

La dronédarone, un nouvel antiarythmique analogue de l'amiodarone, semble efficace et sécuritaire pour contrôler la réponse ventriculaire lors de fibrillation auriculaire permanente.

Davy JM, Herold M, Hoglund C, et coll. **Dronedaron for the Control of Ventricular Rate in Permanent Atrial Fibrillation: The Efficacy and Safety of Dronedaron for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation (ERATO) Study.** Am Heart J. 2008; 156 :3; 527.e1-527.e9.

Question

Est-ce que la dronédarone est efficace et sécuritaire pour contrôler la réponse ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) permanente?

Plan de l'étude

Cette étude est randomisée, contrôlée par placebo, menée à double aveugle avec des groupes parallèles, multicentrique (38 centres).

Lieu

L'étude s'est déroulée dans 9 pays Européens. Le recrutement s'est effectué d'août 2002 à juin 2004.

Participants

Au total, 174 patients ont été randomisés et traités. Ils devaient être âgés d'au moins 21 ans (moyenne de 66 ans), souffrir de FA permanente (définie par durée de FA > 6 mois), symptomatique (définie par n'importe quels symptômes reliés à la FA) et documentée. La cardioversion n'était pas une option pour ces patients. Ils devaient également avoir une réponse ventriculaire au repos ≥ 80 batt/min. Les critères d'exclusion comprenaient une histoire d'angine instable, un antécédent de torsades de pointe, une kaliémie < 3.5 mmol/L au début de l'étude, un bloc AV du 3^e degré ou une maladie du nœud sinusal significative, une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III ou IV ou toute autre maladie cliniquement importante. De plus, les patients prenant d'autres antiarythmiques ou des inhibiteurs du CYP 3A4 étaient exclus. Ceux prenant de l'amiodarone devaient la cesser au moins 2 mois avant de débiter l'étude.

Une utilisation concomitante de médicaments ralentissant le rythme cardiaque (BCC non DHP, digoxine et BB sauf sotalol) était permise, mais il était recommandé de ne pas modifier les doses jusqu'à la fin du jour 14 (jour de l'évaluation de l'issue primaire), à moins d'une raison de sécurité.

Intervention

Après une période diagnostique de 2 semaines, les patients étaient assignés dans un rapport 1:1 à un traitement avec dronédarone 400 mg BID par voie orale (n=85) ou placebo (n=89) pendant une période totale de 6 mois. Une évaluation de la réponse ventriculaire avec un Holter de 24 heures était faite aux jours 0, 14, puis à 4 mois, de même qu'une évaluation lors d'un test d'exercice aux jours 0 et 14 (à 50% et à 100% de l'exercice maximal). Finalement, la durée du test d'exercice était mesurée aux jours 0 et 14.

Issues mesurées

L'issue primaire d'efficacité de cette étude était le changement de réponse ventriculaire moyenne sur 24 heures (en batt/min) au jour 14 comparé au jour 0. Les issues secondaires étaient cette même variable mesurée à 4 mois, le changement de réponse ventriculaire pendant le moment sous-maximal et maximal d'un exercice au jour 14, l'effet sur la durée maximale de l'exercice au jour 14, ainsi que son innocuité.

Principaux résultats

Une première analyse était effectuée avec tous les patients randomisés (n=85 dans le groupe dronédarone, n=89 dans le groupe placebo), puis une deuxième analyse *par protocole* était effectuée seulement chez les patients ayant complété le traitement selon les règles du protocole (n=68 dans le groupe dronédarone, n=79 dans le groupe placebo). Les caractéristiques des participants au début de l'étude, incluant la médication concomitante, étaient similaires dans les deux groupes. Les résultats montrent que la dronédarone a été associée à une réduction significative de la réponse ventriculaire moyenne de 24 heures. Au jour 14, la fréquence cardiaque a

diminué de 11,0 batt/min dans le groupe dronédarone par rapport au jour 0, alors que dans le groupe placebo, une augmentation de 0,7 batt/min a été observée. Le tableau qui suit résume les résultats des effets de la dronédarone par rapport au placebo. Cette analyse d'efficacité primaire était ajustée selon différentes covariables mesurées (l'âge, la prise concomitante de BB, BCC non DHP ou digoxine et les valeurs de fréquence cardiaque mesurées au Holter au jour 0). L'issue primaire n'était pas affectée lors de l'analyse selon la médication concomitante, sauf avec les BCC non DHP où l'effet de la dronédarone n'était pas significatif (p=0,10). Pour ce qui est des résultats des issues secondaires, la réduction de la fréquence cardiaque moyenne à 4 mois a diminué, mais est tout de même restée significative par rapport au placebo (p<0,001). Ensuite, les résultats lors de l'exercice démontrent un effet plus marqué sur la réduction de la fréquence cardiaque que les résultats précédents (-24,5 batt/min mesuré lors du moment maximal de l'exercice et -23,4 batt/min mesuré lors du moment sous-maximal de l'exercice). Enfin, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la durée de l'exercice entre chacun des groupes (p=0,514). Les effets indésirables étaient légèrement supérieurs dans le groupe traité (77% vs 60%), mais les effets sérieux ainsi que le pourcentage de patients s'étant retiré de l'étude à cause d'effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes.

Conclusion des auteurs

La dronédarone contrôle de façon significative la réponse ventriculaire chez les patients avec FA permanente étant déjà sous traitement standard et elle est bien tolérée dans cette étude à court terme. Ces résultats complètent son efficacité déjà prouvée dans le maintien du rythme sinusal et le contrôle de la réponse ventriculaire dans la FA paroxysmale et persistante.

Issues mesurées à x temps		Changement de la réponse ventriculaire moyenne de 24 heures (batt/min)		Changement de la réponse ventriculaire pendant le moment sous-maximal de l'exercice (batt/min)	Changement de la réponse ventriculaire pendant le moment maximal de l'exercice (batt/min)	Effet sur la durée de l'exercice (minutes)	
Issue primaire à 14 jours	Analyse chez tous les patients randomisés	-11,7 [-14,8; -8,5] (p<0,0001)	BB : -14,9 [-20,0; -10,0] p<0,0001	--	--	--	
			Digoxine : -11,5 [-17,0; -6,4] p<0,0001	--	--	--	
			BCC non DHP : -5,1 [-11,0; 0,92] p=0,10	--	--	--	
	Analyse par protocole	-12,7 (p<0,001)	--	--	--	--	
Issue secondaire à 4 mois		-8,8 [-10,1; -1,3] (p<0,001)		--	--	--	
Issues secondaires à 14 jours		--		-23,4 (p<0,0001)	-24,5 (p<0,0001)	Tx + 0,14	Placebo + 0,26 p= 0,514

COMMENTAIRE

Dans l'étude ERATO, on tentait de prouver l'efficacité de la dronédarone, un nouvel antiarythmique analogue de l'amiodarone, pour contrôler la réponse ventriculaire lors de FA permanente, c'est-à-dire une FA qui persiste pendant plus de 6 mois. Cette étude est la première qui évalue la dronédarone pour cette indication, puisque les études antérieures effectuées avec ce médicament avaient démontré une efficacité dans le maintien du rythme sinusal en diminuant les récurrences de FA paroxysmale et persistante. Un contrôle de la réponse ventriculaire avait également été observé dans les études précédentes^{1,2}. Ensuite, l'étude ERATO tentait d'évaluer l'innocuité de la dronédarone, comme d'autres études l'ont fait. L'une d'entre elles, l'étude ANDROMEDA, a été cessée précocement, car le groupe traité avec la dronédarone avait une incidence plus élevée de décès et d'hospitalisations secondaires à la décompensation de leur insuffisance cardiaque que le groupe placebo³. Par contre, la plupart avaient cessé leur IECA ou ARA, parce qu'une augmentation de la créatinine avait été observée. Les participants de l'étude ERATO étaient randomisés dans le groupe dronédarone ou le groupe placebo, traitements qu'ils devaient suivre pendant 6 mois (en plus des traitements standard) pour évaluer l'innocuité, puis ils étaient évalués aux jours 0, 14 et à 4 mois. Les résultats démontrent un effet significatif sur le contrôle de la réponse ventriculaire sur 24 heures, ainsi que lors du moment maximal d'un exercice, et ce, sans diminution de la tolérance à l'exercice et sans survenue de proarythmies ou de toxicités extracardiaques. Par contre, il est important de savoir que ces résultats ont pu être influencés par la médication concomitante, notamment la digoxine. En effet, une augmentation moyenne de 41,4% de la digoxinémie a été observée, et serait due à une augmentation de la créatinine sérique (moyenne de 10,6 µmol/L) causée par la dronédarone dès le jour 14.

Bien que la méthodologie de cette étude ne soit pas sans lacune, il n'en reste pas moins qu'elle comporte quelques bons points. Tout d'abord, le côté éthique était acceptable et conforme aux principes éthiques de chaque pays (consentement écrit, comité de révision). Ensuite, le plan de l'étude et les critères d'inclusion sont bien définis. Un autre point fort est la surveillance étroite des règles du protocole démontré par le fait qu'un des centres ait été exclu de l'étude puisqu'il avait dévié du protocole. De plus, l'observance, sans être totalement prouvée, semblait bonne puisque des dosages des niveaux plasmatiques de dronédarone étaient effectués (la fréquence et les mesures des dosages n'étaient toutefois pas spécifiés) et montraient un niveau stable au jour 14, comme dans les études pharmacocinétiques antérieures. Finalement, l'analyse des résultats était intéressante (une première analyse avec tous les patients randomisés, une deuxième analyse par protocole, analyse par covariances, technique d'imputation multiple pour tenir compte des données manquantes). Pour ce qui est des points faibles, la validité des résultats est quelque peu compromise par le faible nombre d'évaluations (au jour 14 et à 4 mois). Il est difficile d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme sur une période aussi courte que 6 mois. De plus, il n'est pas mentionné si les doses des médicaments concomitants, tels que les BB, les BCC non DHP et la digoxine, ont été modifiées pendant la durée de l'étude. Finalement, il est prudent de garder en tête que c'est la compagnie Sanofi-Aventis qui a financé l'étude.

Après une analyse approfondie de l'étude, il serait faux de croire que les résultats sont applicables à l'ensemble de la population. En effet, les sujets étaient principalement des hommes de race blanche, âgés de plus de 65 ans et ils

n'avaient aucune autre maladie cliniquement importante. Ensuite, le faible échantillonnage, soit 174 patients, amène une mauvaise validité externe. Finalement, les effets négatifs de la dronedarone chez une population insuffisante cardiaque n'ont pas été confirmés dans cette étude, les insuffisants cardiaques de classe III et IV étant exclus.

En conclusion, bien que la dronedarone semble un médicament prometteur, des études de plus grandes envergures avec davantage de patients et un suivi plus long seront nécessaires pour valider son efficacité à long terme et s'assurer de son innocuité, particulièrement chez les insuffisants cardiaques. Une étude comparative avec l'amiodarone est présentement en cours, soit l'étude DIONYSUS ayant pour objectif de comparer leur innocuité et leur efficacité dans le maintien du rythme sinusal³. Espérons que cette étude permettra de préciser la place du nouvel antiarythmique dans l'arsenal thérapeutique.

Références :

- 1- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et coll. Dronedaron for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
- 2- Touboul P, Bugada J, Capucci A et coll. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation : a dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2003; 24:1481-7.
- 3- Conway E, Musco S, Kowey P. New Horizons in Antiarrhythmic Therapy: Will Novel Agents Overcome Current Deficits? *Am J Cardiol* 2008; 102(6): 12H - 19H.

Laurence Trépanier, résidente en pharmacie, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Université Laval, novembre 2008
Document réalisé dans le cadre d'un stage au Centre d'information sur le médicament