

## Dronédarone pour les patients à haut risque souffrant de fibrillation auriculaire permanente : étude PALLAS

Alessandra Stortini<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Ann-Sophie Payette<sup>1,3</sup>, Pharm.D.

<sup>1</sup>Candidate au Programme de la maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Hôpital Charles-Lemoyne, Greenfield Park (Québec) Canada

Reçu le 10 octobre 2012; Accepté après révision par les pairs le 12 mars 2013

**Titre :** Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J et coll.

**Commanditaire :** L'étude a été financée par la compagnie Sanofi-Aventis.

**Cadre de l'étude :** La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée<sup>2,3</sup>. Cette arythmie est associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, d'événement thromboembolique et d'accident vasculaire cérébral (AVC)<sup>2,3</sup>. Elle peut même mener au décès<sup>2,3</sup>. La fibrillation auriculaire peut être qualifiée de paroxystique, persistante, permanente ou idiopathique. Elle est qualifiée de permanente lorsqu'une tentative de cardioversion a échoué ou est jugée inappropriée pour le patient<sup>2</sup>. C'est ce type de fibrillation auriculaire dont souffrent les patients de l'étude PALLAS, qui est analysée dans le cadre du présent article<sup>1</sup>.

Parmi les options de traitements se trouvent les antiarythmiques. La dronédarone est apparue sur le marché canadien en 2009. Elle possède des propriétés similaires à l'amiodarone, mais aurait potentiellement moins d'effets indésirables que cette dernière<sup>4</sup>. Plusieurs études ont récemment été faites au sujet de la dronédarone en fibrillation auriculaire, dont l'étude PALLAS. Dans cet article, les auteurs ont voulu vérifier si la dronédarone permettait de réduire les événements cardiovasculaires majeurs ou les hospitalisations non planifiées pour cause cardiovasculaire chez les patients exposés à un risque élevé d'événements vasculaires et souffrant de fibrillation auriculaire permanente. Il s'agit d'une première étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double aveugle, portant sur la dronédarone et menée auprès d'une telle population.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire, à double-aveugle, multicentrique et contre placebo. L'étude a été réalisée dans 489 sites et 37 pays. Les auteurs visaient une cohorte de 10 800 patients afin que l'étude atteigne une puissance de 90 % et un seuil de signification de 5 % pour déterminer une différence de 20 % pour le premier objectif primaire. La période de recrutement a débuté le 19 juillet 2010. Cependant, l'étude a dû être interrompue prématurément le 5 juillet 2011 pour des raisons d'innocuité, à la suite de la recommandation du comité de surveillance des données. En date du 15 juillet 2011, le suivi des patients déjà recrutés a été interrompu.

**Patients :** Pour être admissibles, les patients devaient être atteints de fibrillation auriculaire ou de flutter permanent documenté à deux reprises : depuis au moins six mois et depuis moins de 15 jours avant le début de leur participation à l'étude. Aucun rythme sinusal ne devait être objectivé entre ces deux périodes et aucun traitement ne devait être envisagé pour rétablir le rythme sinusal. Les patients devaient être âgés d'au moins 65 ans et présenter au minimum un des facteurs de risque suivants : maladie coronarienne artérielle, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'ischémie cérébrale transitoire, insuffisance cardiaque symptomatique définie par des symptômes de la New York Heart Association (NYHA) de classe II ou III et une admission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque dans l'année précédente (mais pas dans le mois précédant l'entrée dans l'étude), fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 40 % ou moins, ou maladie artérielle périphérique. La combinaison d'un âge égal ou supérieur à 75 ans, d'hypertension et de diabète permettait aussi aux patients de participer à l'étude.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient une des caractéristiques suivantes : fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante, usage d'un défibrillateur implantable, bradycardie diurne soutenue de moins de 50 battements par minute, ou intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque de plus de 500 msec (ou > 530 msec pour les patients ayant un rythme ventriculaire électro-entraîné).

**Interventions :** Les patients étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes : dronédarone à dose de 400 mg deux fois par jour ou placebo. Si les patients étaient déjà sous traitement avec de la digoxine, les investigateurs étaient avisés de mesurer la concentration sérique au jour sept et de suivre celle-ci attentivement par la suite. Il n'était pas permis d'utiliser des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. Le suivi des patients était effectué aux jours sept et 30, à quatre mois, puis tous les quatre mois par la suite. L'évaluation de la fonction hépatique, à partir de la mesure de l'alanine aminotransférase

et de la bilirubine, était initialement faite à chaque visite. Un amendement fait en janvier 2011 a obligé les investigateurs à mesurer ces paramètres chaque mois durant les six premiers mois, puis tous les deux mois par la suite jusqu'à un an après le début du traitement avec la dronédarone ou le placebo.

**Points évalués :** Deux objectifs primaires combinés étaient évalués. Le premier incluait la survenue d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'embolie systémique ou le décès de cause cardiovasculaire. Le second incluait l'hospitalisation non planifiée pour une cause cardiovasculaire ou le décès. Les objectifs secondaires étaient les suivants : décès de cause cardiovasculaire, décès dû à une arythmie, hospitalisation récurrente pour cause cardiovasculaire, nombre total de nuits où le patient est hospitalisé pour des raisons cardiovasculaires, syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou épisode d'insuffisance cardiaque sans hospitalisation et décès toutes causes confondues.

Le patient qui décédait à cause d'une arythmie, d'une insuffisance cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un problème vasculaire faisait partie de la définition de mortalité de cause cardiovasculaire. Les patients qui décédaient sans témoin et sans avoir eu de symptômes ou d'instabilité hémodynamique étaient inclus dans la catégorie « mort due à une arythmie ». Le diagnostic d'un infarctus du myocarde se faisait sur la base de l'élévation et de la diminution des marqueurs cardiaques ainsi que selon d'autres signes d'ischémie myocardique. L'apparition rapide d'un nouveau déficit neurologique persistant causé par une obstruction de la circulation sanguine cérébrale ou une hémorragie permettait de définir un accident vasculaire cérébral. Ce dernier était classifié comme étant ischémique, hémorragique ou d'origine indéterminée. On notait une hospitalisation non planifiée pour cause cardiovasculaire lorsqu'un patient était admis de façon impromptue à l'hôpital pendant au moins deux jours pour des raisons cardiovasculaires ou lorsqu'un séjour à l'hôpital autre que pour un problème cardiovasculaire se prolongeait en raison de ce dernier type de problème. Un épisode d'insuffisance cardiaque était défini comme une intensification de la thérapie due à l'apparition d'un nouveau signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque ou l'aggravation de ceux déjà présents.

**Résultats :** Au total, 3236 patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir la dronédarone (1619 patients) ou le placebo (1617 patients). La durée médiane du suivi a été de trois mois et demi. Une différence statistiquement significative en défaveur du groupe dronédarone a été observée pour les deux objectifs primaires. En effet, 43 patients du groupe dronédarone comparativement à 19 patients du groupe placebo ont subi une des composantes du premier objectif primaire (*hazard ratio* ou rapport de risques [RR] 2,29; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 1,34-3,94,  $p = 0,002$ ). Par rapport au deuxième objectif primaire, 127 patients dans le groupe dronédarone et 67 patients dans le groupe placebo ont subi une des composantes (RR 1,95; IC 95 % : 1,45-2,62,  $p < 0,001$ ).

Quant à la tolérance, 49,4 % des patients du groupe dronédarone et 37,3 % du groupe placebo ont subi au moins un effet indésirable ( $p < 0,001$ ). Presque tous les effets indésirables, sauf les infections du tractus respiratoire supérieur et inférieur ainsi que l'augmentation de trois fois la limite supérieure de l'alanine aminotransférase et de deux fois la limite supérieure de la bilirubine, avaient augmenté de façon statistiquement significative parmi les patients utilisant le traitement expérimental. Une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe dronédarone par rapport au groupe placebo a subi des effets indésirables graves (respectivement 7,0 % et 4,8 %,  $p = 0,008$ ). Les patients du groupe dronédarone sont également plus nombreux que ceux du groupe placebo à avoir interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable (respectivement 13,1 % et 5,0 %,  $p < 0,001$ ).

Les effets indésirables les plus fréquents subis par les patients recevant la dronédarone étaient la diarrhée (6,3 %), l'asthénie et la fatigue (5,5 %), les nausées et vomissements (4,7 %), les étourdissements (4,7 %), la dyspnée (4,6 %) et la bradycardie (4,2 %). Il faut noter que 1,5 % des patients du groupe dronédarone et 0,5 % des patients du groupe placebo ont vu s'élever de plus de trois fois les valeurs normales d'alanine aminotransférases ( $p = 0,05$ ).

## Discussion

La fibrillation auriculaire est le désordre du rythme cardiaque le plus fréquemment diagnostiqué<sup>2,3</sup>. Deux stratégies pharmacologiques peuvent être utilisées dans le traitement de la fibrillation auriculaire : le contrôle du rythme sinusal ou le contrôle de la fréquence ventriculaire. De plus, un traitement anticoagulant doit être utilisé selon les facteurs de risques thromboemboliques évalués à partir du score CHADS<sub>2</sub>, afin de diminuer le risque de thrombose ou d'accident vasculaire cérébral<sup>2</sup>.

La dronédarone, commercialisée au Canada en 2009, est un antiarythmique possédant une structure similaire à l'amiodarone; il est par contre non iodé<sup>4</sup>. Ce médicament a été développé dans le but d'exercer une action similaire à l'amiodarone, mais avec un meilleur profil d'innocuité, par exemple, sans la toxicité thyroïdienne et pulmonaire<sup>4</sup>. La dronédarone exerce son action en inhibant les courants

potassiques, sodiques et calciques. Elle possède également des propriétés antiadrénergiques<sup>4</sup>.

Des effets bénéfiques de la dronédarone dans le traitement de la fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante ont été démontrés dans l'essai clinique multicentrique ATHENA<sup>5</sup>. Comparativement au placebo, la dronédarone à une dose de 400 mg, prise deux fois par jour, diminuait l'incidence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire ou le décès de patients atteints de fibrillation auriculaire. Une sous-analyse de l'étude ATHENA évaluant les patients souffrant de fibrillation auriculaire probablement permanente, puisqu'elle était présente à l'électrocardiogramme à chaque suivi médical, comparativement aux autres patients de l'étude semblait démontrer une tendance vers un effet bénéfique quant à l'objectif primaire d'ATHENA. C'est cette sous-étude qui a entre autres permis d'émettre l'hypothèse de l'étude PALLAS<sup>6</sup>.

**Tableau I.** Caractéristiques des patients à l'inclusion<sup>1</sup>

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	DRONÉDARONE n=1619	PLACEBO n=1617
<b>Âge moyen (ans)</b>	75,0 ± 5,9	75,0 ± 5,9
65 à < 75 ans (%)	48,4	48,2
≥ 75 ans (%)	51,6	51,8
<b>Hommes (%)</b>	64,9	64,3
<b>Fréquence cardiaque</b> (battements/minute)	77 ± 16	78 ± 16
<b>Pression artérielle systolique</b> (mm Hg)	133 ± 17	133 ± 17
<b>Critères d'inclusion : Facteurs de risques</b>		
Maladie coronarienne (%)	40,8	41,2
Insuffisance cardiaque symptomatique (%)	14,4	14,8
Fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 40 % (%)	21,3	20,7
Antécédent d'AVC ou d'ICT (%)	26,9	28,3
Maladie artérielle périphérique (%)	11,6	13,2
Âge > à 75 ans + hypertension + diabète (%)	18,2	17,1
<b>Score CHADS<sub>2</sub></b>		
Moyen	2,8 ± 1,2	2,9 ± 1,2
≥ 2 (%)	88,1	89,3
<b>Durée de la fibrillation auriculaire permanente &gt; 2 ans (%)</b>	69,1	69,5
<b>Insuffisance cardiaque</b>		
Pas d'insuffisance cardiaque (%)	31,6	33,1
Classe NYHA (%)		
I	14,5	12,9
II	45,2	46,3
III	8,7	7,7
<b>Autres facteurs de risque</b>		
Antécédent d'infarctus du myocarde (%)	24,2	26,0
Pontage aortocoronarien (%)	14,6	12,7
Stimulateur cardiaque permanent (%)	14,1	13,5
Hypertension (%)	83,5	85,7
Diabète mellitus (%)	35,4	37,0

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée  
 AVC : Accident vasculaire cérébral; ICT : ischémie cérébrale transitoire; NYHA : New York Heart Association

L'étude ANDROMEDA ne s'est toutefois pas avérée aussi encourageante face aux avantages de la dronédarone pour le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère<sup>7</sup>. En effet, cet essai clinique multicentrique a été interrompu prématurément, car une augmentation de la mortalité secondaire à une aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée.

L'étude PALLAS, faisant l'objet de la présente critique, avait pour objectif de vérifier si la dronédarone était bénéfique pour une population exposée à un risque élevé d'événements cardiovasculaires et souffrant de fibrillation auriculaire permanente. Ces avantages potentiels auraient porté sur une réduction des événements vasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, embolie systémique, décès de cause cardiovasculaire), des

hospitalisations non planifiées pour cause cardiovasculaire ou des décès.

Les patients participant à l'étude recevaient la dronédarone ou le placebo en plus de leur thérapie habituelle. On peut toutefois se demander si les participants recevaient une thérapie appropriée en plus du médicament à l'étude. En effet, jusqu'à 14 % des sujets ne recevaient aucun anticoagulant, alors que près de 90 % d'entre eux avaient un score CHADS<sub>2</sub> égal ou supérieur à 2. Parmi les autres médicaments reçus se trouvaient la digoxine et la warfarine. Le suivi thérapeutique pharmacologique de ces deux molécules a potentiellement nui au maintien du double aveugle. En effet, à cause des interactions médicamenteuses entre la dronédarone et ces deux molécules, il est possible que les investigateurs aient noté un déséquilibre plus important des concentrations sériques dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo.

Pour ce qui est des objectifs primaires, les événements cliniquement importants et pouvant survenir à des patients atteints de fibrillation auriculaire étaient comptabilisés. Les composantes des deux objectifs primaires étaient bien définies dans l'article, ce qui permet de penser qu'elles ont été mesurées de façon similaire entre les deux groupes. De plus, un comité expert révisait à l'aveugle les objectifs primaires et secondaires (sauf pour les épisodes d'insuffisance cardiaque). Ceci constitue un des points forts de l'étude.

Les résultats de cette étude sont allés à l'encontre de ce que les auteurs avaient prévu<sup>8</sup>. En effet, les auteurs croyaient être en mesure de détecter une diminution de 20 % du premier objectif primaire. Or, une augmentation significative des résultats des deux objectifs primaires a été remarquée pour le groupe dronédarone. Pour le premier, ce sont surtout la mort de cause cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux qui ont augmenté de façon importante. Pour le deuxième, les deux paramètres évalués ont subi une augmentation, particulièrement la mortalité due aux arythmies. Ceci est surprenant en regard des résultats obtenus dans ATHENA.

Cependant, en regardant attentivement les caractéristiques de départ des patients, on peut remarquer que plus de 65 % des patients inclus dans l'étude souffraient d'insuffisance cardiaque (NYHA I-III). Sachant que l'utilisation des antiarythmiques, à l'exception de l'amiodarone et de la dofétilide, pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peut augmenter la mortalité, il pourrait s'agir d'une explication des résultats obtenus dans l'étude PALLAS<sup>9-12</sup>. De plus, les participants du groupe dronédarone présentaient des niveaux sériques de digoxine supérieurs à ceux du groupe placebo; ils étaient même potentiellement toxiques (1,2 +/- 0,8 ng/ml) pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, soit près de 70 % de la population de l'étude PALLAS<sup>13</sup>. Cela pourrait probablement avoir contribué aux résultats obtenus<sup>12</sup>.

Nous ne savons pas non plus ce qu'il est advenu des autres médicaments cardiovasculaires utilisés initialement par les autres patients. Ils peuvent avoir été ajustés à la baisse ou même cessés durant l'étude. Cela aurait pu être le cas en raison d'interactions potentielles ou d'effets indésirables liés à la dronédarone mais pouvant mener à des ajustements dans la thérapie initiale du patient (ex : augmentation de

**Tableau II.** Résumé des résultats de l'étude PALLAS<sup>1</sup>

OBJECTIFS PRIMAIRES	DRONÉDARONE n = 1619	PLACEBO n=1617	RAPPORT DE RISQUE (IC 95 %)	p
<b>Premier objectif primaire</b> Survenue d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'embolie systémique ou décès de cause cardiovasculaire*	43 (2,7 %)	19 (1,2 %)	2,29 (1,34-3,94)	0,002
<b>Second objectif primaire</b> Hospitalisation non planifiée pour cause cardiovasculaire ou décès <sup>†</sup>	127 (7,8 %)	67 (4,1 %)	1,95 (1,45-2,62)	< 0,001
Décès toutes causes confondues	25 (1,5 %)	13 (0,8 %)	1,94 (0,99-3,79)	0,049
Décès de cause cardiovasculaire	21 (1,5 %)	10 (0,6 %)	2,11 (1,00-4,49)	0,046
Décès dû à l'arythmie	13 (0,8 %)	4 (0,2 %)	3,26 (1,06-10,0)	0,03
AVC (de tous types)	23 (1,4 %)	10 (0,6 %)	2,32 (1,11-4,88)	0,02
AVC ischémique	18 (1,1 %)	9 (0,6 %)	2,01 (0,90-4,48)	0,08
Infarctus du myocarde ou angine instable	15 (0,9 %)	8 (0,5 %)	1,89 (0,80-4,45)	0,14
Hospitalisation imprévue pour cause cardiovasculaire	113 (7 %)	59 (3,6 %)	1,97 (1,44-2,70)	< 0,001
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	43 (2,7 %)	24 (1,5 %)	1,81 (1,10-2,99)	0,02
Épisode d'insuffisance cardiaque ou hospitalisation	115 (7,1 %)	55 (3,4 %)	2,16 (1,57-2,98)	< 0,001

AVC : Accident vasculaire cérébral ; IC : intervalle de confiance

\*Premier objectif primaire : nombre exprimant les dommages (NNH : number needed to harm) de 68

<sup>†</sup>Deuxième objectif primaire : nombre exprimant les dommages (NNH : number needed to harm) de 27

la créatinine sérique liée à la dronédarone et menant à la diminution ou à l'arrêt d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Ceci pourrait aussi avoir influencé les résultats. Plusieurs caractéristiques des patients, telles que la proportion de patients souffrant de maladies coronariennes, différaient entre les patients de l'étude ATHENA et ceux de l'étude PALLAS. Les patients étaient légèrement plus âgés dans l'étude PALLAS (75 ans vs 72 ans). Peut-être ce facteur explique-t-il en partie les résultats discordants des deux études. Malgré le fait que l'étude ait été arrêtée prématurément, les résultats obtenus parmi les patients à haut risque, présentant de la fibrillation auriculaire permanente, restent préoccupants, d'autant plus que les paramètres évalués sont importants sur le plan clinique et peuvent influencer la survie des patients.

Du point de vue de la tolérance, les patients du groupe dronédarone ont subi significativement plus d'effets indésirables, dont des effets secondaires sérieux, que les patients recevant le placebo. Ce désagrément a pu influencer à la baisse le taux d'observance dans le groupe dronédarone par rapport au placebo, taux qui n'est pas mentionné dans les résultats de l'étude. Il est toutefois possible de se poser la question à savoir si les effets indésirables dans le groupe dronédarone étaient vraiment liés au produit ou s'ils résultaient des autres médicaments utilisés par les patients et pouvant potentiellement interagir avec la dronédarone (ex. : certaines statines, certains inhibiteurs de canaux calciques, bêta-bloqueurs, etc.). Aucune information n'est disponible à savoir si les médicaments usuels des patients ont été ajustés en fonction des interactions possibles. Malgré tout, ces résultats ne sont pas non plus en faveur de la dronédarone. Il faut noter qu'après la commercialisation de la dronédarone, des cas de problèmes hépatiques allant jusqu'à une insuffisance nécessitant une transplantation ont été remarqués, et cette information a fait l'objet d'un avis de Santé Canada<sup>14-16</sup>.

Les résultats de l'étude PALLAS ont mené à des changements dans les lignes directrices en fibrillation auriculaire de la Société canadienne de cardiologie (SCC)<sup>17</sup>. En effet, la dronédarone n'est plus recommandée en fibrillation auriculaire permanente ou pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou ayant une FEVG inférieure ou égale à 40 %. La SCC recommande aussi d'utiliser avec prudence la dronédarone et la digoxine en concomitance. Santé Canada a aussi émis des avis ayant mené à des modifications de la monographie du produit. Il est désormais contre-indiqué d'utiliser la dronédarone en fibrillation auriculaire permanente pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (peu importe la classe NYHA) et pour les patients dont la fonction systolique du ventricule gauche est altérée<sup>14-16</sup>.

Comme il peut s'avérer difficile de distinguer la fibrillation auriculaire permanente de la fibrillation auriculaire persistante, il faut être particulièrement vigilant lors de l'utilisation de la dronédarone en fibrillation auriculaire persistante<sup>12</sup>. Une électrocardiographie (ECG) au moins tous les six mois afin de s'assurer de l'absence de fibrillation auriculaire permanente est d'ailleurs maintenant recommandée, la dronédarone devant être retirée si une telle condition se développait<sup>15</sup>.

En bref, l'étude PALLAS est allée à l'encontre de ce qui était attendu et a démontré des résultats défavorables par rapport à la mortalité de cause cardiovasculaire, aux accidents vasculaires cérébraux, aux hospitalisations non planifiées pour cause cardiovasculaire et aux épisodes et hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Elle a entraîné plusieurs changements dans l'utilisation de la dronédarone. À la lumière de PALLAS et des études précédentes, la place de la dronédarone dans la thérapie de la fibrillation auriculaire s'avère maintenant très limitée, voire quasi absente. Son usage pourrait être réservé à certains patients étroitement sélectionnés, tels que les patients atteints de fibrillation

auriculaire paroxystique ou persistante, sans insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche et à faible risque d'événements cardiovasculaires, et ce, en dernier recours, lorsque les autres traitements pour le contrôle du rythme se sont avérés intolérables ou inefficaces<sup>8</sup>. Un suivi étroit des concentrations plasmatiques de digoxine, du RNI de la warfarine, de l'ECG, du bilan hépatique, de la fonction rénale et des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque s'avèrerait essentiel si l'utilisation de la dronédarone était prévue.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Grille d'évaluation critique

<p><b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b></p> <p><b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir la dronédarone ou le placebo, selon un ratio 1:1.</p> <p><b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI/NON. Les conclusions de l'étude sont basées sur tous les patients ayant participé à l'étude. Au départ, 10 800 patients devaient participer à l'étude et être suivis pendant un an. Toutefois, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude, seulement 3236 patients ont été enrôlés, avec un suivi moyen de trois mois et demi. Le suivi des patients n'a donc pas pu être mené à terme.</p> <p><b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI/NON. Les patients recevaient la dronédarone ou un placebo. Les objectifs étaient évalués à l'aveugle par rapport aux assignations de traitement par un comité d'experts. Toutefois, les auteurs mentionnent que les épisodes d'insuffisance cardiaque n'étaient pas évalués par ce même comité, sans pour autant préciser la façon dont cet objectif était évalué. De plus, il est possible que les participants et les investigateurs aient pu découvrir le traitement reçu, entre autres par la présence d'effets secondaires ou par les effets de la dronédarone sur les dosages sériques de digoxine et le ratio normalisé international (RNI). Ainsi, nous ne pouvons pas être assurés que le double aveugle ait été maintenu.</p> <p><b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI/NON. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux caractéristiques des deux groupes. Cependant, certaines informations portant sur quelques facteurs de risques cardiovasculaires sont manquantes. En effet, il aurait été pertinent d'évaluer des facteurs de risque, tels que le tabagisme, l'indice de masse corporelle, le tour de taille, le bilan lipidique et l'hémoglobine glyquée.</p> <p><b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI/NON. Les médicaments du système cardiovasculaire, autres que celui étudié, étaient similaires à la base dans les deux groupes. Toutefois, nous ne savons pas si des changements sont intervenus durant l'étude. Au jour sept, la concentration sérique moyenne de digoxine des patients du groupe dronédarone était plus élevée que celle du groupe placebo, soit respectivement 1,2 +/- 0,8 ng/ml et 0,9 +/- 0,6 ng/ml (<math>p &lt; 0,001</math>). Parmi les patients du groupe dronédarone, 348 (21 %) ont cessé prématurément le traitement, comparativement à 178 (11 %) du groupe placebo (<math>p &lt; 0,001</math>). De plus, le temps moyen où le RNI était dans la fenêtre thérapeutique était différent entre les deux groupes. En effet, respectivement 55,6 % et 58,6 % des patients du groupe dronédarone et placebo recevant un antagoniste de la vitamine K ont maintenu leur RNI entre deux et trois (<math>p &lt; 0,02</math>). Par contre, il faut noter que les déséquilibres du RNI et de la digoxinémie ainsi que l'arrêt prématuré du traitement peuvent être dus aux interactions avec la dronédarone ou aux effets indésirables de celle-ci. En définitive, il est plutôt difficile de déterminer de façon convaincante si les traitements autres que celui étudié étaient équivalents ou non entre les deux groupes en raison du manque d'information. Cependant, étant donné les déséquilibres des digoxinémies et des RNI, nous croyons que les deux groupes n'ont pas nécessairement été traités de façon égale.</p>
<p><b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b></p> <p><b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> La dronédarone a environ doublé la survenue d'événements inclus dans les objectifs primaires, et ce, de façon statistiquement significative. Dans ces événements liés au premier objectif primaire composite, on remarque surtout le nombre d'accidents vasculaires cérébraux et de décès de causes cardiovasculaires. Pour le deuxième objectif primaire, toutes les composantes ont contribué à ce résultat, le décès pour cause d'arythmie étant ce qui semble avoir eu la plus grande influence. Plusieurs événements liés aux objectifs secondaires ont aussi augmenté de façon significative dans le groupe dronédarone.</p>
<p><b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b></p> <p><b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les critères d'inclusion étaient larges, et les critères d'exclusion assez restreints. Les patients étaient âgés et exposés à des risques importants d'événements cardiovasculaires. On peut généraliser les résultats de l'étude aux patients présentant une fibrillation auriculaire permanente ainsi qu'un ou plusieurs facteurs de risque d'événements cardiovasculaires, dont l'insuffisance cardiaque. L'étude possède donc une bonne validité externe. De plus, lors d'une analyse de sous-groupe relative au premier objectif primaire en fonction des différentes caractéristiques au moment de l'inclusion des patients, les résultats sont constants. Ceci renforce la validité externe.</p> <p><b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> OUI. En plus des objectifs primaires et secondaires évalués, l'étude a évalué les paramètres intermédiaires suivants : maintien du rythme sinusal, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, intervalle QT corrigé. Les résultats de ces paramètres intermédiaires ont plaidé en faveur de la dronédarone (sauf pour l'intervalle QT corrigé) de façon statistiquement significative, mais les avantages cliniques potentiels ne semblent pas avoir dépassé les désavantages liés à la dronédarone par rapport au placebo.</p> <p><b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> NON. En plus de l'augmentation du risque d'événements inclus dans les objectifs primaires, la dronédarone présentait un profil d'innocuité défavorable par rapport au placebo. De plus, tel que mentionné précédemment, les avantages obtenus par rapport aux paramètres intermédiaires ne semblent pas contrebalancer les effets délétères observés sur les paramètres cliniques des objectifs primaires et secondaires. La dronédarone présente plutôt un risque cliniquement significatif.</p>

## Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Les auteurs remercient Louise Mallet, Julie Méthot et Roxane Therrien, responsables du cours Communication scientifique à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article.

## Références

1. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J et coll. Dronedaronne in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
2. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;379:648-61.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et coll. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
4. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, Mikhailidis DP, Rysz J, Raczak G et coll. Dronedaronne: an overview. *Ann Med* 2012;44:60-72.
5. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et coll. Effect of dronedaronne on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
6. Nieuwlaet R, Hohnloser SH, Connolly SJ. Effect of dronedaronne in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study. *Eur Heart J* 2011;32(suppl.):618.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H et coll. Increased mortality after dronedaronne therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
8. Nattel S. Dronedaronne in atrial fibrillation--Jekyll and Hyde? *N Engl J Med* 2011;365:2321-2.
9. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et coll. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
10. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et coll. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or Placebo. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
11. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:527-32.
12. Opie LH, Schwartz PJ. Dronedaronne in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;366:1159.
13. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-78.
14. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS), Monographie du dronedaronne [en ligne] [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (site visité le 27 avril 2012).
15. Santé Canada. Multaq (dronedaronne) - Renseignements sur d'importantes modifications apportées à la monographie - Pour professionnels de la santé [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca> (site visité le 28 avril 2012).
16. Santé Canada. Multaq (dronedaronne) - Mise à jour des renseignements sur l'innocuité et les lésions hépatocellulaires du foie - Pour professionnels de la santé [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca> (site visité le 28 avril 2012).
17. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurty S et coll. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36.