

# La dronédarone ou le rêve d'un antiarythmique sûr

Peter Ammann

Elektrophysiologie, FB Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen

## Introduction

Nous savons depuis l'étude CAST au moins que les antiarythmiques (AA) peuvent avoir de graves effets indésirables. Plusieurs ont été retirés du marché suisse ces dernières années ou n'ont même pas été admis.

Bêta-bloquants mis à part, le seul AA relativement sûr s'est avéré être ces dernières années l'amiodarone. Mais comme elle a de sérieux effets indésirables chez quelque 10% des patients, il n'est pas surprenant que l'on recherche fébrilement des substances ayant à la fois le même potentiel antiarythmique et un meilleur profil d'effets indésirables que l'amiodarone. On pensait avoir trouvé avec la dronédarone (Multaq®) un tel AA sûr.

## Mécanisme d'action

La dronédarone est un dérivé benzofurane structurellement apparenté à l'amiodarone. Contrairement à l'amiodarone, elle n'a pas d'atome d'iode et a un groupe sulfonamide responsable de sa plus faible lipophilie. La dronédarone est un «bloqueur de multiples canaux ioniques» avec les propriétés de toutes les 4 classes de Vaughan-Williams. Sa résorption intestinale se situe entre 70 et 94%, la plus grande partie étant liée à l'albumine plasmatique. Sa demi-vie de 25 à 30 heures est nettement plus brève que celle de l'amiodarone. La dronédarone est principalement métabolisée par le CYP3A4. Son effet proarythmogène (torsades de pointes) est très faible. La dronédarone n'influence pas l'INR chez les patients anticoagulés.

## Résultats

La dronédarone a été testée dans de nombreux RCT chez des milliers de patients et est actuellement l'un des AA les mieux étudiés. Etudes en résumé: dans la fibrillation auriculaire (FA) persistante, DAFNE n'a montré aucun avantage sur le contrôle du rythme à des doses de plus de 800 mg/j. Euridis et Adonis ont examiné l'effet de la dronédarone sur le contrôle du rythme de la FA paroxysmique et persistante. Sous dronédarone, il y a eu significativement moins d'épisodes de FA que sous placebo et la fréquence cardiaque a été mieux contrôlée pendant les épisodes de FA. ERATO, chez des patients en FA permanente, a examiné l'effet de la dronédarone sur le contrôle de la fréquence cardiaque et a montré une réduction de 11,7 pulsations/min dans le

groupe traité. ANDROMEDA a examiné l'effet de la dronédarone dans l'insuffisance cardiaque (avec ou sans FA!) et a dû être interrompue après l'incorporation de 627 patients en raison d'une mortalité plus élevée dans le groupe traité. DYONISOS a montré en défaveur de la dronédarone que l'amiodarone est la meilleure substance en ce qui concerne le contrôle du rythme. ATHENA a examiné chez 4628 patients la morbidité et la mortalité de patients en fibrillation auriculaire paroxysmique ou permanente et ayant d'autres facteurs de risque vasculaire. Les décès et hospitalisations ont pu être diminués significativement par rapport au placebo. L'étude PALLAS a voulu montrer que chez des patients en FA permanente et ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire la mortalité peut être abaissée grâce au bon contrôle de la fréquence cardiaque obtenu avec la dronédarone. Comme ANDROMEDA, cette étude a été interrompue en raison d'une mortalité accrue dans le groupe traité.

Un point reste encore actuellement obscur: dans quelle mesure, la dronédarone doit être rendue responsable de 2 cas d'hépatotoxicité fulminante ayant imposé une transplantation de foie. Les fabricants recommandent donc de doser les transaminases au cours des 6 premiers mois sous dronédarone.

## Intérêt par rapport à d'autres médicaments

Une évaluation sûre de la dronédarone n'est actuellement pas possible en raison du manque de données et d'interprétations de l'étude PALLAS et de l'hépatotoxicité très rare mais fulminante. L'European Medical Authority (EMA) recommande en outre des examens réguliers de la fonction pulmonaire du fait que des effets indésirables pulmonaires sont également décrits. Selon ses fabricants, la dronédarone ne doit être prescrite qu'à des patients en fibrillation auriculaire paroxysmique ou persistante. En plus de cela, les insuffisances cardiaques NYHA IV et NYHA II-III avec décompensation récente sont des contre-indications.

Les alternatives de la dronédarone sont actuellement en Suisse les bêta-bloquants et antagonistes du calcium, le propafénone, la flécaïnide, le sotalol et l'amiodarone sous forme orale. Il reste encore à démontrer si la dronédarone est un traitement antiarythmique relativement sûr et dépourvu d'effets indésirables comparativement à ces substances. En attendant, l'auteur pense qu'il serait judicieux de ne pas traiter par dronédarone les patients à haut risque ayant une cardiopathie ischémique, un status après AVC ou TIA,

une insuffisance cardiaque avec une FEVG <40%, les patients âgés (>75 ans) ou ceux ayant d'autres facteurs de risque associés tels que diabète et hypertension artérielle (tous ont été des critères d'admission dans l'étude PALLAS).

### Critiques

Il est actuellement difficile de prescrire la dronédarone sans crainte. Il faut de toute urgence davantage d'informations sur l'hépatotoxicité et l'augmentation de la mortalité dans l'étude PALLAS. L'histoire récente montre en outre à quel point il est aujourd'hui difficile de mettre de nouveaux AA sur le marché. Si la dronédarone avait été lancée comme antiarythmique pur (et pas comme dans PALLAS comme médicament abaissant la mortalité de patients à haut risque de CI) et si les mesures de précaution avaient été respectées comme

pour les autres AA (sauf l'amiodarone), elle serait peut-être aujourd'hui un antiarythmique relativement sûr.

### Prix

Le coût de traitement journalier de la dronédarone est de 4.27 francs suisses, celui d'un traitement par bêtabloquant d'environ 1 franc, par sotalol d'environ 1.30 franc (2 × 80 mg) et par amiodarone de -.86 franc (200 mg).

---

#### Correspondance:

PD Dr Peter Ammann  
Leitender Arzt  
Elektrophysiologie  
Fachbereich Kardiologie  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen  
[peter.ammann@kssg.ch](mailto:peter.ammann@kssg.ch)