant dans les tissus adipeux (de 30 à 100 jours) rend la gestion de ces effets indésirables problématique. La métabolisation et l'action inhibitrice de l'amiodarone sur le cytochrome 3A4 peut entraîner l'apparition d'interactions médicamenteuses, notamment avec les traitements anticoagulants.

Signalons que de nouveaux antiarythmiques sont en cours de mise sur le marché.

Par exemple, BRINAVESS® (chlorhydrate de vernakalant 20mg/ml) est indiqué pour la réduction rapide en cas d'épisode aigu de fibrillation auriculaire d'installation récente chez l'adulte sous certaines conditions:

- En l'absence d'intervention chirurgicale : fibrillation auriculaire d'une durée  $\leq 7$  jours,
- Après une chirurgie cardiaque : fibrillation auriculaire d'une durée  $\leq 3$  jours.

BRINAVESS doit être administré en perfusion intraveineuse par du personnel médical qualifié, dans des conditions de surveillance clinique appropriées pour la cardioversion. Il appartient aux classes I et III des antiarythmiques. Cette spécialité a obtenu un agrément de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), mais sa mise sur le marché n'est pas encore effective.<sup>15</sup>

### ***3.2.2.2 Contrôle de la fréquence cardiaque :***

Le contrôle de la fréquence cardiaque est recommandé en cas de FA chez les patients âgés et peu symptomatiques ou en cas de FA peu symptomatique. L'objectif est de maintenir une fréquence cardiaque de repos inférieure à 110 battements par minute.

Chez un patient possédant encore une certaine activité physique, les médicaments utilisables en première intention sont les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques (à effet coronaire ou sinusal prédominant : vérapamil ou diltiazem). La digoxine peut être utilisée

préférentiellement chez des sujets ayant une activité physique faible ou en cas de pathologie associée contre-indiquant d'autres options (insuffisance cardiaque par exemple) .<sup>13, 14</sup>

### ***3.2.2.3 Prévention du risque embolique :***

Les AVK restent la classe thérapeutique la plus utilisée depuis près de cinquante ans. Cependant, ils demeurent difficiles à manier. Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitant une surveillance biologique régulière par des INR (international normalized ratio) au moins mensuels du fait de la difficulté à équilibrer le traitement. En effet, de nombreux facteurs sont susceptibles de modifier l'INR (interactions médicamenteuses, pathologies infectieuses, alimentation...). L'INR cible se situe généralement entre 2 et 3.

Comme vu précédemment l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires peut être envisagée en prévention du risque thromboembolique dans certaines situations. L'aspirine est la molécule de première intention. L'association aspirine-clopidogrel est éventuellement proposée en cas d'impossibilité du traitement par AVK.

La mise sur le marché de nouveaux traitements anticoagulants risque de modifier ces habitudes de prise en charge. En effet, les nouveaux traitements antithrombines (PRADAXA®, dabigatran) ou anti-facteur Xa (XARELTO®, rivaroxaban) présentent une efficacité comparable aux AVK. L'absence de suivi biologique type INR rend leur utilisation plus simple, ce qui peut cependant se révéler problématique en cas de surdosage en raison de l'absence de technique de routine d'évaluation rapide. Ils sont de plus moins sensibles à de possibles interactions médicamenteuses ou liées à l'alimentation. Ils représentent sans doute l'avenir de la prise en charge du risque thromboembolique.

### ***3.2.2.4 Education thérapeutique :***

Il est nécessaire de faire comprendre au patient les enjeux de son traitement et les conséquences de sa maladie. Une bonne compliance et observance du traitement sont primordiales. En cas de traitement anticoagulant, l'éducation thérapeutique doit permettre

au patient de reconnaître un signe de surdosage afin d'alerter son médecin le cas échéant (un carnet de surveillance du traitement AVK peut servir de base solide pour cette éducation et le suivi du traitement).

Il est de plus nécessaire d'insister sur un certain nombre de règles hygiéno-diététiques. Ainsi, le sevrage tabagique est indispensable dans un contexte de FA. Le maintien d'une activité physique régulière et un régime alimentaire équilibré sont aussi des facteurs à ne pas négliger. Enfin, on peut noter qu'une éducation adaptée de l'entourage proche du patient peut permettre une meilleure observance du traitement et un suivi moins difficile des règles hygiéno-diététiques.

## **Section 2 :**

### La Dronédarone, caractéristiques

---

MULTAQ® se présente sous la forme de comprimés pelliculés contenant 400 mg de chlorhydrate de dronédarone. La dronédarone appartient à la classe des benzofuranes. C'est un analogue de l'amiodarone mais possédant certaines différences structurales, notamment l'absence d'atomes d'iode.

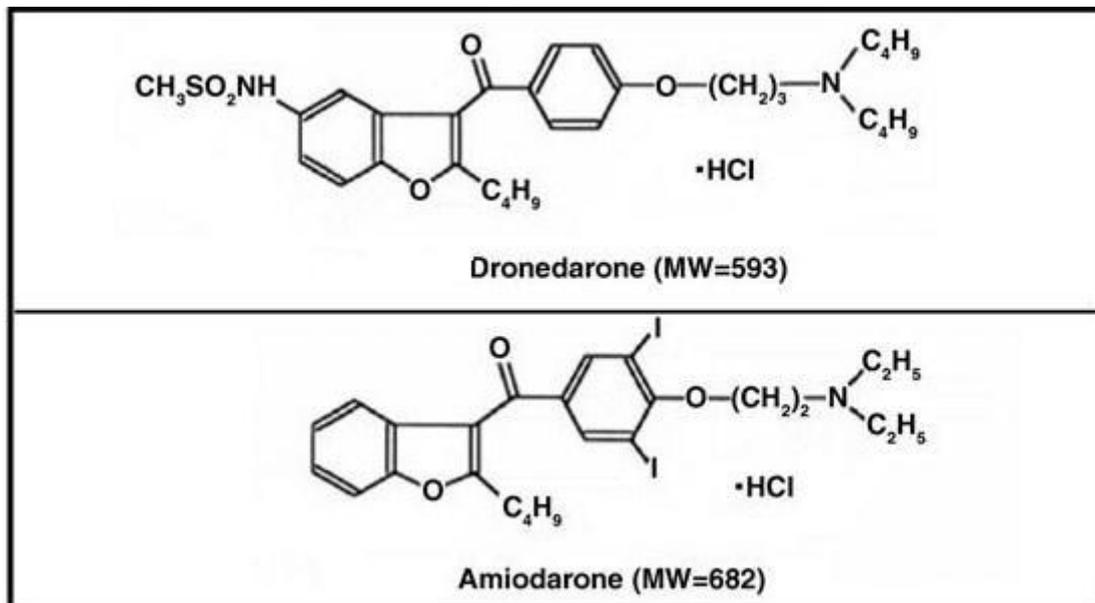


Figure 8: Comparaison des structures de la dronédarone et de l'amiodarone<sup>16</sup>

Le dossier d'AMM du MULTAQ® repose sur un certain nombre d'études cliniques :

-Les études **EURIDIS** (EUROpean Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the MAintenance of Sinus Rhythm) et **ADONIS** (AMerican-AUstralian-African Trial with Dronedarone In ATrial Fibrillation or Flutter Patients for the MAintenance of Sinus Rhythm) ont évalué l'efficacité de la dronédarone par rapport à un placebo dans le maintien du rythme sinusal chez des patients présentant une fibrillation auriculaire paroxystique ou persistance ou un flutter auriculaire.<sup>18</sup>

-L'étude **DIONYSOS** (Randomized, Double-blind trial to evaluate the efficacy and Safety of dronédarone versus amiodarone for at Least 6 months for the maintenance of Sinus Rhythm in patients with AF) a comparé la dronédarone à l'amiodarone chez des patients en FA persistante, éligibles à une cardioversion électrique. La dronédarone n'a alors

pas montré de supériorité par rapport à l'amiodarone sur les critères évalués (récidive de FA, arrêt prématuré du traitement pour intolérance ou efficacité insuffisante). Le nombre de récurrence de FA après cardioversion réussie a été de 24% sous amiodarone contre 36% sous dronedarone. Cependant, la dronedarone a montré un meilleur profil de tolérance sur un suivi de 7 mois, notamment aux niveaux thyroïdien, neurologique, cutané et oculaire.<sup>19</sup>

-L'étude **DAFNE** (The DronedArone Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion) a évalué l'efficacité de la dronedarone en fonction de la dose administrée.<sup>20</sup>

-L'étude **ERATO** (The Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation) a montré que la dronedarone réduisait significativement la fréquence ventriculaire au repos et à l'exercice par rapport à un placebo, sans diminution de la capacité à l'effort chez des patients en FA permanente, en complément du traitement standard (traitement ralentisseur et anticoagulant per os).<sup>21</sup>

-L'étude **ATHENA** (A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of DronedArone 400mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization of Death from any Cause in PatiENts with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) est une large étude de morbi-mortalité chez des patients présentant une FA paroxystique ou persistante ou un flutter associé à des facteurs de risque additionnels. Elle a montré une réduction de 24% du critère composite évalué (1<sup>ère</sup> hospitalisation de cause cardiovasculaire ou décès toutes causes confondues).<sup>22</sup>

-L'étude **ANDROMEDA** (Antiarhythmic Trial with DronedArone in Moderate to Severe Cardiac Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease). Cette étude a montré une augmentation de la mortalité par rapport au placebo chez des patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère et une dysfonction ventriculaire gauche. L'augmentation de mortalité était principalement liée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque.<sup>23</sup>

# 1. DONNÉES CLINIQUES :

## 1.1 Indications thérapeutiques :

MULTAQ® est indiqué pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de FA paroxystique ou persistante. En raison de son profil de tolérance, MULTAQ® ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques. MULTAQ® ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche, ou aux patients avec un antécédent ou présentant un épisode d'insuffisance cardiaque.

Ces indications sont plus réduites que prévu lors du développement du médicament. En effet, la surmortalité observée lors de l'étude ANDROMEDA (liée à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque) ou lors de l'étude PALLAS (développée dans la 3<sup>ème</sup> section) et les effets indésirables apparus depuis la mise sur le marché ont entraîné une limitation des indications et une perte de son statut de médicament de première intention.<sup>13</sup>

## 1.2 Posologie et conditions de prise :

Le traitement par MULTAQ® peut être initié en ambulatoire. La posologie usuelle est de 400 mg deux fois par jour chez l'adulte au moment des repas. En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante sera prise à l'heure habituelle et ne devra pas être doublée.

Un traitement concomitant par antiarythmique de classe I ou III (tels que la flécaïnide, le sotalol, l'amiodarone ou autres) doit être arrêté avant l'initiation de MULTAQ® en raison d'une possible synergie d'action délétère.

Du fait du manque de données, le délai pour un relais optimal entre l'amiodarone et MULTAQ® n'est pas connu. Il doit cependant être pris en compte que, en raison de sa longue demi-vie, l'amiodarone possède une longue durée d'action même après son arrêt.

MULTAQ® est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients

présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. De même, MULTAQ® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez des patients présentant un stade d'insuffisance rénale moins avancé.

### **1.3 Contre-indications :**

Les principales contre-indications à souligner sont :

- La présence de troubles graves de la conduction cardiaque
- Une bradycardie inférieure à 50 battements par minute
- La présence d'une FA permanente d'une durée supérieure à 6 mois et résistante à une cardioversion
- La présence de conditions hémodynamiques instables, d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche chez le patient.
- La présence d'une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone
- L'utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, ou un traitement induisant des torsades de pointe
- Un intervalle QTc de Bazett supérieur à 500 millisecondes
- Une insuffisance hépatique ou rénale sévère

### **1.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

Lorsqu'un traitement par MULTAQ® est initié, une surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaque, hépatique et pulmonaire doit être effectuée régulièrement afin de prévenir l'apparition d'éventuelles contre-indications décrites précédemment. Ainsi, il est recommandé de réaliser des ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois. En cas

d'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente, l'arrêt de MULTAQ® doit être envisagé.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque (essoufflement, prise de poids, œdèmes, ou dyspnée croissante). Si la présence d'une insuffisance cardiaque est confirmée, le traitement par MULTAQ® doit être interrompu.

En cas de récurrence de fibrillation auriculaire, l'arrêt de la dronédarone doit être envisagé.

#### **1.4.1 Atteintes hépatiques :**

Des atteintes hépatocellulaires incluant des insuffisances hépatiques aiguës mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par MULTAQ® au cours du suivi après sa commercialisation (voir 3<sup>ème</sup> section). Un bilan de la fonction hépatique doit donc être réalisé avant le début du traitement, une semaine puis un mois après. Ce suivi doit être renouvelé tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 mois et à 12 mois, puis régulièrement par la suite.

Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'atteinte hépatique (douleur abdominale prolongée, anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, ictère, urines foncées ou démangeaisons). Si une atteinte hépatique est confirmée, le traitement doit être arrêté.

#### **1.4.2 Augmentation de la créatinine plasmatique :**

Une augmentation de la créatinine plasmatique (en moyenne de 10 µmol/L) a été observée chez les sujets sains et les patients traités par dronédarone 400 mg deux fois par jour. Chez la majorité des patients, cette augmentation apparaît précocement après le début du traitement et atteint un plateau après 7 jours. Il est donc recommandé de mesurer les valeurs de créatinine plasmatique avant et 7 jours après l'initiation de la dronédarone. En cas d'augmentation, la créatinine plasmatique doit être à nouveau contrôlée 7 jours plus

tard. Si aucune nouvelle augmentation n'est observée, cette valeur doit être utilisée comme nouvelle valeur de référence.

En revanche, si le taux de créatinine plasmatique continue d'augmenter, l'arrêt du traitement et des examens complémentaires doivent être envisagés. Cette augmentation de la créatinine étant liée à une inhibition de l'excrétion de celle-ci et non à une réelle insuffisance rénale, elle ne doit pas nécessairement entraîner l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II. Selon les données de suivi après commercialisation, des augmentations plus importantes de la créatinine plasmatique ont été observées après initiation de la dronédarone. Des cas d'augmentation de l'urée sanguine ont également été rapportés. Dans la majorité des cas, ces effets semblent réversibles après arrêt du traitement.

Notons qu'une surveillance étroite de la kaliémie doit être effectuée afin de prévenir tout impact sur la rythmicité cardiaque.

#### **1.4.3 Allongement de l'intervalle QTc :**

De part son activité pharmacologique, la dronédarone peut entraîner un allongement modéré de l'intervalle QTc-Bazett (environ 10 msec), lié à une prolongation de la repolarisation. Un suivi régulier par ECG est donc recommandé pendant le traitement. Si l'intervalle QTc Bazett est supérieur à 500 millisecondes, la dronédarone doit être arrêtée.

#### **1.4.4 Troubles respiratoires et thoraciques :**

Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive pouvant être liée à une atteinte pulmonaire, une surveillance clinique étroite des patients doit donc être réalisée. Le traitement doit être arrêté si l'atteinte pulmonaire est confirmée.

L'implication de la dronédarone dans les affections pulmonaires interstitielles n'est toutefois pas entièrement établie. En effet, celles-ci pourraient être dues aux antécédents de traitement par amiodarone dont la plupart des patients ont bénéficié précédemment.

#### **1.4.5 Interactions médicamenteuses :**

- L'administration concomitante de bêtabloquants ou d'antagonistes calciques ayant un effet ralentisseur sur le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire doit être réalisée avec prudence. Le cas échéant, une titration associée à un suivi par ECG doit être effectuée.

- La dronédarone étant principalement métabolisée par le CYP3A4, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent potentiellement agir sur son métabolisme. Pour sa part, la dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur faible du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (gp-P). Il en découle un nombre important d'interactions médicamenteuses potentiellement graves.

Notons ainsi que la dronédarone est contre-indiquée chez les patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, la cyclosporine, la télithromycine, la clarithromycine et le ritonavir. Les inhibiteurs calciques tels que le diltiazem et le vérapamil sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4, augmentant de fait l'exposition à la dronédarone. De plus, en raison de leurs propriétés bradycardisantes, le vérapamil et le diltiazem peuvent également interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique.

La dronédarone peut augmenter l'exposition aux statines qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou de la gp-P. A une posologie de 400 mg deux fois par jour, la dronédarone a ainsi multiplié par 4 l'exposition à la simvastatine dans les études menées. Les statines à doses élevées augmentant le risque de myopathie, la co-administration des statines doit être réalisée avec précaution et surveillance clinique adaptée.

L'administration concomitante de dronédarone chez les patients recevant de la digoxine entraîne une augmentation de la digoxinémie plasmatique (exposition augmentée jusqu'à 2,5 fois par inhibition du transporteur gp-P) et accroît ainsi les signes et symptômes liés à une toxicité de la digoxine. Un suivi clinique, par ECG, et biologique ainsi qu'une diminution de moitié de la dose de digoxine sont donc recommandés.

La dronédarone est susceptible d'entraîner une augmentation de l'INR chez des patients traités par AVK. En conséquence, un suivi biologique étroit doit être mené à l'instauration du traitement et en cas de modification de celui-ci. Les patients doivent être informés de cette interaction afin d'être attentifs à tout signe de surdosage en AVK.

Notons enfin que des tests ont prouvé que des doses répétées de 300 ml de jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4) trois fois par jour ont multiplié par 3 l'exposition à la dronédarone. En conséquence, les patients traités par dronédarone devront être informés qu'ils doivent éviter de consommer des boissons à base de jus de pamplemousse.

#### 1.4.6 Effets indésirables :

Le tableau suivant résume les principaux effets indésirables et leurs incidences au cours des études cliniques menées chez des patients traités par dronédarone, 400mg, deux fois par jour comparé à des patients recevant un placebo.

Figure 9: Effets indésirables<sup>24</sup>

Système classe- organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
Affections du système nerveux			Dysgueusie	Agueusie
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (voir sous- rubrique c)	Bradycardie		
Affections gastro- intestinales		Diarrhées Vomissements Nausées Douleurs abdominales Dyspepsie		
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de la fonction hépatique		Atteinte hépatocellulaire , incluant insuffisance hépatique aiguë

Système classe- organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
				mettant en jeu le pronostic vital
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Rash (incluant rash généralisé, maculaire, maculo-papulaire) Prurit	Erythèmes (incluant érythème et rash érythémateux) Eczéma Réaction de photosensibilité Dermatite allergique Dermatite	
Troubles généraux et anomalies liées à l'administration		Fatigue Asthénie		
Investigations	Augmentation de la créatinémie* Allongement du QTc Bazett <sup>#</sup>			

\* ≥10% 5 jours après l'initiation du traitement

<sup>#</sup> >450 msec chez l'homme. >470 msec chez la femme

En cas de surdosage, en l'absence d'antidote spécifique et de manque de données quant à l'élimination de la dronédarone par dialyse, un traitement symptomatique devra être instauré.

## 2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

### 2.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Chez l'animal, la dronédarone prévient la fibrillation auriculaire ou rétablit le rythme sinusal normal selon le modèle utilisé. Elle prévient également la survenue de tachycardie et de fibrillation ventriculaire. Ces effets découlent certainement de ses propriétés électrophysiologiques appartenant aux quatre classes de Vaughan-Williams.

Ainsi, La dronédarone est un inhibiteur multicanal inhibant les courants potassiques (incluant  $IK_{Ach}$ ,  $IK_{ur}$ ,  $IK_r$ ,  $IK_s$ ) prolongeant ainsi le potentiel d'action cardiaque et les périodes

réfractaires (Classe III). Elle inhibe également les courants sodiques (Classe Ib) et les courants calciques (Classe IV). C'est aussi un antagoniste adrénergique non compétitif (Classe II).

En conséquence, la dronédarone réduit la fréquence cardiaque. Elle augmente les périodes réfractaires effectives (PRE) de l'oreillette et du nœud auriculo-ventriculaire. Les PRE ventriculaires sont légèrement prolongées. La dronédarone diminue la pression artérielle et la contractilité myocardique sans modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et réduit la consommation d'oxygène myocardique. Elle a de plus des propriétés vasodilatatrices au niveau des artères coronaires et des artères périphériques.

L'efficacité de la dronédarone dans la réduction du risque d'hospitalisation lié à la FA a été démontrée chez des patients présentant une FA ou ayant un antécédent de FA et des facteurs de risque supplémentaires dans l'étude internationale ATHENA.

Dans EURIDIS et ADONIS, au total, 1 237 patients ambulatoires présentant un antécédent de FA ou FLA (Flutter Auriculaire) ont été randomisés et traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour (n = 828) ou placebo (n = 409) en plus d'un traitement standard. La dronédarone a systématiquement retardé le délai avant la première récurrence de FA/FLA (critère primaire d'évaluation). Par rapport au placebo, la dronédarone a réduit de 25 % le risque de première récurrence de FA pendant la durée de l'étude qui était de 12 mois. Le délai médian entre la randomisation et la première récurrence de FA/FLA dans le groupe dronédarone a été de 116 jours, soit 2,2 fois plus long que dans le groupe placebo (53 jours).

L'étude DIONYSOS a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone (400 mg deux fois par jour) par rapport à l'amiodarone (600 mg par jour pendant 28 jours, puis 200 mg par jour ensuite) pendant au moins 6 mois. Un total de 504 patients avec une FA documentée ont été randomisés, 249 ont reçu de la dronédarone et 255 de l'amiodarone. L'incidence du critère primaire d'évaluation d'efficacité défini comme la première récurrence de FA ou l'arrêt prématuré du traitement pour intolérance ou manque d'efficacité à 12 mois était de 75 % dans le groupe dronédarone et de 59 % dans le groupe amiodarone. La fréquence des récurrences de FA était respectivement 63,5 % contre 42 %. Les récurrences de FA étaient plus fréquentes dans le groupe dronédarone, tandis que les arrêts prématurés du traitement pour intolérance étaient plus fréquents dans le groupe amiodarone. La survenue

d'événements spécifiques (thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires ou gastro-intestinaux) ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude après n'importe quel événement indésirable ont été réduits de 20 % dans le groupe dronédarone par rapport au groupe amiodarone. Il faut cependant souligner que la dose d'amiodarone administrée en début de traitement était relativement élevée dans cette étude (600 mg par jour les 28 premiers jours).

## 2.2 Propriétés pharmacocinétiques :

*-Absorption* : Après administration orale, en présence de nourriture, la dronédarone est absorbée au moins à hauteur de 70 %. Cependant, en raison d'un premier passage métabolique pré-systémique, la biodisponibilité absolue de la dronédarone est seulement de 15 %. Notons qu'une prise de nourriture concomitante augmente la biodisponibilité de la dronédarone de 2 à 4 fois.

Après administration orale en présence de nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de la dronédarone et de son principal métabolite actif circulant (métabolite N-débutylé) sont atteintes en 3 à 6 heures.

A posologie standard, l'état d'équilibre est atteint en 4 à 8 jours de traitement.

*-Distribution* : La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé est respectivement de 99,7 % et 98,5 % et n'est pas saturable. La liaison se fait principalement sur l'albumine. Après administration intraveineuse le volume de distribution à l'état d'équilibre est compris entre 1 200 et 1 400 L.

*-Métabolisme* : La dronédarone est fortement métabolisée, principalement par le CYP 3A4. La voie métabolique principale inclut une N-débutylation formant le principal métabolite actif circulant suivie d'une oxydation et d'une désamination oxydative, formant le métabolite inactif (l'acide propanoïque), puis d'une oxydation. Les Monoamines Oxydases participent au métabolisme du métabolite actif de la dronédarone.

*-Élimination* : Après administration orale, environ 6 % de la dose marquée sont excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites (aucun produit inchangé n'est excrété dans l'urine) et 84 % sont excrétés dans les fèces (principalement sous forme de métabolites). La demi-vie d'élimination finale de la dronédarone est d'environ 25-30

heures et celle de son métabolite N-débutylé 20-25 heures. Chez les patients, la dronédarone et son métabolite sont complètement éliminés du plasma au cours des 2 semaines suivant l'arrêt du traitement à 400 mg deux fois par jour.

Notons que ces périodes d'élimination sont beaucoup plus courtes que pour l'amiodarone. Ce paramètre présente son avantage en cas de toxicité ou de mauvaise tolérance au traitement.

Chez la femme, l'exposition à la dronédarone et à son métabolite N-débutylé est en moyenne 1,3 à 1,9 fois plus élevée que chez l'homme. Chez des patients âgés de 65 ans et plus, l'exposition à la dronédarone était plus élevée de 23 % par rapport à celle des patients de moins de 65 ans dans les études menées. Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'exposition à la dronédarone libre est multipliée par deux et celle du métabolite actif est diminuée de 47 %.

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué par une étude spécifique. On ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la dronédarone du fait qu'il n'y a pas d'excrétion urinaire de produit inchangé et que seulement environ 6 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites.

## **Section 3 :**

### La dronédarone en pratique

---

## 1. Événements notables depuis la mise sur le marché :

Depuis l'obtention de son AMM au mois de novembre 2009 et sa mise sur le marché effective en France au mois d'Octobre 2010, MULTAQ® a été responsable d'événements indésirables parfois graves chez certains patients. Ces effets indésirables ont rapidement poussé les autorités de santé à mettre en place une surveillance accrue du médicament. Ainsi, au début de l'année 2011, MULTAQ® a fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risques (PGR), mis en place par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ce PGR a pour objectif une gestion des risques médicamenteux tout au long de la vie du médicament par une approche globale et coordonnée des différents acteurs de soin. Il s'appuie donc sur une meilleure information des médecins, pharmaciens et des patients sur le rapport bénéfices/risques du médicament concerné, mais aussi sur une surveillance du bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Notons qu'avant l'apparition de ces événements graves, des études comparatives avaient conclu que la dronédarone présentait le plus faible risque d'apparition d'effets indésirables graves et d'effet pro-arythmique par rapport aux autres antiarythmiques classiquement utilisés.<sup>31</sup>

Voici une présentation chronologique des événements marquants ayant abouti à un déremboursement par la sécurité sociale du MULTAQ®, décidé près d'un an après sa mise sur le marché.

### 1.1 Toxicité hépatique :

Il s'agit du premier cas d'iatrogénie d'une gravité inattendue lié à la prise de MULTAQ®. Cet épisode a entraîné une révision du RCP de celui-ci.<sup>24</sup>

Dans une alerte datée du 14 janvier 2011<sup>25</sup>, la FDA (U.S Food and Drug Administration) signale plusieurs cas d'atteintes hépatiques sérieuses liées à la dronédarone : « *La FDA alerte les professionnels de Santé et les patients de cas rares mais*

*sévères d'atteintes hépatiques dont deux cas d'hépatites aiguës ayant mené à une transplantation hépatique chez des patients traités par dronédarone ».*

La FDA précise alors que les deux cas d'hépatites aiguës ayant nécessité une transplantation hépatique concernaient deux femmes âgées de 70 ans, dont le bilan hépatique était initialement normal.

Dans le premier cas, la patiente était traitée par MULTAQ® depuis cinq mois pour une FA intermittente. Elle souffrait au préalable d'HTA et d'une maladie coronaire stable. Les premiers symptômes apparurent deux semaines avant l'hospitalisation (fatigue, asthénie). Le traitement par dronédarone sera suspendu une semaine avant l'hospitalisation. A l'entrée à l'hôpital, la patiente présentait un ictère associé à une coagulopathie, une forte élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie, ce tableau évoluant en neuf jours vers une encéphalopathie nécessitant une transplantation hépatique.

Dans le deuxième cas, la patiente était traitée depuis six mois pour une FA paroxystique. Celle-ci a d'abord présenté une asthénie, rapidement associée à des douleurs abdominales, une coagulopathie et une élévation des transaminases et de la bilirubinémie. L'évolution en un mois de ce tableau a alors justifié une transplantation hépatique.

La FDA a souligné que dans les deux cas, le bilan pré-transplantation n'a pas révélé d'autres étiologies d'insuffisance hépatique. L'examen anatomopathologique du foie après exérèse mettait en évidence une nécrose cellulaire chez les deux patientes.

Face à ces événements, les autorités de santé ont réagi rapidement en proposant une adaptation des bonnes pratiques d'utilisation de MULTAQ® et une information rapide des professionnels de santé et des patients dans le cadre du PGR. Afin de prévenir l'apparition de toxicité hépatique grave, des tests de la fonction hépatique (enzymes hépatiques, bilirubinémie) doivent donc être effectués avant l'initiation de MULTAQ®. Ces tests doivent être renouvelés après une semaine, un mois, puis tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 mois et un an de traitement, la surveillance devant se faire de façon régulière par la suite.

A cette occasion, le laboratoire Sanofi a donc adressé un courrier d'explication et diffusé des tablettes d'information destinées aux professionnels de santé ou aux patients décrivant précisément les nouvelles recommandations et bonnes pratiques d'utilisation en découlant.

## **1.2 Surmortalité chez les patients en FA permanente : cas de l'étude PALLAS :**

Lancée au mois de juillet 2010, l'étude PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study using Dronedronone on Top of Standard therapy) a dû être interrompue le 5 juillet 2011. Cet essai devait analyser la possibilité d'une extension de l'indication de la dronédarone à la fibrillation auriculaire permanente. L'arrêt de l'étude fait suite aux recommandations du comité des opérations et du comité de contrôle des données de l'étude qui ont observé une augmentation de la mortalité dans le groupe traité par dronédarone.

PALLAS était une étude de phase IIIb randomisée versus placebo, en double aveugle, multicentrique et multinationale, comparant l'efficacité de MULTAQ® 400 mg (deux fois par jour) par rapport à un placebo chez des patients en FA permanente. Les patients devaient être âgés de plus de 65 ans et présenter au moins une des comorbidités suivantes : embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde, coronaropathie, antécédents d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque symptomatique ou être âgés de 75 ans ou plus et présenter une hypertension artérielle et un diabète. L'insuffisance cardiaque de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA) ou l'insuffisance cardiaque instable de classe III selon la NYHA constituaient des facteurs d'exclusion. L'étude comportait deux critères d'évaluation:

- La présence d'événements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, embolie artérielle systémique, infarctus du myocarde ou décès de cause cardiovasculaire).
- Une hospitalisation de cause cardiovasculaire ou décès toutes causes confondues.

Après des résultats satisfaisants obtenus dans le cadre de l'étude ATHENA (à savoir la dronédarone réduisant de façon significative le risque d'hospitalisation pour événements cardiovasculaires ou le risque de décès chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante ou d'un flutter), l'arrêt de l'étude PALLAS a surpris.

En effet, au cours de l'étude, la mortalité cardiovasculaire, par arythmie, AVC, insuffisance cardiaque grave ou toutes autres causes confondues a augmenté dans des proportions comprises entre 1.94 et 3.26 par rapport au groupe placebo.

Figure 10: Etude PALLAS : Variations des composantes du critère primaire de sécurité <sup>26</sup>

	<b>Dronédarone (n = 1619)</b>	<b>Placebo (n = 1617)</b>	<b>RR</b>
<b>Décès</b>	25	13	1,94
<b>Décès CV</b>	21	10	2,11
<b>Décès par arythmie</b>	13	4	3,26
<b>AVC</b>	23	10	2,32
<b>IDM</b>	3	2	1,54
<b>Hospitalisation non programmée pour raison CV</b>	113	59	1,97
<b>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</b>	43	24	1,81

Les résultats de l'étude PALLAS portent donc sur 3236 patients sur les 10 800 patients prévus au départ. Au moment de son arrêt, l'étude avait montré un effet favorable du traitement sur le plan rythmologique.

Figure 11: Evolution rythmologique des patients jusqu'à l'interruption de PALLAS <sup>26</sup>

	<b>Dronédarone (n = 1619)</b>	<b>Placebo (n = 1617)</b>
<b>Rythme sinusal à 4 mois (%)</b>	3,5 %	1,4
<b>Evolution du rythme à 1 mois (bpm)</b>	-7,6	+0,1
<b>PA Systolique à 1 mois (mm Hg)</b>	-3,5	-1,7
<b>Intervalle QTc (msec)</b>	8	-2

A ce stade, on constatait déjà 21% d'interruption prématurée du traitement dans le groupe traité par dronédarone contre 11% pour le groupe placebo.

Les explications avancées pour expliquer l'écart des résultats obtenus avec l'étude ATHENA concernent plusieurs points : Les patients de l'étude PALLAS étaient plus âgés, souffrant de FA permanente depuis au moins deux ans pour 69% d'entre eux (entraînant une augmentation de la mortalité en conséquence), 41% présentaient une coronaropathie contre 30% dans ATHENA et 20% présentaient une FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) inférieure à 40% (contre 12% présentant une FEVG inférieure à 45% dans ATHENA). Cependant, les analyses par sous-groupes dans l'étude PALLAS ne montrent pas une augmentation de la toxicité de la dronédarone parmi une population particulière de patients à risque.

Une autre hypothèse avancée serait l'importance de l'interaction entre la dronédarone et la digoxine. En effet, il est reconnu que la dronédarone entraîne une augmentation de la concentration sérique de digoxine par inhibition de sa métabolisation (jusqu'à 2.5 fois la concentration normale). Or, 33% des patients de l'étude PALLAS étaient traités par digoxine contre 14% des patients de l'étude ATHENA. Dans PALLAS, cette interaction a eu pour conséquence une augmentation de la concentration sérique de digoxine en moyenne de 33 % (1,2 contre 0,9ng/mL). Un taux de digoxine à 1.2ng/mL peut expliquer une éventuelle augmentation de la mortalité chez certains patients mais pas la totalité.

En résumé, l'étude PALLAS confirme que les patients en FA permanente ne doivent pas être traités par dronédarone et réaffirme la contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque marquée. Un contrôle régulier de la fonction cardiaque des patients traités par dronédarone par un spécialiste est donc recommandé. Il est important de noter que les événements liés à l'étude PALLAS n'entraînent pas de modification du rapport bénéfices/risques du MULTAQ® pour les patients traités dans l'indication classique, à savoir les FA non-permanentes.<sup>26</sup>

### **1.3 Positionnement des autorités de santé :**

Les événements graves postérieurs à la mise sur le marché liés à l'utilisation de la dronédarone ont entraîné plusieurs réévaluations du statut du MULTAQ® par les autorités de santé.

Ainsi, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a édité un premier avis en date du 2 juin 2010 (précédant donc les événements liés à l'étude PALLAS et les problèmes de toxicité hépatique). A cette occasion, la HAS a souligné plusieurs points importants concernant l'utilisation de la dronédarone et sa place par rapport aux autres antiarythmiques :

-Les patients susceptibles d'être traités répondant exactement à l'indication du MULTAQ® et ne présentant pas d'insuffisance cardiaque de type III instable ou IV représentent un fardeau « modéré » en terme de santé publique du fait de leur nombre restreint et de la moindre gravité de leur affection.

-Le bon respect de la contre-indication du médicament en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable ou IV en pratique clinique est un point important du bon usage du médicament.

-MULTAQ® s'est révélé moins efficace que l'amiodarone dans la prévention des récurrences de FA (étude DIONYSOS).

-Il est difficile de définir l'intérêt en terme de santé publique du MULTAQ® en raison de certains facteurs : Il n'y a pas de point de comparaison de l'impact sur le nombre d'hospitalisations des patients traités pour FA par rapport à la situation actuelle de ces patients en l'absence de données concernant les autres antiarythmiques utilisés.

Au final, dans cet avis du 2 juin 2010, la HAS conclue que le service médical rendu (SMR) par le MULTAQ® dans l'indication précise qui est la sienne est important. Cependant, elle souligne qu'il n'apporte pas d'amélioration du SMR par rapport à l'amiodarone et reconnaît qu'il représente un « moyen thérapeutique supplémentaire utile ». <sup>27</sup> De plus, un avis favorable pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux avec un taux de remboursement à 65% a été donné.

Cette même Commission de la Transparence a publié un nouvel avis le 22 juin 2011. A cette occasion la HAS a conclu que compte tenu des effets indésirables graves rapportés depuis la mise sur le marché de la dronédarone (particulièrement les atteintes hépatiques, pulmonaires et décompensations cardiaques) et des interactions médicamenteuses gênantes dans le contexte de la FA (notamment avec les AVK), le SMR du MULTAQ est insuffisant pour justifier le maintien de sa prise en charge par la solidarité nationale. <sup>28</sup>

A la suite des événements liés à l'étude PALLAS, MULTAQ® a fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice risque par le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) et de l'EMA. A cette occasion, l'ensemble des données relatives à l'utilisation de la dronédarone en pratique a motivé une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) publiée au mois d'octobre 2011. Celles-ci intègrent dorénavant les nouvelles recommandations et conclusions découlant de l'utilisation de la dronédarone par plusieurs centaines de milliers de personnes dans le monde. Considérant que « la disponibilité d'un certain éventail de traitements était important pour une situation aussi difficile que la FA », les experts de l'EMA ont estimé que « MULTAQ® reste une option de traitement utile pour certains patients en FA non-permanente ». Ainsi, le rapport bénéfices/risques de la dronédarone a été jugé favorable chez ces patients, « sous réserve de modifications de

l'information délivrée aux prescripteurs et aux patients, pour minimiser le risque hépatique, pulmonaire et cardiovasculaire», modifications aujourd'hui intégrées dans le RCP.

A cette occasion, le CHMP a souligné six recommandations particulièrement importantes pour le bon usage de la dronédarone:

-La dronédarone doit être réservée aux patients présentant une FA paroxystique ou persistante lorsque le rythme sinusal a pu être rétabli. L'indication chez les patients encore en FA est suspendue.

-Le traitement ne doit être instauré et surveillé que par un spécialiste, après que d'autres antiarythmiques aient été envisagés en traitement de la FA.

-La dronédarone ne doit pas être prescrite à des patients en FA permanente, ou présentant une insuffisance cardiaque, ou encore une dysfonction du VG.

-L'interruption du traitement doit être envisagée en cas de récurrence de la FA.

-La dronédarone ne doit pas être prescrite chez les patients présentant des antécédents d'atteinte hépatique ou pulmonaire sous amiodarone.

-Les patients actuellement traités par dronédarone doivent être régulièrement surveillés du point de vue de leurs fonctions hépatique et pulmonaire, ainsi que du point de vue de leur rythme cardiaque. Une surveillance étroite de la fonction hépatique s'impose tout particulièrement durant les premières semaines de traitement.

Malgré cette réévaluation plutôt favorable, le Ministère de la Santé a décidé de ne plus rembourser MULTAQ® de façon effective à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2012, suivant les conclusions de la HAS datant du 22 juin. Les principaux arguments retenus sont la moindre efficacité du MULTAQ® par rapport à l'amiodarone dans la prévention des récurrences de FA, sa possible toxicité hépatique, pulmonaire et cardiaque et certaines interactions médicamenteuses (particulièrement avec les AVK). Ce déremboursement laisse peu de temps aux cardiologues pour envisager une alternative thérapeutique au MULTAQ® chez les patients actuellement traités de façon satisfaisante.

Cependant, dans une lettre adressée aux professionnels de santé (ANNEXE 1), les laboratoires Sanofi-Aventis indiquent qu'ils ont déposé auprès des autorités de santé françaises un nouveau dossier de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables pour le MULTAQ®. Les laboratoires justifient cette demande par le fait de la mise à jour récente du RCP du médicament, sa récente limitation de prescription aux médecins spécialistes en cardiologie, mais aussi son rapport bénéfices/risques positif récemment réaffirmé par l'EMA, malgré les événements indésirables survenus au cours de l'année 2011.<sup>29</sup>

On peut enfin noter la prise de position récente de la FDA (publication au 19 décembre 2011)<sup>30</sup>, de nouvelles recommandations d'utilisation de la dronédarone faisant suite aux événements liés à l'étude PALLAS. Ces recommandations sont très proches de celles de l'EMA publiées deux mois plus tôt, à savoir :

- Prescription limitée aux patients chez qui le rythme sinusal a pu être rétabli
- Chez les patients souffrant de FA non-permanente
- Réévaluation régulière de l'état de la FA
- Prescription d'un traitement anti-thrombotique de façon systématique

## **2. Quelle place pour la dronédarone dans l'arsenal thérapeutique actuel :**

Comme dit précédemment, la raison d'être originelle de la dronédarone au commencement de son développement était de se substituer à l'amiodarone dans des cas où celle-ci serait mal tolérée par le patient, notamment du fait de l'absence d'iode au sein de la molécule active. Il semblait donc intéressant de chercher à évaluer en pratique dans quelle proportion la dronédarone pouvait être effectivement une alternative thérapeutique envisageable et pertinente chez des patients traités pour FA de façon chronique. Pour ce faire, un questionnaire adapté a été distribué à des médecins cardiologues de ville. Cette enquête a été débutée en juin 2011, avant les événements liés à l'étude PALLAS.

### **2.1 Méthodologie :**

Le but de cette enquête était donc de définir dans quelle proportion des patients traités par amiodarone pourraient bénéficier d'un passage à un traitement par dronédarone au cas où l'amiodarone ne serait pas bien tolérée ou contre-indiquée. Il a été choisi de pratiquer cette évaluation par le biais d'un questionnaire distribué à des cardiologues de ville.

#### **2.1.1 Critères d'inclusion :**

Le questionnaire (ANNEXE 3) devait concerner des patients pour qui les deux molécules comparées pouvaient être indiquées. Il a donc été demandé aux médecins acceptant de participer à l'étude de remplir un questionnaire chaque fois qu'un patient vu en consultation était traité de façon chronique par amiodarone pour des troubles du rythme cardiaque de type fibrillation auriculaire non-permanente. Ce questionnaire devait être aussi complété lorsqu'un patient déjà traité par dronédarone ou un autre antiarythmique à la suite d'une mauvaise tolérance à l'amiodarone était vu en consultation.

En outre, il a été demandé de remplir ce questionnaire de façon systématique dès qu'un patient répondant aux critères de sélection était vu en consultation au cours de la période de test, et pas seulement face à un cas « intéressant ».

### 2.1.2 Critères évalués :

La rédaction de ce questionnaire devait permettre d'isoler de façon objective deux points critiques chez ces patients : la bonne tolérance de leur traitement actuel et l'absence d'une éventuelle contre-indication à un traitement par dronédarone.

Il est difficile d'évaluer de façon objective la tolérance à un traitement. En effet, l'impact sur l'observance d'un effet indésirable peut être très variable entre différents patients. Il a donc été choisi d'axer les questions sur les effets indésirables graves pouvant entraîner un arrêt du traitement par amiodarone à court ou moyen terme d'après le médecin prescripteur. On peut noter que le questionnaire ne mentionnait évidemment pas des contre-indications communes aux deux molécules concernées. Une ligne de commentaires était mise à la disposition du médecin complétant le questionnaire si la mention d'effets indésirables rares ou n'entraînant *a priori* pas d'arrêt à moyen ou long terme de l'amiodarone semblait pertinente. Finalement, les points évoqués explicitement concernaient principalement les dysfonctions thyroïdiennes.

La deuxième partie du questionnaire devait évaluer la possibilité d'un traitement par dronédarone. Les questions posées devaient donc déterminer si les patients pour qui un traitement par amiodarone n'était pas bien toléré pouvaient être éligibles à un éventuel switch par dronédarone. Ces questions ont donc été rédigées afin d'isoler les contre-indications spécifiques de la dronédarone par rapport à l'amiodarone. Au final, les questions posées concernaient d'éventuels troubles hépatiques graves, la présence d'une insuffisance rénale grave et la présence d'une insuffisance cardiaque ou de conditions hémodynamiques instables.

Enfin, une ligne de commentaires libres permettait au médecin complétant le questionnaire de mentionner un élément qu'il aurait jugé important.

### **2.1.3 Déroulement de l'enquête :**

Après la prise de contact et l'explication du principe de l'étude, une lettre explicative (ANNEXE 2) précise a été adressée aux médecins cardiologues acceptant de participer à l'étude. Il était rappelé que les questionnaires distribués seraient exploités de façon anonyme et qu'un questionnaire devait être rempli systématiquement quand un patient correspondant aux critères d'inclusion était vu en consultation. Si un patient traité par amiodarone présentait un bon profil de tolérance et d'efficacité, celui-ci était comptabilisé à l'aide d'une simple grille également distribuée aux médecins afin d'évaluer la proportion de patient tolérant mal leur traitement sur la population totale de patients traités.

L'ensemble de ces dispositions devait donc permettre de recenser quelle proportion de patients traités ou précédemment traités par amiodarone pour de la FA non-permanente pourrait potentiellement bénéficier d'une autre alternative thérapeutique par un traitement par dronédarone.

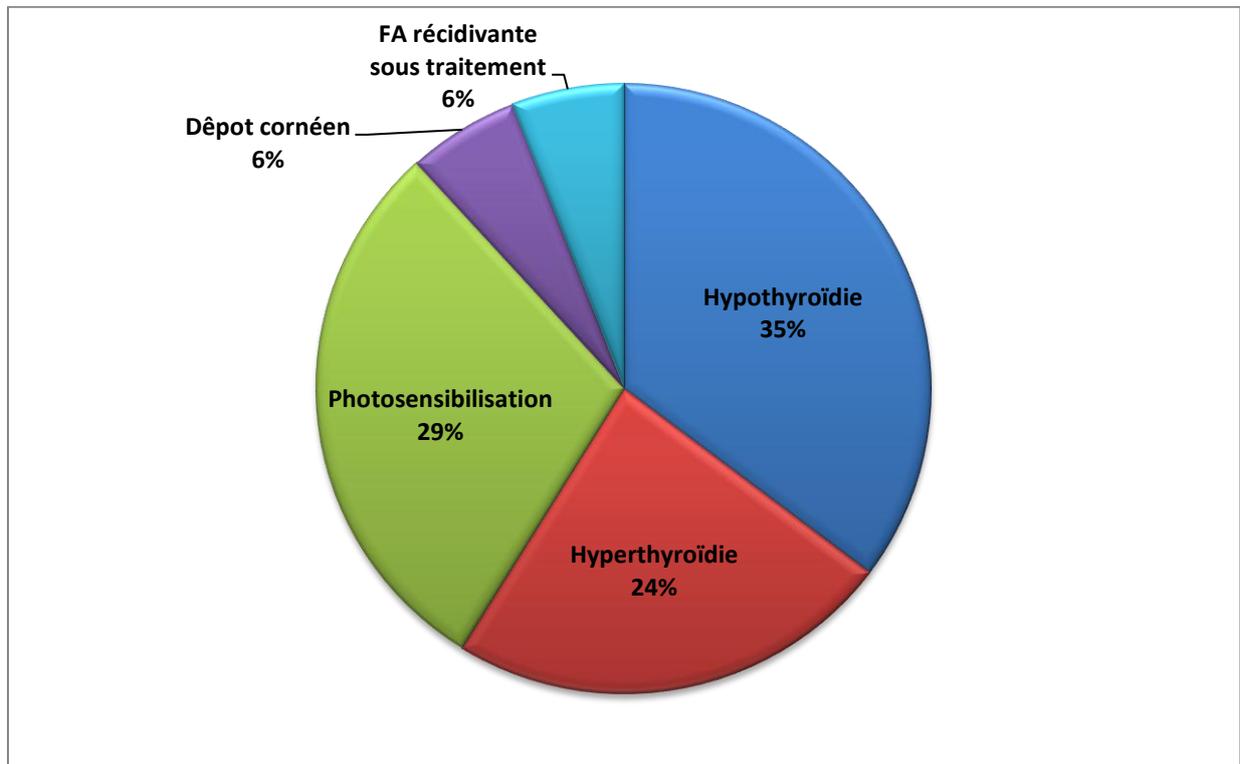
## **2.2 Résultats :**

Trois médecins cardiologues ont accepté de participer à l'étude. Sur la période concernée, un total de 88 patients traités par amiodarone ou un autre antiarythmique à la suite d'une mauvaise tolérance ont été vus en consultation. Parmi ces patients, 16 présentaient des effets indésirables pouvant justifier un arrêt prochain du traitement au moment de la consultation. Les principales raisons de cette mauvaise tolérance étant une toxicité thyroïdienne ou une photosensibilisation mal supportée.

Figure 12 : Effets indésirables liés au traitement par amiodarone

Hypothyroïdie	6
Hyperthyroïdie	4
Photosensibilisation	5
Dépôt cornéen	1
FA récidivante sous traitement	1

Figure 13: Effets indésirables liés au traitement par amiodarone



Parmi ces patients présentant une mauvaise tolérance à leur traitement actuel, seuls 3 présentaient une contre-indication à un traitement par dronédarone du fait de conditions hémodynamiques instables.

Population totale	88
Mauvaise tolérance à l'amiodarone	16
Mauvaise tolérance sans CI à la Dronédarone	13

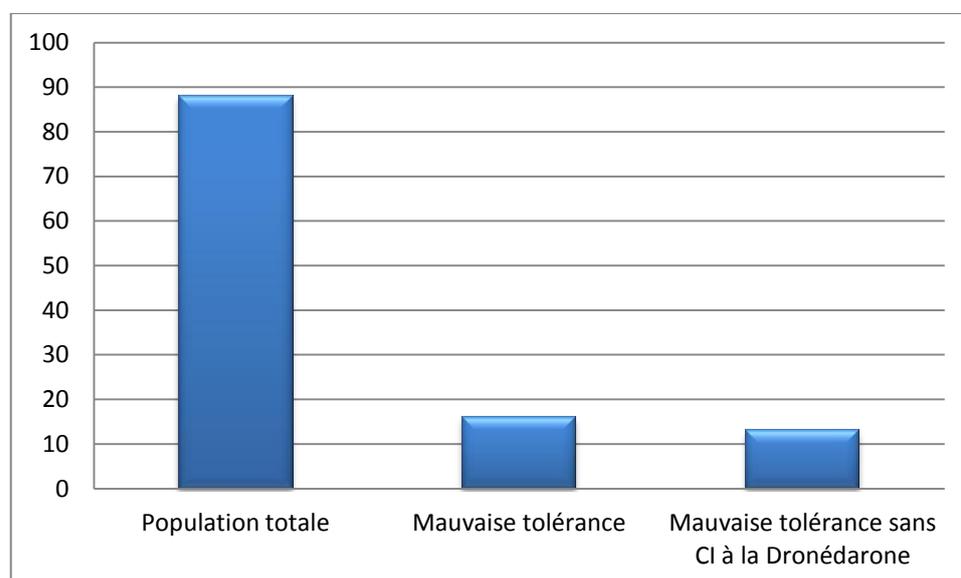


Figure 14 : Tolérance à l'amiodarone et absence de contre-indication à la dronédarone chez les patients vus

En somme, sur les 88 patients traités, 16 présentent une mauvaise tolérance à leur traitement et 3 parmi ces patients présentent une contre-indication formelle à la dronédarone. La dronédarone pourrait donc être une alternative thérapeutique pertinente et envisageable chez 13 patients, soit 14,7% de la population vue au cours de l'enquête.

### 2.3 Discussion :

Longtemps présentée de façon simplifiée comme de l'amiodarone possédant un meilleur profil de tolérance, la dronédarone a été développée afin d'être une alternative thérapeutique à un traitement par amiodarone mal toléré. Le but de cette étude était d'évaluer dans quelle proportion ceci est possible. En effet, on pouvait s'interroger sur la pertinence du remboursement par la sécurité sociale de ce médicament dont le prix est élevé (3,47€ pour un traitement journalier par MULTAQ®, contre 0,54€ par CORDARONE®, cette spécialité étant de plus générique), et dont la prescription aurait pu se limiter finalement à un faible nombre de patients. Le chiffre obtenu alors de 14,7% de patients (13

sur 88 patients vus lors de l'étude) présentant une mauvaise tolérance à leur traitement par amiodarone et ne présentant pas de contre-indication à la dronédarone peut être considéré comme important si l'on considère le nombre de patients traités par amiodarone en France dans une indication de FA non-permanente. Cependant, ce résultat doit être relativisé du fait de certains facteurs difficiles à évaluer au cours de l'étude :

#### **Facteurs propres à l'enquête :**

Tout d'abord, trois médecins ayant été sollicités pour répondre aux questionnaires de l'étude, le nombre de 88 patients vu en consultations reste relativement faible.

Concernant la pertinence des résultats obtenus, il est important de souligner que les questionnaires distribués visaient à obtenir des statistiques simples, cherchant à isoler des facteurs forts et bien définis de tolérance pouvant entraîner un arrêt du traitement ou une contre-indication. Ainsi de nombreux éléments pouvant être considérés comme bénins mais ayant leur importance dans le suivi d'un traitement chronique n'ont pu être évalués. A titre d'exemple, il a été démontré dans les études contrôlées par rapport à un placebo que la dronédarone entraîne fréquemment des effets indésirables au niveau gastro-intestinal (diarrhées, vomissements, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales). Ces effets indésirables semblant anodins sont pourtant importants à prendre en compte en raison de leur possible impact sur l'observance au long cours du traitement. Cependant, l'évaluation objective de leur influence est difficile *a priori* ou sur une courte période.

Un autre facteur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats est la posologie plus contraignante de la dronédarone. En effet, son plan de prise standard est de deux comprimés par jour, matin et soir, contrairement à une seule prise quotidienne pour l'amiodarone. Cet élément peut potentiellement perturber l'observance, en particulier chez des sujets âgés, polymédiqués ou déjà peu observants de leur traitement par amiodarone et remettre en cause une éventuelle prescription du médicament. Cet élément difficilement quantifiable de façon objective n'a pas pu être évalué au cours de l'enquête.

Afin de simplifier et de rendre plus clairs les résultats obtenus peu de temps après la mise sur le marché de la dronédarone, il a été choisi d'interroger uniquement des patients

traités ou ayant été traités par amiodarone. Il en découle un biais de sélection. En effet, du fait de son profil de tolérance *a priori* meilleur que l'amiodarone sur le long terme (notamment dû à l'absence d'iode au sein de la molécule active), les statistiques obtenues ne prennent pas en compte les patients ayant pu être traités par dronédarone en première intention. Cependant, les nouvelles recommandations du CHMP en date du mois d'octobre 2011 préconisent l'utilisation de la dronédarone uniquement après avoir envisagé d'autres alternatives thérapeutiques, la dronédarone devenant de fait un traitement de seconde intention. Le biais de sélection du questionnaire datant de juin 2011 s'en trouve donc en partie réduit.

Les graves événements survenus durant l'étude PALLAS ont eu lieu chez des patients traités en dehors de l'AMM du médicament. Cependant, la toxicité importante observée en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche doit faire relativiser les chiffres obtenus au mois de juin. En effet, si le questionnaire devait être rédigé à nouveau aujourd'hui, les paramètres de contre-indications à la dronédarone ne seraient pas modifiés. Néanmoins la fonction cardiaque pouvant se dégrader avec l'évolution de la maladie, l'utilisation de la dronédarone peut s'avérer finalement plus délicate et nécessitant un suivi plus poussé que ce qu'il pouvait paraître au mois de juin.

En résumé, dans un respect strict des indications et contre-indications, la dronédarone pourrait être envisagée comme traitement chez une part non négligeable de patients traités par amiodarone pour de la FA non-permanente (14,7%). Cependant, ces chiffres doivent être relativisés étant donné le profil de tolérance moins bon qu'escompté lors du développement du médicament (particulièrement les toxicités hépatique et pulmonaire), et sa relative jeunesse qui peut laisser présager l'apparition de nouveaux effets indésirables au fil des années. Il faut aussi souligner l'impact du parcours chaotique du médicament sur la possible prescription de dronédarone depuis sa mise sur le marché.

#### **Facteurs liés au contexte global du médicament :**

MULTAQ® a été mis sur le marché en France dans un contexte difficile, peu de temps après une « affaire » MEDIATOR désastreuse et très médiatisée. Au cours de cette dernière, les risques liés à l'utilisation d'un médicament hors de son AMM et des recommandations, mais aussi les conséquences du manque de transparence d'un laboratoire pharmaceutique

et le manque de réactivité des différents acteurs de santé liés au médicament ont été soulignés et condamnés. Ces événements tragiques ont cependant permis une prise de conscience globale sur l'importance de la pharmacovigilance et de l'information médicale.

Dans le cas de la dronédarone, les autorités de santé ont promptement communiqué et pris très rapidement des décisions pertinentes à la suite des événements iatrogènes graves survenus au cours de l'année 2011 (toxicité hépatique, et événements liés à l'étude PALLAS). De plus, le laboratoire a fait montre d'une grande transparence et d'une grande réactivité dans l'information des professionnels de santé et des patients après ces événements. Mais à l'inverse, ne peut-on pas légitimement s'interroger sur un risque de surréaction face à des événements iatrogènes, au détriment de la lisibilité et de la pertinence scientifique des décisions prises ? De plus, la multiplicité des organes officiels de santé donnant parfois des avis proches de la contradiction ne laisse-t-elle pas les professionnels de santé et les patients plus démunis qu'informés ?

Dans le cas précis de MULTAQ<sup>®</sup>, on peut souligner les deux avis donnés par la HAS. Bien que les motifs et le contexte de ces avis soient différents, leurs conclusions rendues et leurs conséquences sont quasiment opposées. On peut aussi noter le cas des conséquences de l'étude PALLAS. En effet, une communication et une information intensives ont été réalisées en raison de la surmortalité observée, cependant il n'a peut-être pas été assez précisé que l'ensemble de l'étude était réalisé dans des indications en dehors de l'AMM et que la toxicité chez des patients insuffisants cardiaques ou en FA permanente était déjà pressentie (cf. l'arrêt de l'étude ANDROMEDA). De plus, on peut souligner que le rapport le plus récent insiste sur des points déjà décrits dans l'avis précédent (par exemple, les interactions entre la dronédarone et les AVK) mais souligne justement le statut de traitement à visée préventive de la dronédarone.

On peut enfin noter l'importance du rapport de l'EMA publié au mois d'octobre 2011. L'ensemble des acteurs de santé ont attendu longuement ce rapport afin de prendre les décisions s'imposant quant à l'avenir de la dronédarone. A cette occasion, on peut rappeler que l'EMA a réaffirmé le rapport bénéfices/risques positif de la dronédarone dans les conditions strictes de son indication et de son utilisation et qu'elle a aussi mis en avant son importance en tant qu'alternative thérapeutique dans le traitement de la FA. Cependant,

dans un contexte de rigueur économique, les autorités de santé françaises ont annoncé le déremboursement à très court terme du MULTAQ® quelques semaines après ces conclusions de l'EMA.

Dans un domaine aussi sensible que les sciences touchant à l'humain et à la santé, une profonde sérénité et une prise de recul sont toujours nécessaires afin de parvenir à des décisions justes et pertinentes. Dans ce contexte, on peut donc comprendre le sentiment légitime de perplexité des prescripteurs et des autres professions de santé, mais aussi des patients, quant à la conduite à tenir face à la dronédarone.

Au final, le profil de tolérance de la dronédarone étant moins bon qu'attendu lors de son développement, son utilisation se révèle plus problématique que prévu. Cependant, l'enquête a prouvé que le traitement pouvait être indiqué chez un nombre non négligeable de patients traités par amiodarone. En effet, la dronédarone peut justifier son existence, malgré son utilisation plus contraignante que prévue, chez un certain type de patient. Par exemple, chez des patients souffrant d'une FA non permanente mal tolérée mais ne présentant pas d'insuffisance cardiaque marquée, supportant mal un traitement au long cours par amiodarone et où un traitement par flécaïnide est contre-indiqué, la dronédarone pourrait justifier son indication. En effet, elle permettrait le maintien d'un traitement antiarythmique et non le passage à un traitement de contrôle du rythme cardiaque (ces traitements pouvant eux aussi avoir leurs propres contre-indications et effets indésirables graves). Cette utilisation doit certes se faire dans un respect strict des recommandations et de l'AMM et avec un suivi spécifique (surveillance de la FA et de l'insuffisance cardiaque), mais la dronédarone pourrait alors être, en tant que médicament de niche, une alternative thérapeutique intéressante et apportant un réel bénéfice à un type de patient précis.

Il faut enfin souligner que malgré la possible utilisation de la dronédarone dans un contexte précis chez certains patients, l'éventuel rejet du dossier de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables de la spécialité MULTAQ® déposé par le laboratoire Sanofi-Aventis entrainera sans doute un retrait du marché du médicament à court terme.

THESE SOUTENUE PAR : **Lionel TROUILLON**

TITRE : **MULTAQ® (dronédarone): Enquête de pratique sur la place d'un nouvel antiarythmique dans les stratégies thérapeutiques actuelles.**

### CONCLUSION

Pensée et développée afin de se positionner comme un antiarythmique possédant un bon profil de tolérance et d'utilisation aisée, la dronédarone n'est finalement pas le médicament qu'il aurait dû être. Depuis sa mise sur le marché, les effets indésirables graves apparus et les nouvelles limites de son utilisation empêchent en effet son usage de façon aussi simple que prévue.

Néanmoins, nous avons prouvé au cours de notre enquête que malgré cet état de fait, la dronédarone pouvait trouver son indication chez une part relativement importante de patients traités par amiodarone (13 patients sur 88 vus au cours de l'enquête, soit 14,7%). Cela montre que, bien que son utilisation puisse se révéler contraignante et limitée à certains types de patients, la dronédarone pourrait éventuellement être une alternative intéressante aux autres antiarythmiques lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ou mal tolérés.

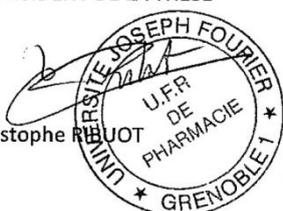
Cependant, ce travail ne trouvera pleinement son sens que lorsque le statut du MULTAQ® en tant que spécialité remboursable ou non sera clairement défini par les autorités de santé. De plus, la récente mise sur le marché du médicament peut toujours laisser craindre l'apparition de nouveaux effets indésirables inattendus. Dans l'expectative, il n'est donc pas possible de prévoir l'avenir de ce médicament et s'il pourra s'inscrire de façon pérenne au sein des recommandations comme une alternative sérieuse et maîtrisée aux autres antiarythmiques dans le traitement des FA non permanentes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5 June 2012

LE DOYEN ET PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT



# Bibliographie

---

1: Pr. J.Y. Le Heuzey, pour la Société Française de cardiologie, web site. URL : <http://www.sfcardio.fr/> - mai 2011

2 : Société européenne de cardiologie, web site. URL :

<http://www.escardio.org> - juillet 2011

3 : Wolowacz S.E. et al. *The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature*. *Europace* 2011; 13: 1375-1385

4 : SHERWOOD L. *Physiologie Humaine*, 2<sup>ème</sup> édition, De Boeck, Paris, 2006

5 : GUENARD H. *Physiologie Humaine*, 3<sup>ème</sup> édition, Pradel, Pays-Bas, 2007

6 : D'après le cours du Pr. RIBUOT C. *Physiologie cardio-vasculaire*. URL :

[http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble\\_0910/ribuot\\_christophe-ribuot\\_christophe\\_P-00/ribuot\\_christophe\\_P00.pdf](http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0910/ribuot_christophe-ribuot_christophe_P-00/ribuot_christophe_P00.pdf)

7 : Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res* 2010; 59:1–12.

8 : Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335–379.

9 : Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959; 58:59–70.

10 : Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. Europace 2008; 10:21–27.

11 : Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54:230–246.

12 : Univadis: The Atrial Fibrillation Program, web site. URL:

[http://cme.univadis.com/html/afhtml/index\\_FR.html#](http://cme.univadis.com/html/afhtml/index_FR.html#), octobre 2011

13 : 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). Eur Heart J 2010; 31:2369–2429.

14 : Vidal Recos, La fibrillation auriculaire, web site. URL :

[http://www.vidalrecos.fr/pages/reco.php?idfiche=1710&titre=Fibrillation\\_auriculaire&prov=acc](http://www.vidalrecos.fr/pages/reco.php?idfiche=1710&titre=Fibrillation_auriculaire&prov=acc), octobre 2011

15 : EMA, RCP BRINAVESS, web site. URL :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001215/WC500097154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf). Novembre 2011.

16 : Comparison of the Structure of Dronedarone (SR33589B) and Amiodarone. Cardiosource web site. URL : <http://www.cardiosource.com/pops/imagePop.asp?imgid=22031>

17 : Le sarcomère. Wikipédia web site. URL : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Sarcom%C3%A8re>

18 : EURIDIS-ADONIS : Singh B.N. et al. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. N Engl J Med 2007; 357:987-999

19 : DIONYSOS : Le Heuzey J.Y 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 Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):606-607.

20 : DAFNE: Touboul P. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *Eur Heart J* (2003) 24 (16): 1481-1487

21 : ERATO : Davy J.M. et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008 Sep; 156(3):527.e1-9.

22 : ATHENA : Hohnloser H.S. et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668-678

23 : ANDROMEDA: Kober L. et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678-2687

24: EMA, MULTAQ®: RCP, web site. URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/document\\_library/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/document_library/human/001043/WC500044534.pdf)

25 : Food and Drug Administration, web site. URL :

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm240110.htm> - janvier 2011

26 : Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1109867.

27 : HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 06 juin 2010, web site : URL :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/multaq\\_ct-7495.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/multaq_ct-7495.pdf)

28 : HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juin 2011, web site : URL :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/multaq\\_ct10281.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/multaq_ct10281.pdf)

29 : Sanofi, Déremboursement de Multaq® (dronédarone) à compter du 1er janvier 2012, web site :

<http://www.sanofi.fr/l/fr/fr/layout.jsp?cnt=A1947B2D-47D5-4649-B8AD-88803AB9AB26> –

décembre 2011

30 : FDA, FDA Drug Safety Communication: Review update of Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events, web site :

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283933.htm> - décembre 2011

31 : Nick Freemantle, Carmelo Lafuente, Stephen Mitchell, Laurent Eckert, and Matthew Reynolds. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace (2011) doi:10.1093/europace/euq450

# Annexes

---

## ANNEXE 1 : Lettre du laboratoire SANOFI aux professionnels de santé :



Paris, le 25 novembre 2011

Madame, Monsieur, cher Confrère,

Sanofi souhaite vous informer du **déremboursement en ville, au 1<sup>er</sup> janvier 2012**, de la spécialité :

**MULTAQ® 400 mg comprimés pelliculés  
(dronédarone)  
boîtes de 60 comprimés pelliculés  
CIP : 34009 399 016 7 1**

Dans ce contexte, nous vous invitons à prendre contact avec les patients souffrant de fibrillation auriculaire auxquels vous avez délivré ce médicament, afin qu'ils consultent leur cardiologue, et que soit assurée la continuité de leur traitement.

Ce prochain déremboursement intervient alors même que le rapport bénéfice/risque positif de Multaq® a été récemment confirmé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 22 septembre 2011. Comme dans les autres pays européens, Multaq® reste donc disponible en France.

Suite à cet avis du 22 septembre 2011, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Afssaps a modifié, le 3 novembre 2011, les conditions de prescription et de délivrance de Multaq® qui sont désormais les suivantes :

***« Prescription réservée aux spécialistes en cardiologie.  
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »***

Dans l'intérêt des patients, nous vous informons que Sanofi a déposé, auprès des Autorités de Santé françaises, un nouveau dossier de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Pour toute information complémentaire, notre Département d'Information Médicale et Scientifique se tient à votre disposition aux numéros verts suivants : 0 800 394 000 (métropole) ou 0 800 626 626 (DOM/TOM).

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'assurance de notre considération distinguée.

**Nathalie LE MEUR**  
Pharmacien Responsable

sanofi-aventis France  
Siège social : 1-13, boulevard Romain Rolland, 75014 Paris, France Tél. : +33 (0)1.57.63.33.33 - Fax : +33 (0)1.57.63.33.30 - www.sanofi.fr  
S.A. au capital de 62 537 684 € - R.C.S. Paris 403 335 904 - Code APE 244 C - N° intracommunautaire : FR 42403335904 - Siret : 40333590400054  
Adresse postale : 9, boulevard Romain Rolland, 75159 Paris Cedex 14, France

ANNEXE 2 : Lettre aux médecins cardiologues :

Lionel Trouillon  
Etudiant en Pharmacie, 6<sup>ème</sup> année  
Université de Grenoble  
[lionel.trouillon@gmail.com](mailto:lionel.trouillon@gmail.com)  
06.20.23.51.51

Grenoble, le 1<sup>er</sup> juin 2011

Docteur,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de Pharmacie sous la responsabilité du Dr Etienne Brudieu, Docteur en pharmacie au CHU de Grenoble, je réalise une réflexion globale sur la place du MULTAQ<sup>®</sup> (dronédarone) dans l'arsenal thérapeutique actuel. La dronédarone a été développée principalement dans l'optique de se substituer à un traitement par CORDARONE<sup>®</sup> (amiodarone) lorsque celui-ci est mal toléré. Je souhaite, grâce à un cours questionnaire, déterminer de façon objective dans quelles conditions la dronédarone pourrait se révéler être une alternative thérapeutique pertinente à l'amiodarone et dans quelle proportion les patients traités par amiodarone pourraient bénéficier de ce « switch » par dronédarone.

Je sollicite donc votre participation dans la réalisation de cette enquête sur la façon dont se déroule le traitement de personnes soignées de façon chronique. Les données recueillies seront totalement anonymes.

Vous trouverez ci-joint le questionnaire. Celui-ci doit concerner des patients traités par amiodarone pour fibrillation auriculaire non permanente, quel que soit le motif de consultation, ou des patients traités par d'autres anti-arythmiques du fait d'une mauvaise tolérance à l'amiodarone. Le questionnaire a donc pour rôle de définir la possibilité d'une substitution par dronédarone du traitement en cours: Sa pertinence (traitement actuel bien toléré ou non) et sa possibilité (pas de contre-indication à la dronédarone). Si nécessaire, je me tiens à votre disposition par mail ou par téléphone pour toute précision.

En vous remerciant par avance pour votre aide, je vous prie d'agréer, Docteur, l'expression de mes salutations respectueuses.

Lionel Trouillon



**Questionnaire: Tolérance amiodarone/dronédarone**

Ce questionnaire doit concerner des patients traités par amiodarone pour de la FA non permanente, quel que soit le motif de consultation, ou des patients traités par d'autres antiarythmiques du fait d'une mauvaise tolérance à l'amiodarone.

1/ Traitement actuel de la FA: \_\_\_\_\_

2/ Le patient souffre-t-il de troubles thyroïdiens?  oui  non

Si oui, de quel type?  hypothyroïdie  hyperthyroïdie

3/ Souffre-t-il d'autres effets indésirables imputables à l'Amiodarone?  oui  non

Si oui, de quel type? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4/ Le patient souffre-t-il de troubles hépatiques sévères?  oui  non

5/ D'insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine < 30ml/min) ?  oui  non

6/ Le patient présente-t-il des conditions hémodynamiques instables (incluant des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minime, correspondant aux patients de classe IV NYHA et de classe III NYHA instables)?  oui  non

7/ Le patient présente-t-il un intervalle QTc > 500msec?  oui  non

8/ Commentaires: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



# Serment des Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.