

CONGRÈS American Heart Association

PALLAS: la dronédarone, pour quels patients ?

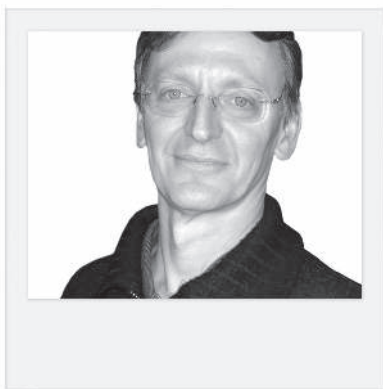
*“Dieu est vivant et en bonne santé.
Il est actuellement au travail sur un projet moins ambitieux.”*

Roger Minne

RÉSUMÉ : L'étude PALLAS a été conduite pour évaluer si un antiarythmique, la dronédarone, pouvait améliorer le pronostic de patients ayant une fibrillation atriale (FA) permanente et une cardiopathie.

Elle a dû être arrêtée avant son terme car elle a montré que ce traitement multiplie précocement et en moyenne par deux les principaux événements cardiovasculaires évalués.

Son résultat va à l'encontre d'une étude précédente, l'étude ATHENA, qui avait montré un bénéfice clinique de cette molécule chez des patients ayant une FA paroxystique, soit sans cardiopathie, soit avec une cardiopathie peu évoluée.



→ F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

PALLAS : une histoire simple

1. Objectif

L'étude PALLAS est un essai thérapeutique assez simple. Il avait comme objectif de répondre à une question : est-ce qu'un antiarythmique, la dronédarone, ayant permis de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant une FA paroxystique (dans l'étude ATHENA) peut avoir le même effet chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie ?

2. Méthode

L'étude a été conduite en double aveugle contre placebo, la posologie de la dronédarone étant la même que celle utilisée dans l'étude ATHENA, soit 400 mg deux fois par jour.

Les critères d'inclusion dans l'étude PALLAS étaient :

- une FA permanente depuis au moins 6 mois,
- un âge au moins égal à 65 ans,
- et au moins un facteur de risque supplémentaire parmi les suivants : antécédent de maladie coronaire ou d'artériopathie périphérique, antécédent d'AVC ou AIT, hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant la randomisation ou FEVG $\leq 40\%$, ou âge ≥ 75 ans avec diabète et hypertension.

Les principaux critères d'exclusion étaient : une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA ou classe III instable), une bradycardie $< 50/\text{min}$ ou un QTc > 500 ms.

Le critère primaire d'évaluation était un critère composé comprenant les

AVC, infarctus du myocarde, embolies systémiques et décès de cause cardiovasculaire.

L'objectif était d'évaluer, avec une puissance de 90 %, si le traitement évalué pouvait réduire de 20 % l'incidence des événements du critère primaire. Jugeant que le taux d'événements du critère primaire serait de 4,5 % par an, il a été calculé qu'il fallait inclure 10 800 patients pour juger de la validité d'un résultat comprenant 844 événements du critère primaire.

3. Résultats

Il aura hélas fallu moins d'un an pour connaître la réponse à la question évaluée par l'étude PALLAS : de juillet 2010 à juillet 2011, dates séparant l'inclusion des premiers patients et celle où l'étude a été prématurément arrêtée alors que 3 236 patients seulement avaient été inclus. Le suivi moyen a été de 3,5 mois en valeur médiane.

Et pour cause, même si les nombres absolus d'événements peuvent paraître relativement faibles (par exemple 62 événements du critère primaire), l'incidence de quasiment tous les événements évalués a été multipliée par 2 dans le groupe ayant reçu la dronédarone, y compris les décès toutes causes, les AVC et les morts subites, qui, elles, ont été multipliées par 3. L'augmentation du risque de survenue des événements a été très précoce, dès le premier mois (*fig. 1, 2 et 3*).

Elément paradoxal, les analyses en sous-groupes n'ont mis en évidence aucune différence d'effet du traitement quel que soit le sous-groupe considéré, et notamment quelle que soit la gravité de la situation clinique (FEVG < 40 % ou non, insuffisance en stade II ou III ou non, diabète ou non, CHADS2 > 2 ou non, HVG ou

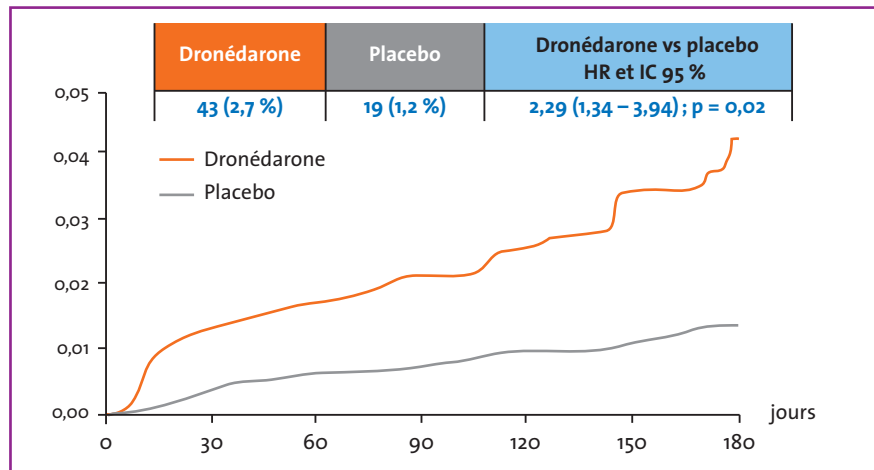


FIG. 1 : Résultats de l'étude PALLAS : AVC, embolies systémiques, IDM ou décès CV.

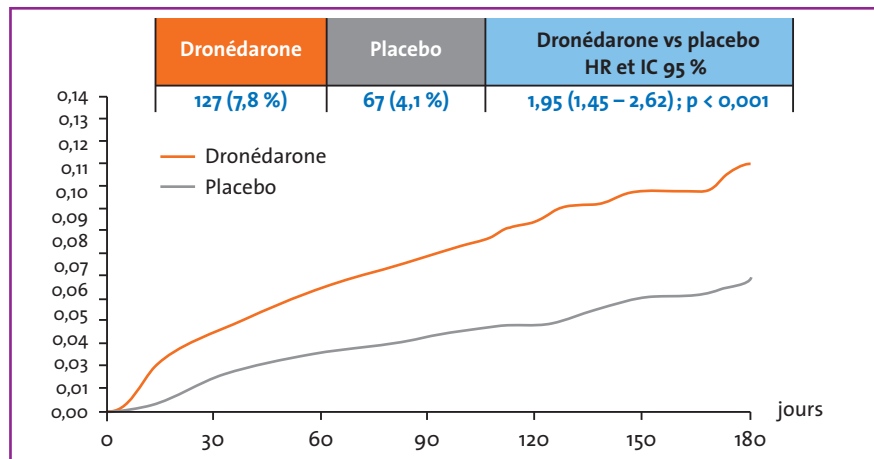


FIG. 2 : Résultats de l'étude PALLAS : Hospitalisation pour cause cardiovasculaire ou décès.

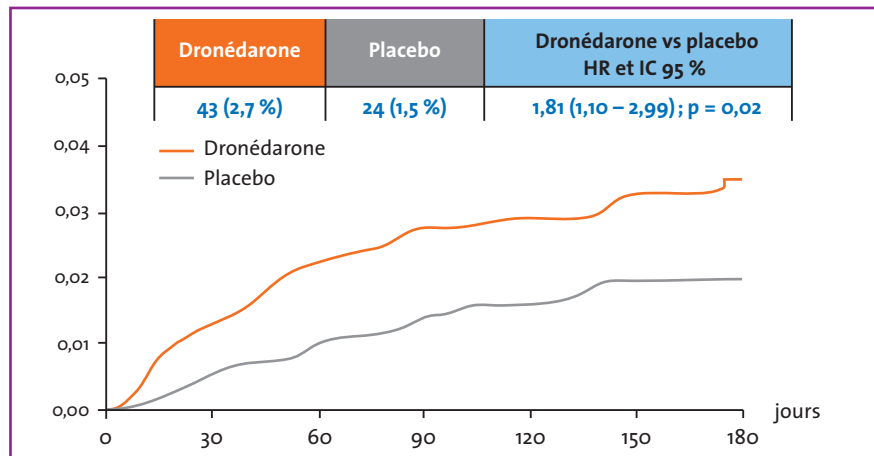


FIG. 3 : Résultats de l'étude PALLAS : Hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

CONGRÈS American Heart Association

non, antécédent d'AVC ou non, durée de la FA) et quels que soient les traitements associés (bêtabloquants ou non, digoxine ou non, anticoagulants ou non).

Encore plus paradoxal, concernant certains critères intermédiaires d'efficacité de la dronédarone, il a été constaté à 1 mois qu'il y avait dans le groupe ayant reçu la dronédarone par rapport au groupe sous placebo et de façon significative: plus de patients ayant un rythme redevenu sinusal (3,5 % vs 1,4 %) et une diminution significative de la pression artérielle systolique (-3,7 mmHg vs -1,7 mmHg), éléments plutôt favorables au traitement.

Le saviez-vous ?

Pallas est une épiclèse d'Athéna, c'est-à-dire une épithète accolée à son nom pour préciser l'aspect de la déesse vénérée. Pallas Athénée est Athéna déesse de la sagesse, protectrice des sciences et des arts.

La dronédarone : une histoire pas si simple

Depuis 2009, la dronédarone est commercialisée dans 37 pays dans le monde. Mi-2011, il a été estimé qu'elle avait été prescrite à plus de 440 000 patients et qu'en novembre 2011, 9 000 patients en recevaient en France où elle était commercialisée depuis le 25 octobre 2010.

L'histoire de la dronédarone est complexe, faite d'espoirs et de déceptions, mais aussi d'analyses contradictoires du dossier d'évaluation.

La dronédarone est un antiarythmique du groupe III de la classification de Vaughan-Williams (inhibiteurs de canaux potassiques entrants), groupe qui comprend l'amiodarone, le brety-

lium, le sotalol, mais aussi les molécules suivantes: bunaftine, dofetilide, ibutilide, nifekalant, tedisamil et vernakalant.

1. Les objectifs du programme de développement de la dronédarone

La dronédarone a été développée pour le traitement de la FA, c'est-à-dire essentiellement la prévention des récurrences, mais aussi pour le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente. Son développement avait comme objectif de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance, notamment afin de devenir le traitement de choix face à l'amiodarone. Elle a été évaluée dans un programme d'études ayant des objectifs complémentaires et successifs, certaines de ces études ayant été directement demandées par des agences d'enregistrement en Europe ou en Amérique du Nord. Les objectifs de ces études étaient de :

- démontrer qu'elle permet de **maintenir le rythme sinusal** chez les patients en fibrillation atriale paroxystique: ce fut l'objectif des études DAFNE, ADONIS et EURIDIS effectuées contre placebo et DIONYSOS effectuée contre l'amiodarone;
- démontrer qu'elle peut **ralentir la fréquence ventriculaire chez les patients en FA**: ce fut l'objectif de l'étude ERATO;
- démontrer qu'elle peut **améliorer le pronostic** de patients ayant une fibrillation atriale paroxystique avec une insuffisance cardiaque (étude ANDROMEDA) et sans insuffisance cardiaque (étude ATHENA), et celui de patients ayant une FA permanente (étude PALLAS).

>>> La prévention des récurrences de FA

Le résultat de l'étude DAFNE (publiée en 2003) ayant inclus 142 patients venant d'avoir une cardioversion a montré que la dronédarone était signifi-

cativement plus efficace que le placebo pour maintenir le rythme sinusal. En 2007, les résultats des études EURIDIS (612 patients inclus) et ADONIS (625 patients inclus) confirmaient l'efficacité de la dronédarone en termes de prévention de récurrence de FA.

Au terme de ces études conduites contre placebo, et après une demande d'enregistrement, l'Agence européenne du médicament a demandé que soit effectué un essai du même type, mais contre l'amiodarone. Ce fut l'étude DYONISOS qui a été conduite chez 504 patients et a montré une efficacité supérieure de l'amiodarone à prévenir les récurrences de FA, mais une meilleure tolérance de la dronédarone, sans différence significative toutefois concernant ce critère au terme d'un an de suivi.

>>> Le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente

Les résultats de l'étude ERATO (publié en 2008) ont démontré que la dronédarone, par rapport au placebo, peut diminuer en 15 jours en moyenne de 11,7 battements par minute la fréquence cardiaque de patients ayant une FA permanente. Cette étude n'a inclus que 174 patients avec un suivi moyen de 15 jours.

>>> La tolérance et l'efficacité clinique au-delà de l'effet anti-arythmique

L'étude ANDROMEDA a été conduite sur demande de la FDA américaine. Il s'agissait d'évaluer la dronédarone chez 1 000 patients ayant une insuffisance cardiaque et ayant ou non des antécédents de troubles du rythme. Cette étude a été prématurément interrompue du fait d'un excès de mortalité totale, significative dès le 2^e mois de suivi moyen.

Une demande d'enregistrement a alors été faite auprès de la FDA pour la prévention des récurrences de FA (excluant

les patients ayant une insuffisance cardiaque), mais, du fait des résultats de l'étude ANDROMEDA, et afin de mieux évaluer le profil de sécurité de la dronédarone, l'étude ATHENA a été débütée. Cette étude avait comme objectif d'évaluer si la dronédarone peut réduire la mortalité toutes causes et les hospitalisations cardiovasculaires chez des patients ayant une FA non permanente garantie par l'enregistrement d'un rythme sinusal documenté par un ECG dans les 6 mois précédant l'inclusion. Les critères d'inclusion comprenaient : un âge au moins égal à 70 ans, ou une hypertension artérielle traitée par au moins deux classes antihypertensives, ou un diabète, ou un antécédent d'AVC ou d'AIT ou d'embolie systémique, ou un diamètre de l'oreillette gauche au moins égal à 50 mm ou une FEVG inférieure à 40 %. Alors que près de la moitié des patients avaient été inclus, le protocole a été amendé concernant les critères d'inclusion en y ajoutant : les patients d'au moins 75 ans avec ou sans facteurs de risque associés.

Cette étude a montré une réduction significative des événements du critère primaire sous dronédarone, effet essentiellement dû à la réduction significative des hospitalisations cardiovasculaires.

2. Les suites du dossier

Ce dossier d'évaluation clinique ayant permis de mieux préciser le rapport bénéfice/risque de ce nouvel antiarythmique a alors eu plusieurs prolongements :

- le premier a été d'évaluer les indications et la place possible dans la stratégie thérapeutique : prévenir les récidives de FA seulement, ou en plus, contrôler la fréquence cardiaque dans la FA permanente, ou en plus, prévenir des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une FA ?

- le second a été de recueillir les données de sécurité lors d'une utilisation à large échelle ;

- enfin, le troisième a été d'évaluer si d'autres études pouvaient augmenter les indications potentielles de la molécule.

>>> Les indications lors de l'enregistrement

La première demande d'enregistrement aux Etats-Unis date de 2005. Mais ce n'est qu'à partir de 2009 que le laboratoire développant la molécule a pu présenter un dossier ayant répondu aux principales demandes successives des agences avec un atout utile, l'étude ATHENA, première étude, notamment par son ampleur, ayant permis d'évaluer un antiarythmique sur le pronostic de patients ayant une FA paroxystique.

Aux Etats-Unis, la FDA a eu une analyse du dossier ayant permis une commercialisation de la dronédarone à partir de juillet 2009 avec l'indication suivante : *“La dronédarone est un antiarythmique indiqué pour réduire le risque d'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients ayant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire paroxystique ou persistant, avec un épisode récent de fibrillation/flutter et associé à des facteurs de risque cardiovasculaire (c'est-à-dire : âge > 70 ans, HTA, diabète, antécédent d'AVC, diamètre de l'OG > 50 mm ou FEVG < 40 %), qui sont en rythme sinusal ou qui vont avoir une cardioversion”*. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque en stade IV ou en insuffisance cardiaque symptomatique avec une décompensation récente. La FDA reconnaît donc comme valides les résultats de l'étude ATHENA.

En Europe, et notamment en France, l'indication potentielle pouvant résulter de l'étude ATHENA ne sera

pas retenue. Le motif principalement évoqué (page 45 du rapport de l'*European public assessment report* ou EPAR) et repris en France par la commission de transparence du 2 juin 2010 est le suivant : La réduction du risque d'hospitalisation dans l'étude ATHENA n'est pas expliquée. La moitié des hospitalisations ont été liées à des FA et les durées et les causes exactes de ces hospitalisations (cardioversion, problème de prise en charge de l'arythmie...) ne sont pas connues dans la mesure où elles n'ont pas été collectées lors de l'admission à l'hôpital de ces patients. De plus, les hospitalisations ne peuvent être utilisées comme critère de substitution dans l'évaluation. L'indication principalement retenue sera donc celle d'un *“antiarythmique permettant de prévenir les récidives de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque en cas de FA non permanente”*.

Dans ce contexte, les arguments de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour ne pas retenir les résultats de l'étude ATHENA dans l'indication sont utiles à rappeler. L'EMA dans son rapport précise, concernant l'étude ATHENA, *“... l'atteinte de la significativité concernant le critère primaire a été principalement le fait de la réduction de la première hospitalisation cardiovasculaire. Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la mortalité totale. La moitié des hospitalisations a été due à des raisons en rapport avec la FA...”*. Ces résultats vérifient donc positivement l'efficacité de la dronédarone comme antiarythmique avec, de ce fait, une réduction des hospitalisations en rapport avec la FA. Il est donc pris en compte le fait que la réduction des hospitalisations en rapport avec une FA est pertinente cliniquement, pouvant être associée à une réduction d'événements pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cependant, le nombre d'événements tels les AVC/AIT et l'insuffisance

CONGRÈS American Heart Association

cardiaque a été faible, de même que la différence absolue par rapport au placebo. Il ne peut pas être établi sur la base de l'étude ATHENA que les hospitalisations cardiovasculaires peuvent être utilisées comme un critère intermédiaire pour le pronostic, de même qu'il ne peut être établi que d'autres effets que les effets anti-arythmiques sont coresponsables des effets constatés de la dronédarone. De même, il ne peut pas être automatiquement assumé que d'autres anti-arythmiques efficaces pourraient procurer une même réduction des hospitalisations, car cela n'a pas été étudié.

Le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) a donc considéré qu'il ne pouvait inclure ces résultats dans l'indication de la molécule car ils peuvent être la conséquence directe de l'effet antiarythmique (effet stipulé au paragraphe 5.1)... *"Pendant l'étude, la dronédarone a significativement réduit l'incidence des décès cardiovasculaires, critère secondaire de l'étude, et comparativement au placebo (2,8 vs 4,0 %). La réduction des décès cardiovasculaires avec la dronédarone à 400 mg deux fois par jour a été principalement due à une réduction de l'incidence des morts subites et des AVC, mais les incidences ont été faibles et justifient une nouvelle évaluation..."*

>>> La prise en compte des résultats de l'étude ATHENA dans les recommandations pour la prise en charge de la FA

En septembre 2010, la Société européenne de cardiologie et, début 2011, l'*American Heart Association* ainsi que l'*American College of Cardiology* ont proposé de nouvelles recommandations pour la prise en charge de la FA. Dans ces recommandations, et probablement du fait des résultats de l'étude ATHENA, la dronédarone a une place de choix et souvent comme

antiarythmique de première intention selon l'existence ou non d'une cardiopathie sous-jacente et selon son type.

Dans les recommandations nord-américaines, la dronédarone apparaît avec la recommandation suivante de niveau IIa: *"La dronédarone est une option raisonnable pour diminuer les hospitalisations pour des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une FA paroxystique ou après la cardioversion d'une FA persistante. La dronédarone peut être débutée chez des patients non hospitalisés (niveau de preuve: B)"*.

Dans les recommandations européennes, la dronédarone fait partie des traitements à proposer pour le contrôle du rythme cardiaque au long cours (classe 1, niveau de preuve A). La dronédarone peut aussi être envisagée pour réduire les hospitalisations cardiovasculaires chez les patients ayant une FA non permanente et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (classe IIa, niveau de preuve B).

>>> La mise en route de l'étude PALLAS

Dans les suites de l'étude ATHENA, plusieurs éléments indiquaient que la dronédarone pouvait être cliniquement utile chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie à un stade moins avancé que ceux inclus dans l'étude ANDROMEDA:

- le fait qu'elle ralentit la fréquence cardiaque;
- le fait qu'elle a des effets autres qu'anti-arythmiques (diminution de la pression artérielle...);
- le fait que dans l'étude ATHENA, le bénéfice sur le critère primaire a aussi été constaté dans le sous-groupe dont la FA était devenue permanente;
- le fait que dans l'étude ATHENA, le bénéfice sur le critère primaire a aussi été constaté chez les patients à plus haut risque cardiovasculaire.

Il devenait donc possible d'envisager un bénéfice clinique chez des patients ayant une FA permanente et une cardiopathie plus évoluée que dans l'étude ATHENA et moins évoluée que dans l'étude ANDROMEDA (*tableau I*).

L'étude PALLAS a démontré qu'il n'en est rien et ne permet pas de juger avec précision ce qui explique sa différence avec l'étude ATHENA car il y a un chevauchement entre les populations incluses dans ces deux études. La seule importante différence est que dans l'étude négative PALLAS, la FA était permanente alors qu'elle était non permanente dans ATHENA.

>>> L'utilisation du médicament dans la population et la possibilité d'un effet indésirable grave

Après sa mise à disposition, la dronédarone a fait l'objet d'une surveillance, notamment en France dans le cadre d'un plan de gestion des risques et d'une étude des signalements aux centres de pharmacovigilance. Et des effets indésirables ont été signalés dont certains imputés à la molécule, notamment des effets hépatiques et pulmonaires.

Le 14 janvier 2011, la FDA émettait un courrier indiquant aux professionnels de santé qu'il avait été enregistré des cas rares mais sévères d'hépatite chez des patients recevant de la dronédarone et que deux cas de transplantations hépatiques pouvaient potentiellement être imputés à la dronédarone.

Le 21 janvier 2011, l'Afssaps adressait un courrier aux médecins français, rendant compte d'une possible toxicité hépatique, et demandait qu'un bilan hépatique soit réalisé avant le début du traitement par dronédarone, puis renouvelé tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 et à 12 mois et régulièrement ensuite.

Caractéristiques	ATHENA	PALLAS	ANDROMEDA
Age (ans)	71 %	75 %	72 %
Hommes	51 %	65 %	75 %
FA à l'inclusion	25 %	100 %	25 %
FA permanente depuis au moins 2 ans	0 %	69 %	-
Hypertension	86 %	83 %	37 %
Maladie coronaire	30 %	41 %	65 %
Antécédent d'insuffisance cardiaque	20 %	69 %	
Insuffisance cardiaque de stade II ou III	21 %	54 %	97 %
FEVG < 45 %	12 %	-	-
FEVG < 40 %	-	20 %	-
Traitement bêtabloquant	71 %	74 %	61 %
Digoxine	14 %	33 %	31 %
IEC ou ARA 2	70 %	78 %	86 %
Anticoagulant oral	60 %	84 %	31 %
Décès (rapport de risque)	0,84	1,94	2,13
Décès cardiovasculaires (rapport de risque)	0,71	2,11	2,75
Morts subites (rapport de risque)	0,55	3,26	1,68
AVC (rapport de risque)	0,66	2,32	NA
Insuffisance cardiaque (rapport de risque)	0,86	1,89	1,22

TABLEAU I : Caractéristiques des patients inclus dans les études ayant évalué contre placebo l'effet de la dronédarone sur le pronostic clinique.

Le 22 juin 2011, la commission de transparence réévaluait le service médical rendu de la dronédarone (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/mul-taq_-ct-_10281.pdf) au vu des données d'une méta-analyse d'évaluation de l'efficacité et des données d'utilisation et de pharmacovigilance. Ces données rapportaient 237 cas d'atteintes hépatiques (dont 141 ont été jugées graves) dont 40 cas rapportés en France, 21 cas de pneumopathies interstitielles, et des cas de décompensations cardiaques lors d'une utilisation hors AMM. La commission de transparence a alors évalué que le service médical rendu était insuffisant pour justifier le maintien de la prise en charge de la dronédarone par la solidarité nationale.

Le 15 novembre 2011, le ministre de la Santé, en référence à l'avis émis en juin 2011 par la commission de transparence, a signé dans le Journal Officiel (JO) de la République française un arrêté signifiant la radiation du remboursement de la dronédarone en France, prenant effet au 1^{er} décembre 2011. Toutefois, au JO du 1^{er} décembre, la durée de remboursement a été prolongée jusqu'au 1^{er} janvier 2012.

>>> Le maintien de l'AMM par l'EMA et une situation différente en France et en Europe

Le 22 septembre 2011, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis de nouvelles

conclusions dans les suites de la réévaluation du dossier de la dronédarone, prenant en compte les données de la pharmacovigilance et de l'étude PALLAS.

Il a émis les recommandations suivantes :

- La dronédarone est désormais indiquée pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez des patients adultes cliniquement stables atteints de FA paroxysmique ou persistante.

- En raison de son profil de sécurité, la dronédarone ne doit être prescrite qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques. Le traitement ne doit être débuté et surveillé que sous le contrôle d'un spécialiste.

- La dronédarone est désormais contre-indiquée chez les patients avec :

- un état hémodynamique instable ;
- des antécédents d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance cardiaque actuelle, ou ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche ;
- une FA permanente (durée d'au moins 6 mois ou inconnue, et lorsque les tentatives visant à restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées) ;
- une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone...

En Europe, la dronédarone voit donc ses indications restreintes aux seuls patients ayant eu une cardioversion efficace, à condition qu'il n'aient pas, entre autres, de dysfonction ventriculaire gauche ni d'insuffisance cardiaque.

Conclusion

Pour la pratique, début 2012, il existera donc une AMM européenne pour la dronédarone, offrant une possibi-

CONGRÈS American Heart Association

lité, certes restrictive, de prescrire ce traitement, mais il n'y aura plus de remboursement de ce traitement par la Sécurité sociale en France. De ce fait, les patients recevant ce traitement devront soit accepter de le payer sans en être remboursé, soit avoir un autre traitement.

Dans les journaux grand public et dans la presse économique, il est régulièrement fait état que le laboratoire commercialisant la dronédarone devrait tenter un recours devant le Conseil d'État afin de faire annuler la décision de déremboursement.

Pour la réflexion médicale, l'histoire de l'étude PALLAS rappelle la difficulté de l'évaluation des antiarythmiques depuis que l'étude CAST en 1989 a démontré qu'ils peuvent augmenter le risque de mort subite.

L'histoire de PALLAS rappelle tristement et par certains aspects ce qu'avait montré l'étude CAST, mais avec une molécule n'ayant pas d'autre objectif que d'être efficace non pas sur les troubles du rythme ventriculaire, mais sur les troubles du rythme auriculaire. Elle rappelle que la modulation des canaux cellulaires ne produit probablement pas le même effet selon qu'une cellule cardiaque est saine ou non. Si l'explication d'un tel résultat est la conséquence de la dysfonction des cardiomyocytes induite par une maladie (notamment l'insuffisance cardiaque), le problème pour la pratique est de pouvoir disposer de critères simples permettant de juger chez

quel patient le bénéfice du traitement peut être supérieur à son risque. Le plus simple semble être de le réserver aux "cœurs présumés sains".

Enfin, l'histoire de l'étude PALLAS, dont la mise en route reposait sur des arguments pouvant faire envisager un bénéfice clinique, démontre, si besoin en était, que l'extrapolation de bénéfices enregistrés sur des critères intermédiaires (ralentissement de la fréquence ventriculaire, baisse de la pression artérielle...) ou dans des sous-groupes, ne garantit jamais le bénéfice clinique réel d'un traitement lorsqu'il sera évalué spécifiquement dans les sous-groupes d'études précédentes.

L'histoire de PALLAS, en soulignant le problème de l'évaluation des antiarythmiques, rappelle pourquoi pendant presque 30 ans, aucune nouvelle molécule antiarythmique n'a été commercialisée en France pour un usage chronique et rappelle probablement aussi pourquoi les traitements interventionnels pour la prise en charge des troubles du rythme ont connu un essor important depuis 30 ans.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.

POINTS FORTS

- ➞ La dronédarone est le premier antiarythmique à avoir démontré une amélioration du pronostic clinique des patients ayant une fibrillation atriale paroxystique. Elle a été placée parmi les traitements de première intention dans les recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale.
- ➞ Ce bénéfice clinique n'a cependant pas été reconnu comme valide par l'Agence européenne du médicament.
- ➞ Lors de son utilisation, des effets indésirables graves lui ont été attribués.
- ➞ Une étude dénommée PALLAS a montré que la dronédarone pouvait aggraver le pronostic de patients ayant une fibrillation atriale permanente et une cardiopathie
- ➞ Au deuxième semestre de 2011, son indication a été modifiée par l'Agence européenne du médicament et la France a choisi de ne plus la rembourser.