



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des médicaments antiarythmiques oraux

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

hydroquinidine

SERECOR 300 mg, gélule à libération prolongée

disopyramide

RYTHMODAN 100 mg, gélule

RYTHMODAN 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé

ISORYTHM LP 125 mg et 250 mg, gélule à libération prolongée

flécaïnide

FLECAINE 100 mg, comprimé sécable

FLECAÏNE L.P. 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg, gélule à libération prolongée

propafénone

RYTHMOL 300 mg, comprimé pelliculé sécable

cibenzoline

EXACOR 300 mg, comprimé pelliculé sécable

amiodarone

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable

sotalol

SOTALEX 80 mg et 160 mg, comprimé sécable

Réévaluation des antiarythmiques oraux de classe IA, IC et III

TABLE DES MATIERES

01	Contexte et objet de la réévaluation	18
02	Informations sur le médicament au niveau international	23
03	Rappel des contre-indications	23
04	Besoin médical	27
04.1	Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV)	27
4.1.1	Fibrillation atriale	28
4.1.2	Autres tachycardies supraventriculaires	32
04.2	Troubles du rythme ventriculaires (TDRV)	33
4.2.1	Traitement des troubles du rythme ventriculaires	34
4.2.2	Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire graves ou potentiellement graves	35
04.3	Prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables	36
04.4	Focus sur les canalopathies	37
04.5	Couverture du besoin médical	38
05	Comparateurs cliniquement pertinents	39
05.1	Troubles du rythme supraventriculaires	39
5.1.1	Médicaments	39
5.1.2	Comparateurs non médicamenteux	42
5.1.3	Conclusion	42
05.2	Troubles du rythme ventriculaires	42
5.2.1	Médicaments	42
5.2.2	Comparateurs non médicamenteux	45
5.2.3	Conclusion	45
05.3	Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables	45
5.3.1	Médicaments	45
5.3.2	Comparateurs non médicamenteux	46
5.3.3	Conclusion	47
06	Méthodes d'identification et de sélection des données	47
06.1	Données issues de la recherche documentaire	47
6.1.1	Critères de recherche	47
6.1.2	Critères de sélection	48
6.1.3	Résultats de la sélection	49
06.2	Données fournies par les laboratoires pharmaceutiques	49
07	Analyse des nouvelles données	50
07.1	Nouvelles données d'efficacité et de tolérance	50
7.1.1	Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV)	50
7.1.2	Troubles du rythme ventriculaires (TDRV)	59

7.1.3	Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables.....	63
07.2	Autres données de tolérance.....	65
7.2.1	Pharmacovigilance internationale et Plan de Gestion des Risques (PGR).....	65
7.2.2	Données de tolérance issues des RCP.....	68
07.3	Données de qualité de vie.....	71
7.3.1	Troubles du rythme supraventriculaires.....	71
7.3.2	Troubles du rythme ventriculaires.....	72
7.3.3	Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables.....	72
07.4	Données d'utilisation.....	72
07.5	Résumé & discussion.....	73
7.5.1	Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV).....	74
7.5.2	Troubles du rythme ventriculaires (TDRV) hors canalopathie.....	77
7.5.3	Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables hors canalopathie.....	79
7.5.4	Canalopathies.....	79
08	Place dans la stratégie thérapeutique.....	81
08.1	Tachycardies supraventriculaires.....	81
8.1.1	Fibrillation atriale.....	81
8.1.2	Autres tachycardies supraventriculaires.....	83
08.2	Troubles du rythme ventriculaires.....	83
8.2.1	Traitement des troubles du rythme ventriculaires.....	84
8.2.2	Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires graves ou potentiellement graves.....	84
08.3	Prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables.....	87
09	Annexes.....	88
	Annexe 1 : Saisine ministérielle du 20 janvier 2020.....	89
	Annexe 2 : Indications thérapeutiques et Posologies.....	93
	Annexe 3 : Rappel des précédentes évaluations des antiarythmiques oraux.....	99
	Annexe 4 : Stratégie de recherche documentaire.....	109
	Annexe 5 : Diagramme de flux prisma RSL/MA.....	111
	Annexe 6 : Diagramme de flux prisma ECR.....	112
	Annexe 7 : Tableau des études exclues sur texte intégral.....	113
	Annexe 8 : Tableau des études complémentaires déposées par les laboratoires.....	118

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Spécialités concernées par la réévaluation et conclusions de la Commission de la Transparence	21
Tableau 2. Médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III utilisés pour maintenir le rythme sinusal après cardioversion	25
Tableau 3. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme supraventriculaires	41
Tableau 4. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme ventriculaires	44
Tableau 5. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables	46
Tableau 6. Méta-analyse de Valembois 2019 - Résultats à un an de suivi des comparaisons entre les antiarythmiques et le groupe contrôle sur les différents critères d'évaluation (population ITT, avec imputation des patients manquants comme étant exempts d'événements).....	55
Tableau 7. Méta-analyse de Lafuente-Lafuente 2015 - Résultats à un an de suivi des comparaisons entre les antiarythmiques et le groupe contrôle sur les différents critères d'évaluation (population ITT, avec imputation des patients manquants comme étant exempts d'événements).....	56
Tableau 8. Méta-analyse de Claro 2015 - Résultats sur les différentes catégories d'événements indésirables	61
Tableau 9. Données d'utilisation en France des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation (source DCIRs sur l'année 2018).....	73

Résumé du contexte de la réévaluation

La Commission s'est prononcée sur le service médical rendu (SMR) des médicaments antiarythmiques oraux de classe IA, IC et III dans les indications de leurs AMM.

Ainsi, cette réévaluation porte sur 8 médicaments antiarythmiques oraux sur le périmètre suivant :

- Le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,
- Le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque ventriculaires,
- La prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables.

A noter que certaines indications recouvrent la prise en charge des canalopathies, qui sont des maladies génétiques rares à haut risque de mort subite par tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire.

Bien que d'après son RCP, la spécialité EXACOR (cibenzoline) soit classée parmi les médicaments antiarythmiques de classe IC, la Commission considère que la cibenzoline fait partie des médicaments antiarythmiques de classe IA au vu de ses effets électrophysiologiques dominants et d'un effet dépresseur marqué sur la contractilité. Ainsi, dans ce rapport d'évaluation de la Commission, elle sera mentionnée en IA. La Commission rappelle que cette classification selon les effets électrophysiologiques n'a pas d'impact sur son évaluation.

Conclusions synthétiques de la Commission

Sur la base de l'ensemble des éléments disponibles, la Commission a considéré que :

1. Dans les tachycardies supraventriculaires :

- Dans la prévention des récurrences

Lorsqu'un traitement par antiarythmique est envisagé :

* les médicaments de classe IC (flécaïnide [FLECAINE] et propafénone [RYTHMOL]), restent recommandés avec un service médical rendu désormais modéré et uniquement en l'absence de cardiopathie structurelle sous-jacente, conformément à leur RCP.

La Commission recommande de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après la cardioversion (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1) et encourage une durée de prescription la plus courte possible.

* l'amiodarone (CORDARONE) reste également un traitement recommandé, avec un service médical rendu important, majoritairement en 2^{ème} intention à l'exception des patients avec cardiopathies, conformément à son RCP.

* le sotalol (SOTALEX) ainsi que les médicaments de classe IA (disopyramide [RYTHMODAN / ISORYTHM], hydroquinidine [SERECOR] et cibenzoline [EXACOR]¹), ne sont plus recommandés et ont un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge pas la solidarité nationale. En effet, le sotalol présente un surrisque de mortalité par rapport au placebo / absence de traitement identifié dans une méta-analyse, et les antiarythmiques de classe IA ont une faible efficacité et ne sont plus mentionnés dans les dernières recommandations européennes.

- Dans le traitement

Lorsqu'un traitement par antiarythmique est envisagé, l'amiodarone (CORDARONE) reste le seul traitement recommandé, avec un service médical rendu important. Pour rappel, aucun autre médicament antiarythmique oral que l'amiodarone n'a l'AMM dans l'indication du traitement des tachycardies supraventriculaires.

2. Dans les troubles du rythmes ventriculaires

- Dans prévention des récurrences

¹ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action.

Lorsqu'un traitement par anti-arythmiques est envisagé :

* seule l'amiodarone (CORDARONE) reste recommandée avec un service médical rendu important
* les antiarythmiques de classe IC (flécaïnide [FLECAINE] et la propafénone [RYTHMOL]), et de classe IA (disopyramide [RYTHMODAN / ISORYTHM], hydroquinidine [SERECOR] et cibenzoline [EXACOR]¹) ne sont désormais plus recommandés, exceptés deux anti-arythmiques (hydroquinidine et flecaïnide) mentionnés par les recommandations européennes dans les canalopathies. En effet, l'hydroquinidine (SERECOR) reste recommandée chez les patients atteints du syndrome de Brugada, et la flécaïnide (FLECAINE) chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (TVPC).

Tous ces médicaments ont donc un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale à l'exception de SERECOR (hydroquinidine) et FLECAINE (flecaïnide) qui conservent un SMR modéré respectivement dans le syndrome de Brugada et dans la TVPC, y compris chez les patients appareillés.

- Dans le traitement

Les médicaments antiarythmiques de classe IC (flécaïnide (FLECAINE) et propafénone [RYTHMOL]), et de classe IA (disopyramide [RYTHMODAN / ISORYTHM], hydroquinidine [SERECOR]) ne sont plus recommandés en l'absence de données et de mention dans les dernières recommandations européennes. Ils ont tous un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

3. Dans la prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs d'un défibrillateur :

Les médicaments antiarythmiques de classe IC (flécaïnide (FLECAINE) et la propafénone [RYTHMOL]), et de classe IA (disopyramide [RYTHMODAN / ISORYTHM], hydroquinidine [SERECOR]) ne sont plus recommandés, à l'exception des patients appareillés pour les canalopathies citées ci-dessus. Tous ces médicaments ont donc un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Pour rappel, l'amiodarone (CORDARONE) et le sotalol (SOTALEX) n'ont pas l'AMM dans cette indication.

Considérant les nouvelles données d'efficacité et le profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux, la Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues afin d'évaluer, après examen par ECG et si besoin imagerie cardiaque, l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, la fonction cardiaque et les comorbidités du patient.

Au final, suite à cette réévaluation, les spécialités RYTHMODAN / ISORYTHM (disopyramide), EXACOR (cibenzoline) et SOTALEX (sotalol) ont désormais un SMR insuffisant total, et ont de ce fait un avis défavorable à leur maintien au remboursement dans l'ensemble de leurs indications.

La Commission rappelle qu'en cas de nécessité de changement de traitement, il convient d'éviter tout chevauchement des prescriptions des médicaments antiarythmiques, susceptible d'en aggraver la toxicité.

Pour plus de détails sur les conclusions de la Commission, se référer aux avis définitifs spécifiques à chaque médicament.

► ISORYTHM et RYTHMODAN (disopyramide)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement d'inscription pour RYTHMODAN
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ISP	RYTHMODAN / ISORYTHM (disopyramide) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) Les spécialités RYTHMODAN / ISORYTHM (disopyramide) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1).</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) <u>Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires (TV) documentés, symptomatiques et invalidants (potentiellement graves), les médicaments antiarythmiques de classe IA, dont le disopyramide, n'ont désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</u></p> <p><u>Dans la prévention des récurrences de TV menaçant le pronostic vital, de TV documentée symptomatique et invalidante ainsi que des FV, le disopyramide n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</u></p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur La Commission considère que les médicaments antiarythmiques de classe IA, dont disopyramide, n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.3).</p>

► SERECOR (hydroquinidine)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) MODERE dans la prévention des récurrences des troubles ventriculaires chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada, y compris ceux porteurs d'un défibrillateur. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, et notamment le traitement de troubles ventriculaires.</p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité, à l'exception des patients atteints d'un syndrome de Brugada et porteurs d'un défibrillateur (cf. indication troubles du rythme ventriculaires)</p>
ISP	SERECOR (hydroquinidine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) La spécialité SERECOR (hydroquinidine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1).</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) <u>Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, les médicaments antiarythmiques de classe IA, dont hydroquinidine, n'ont désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</u></p> <p><u>Dans la prévention des récurrences de TV menaçant le pronostic vital, de TV documentée symptomatique et invalidante ainsi que des FV, l'hydroquinidine n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique, à l'exception de la prévention des récurrences des troubles ventriculaires chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada, y compris ceux porteurs d'un défibrillateur (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</u></p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur La Commission considère que les médicaments antiarythmiques de classe IA, dont hydroquinidine, n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique, à l'exception de la prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur et atteints d'un syndrome de Brugada (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.3).</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire, - de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard : <ul style="list-style-type: none"> • du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone), • du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.
--	---

► EXACOR (cibenzoline)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ISP	EXACOR (cibenzoline) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1).</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (prévention) La spécialité EXACOR (cibenzoline) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</p>

► FLECAINE (flécaïnide)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) MODERE dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) MODERE dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC), y compris ceux porteurs d'un défibrillateur. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité dans les autres situations cliniques.</p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, à l'exception des patients atteints de TVPC et porteurs d'un défibrillateur (cf. indication troubles du rythme ventriculaires)</p>
ISP	FLECAINE (flécaïnide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) Les spécialités FLECAINE (flécaïnide) sont, en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques, des alternatives thérapeutiques <u>uniquement</u> chez les patients sans cardiopathie structurelle sous-jacente (cardiopathies ischémiques ou altération de la fonction ventriculaire gauche) pour la prévention des récurrences de fibrillation atriale paroxystique ou persistante après rétablissement du rythme sinusal. Elles restent recommandées dans les tachycardies atriales focales et les tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire, en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique.</p> <p>En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], et des incertitudes qui en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté, la Commission recommande l'utilisation des deux antiarythmiques de classe IC sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect de leurs contre-indications (insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, troubles de la conduction, ...). Elle recommande également de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après une cardioversion et encourage une durée de prescription la plus courte possible (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1).</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) <u>Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires</u> documentés, symptomatiques et invalidants (potentiellement graves), les médicaments</p>

antiarythmiques de classe IC, dont flécaïnide, n'ont désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique, à l'exception de la prévention des récurrences des troubles ventriculaires chez les patients atteints de TVPC (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).

Dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires, la flécaïnide n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique, à l'exception de la prévention des récurrences des troubles ventriculaires chez les patients atteints de TVPC, y compris ceux porteurs d'un défibrillateur.

En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], des incertitudes en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).

► **Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur**

La Commission considère que les médicaments antiarythmiques de classe IC, dont flécaïnide, n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique, à l'exception de la prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur et atteints de TVPC (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.3).

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :

- du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire,
- de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard :
 - du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone),
 - du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.

► **Demandes de données**

Compte tenu :

- de préoccupations sur le mésusage sur les conditions de prescription et les risques associés à une utilisation en pratique courante des antiarythmiques de classe IC (FLECAINE [flécaïnide] et RYTHMOL [propafénone]) dans des populations non recommandées par l'AMM (patients insuffisants cardiaques ou avec cardiopathies ischémiques),
- et des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité dans les indications de l'AMM,

la Commission souhaite la mise en place d'une étude à partir de la base de données SNDS destinée à décrire l'utilisation des antiarythmiques de classe IC en pratique courante dans la fibrillation atriale :

- les caractéristiques des patients traités et les caractéristiques de la maladie (notamment les comorbidités),
- les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier motifs d'instauration ou d'arrêt de traitement, prescripteurs, durée de prescription),
- l'évolution clinique des patients en termes de morbi-mortalité.

Cette étude aura également pour objectif de comparer l'intérêt clinique de ces médicaments (avec des analyses distinctes par spécialités) sur la morbi-mortalité notamment par rapport à un traitement par bêtabloquant ou à l'absence de traitement antiarythmique.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 3 ans.

Recommandations

La Commission souligne l'intérêt de réaliser une étude clinique académique si un signal de surmortalité est observé avec l'utilisation des antiarythmiques de classe IC dans l'étude post-inscription observationnelle.

► **Portée de l'avis**

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont FLECAINE (flécaïnide) est la spécialité de référence.

► **RYTHMOL (propafénone)**

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ; - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) MODERE dans la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>► Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ISP	RYTHMOL (propafénone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) La spécialité RYTHMOL (propafénone) est, en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques, une alternative thérapeutique <u>uniquement</u> chez les patients sans cardiopathie structurelle sous-jacente (cardiopathies ischémiques ou altération de la fonction ventriculaire gauche) pour la prévention des récurrences de fibrillation atriale paroxystique ou persistante après rétablissement du rythme sinusal. Elle reste recommandée dans les tachycardies atriales focales et les tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire, en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique.</p> <p>En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide (autre antiarythmique de classe IC) dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], et des incertitudes qui en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté, la Commission recommande l'utilisation des deux antiarythmiques de classe IC sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect de leurs contre-indications (insuffisance cardiaque,</p>

antécédent d'infarctus du myocarde, troubles de la conduction, ...). Elle recommande également de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après une cardioversion et encourage une durée de prescription la plus courte possible (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1).

▸ Troubles du rythme ventriculaires (traitement et prévention)

Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires (TV) documentés, symptomatiques et invalidants (potentiellement graves), RYTHMOL (propafénone) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).

Dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, RYTHMOL (propafénone) n'a désormais plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).

▸ Prévention des chocs chez les patients porteurs d'un défibrillateur

La Commission considère que les médicaments antiarythmiques de classe IC, dont propafénone n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.3).

▸ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :

- du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire,
- de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard :
 - du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone),
 - du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.

▸ Demandes de données

Compte tenu :

- de préoccupations sur le mésusage sur les conditions de prescription et les risques associés à une utilisation en pratique courante des antiarythmiques de classe IC (FLECAINE [flécaïnide] et RYTHMOL [propafénone]) dans des populations non recommandées par l'AMM (patients insuffisants cardiaques ou avec cardiopathies ischémiques),
- et des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité dans les indications de l'AMM,

la Commission souhaite la mise en place d'une étude à partir de la base de données SNDS destinée à décrire l'utilisation des antiarythmiques de classe IC en pratique courante dans la fibrillation atriale :

- les caractéristiques des patients traités et les caractéristiques de la maladie (notamment les comorbidités),
- les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier motifs d'instauration ou d'arrêt de traitement, prescripteurs, durée de prescription),
- l'évolution clinique des patients en termes de morbi-mortalité.

Cette étude aura également pour objectif de comparer l'intérêt clinique de ces médicaments (avec des analyses distinctes par spécialités) sur la morbi-mortalité notamment par rapport à un traitement par bêtabloquant ou à l'absence de traitement antiarythmique.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 3 ans.

Recommandations

La Commission souligne l'intérêt de réaliser une étude clinique académique si un signal de surmortalité est observé avec l'utilisation des antiarythmiques de classe IC dans l'étude post-inscription observationnelle.

► **Portée de l'avis**

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont RYTHMOL (propafénone) est la spécialité de référence.

► **SOTALEX (sotalol)**

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.
SMR	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (prévention) INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires.</p>
ISP	SOTALEX (sotalol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les troubles du rythme ventriculaires. Dans les tachycardies supraventriculaires, SOTALEX (sotalol) est susceptible d'avoir <u>un impact négatif</u> sur la santé publique principalement en raison d'un risque de surmortalité observé dans une méta-analyse d'essais cliniques.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Tachycardies supraventriculaires (prévention) Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1)</p> <p>► Troubles du rythme ventriculaires (prévention) Les spécialités SOTALEX (sotalol) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1)</p>
Recommandations	<p>► Portée de l'avis En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.</p> <p>En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont SOTALEX (sotalol) est la spécialité de référence.</p>

▸ CORDARONE (amiodarone)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ; - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - fibrillations ventriculaires. <p>Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.</p> <p>L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.</p>
SMR	<p>▸ Tachycardies supraventriculaires (traitement et prévention) Maintien du SMR IMPORTANT dans le traitement et la prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires.</p> <p>▸ Troubles du rythme ventriculaires (prévention) Maintien du SMR IMPORTANT dans la prévention des récurrences de troubles du rythme ventriculaires.</p>
ISP	CORDARONE (amiodarone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>▸ Tachycardies supraventriculaires (traitement et prévention) La spécialité CORDARONE (amiodarone), en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - reste un traitement de première intention pour le traitement de la fibrillation atriale, - reste un traitement de première intention pour la prévention des récurrences de fibrillation paroxystique ou persistante après rétablissement du rythme sinusal <u>uniquement</u> chez les patients atteints de cardiopathies structurelles associées (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire). - est un traitement de seconde intention chez les autres patients en raison de ses effets indésirables extracardiaques fréquents, - est un traitement de dernier recours pour la prévention des récurrences de tachycardies auriculaires focales et de flutters atriaux. <p>(cf. rapport d'évaluation chapitre 8.1)</p> <p>▸ Troubles du rythme ventriculaires (prévention) La spécialité CORDARONE (amiodarone) reste un traitement de deuxième intention, notamment en présence d'une insuffisance coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (cf. rapport d'évaluation chapitre 8.2).</p>
Recommandations	<p>▸ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission maintient sa recommandation de primo-prescription réservée aux cardiologues compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du bilan pré-thérapeutique nécessaire avec une évaluation de la fonction cardiaque, impliquant notamment la réalisation d'un ECG et si besoin d'une imagerie cardiaque complémentaire, - de la nécessité d'évaluer l'intérêt de la prescription en prenant en compte l'indication clinique, l'étiologie, les comorbidités du patient et notamment au regard : <ul style="list-style-type: none"> • du profil de tolérance particulier des médicaments antiarythmiques oraux (effets pro-arythmiques pour tous les médicaments et effets extracardiaques pour l'amiodarone),

- du profil d'efficacité actualisé et des nouvelles recommandations de la Commission s'agissant de la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique.

► **Portée de l'avis**

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont CORDARONE (amiodarone) est la spécialité de référence.

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

► Contexte de la réévaluation

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de leurs AMM.

Cette réévaluation fait initialement suite à une demande de la Commission de la Transparence de réexaminer l'ensemble des médicaments antiarythmiques (en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale) au vu de récentes données de tolérance notamment un signal de surmortalité issu d'une méta-analyse Cochrane (2019), identifiées lors de l'évaluation de spécialités appartenant à la classe des antiarythmiques, pouvant compromettre le rapport efficacité/effets indésirables.

En janvier 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été de plus saisie par le Ministère des Solidarités et de la Santé (Direction de la Sécurité Sociale) pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments antiarythmiques oraux dans le même périmètre que celui souhaité par la Commission (cf. Annexe 1).

Les antiarythmiques sont une classe de médicaments hétérogènes qui sont utilisés dans les troubles du rythme cardiaque, en modulant les propriétés d'excitabilité, d'automatisme et de conduction du tissu cardiaque. Les objectifs du traitement antiarythmique sont de rétablir un rythme régulier, de prévenir les récurrences d'arythmie et les événements cardiovasculaires, et de réduire la mortalité associée.

L'utilisation des médicaments antiarythmiques peut être limitée par leur profil de tolérance. Ils sont associés à des effets pro-arythmiques pouvant entraîner des effets indésirables graves cardiaques, tels qu'une mort subite, des torsades de pointe, des troubles de la conduction. De plus, un signal de surmortalité existe depuis quelques années avec certains antiarythmiques de classe I et III, notamment décrit dans une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de 2019.

Les médicaments antiarythmiques présentent également de nombreuses interactions médicamenteuses et de nombreuses situations cliniques qui nécessitent des adaptations de posologie, ainsi qu'une surveillance étroite et régulière.

► Périmètre et spécialités concernées par la réévaluation

Plusieurs classes d'antiarythmiques oraux sont à ce jour distinguées selon leurs effets électrophysiologiques (classification de Vaughan-Williams²) :

- Classe I (bloqueurs des canaux sodiques rapides à effet stabilisant de membrane), subdivisée en 3 sous-classes (IA, IB et IC) ; **seules les classes IA et IC sont constituées d'antiarythmiques oraux** :
 - Classe IA : disopyramide, hydroquinidine et quinidine ;
 - Classe IC : flécaïnide, propafénone et cibenzoline.
- Classe II (bétabloquants adrénergiques) : acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol, pindolol et propranolol.
- Classe III (bloqueurs des canaux potassiques) : sotalol, amiodarone, dronedarone et dofetilide.
- Classe IV (inhibiteurs calciques) : diltiazem (hors-AMM) et vérapamil.
- Autres antiarythmiques : digoxine.

² Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984;24(4):129-47.

Bien que d'après son RCP, la spécialité EXACOR (cibenzoline) soit classée parmi les médicaments antiarythmiques de classe IC, la Commission considère que la cibenzoline fait partie des médicaments antiarythmiques de classe IA au vu de ses effets électrophysiologiques dominants et d'un effet dépresseur marqué sur la contractilité. Ainsi, dans ce rapport d'évaluation de la Commission, elle sera mentionnée en IA. La Commission rappelle que cette classification selon les effets électrophysiologiques n'a pas d'impact sur son évaluation.

Ces médicaments antiarythmiques sont tous anciens (> 25 ans). Les antiarythmiques oraux les plus récents de la classe III ont soit été retirés du marché français (dofetilide)³, soit obtenu un avis défavorable au remboursement par la Commission de la Transparence (dronédarone)⁴. Par ailleurs, aucune des spécialités à base de quinidine (classe IA) disponibles par voie orale en France n'est indiquée dans les troubles du rythme cardiaque. Ils ne font, de ce fait, pas l'objet de la présente réévaluation.

A noter que les classes II, IV et autres antiarythmiques ne sont pas concernées par cette réévaluation dans la mesure où ces médicaments n'ont pas d'effet antiarythmique direct sur le potentiel d'action du cardiomyocyte.

Au total, les spécialités concernées par la présente réévaluation sont les médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III disponibles en France indiqués dans les troubles du rythme cardiaque :

- **Classe IA** : disopyramide (ISORYTHM, RYTHMODAN), hydroquinidine (SERECOR) et cibenzoline (EXACOR)⁵.
- **Classe IC** : flécaïnide (FLECAINE) et propafénone (RYTHMOL).
- **Classe III** : sotalol (SOTALEX) et amiodarone (CORDARONE).

Globalement, la réévaluation porte sur le périmètre suivant :

- **Le traitement et/ou la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,**
- **Le traitement et/ou la prévention des récurrences des troubles du rythme cardiaque ventriculaires,**
- **La prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables.**

Les indications précises de chaque spécialité sont présentées dans le tableau 1 de ce rapport.

Dans ses anciens avis⁶, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) pour les médicaments antiarythmiques oraux de :

- **classe IA** était **modéré** dans les indications de l'AMM, excepté pour EXACOR (cibenzoline)⁵ pour lequel le SMR était **important**,
- **classe IC** était **important** dans les indications de l'AMM,
- **classe III** était **important** dans les indications de l'AMM.

Compte tenu de leur profil de tolérance, la Commission avait souhaité que **leur primo-prescription soit réservée aux cardiologues** (cf. Annexe 3).

³ Le dofetilide a obtenu une AMM européenne en 1999 mais a été retiré du marché français en 2004 à la demande du laboratoire.

⁴ Avis de réévaluation de MULTAQ du 22/06/2011 et avis d'inscription du 03/02/2016 (demande retirée du laboratoire en cours d'instruction).

⁵ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

⁶ Avis de la commission de la Transparence du :

- 19 décembre 2012 relatifs aux renouvellements d'inscriptions des spécialités SOTALEX (sotalol), SERECOR (hydroquinidine), RYTHMODAN (disopyramide) et RYTHMOL (propafénone).
- 16 octobre 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités ISORYTHM (disopyramide).
- 9 janvier 2013 relatif au renouvellement d'inscription des spécialités FLECAINE (flécaïnide).

A noter qu'en raison de difficultés d'approvisionnement l'ANSM avait restreint en mai 2013⁷ la prescription initiale de SERECOR (hydroquinidine) aux cardiologues afin de réserver son utilisation aux seuls patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique : « **patients souffrant d'un syndrome de Brugada ou d'autres canalopathies pouvant conduire à des arythmies ventriculaires malignes, qu'ils soient appareillés ou non** ». Le problème d'approvisionnement a été résolu en mars 2014 et la spécialité SERECOR (hydroquinidine) a pu à nouveau être prescrite dans toutes les indications de son AMM. Néanmoins, les conditions de prescription ont été maintenues en France **avec une restriction de la prescription initiale aux cardiologues, sans renouvellement restreint**.

⁷ Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Serecor : Modification exceptionnelle et transitoire des conditions de prescription et de délivrance en raison d'un risque de rupture de stock - Point d'information. 05/04/2013 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2013.

Tableau 1. Spécialités concernées par la réévaluation et conclusions de la Commission de la Transparence

Classe des antiarythmiques	Spécialités (DCI)	Indications	SMR	Place dans la stratégie thérapeutique
Classe IA	ISORYTHM (disopyramide)	<u>Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée.</u> Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.	Modéré	2 ^{ème} intention
	RYTHMODAN (disopyramide)	<u>Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.</u>		
	SERECOR (hydroquinidine)	<u>Prévention des chocs cardiaques électriques</u> chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.		
	EXACOR ⁸ (cibenzoline)	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - <u>tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital</u> : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring ; - <u>tachycardies ventriculaires documentées</u> symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - <u>tachycardies supraventriculaires documentées</u> lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. 	Important	1 ^{ère} intention
Classe IC	RYTHMOL (propafenone)	<u>Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée.</u> Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.	Important	1 ^{ère} intention
	FLECAINE (flecainide)	<u>Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.</u>		
		<u>Prévention des chocs cardiaques électriques</u> chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.		

⁸ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

Classe III	SOTALEX (sotalol)	<p><u>Prévention des récurrences des :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital</u> : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - <u>tachycardies ventriculaires documentées</u> symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - <u>tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée</u> lorsque la nécessité d'un traitement est établie. 	Important	2 ^{ème} intention
	CORDARONE (amiodarone)	<p><u>Prévention des récurrences des :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital</u> : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring ; - <u>tachycardies ventriculaires documentées</u> symptomatiques et invalidantes ; - <u>tachycardies supra-ventriculaires documentées</u> lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - <u>fibrillations ventriculaires</u>. <p><u>Traitement des tachycardies supra-ventriculaires</u> : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire.</p>	Important	<p>1^{ère} intention dans la prise en charge des tachycardies supra-ventriculaires.</p> <p>2^{ème} intention dans la prise en charge des tachycardies et fibrillations ventriculaires.</p>

02 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

D'après les informations fournies par les laboratoires, les produits disposent d'une AMM dans les pays suivants, dans lesquels ils sont ou non pris en charge.

Produits	AMM	PRISE EN CHARGE
ISORYTHM	Algérie	Non
RYHTMODAN	Belgique, Espagne, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède	Oui sauf en Irlande
SERECOR	Espagne	Oui
EXACOR	-	-
FLECAINE	Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas	Oui
RYTHMOL	Allemagne, Italie, Pays-Bas	Oui
SOTALEX	Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Finlande, Hongrie, Italie, Luxembourg, Royaume Uni, Suède	Oui
CORDARONE	Allemagne, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Liechtenstein, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse	Oui

03 RAPPEL DES CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation du flécaïnide (classe IC) a été contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque suite à la publication en 1991 des résultats de l'étude CAST, ayant démontré une augmentation de la mortalité avec certains médicaments antiarythmiques de classe IC chez des patients avec antécédent d'infarctus du myocarde.

D'après le RCP de FLECAINE (flécaïnide) : « l'acétate de flécaïnide a été testé dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans les troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous flécaïnide a été supérieure à celle observée dans le groupe sous contrôle placebo. Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de l'acétate de flécaïnide en termes de survie ou de mort subite. »

Pour rappel, l'étude CAST⁹, randomisée en double-aveugle, réalisée aux Etats-Unis en 1989 chez 1 498 patients, a montré une augmentation de la mortalité toutes causes (OR=2,38 ; IC95% [1,59 ; 3,57]) et des arrêts cardiaques ressuscités (OR=2,64 ; IC95% [1,60 ; 4,36]) chez les patients traités par flécaïnide et encainide (classe IC) par rapport aux patients traités par placebo après un suivi moyen de 10 mois. Cette étude avait été prématurément arrêtée à la suite d'un excès de mortalité.

⁹ Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, *et al.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. N Engl J Med 1991;324(12):781-8.

Cette étude CAST n'est pas mentionnée dans les RCP des autres antiarythmiques évalués. Néanmoins, depuis la publication de ses résultats, le RCP des médicaments antiarythmiques de classe I contre-indique leurs utilisations chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde.

L'utilisation du sotalol (classe III) est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée.

L'amiodarone (classe III) est le seul médicament antiarythmique à être autorisé chez les patients insuffisants cardiaques.

Les contre-indications de chaque spécialité sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III utilisés pour maintenir le rythme sinusal après cardioversion

Médicaments antiarythmiques	Modalités d'administration (dose, nombre de prise)	Principales contre-indications	Principaux critères de réduction de la posologie	ECG imposant une diminution / interruption de traitement
Classe IA				
Cibenzoline¹⁰	Dose usuelle : 260 mg/j Dose max : 390 mg/j 2 à 3 prises / jour	- Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Troubles de la conduction* - Associations aux médicaments torsadogènes (IA, III, ...)	- Insuffisance rénale (CICr entre 40 et 10 ml/min) - Patients âgés	<u>Diminution</u> : élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal
Disopyramide	Dose attaque : 400-600 mg/j Dose usuelle : 300-400 mg/j 3 prises par jour	- Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Troubles de la conduction* - Allongement QT préexistant - Glaucome - Myasthénie	- Insuffisance rénale (CICr < 30 ml/min) - Insuffisance hépatique	<u>Diminution</u> : élargissement du QRS et/ou QT > 25 % par rapport à l'état basal
Disopyramide LP	Dose usuelle : 500 mg/j Dose max : 750 mg/j 2 prises par jour	- Troubles urétrorostatiques - Associations aux médicaments torsadogènes (IA, III, ...)		
Hydroquinidine LP	Dose usuelle : 600 mg/j Dose max : 1200 mg/j 2 prises par jour	- Insuffisance cardiaque - Troubles de la conduction* - Torsades de pointe - QT long (> 25%) - Associations aux médicaments torsadogènes (IA, III, ...)	- Insuffisance rénale modérée à sévère	<u>Diminution</u> : élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal <u>Interruption</u> : allongement de QT > 25 % des valeurs de base
Classe IC				
Flécaïnide	Dose usuelle : 100-200 mg/j Dose max : 300 mg/j 2 prises par jour	- Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Troubles de la conduction* - Choc cardiogénique - Syndrome de Brugada connu	- Insuffisance rénale (CICr < 30 ml/min) - Patients âgés	<u>Diminution</u> : élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal
Flécaïnide LP	Dose usuelle : 100-200 mg/j Dose max : 300 mg/j 1 prise par jour			

¹⁰ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

Propafénone	Dose usuelle : 450-600 mg/j Dose max : 900 mg/j 2 ou 3 prises par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque - Infarctus du myocarde - Troubles de la conduction* - Choc cardiogénique - Syndrome de Brugada connu - Bradycardie symptomatique sévère - Cirrhose - BPCO sévère - Myasthénie grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids < 70 kg - Insuffisance hépatique modérée - Patients âgés 	<u>Diminution</u> : élargissement du QRS > 25 % par rapport à l'état basal
Classe III				
Amiodarone	Dose attaque : 600 mg/j 3 prises par jour Dose usuelle : 100-400 mg/j 1 à 2 prises par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la conduction* - Hyperthyroïdie - Bradycardie - Associations aux médicaments torsadogènes (IA, III, ...) 		
Sotalol	Dose usuelle : 80-320 mg/j Dose max : 640 mg/j 2 prises par jour	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque non contrôlée - Troubles de la conduction* - Insuffisance rénale terminale (CICr < 10 mL/min) - Bradycardie - Syndromes du QT long - Torsades de pointes - Choc cardiogénique - Angor de Prinzmetal - Asthme et BPCO - Associations aux médicaments torsadogènes (IA, III, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale (CICr < 60 à 10 ml/min) - Patients âgés 	allongement du QT > 480 ms

* Les troubles de la conduction comprennent : bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette en l'absence d'appareillage,
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CICr : clairance de la créatinine.

04 BESOIN MEDICAL

Les troubles du rythme cardiaque (arythmies) sont des anomalies de l'excitabilité électrique du cœur, multiples et polymorphes. Ils sont classés selon l'origine présumée du trouble en : supraventriculaires (auriculaires ou jonctionnels) et ventriculaires.

Les arythmies peuvent se manifester par une modification de la fréquence cardiaque et/ou par l'apparition d'un rythme cardiaque irrégulier. Leurs causes peuvent être réversibles (causes toxicologiques ou médicamenteuses) ou durables (arythmies génétiques, congénitales, comorbidités sous-jacentes, cardiopathies acquises figurées, ...).

Le retentissement d'un trouble du rythme cardiaque est très variable selon le type, l'origine, le mode évolutif du trouble et l'éventuelle cardiopathie associée. Il peut être asymptomatique ou associé à des symptômes tels que palpitations, asthénie, malaises ou syncopes, lipothymie, etc. Les troubles du rythme cardiaque ont un effet délétère sur la qualité de vie du patient lorsqu'ils sont symptomatiques, et peuvent engager le pronostic vital directement (mort subite) ou par suite de complications (embolies systémiques, insuffisance cardiaque...).

Les objectifs thérapeutiques des médicaments antiarythmiques oraux peuvent être, au-delà de la prévention des récurrences des troubles du rythme (libellé de l'indication de l'AMM), symptomatiques ou pronostiques :

- Soulager les symptômes (palpitations, malaises, asthénie, à l'extrême choc ou insuffisance circulatoire aiguë en cas de tachycardie de fréquence trop élevée) et améliorer la qualité de vie des patients symptomatiques, par interruption du trouble du rythme ou prévention de sa récurrence ;
- Prévenir la morbidité liée à l'arythmie, en particulier des AVC et embolies systémiques en cas de fibrillation atriale et de l'insuffisance cardiaque en cas d'arythmies ventriculaires ou supraventriculaires ;
- Prévenir la mortalité (totale, mort subite liée à l'arythmie ventriculaire).

04.1 Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV)

Les arythmies supraventriculaires sont les troubles cardiaques les plus fréquents. Ils regroupent l'ensemble des troubles du rythme naissant au-dessus de la bifurcation du faisceau de His, et se divisent en troubles du rythme auriculaires (extrasystole auriculaire, fibrillation atriale, tachycardies atriales dont le flutter auriculaire) et en troubles du rythme jonctionnels (tachycardies nodales ou maladie de Bouveret et tachycardies jonctionnelles sur voie accessoire).

4.1.1 Fibrillation atriale^{11,12,13,14,15,16}

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme supraventriculaire le plus fréquent, caractérisée par une activité électrique irrégulière et rapide. Sa prévalence, de l'ordre de 1% dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge. Près de 70% des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10% chez les personnes de plus de 80 ans (17% au-delà de 85 ans)¹¹.

La FA peut être asymptomatique ou symptomatique. Les symptômes, en particulier dans les formes paroxystiques, comprennent des palpitations, des difficultés respiratoires, des douleurs thoraciques, une fatigue, une sensation de malaise et des vertiges. Le diagnostic de FA doit être confirmé par un ECG. La gravité de la FA est liée au risque thromboembolique et au risque d'insuffisance cardiaque qui est fonction de la cardiopathie sous-jacente. Elle est associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire (en particulier AVC, insuffisance cardiaque) et de la mortalité (mort subite) ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie.

La fibrillation atriale peut être récente (< 48 heures) ou chronique ; elle est classée selon la durée de son épisode :

- premier épisode : FA non diagnostiquée auparavant, indépendamment de la durée de l'arythmie ou la présence / sévérité des symptômes,
- paroxystique : épisodes soudains et récurrents de FA, se résolvant spontanément en moins de 7 jours (généralement < 48 heures),
- persistante : FA continue durant \geq 7 jours, nécessitant une intervention (cardioversion pharmacologique ou électrique) pour se terminer.
- persistante prolongée : FA continue \geq 12 mois,
- permanente : lorsque le retour à un rythme cardiaque sinusal n'est plus possible (cardioversion inefficace ou non envisagée).

La FA progresse habituellement d'épisodes paroxystiques espacés vers des épisodes plus fréquents, puis vers une FA persistante et permanente.

► Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la fibrillation atriale vise à corriger les symptômes, améliorer la qualité de vie et prévenir les complications cardiovasculaires.

La stratégie thérapeutique repose sur :

- Le contrôle des facteurs de risques / favorisants et des cardiopathies sous-jacentes si elles sont présentes ;
- La prévention des événements thromboemboliques^{17,13} par un traitement anticoagulant oral au long cours selon le risque thromboembolique du patient :
 - Chez les patients atteints de FA valvulaire, la prescription d'un traitement anticoagulant par AVK est systématiquement recommandée, quel que soit le rythme cardiaque.

¹¹ Haute Autorité de Santé. Fibrillation atriale. Guide parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

¹² Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire. Actes et prestations, affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

¹³ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.

¹⁴ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-76.

¹⁵ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;140(2):e125-e51.

¹⁶ Hindrick G *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*.2020 ;00 :1-125.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche de bon usage des médicaments. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

- Chez les patients atteints de FA non valvulaire, la prescription d'un anticoagulant oral (AVK ou AOD) doit se faire au regard du risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc) du patient.
- Le contrôle de l'arythmie lorsqu'elle est symptomatique par un traitement de contrôle de la fréquence, souvent suffisant pour améliorer les symptômes liés à la FA, et/ou de contrôle du rythme cardiaque, notamment en cas de symptômes persistants (en particulier chez les sujets jeunes).

Stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque (FC)

Le contrôle de la FC vise à ralentir la fréquence cardiaque au repos initialement en dessous de 110 bpm afin d'améliorer les symptômes et de préserver la fonction cardiaque.

D'après les recommandations de la HAS 2014, les bêtabloquants oraux (sauf le sotalol) sont les traitements de contrôle de la fréquence cardiaque de première intention. Les inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem ou vérapamil) sont des traitements de deuxième intention en cas de contre-indication aux bêtabloquants, uniquement en l'absence d'insuffisance cardiaque systolique. La digoxine peut être utilisée avec prudence en seconde intention en cas d'échec du contrôle de la FC par les bêtabloquants. L'amiodarone n'est pas recommandée pour ralentir la fréquence cardiaque en raison de ses effets secondaires potentiels et du risque emboligène lié à la possibilité de réduction immédiate de la fibrillation atriale, sauf chez les patients avec insuffisance cardiaque où elle est recommandée en seconde intention après les bêtabloquants.

Les recommandations de l'ESC 2020 distinguent deux situations :

- Dans les situations aiguës (rythme ventriculaire rapide), le contrôle de la fréquence cardiaque repose en première intention sur l'administration injectable de bêtabloquant ou d'inhibiteur calcique bradycardisant (diltiazem et vérapamil), et sur leur association à la digoxine lorsque la monothérapie est insuffisante. L'amiodarone injectable est une alternative réservée aux patients présentant une instabilité hémodynamique ou une fonction cardiaque sévèrement altérée. Une cardioversion urgente doit être envisagée chez les patients hémodynamiquement instables.
- Le contrôle de la fréquence cardiaque au long cours repose en première intention sur l'administration orale de bêtabloquants (sauf le sotalol) ou d'inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil). En cas de non-contrôle de la FC, une association thérapeutique comprenant un digitalique et/ou un bêtabloquant et/ou inhibiteur calcique bradycardisant doit être envisagée. L'amiodarone est un traitement de derniers recours qui doit être réservé aux patients dont la fréquence cardiaque n'est pas contrôlée par une association thérapeutique en raison de ses effets indésirables extracardiaques.

L'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent ne doit être envisagée qu'en dernier recours pour le contrôle de la FC chez les patients non répondeurs ou intolérants à une thérapie optimale de contrôle de la fréquence cardiaque et de contrôle du rythme. Elle relève de la prise en charge spécialisée.

En présence de FA rapide avec pré-excitation, les stratégies de contrôle du rythme sont préconisées ; les stratégies de contrôle de la FC sont contre-indiquées dans ces situations.

Chez les patients en FA permanente (pour lesquels aucune tentative de restauration du rythme sinusal n'est prévue), les antiarythmiques ne doivent pas être utilisés pour le contrôle de la fréquence cardiaque.

Stratégie de contrôle du rythme cardiaque

- Restauration du rythme sinusal

Une cardioversion est à considérer pour restaurer le rythme sinusal chez les patients restants symptomatiques malgré le traitement de contrôle de la FC. **La restauration du rythme sinusal n'est pas indiquée en cas de FA asymptomatique ou de FA permanente.**

La cardioversion relève de la prise en charge spécialisée par un cardiologue. Elle peut être pharmacologique ou électrique selon l'état hémodynamique et la préférence du patient. La cardioversion pharmacologique est moins efficace et moins immédiate que la cardioversion électrique pour rétablir le rythme sinusal, mais elle ne nécessite pas d'anesthésie générale et est éventuellement réalisable en ambulatoire.

Selon les recommandations de la HAS 2014, la cardioversion pharmacologique par voie injectable ou orale avec dose de charge doit être débutée à l'hôpital en association à une anticoagulation orale. La cardioversion électrique est recommandée d'emblée en cas d'instabilité hémodynamique, de FA avec pré-excitation, d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ou en cas d'échec de la cardioversion pharmacologique chez les patients en FA avec ischémie myocardique, hypotension symptomatique, angor ou insuffisance cardiaque. Un traitement antiarythmique préalable par flécaïnide, propafénone, sotalol ou amiodarone peut être envisagé pour augmenter les chances de succès de la cardioversion électrique et prévenir la FA.

Selon les recommandations de l'ESC 2020, le choix de l'antiarythmique pour la cardioversion pharmacologique doit se faire selon les caractéristiques du patient :

- La flécaïnide (orale ou IV), la propafénone (orale ou IV) ou le vernakalant injectable (mais non disponible en France) sont recommandées en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique.
- L'amiodarone est recommandée en présence de cardiopathie structurelle ou d'insuffisance cardiaque.

Les patients doivent être revus après la cardioversion pour évaluer l'efficacité de la stratégie de contrôle du rythme et surveiller le risque de proarythmie chez les patients traités par médicaments antiarythmiques de classe I ou III.

A noter que le vernakalant a obtenu un SMR insuffisant en 2015 par la Commission de la Transparence pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale¹⁸.

Lorsqu'une cardioversion (électrique ou pharmacologique) est envisagée, une anticoagulation péri-cardioversion doit être instaurée immédiatement, quel que soit le score de risque thromboembolique du patient. Les patients qui sont en FA depuis plus de 48 heures doivent instaurer le traitement anticoagulant oral au moins 3 semaines avant la cardioversion, ou chez lesquels il a été possible de s'assurer de l'absence de thrombus intracardiaque par échographie transoesophagienne, et le poursuivre pendant au moins 4 semaines après. L'anticoagulation orale doit être poursuivie indéfiniment chez les patients à risque thromboembolique. Les patients qui sont en FA depuis moins de 48 heures peuvent subir une cardioversion précoce sans échographie transoesophagienne.

La cardioversion répétée « pilule dans la poche » réalisée par les patients peut être envisagée chez certains patients présentant des épisodes symptomatiques peu fréquents de FA paroxystique (de 1 par mois à 1 par an), sans cardiopathie structurelle. Elle consiste en une administration orale d'un bolus de flécaïnide ou de propafénone, auto-administré par le patient dès la survenue d'un épisode de FA pour restaurer le rythme sinusal, une fois la sécurité préétablie en milieu hospitalier.

¹⁸ Avis d'inscription de la commission de la Transparence du 18 février 2015.

Une cardioversion pose plusieurs problèmes : la récurrence est fréquente et les antiarythmiques ont des effets indésirables fréquents et parfois graves.

- Maintien du rythme sinusal à long terme

Un traitement antiarythmique peut être envisagé au long cours pour maintenir le rythme sinusal en cas de FA (paroxystique ou persistante) récurrente symptomatique, après évaluation précise du rapport bénéfice/risque par un spécialiste (efficacité modeste et effets pro-arythmiques ou extracardiaques fréquents). Il n'est généralement pas instauré dès le premier épisode de FA.

Le traitement antiarythmique au long cours vise à améliorer les symptômes et prévenir les récurrences de FA symptomatique. Il relève d'une prise en charge spécialisée avec un avis cardiologique avant prescription et une surveillance au minimum annuelle par ECG.

Le choix de l'antiarythmique doit tenir compte de la nature et de la tolérance de l'arythmie, de la tolérance spécifique du produit, des cardiopathies sous-jacentes et de la préférence du patient.

Selon les recommandations de la HAS 2014, les antiarythmiques oraux recommandés pour le maintien du rythme sinusal sont :

- La flécaïnide, le propafénone ou le sotalol chez les patients sans cardiopathie structurelle sous-jacente ;
- Le sotalol (ou l'amiodarone en seconde intention) chez les patients avec insuffisance coronarienne ;
- L'amiodarone chez les patients avec insuffisance cardiaque.

Les autres antiarythmiques de classe I (cibenzoline, disopyramide et hydroquinidine), peu utilisés, sont contre-indiqués en cas d'insuffisance coronarienne, d'insuffisance cardiaque et de trouble de la conduction cardiaque. Le disopyramide peut être utile en cas de FA vagale. Les bêtabloquants sont recommandés en première intention pour prévenir les récurrences de FA déclenchées par l'effort et en cas de thyrotoxicose.

Le traitement antiarythmique est généralement prolongé ; un traitement de courte durée (4 semaines après cardioversion) peut être envisagé chez les patients à haut risque d'effets indésirables et présentant peu de rechutes de FA.

L'ablation par cathéter doit être envisagée :

- en première intention chez des patients en FA paroxystique symptomatique préférant un geste interventionnel et présentant un faible risque associé à la procédure, ou en cas de flutter auriculaire isthmique-dépendant,
- en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au traitement de contrôle du rythme cardiaque ou de la FC.

Elle nécessite un traitement anticoagulant oral pendant minimum de 2 mois après la procédure, poursuivi au-delà en cas de risque thromboembolique du patient. Elle est réservée aux cardiologues expérimentés en rythmologie interventionnelle et doit être réalisée dans les centres habilités.

Comparativement aux recommandations françaises, les recommandations de l'ESC 2020 préconisent pour le maintien du rythme sinusal :

- La dronédarone (disponible en non remboursable¹⁹) au même stade que le flécaïnide, la propafénone ou le sotalol chez les patients sans maladie cardiaque structurelle ;
- L'amiodarone ou la dronédarone au même stade que le sotalol chez les patients atteints de maladie coronarienne, de maladie valvulaire significative ou d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.

En cas d'échec d'un médicament antiarythmique, un autre doit être considéré.

¹⁹ Avis d'inscription du 3 février 2016 de la commission de la Transparence. Le laboratoire a retiré sa demande à la suite d'un avis provisoire de la Commission octroyant un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

L'ESC précise que l'amiodarone est recommandée pour le contrôle du rythme à long terme chez tous les patients atteints de FA, y compris ceux atteints d'insuffisance cardiaque, mais qu'en raison de sa toxicité extracardiaque, d'autres médicaments antiarythmiques doivent être envisagés en première intention chaque fois que possible. Une surveillance étroite de l'intervalle QT, de la kaliémie, de la clairance de la créatinine et d'autres facteurs de risque de proarythmie est recommandée chez les patients traités par sotalol. Chez les patients traités par flécaïnide, une utilisation concomitante d'un bêtabloquant ou d'un inhibiteur calcique non bradycardisant (s'il est toléré) doit être envisagée.

D'après ces recommandations, le disopyramide est associé à une mortalité accrue et est rarement utilisé pour le contrôle du rythme dans la FA. Il peut être utile dans la FA vagale survenant chez les athlètes ou pendant le sommeil.

Un traitement anticoagulant est recommandé au moins 3 semaines avant la procédure d'ablation de la FA chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC et ne recevant pas d'anticoagulation avant l'ablation. La procédure doit être réalisée sans interruption de l'anticoagulation chez les patients recevant un AOD ou de la warfarine. Elle doit être poursuivie pendant au moins 2 mois après l'ablation, et au-delà en cas de risque thromboembolique du patient.

4.1.2 Autres tachycardies supraventriculaires²⁰

D'après les recommandations de l'ESC 2019, les antiarythmiques oraux sont recommandés dans la prise en charge chronique des tachycardies supraventriculaires suivantes :

- Tachycardies auriculaires focales : l'ablation par cathéter est recommandée pour le traitement chronique des tachycardies articulaires focales récurrentes, en particulier si elles sont incessantes ou provoquent des tachycardiomyopathies. Les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non bradycardisants (en l'absence d'insuffisance cardiaque avec fonction d'éjection ventriculaire réduite), **la propafénone ou le flécaïnide (en l'absence de cardiopathie structurale ou ischémique)** doivent être envisagés lorsque l'ablation n'est pas envisagée. En cas d'inefficacité, l'ivabradine en association à un bêtabloquant peut être envisagée. **L'amiodarone** peut être envisagée en dernier recours en cas d'échec des précédents traitements.
- Flutter auriculaire et tachycardies auriculaires macro-rentantes : l'ablation par cathéter est recommandée après le premier épisode de flutter auriculaire symptomatique typique, en cas d'épisodes symptomatiques récurrents de flutter dépendant de l'isthme cavotricuspide et en cas de flutter auriculaire persistant ou en présence d'une fonction ventriculaire gauche systolique diminuée en raison d'une tachycardiomyopathie. Les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques non bradycardisants doivent être envisagés lorsque l'ablation n'est pas envisagée. **L'amiodarone** peut être envisagée pour maintenir le rythme sinusal en cas d'échec des précédents traitements. L'ablation du nœud atrioventriculaire doit être envisagée en dernier recours si le patient présente des arythmies auriculaires macro-réentrantes persistantes symptomatiques avec des fréquences ventriculaires rapides.
- Tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire : l'ablation par cathéter des voies accessoires est recommandée chez les patients présentant une tachycardie atrioventriculaire réentrante récurrente symptomatique. **Le flecaïnide ou la propafénone** (en l'absence de cardiopathie structurale ou ischémique), les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques non bradycardisants (en l'absence d'insuffisance cardiaque avec fonction d'éjection ventriculaire réduite) doivent être envisagés lorsque l'ablation par cathéter n'est pas envisagée.

²⁰ European Society of Cardiology, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Brugada J, Katričis DG, Arbelo E, Arribas F, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41(5):655-720.

Les antiarythmiques concernés par la réévaluation ne sont pas recommandés dans les autres types d'arythmies supraventriculaires (incluant notamment les tachycardies nodales ou maladie de Bouveret).

04.2 Troubles du rythme ventriculaires (TDRV)^{21,22,23,24,25}

Les arythmies ventriculaires sont des troubles du rythme naissant en-dessous de la bifurcation du faisceau de His, qui présentent une dépolarisation ventriculaire non synchrone. Elles comprennent notamment :

- Les extrasystoles ventriculaires (ESV), qui sont des battements cardiaques supplémentaires habituellement asymptomatiques, isolés et non graves ; lorsqu'elles sont fréquentes chez les patients atteints de cardiopathie sous-jacente ou lorsqu'elles surviennent à l'effort, elles peuvent être annonciatrices d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire ;
- Les tachycardies ventriculaires (TV), qui sont dues le plus souvent à un phénomène local de réentrée qui submerge les centres normaux d'automatisme supra-ventriculaire ; la symptomatologie est très variable en fonction de la rapidité du rythme et de l'état du myocarde (palpitations, syncope, œdème pulmonaire, choc) ; elle peut dégénérer en fibrillation ventriculaire notamment en cas de cardiopathie structurelle sous-jacente ;
- Les fibrillations ventriculaires (FV), qui sont une désynchronisation totale de l'activité électrique et donc mécanique du myocarde ventriculaire ; elle entraîne un arrêt circulatoire avec état de mort apparente, définitif en l'absence de traitement immédiat (mort subite), Une fibrillation ventriculaire ne cède jamais spontanément ; il s'agit donc toujours d'une urgence vitale car l'absence d'intervention dans les 5 minutes risque d'aboutir à la mort ou à des lésions cérébrales irréversibles ;
- Les torsades de pointe, qui sont définies par un trouble de l'excitabilité ventriculaire secondaire à un trouble de la repolarisation ventriculaire ; le tableau clinique de la torsade de pointes ressemble à celui de la fibrillation ventriculaire, cependant, **celle-ci cède le plus souvent spontanément**, ne dure que quelques secondes et entraîne des syncopes ; il existe en revanche un risque de dégénérescence de la torsade de pointes en fibrillation ventriculaire.

Le diagnostic des arythmies ventriculaires peut être évoqué sur la clinique, mais il est confirmé par ECG, Holter ou par des explorations plus poussées.

Les troubles du rythme ventriculaires considérés comme graves comprennent les tachycardies ventriculaires, soutenues ou non, monomorphes ou polymorphes (dont les torsades de pointe) et les fibrillations ventriculaires. Ce sont des urgences médicales dans la mesure où ils peuvent entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque du patient.

²¹ Haute Autorité de Santé. Troubles du rythme ventriculaire graves. Actes et prestations, affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

²² Haute Autorité de Santé. Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques. Guide affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

²³ European Society of Cardiology, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015;17(11):1601-87.

²⁴ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;138(13):e272-e391.

²⁵ Fédération française de cardiologie. Troubles du rythme changer leur évolution arythmies, tachycardies, fibrillations, extrasystoles, bradycardies. Paris: FFC; 2020.

<https://www.fedecardio.org/sites/default/files/2020-TROUBLE-RYTHME-Web.pdf>

Aussi, toute extrasystolie ventriculaire, n'ayant pas les caractéristiques de la bénignité (c'est-à-dire monomorphe, non répétitive survenant à distance du sommet de l'onde T, sur cœur sain) est considérée comme potentiellement grave.

Les causes les plus fréquentes de troubles du rythme ventriculaires, hors syndrome coronarien aigu, sont le post-infarctus du myocarde, les cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques, une dysplasie du ventricule droit et toutes autres causes d'insuffisance cardiaque systolique. Dans une moindre mesure (5-10%), ces troubles peuvent être dus à des canalopathies congénitales comme par exemple le syndrome du QT long ou court, le syndrome de Brugada, ou les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (cf. paragraphe canalopathies).

L'incidence de la mort subite est estimée à 300 000-350 000 par an aux Etats-Unis. La fréquence semble voisine en Europe, avec des variations géographiques notables. Les trois quarts des patients faisant une mort subite cardiaque ont une maladie coronaire sous-jacente.

Les troubles du rythme ventriculaires graves sont associés à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire vasculaire et de la mortalité (mort subite) ainsi qu'à une dégradation de la qualité de vie chez les patients porteurs d'un défibrillateur.

La prise en charge des troubles du rythme ventriculaires vise à réduire le risque de mort subite, les symptômes et à prévenir une cardiomyopathie induite par le trouble du rythme.

Elle peut être médicamenteuse avec des médicaments antiarythmiques, ou interventionnelle telle que l'implantation d'un défibrillateur, l'ablation, une chirurgie ou procédures de revascularisation en fonction des situations cliniques.

Un traitement adapté au type de trouble du rythme ventriculaire doit être proposé en particulier dans les situations d'urgence. La cardiopathie sous-jacente doit être traitée et une prévention des récurrences doit être mise en place après un épisode récupéré (mort subite cardiaque, TV soutenue, ou FV lorsque leur cause n'est pas réversible).

Selon les recommandations actualisées par la HAS en 2016, les patients présentant des troubles du rythme ventriculaires doivent être pris en charge par des équipes spécialisées, notamment un cardiologue pour tous les patients, un cardiologue spécialisé en rythmologie lors du bilan initial, et tous les 3-6 mois en cas de défibrillateur automatique implantable. Leur utilisation exige une surveillance clinique et biologique très étroites et régulières.

Les recommandations de l'ESC 2015 concernant les arythmies ventriculaires avec risque de mort subite sont globalement similaires aux recommandations de la HAS. **Elles sont plus précises et détaillent notamment la prise en charge des canalopathies (cf. paragraphe sur les canalopathies).**

4.2.1 Traitement des troubles du rythme ventriculaires

- **Troubles du rythme ventriculaires graves**^{26,23}

Le traitement des troubles ventriculaires dépend de la gravité et de la stabilité hémodynamique du patient qui déterminent le degré d'urgence et le type d'intervention.

D'après les recommandations de l'ESC 2015, en cas de troubles du rythme ventriculaires graves, un traitement immédiat est nécessaire. Il repose en première intention sur la délivrance rapide d'un choc électrique externe (cardioversion électrique) réalisé par une équipe de secours. Les traitements médicamenteux recommandés dans ces situations cliniques sont

²⁶ Collégiale nationale des universitaires de médecine d'urgence, Collège national de thérapeutique. Urgences et défaillances viscérales aiguës. Le référentiel Med-Line. Paris: Editions Med-Line; 2018.
https://www.sfm.u.org/upload/referentielsSFMU/Ref_Ens_CNUMUAPNET2016.pdf

tous administrés par voie injectable. **Les antiarythmiques concernés par la réévaluation (voie orale) ne sont donc pas recommandés dans ces situations.**

- **Troubles du rythme ventriculaires potentiellement graves**^{22,23}

Selon les recommandations de la HAS 2016, conformément à leurs AMMs, le traitement des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée repose sur les **antiarythmiques oraux IA et IC : le disopyramide, l'hydroquinidine, le flécaïnide et la propafénone**. Le traitement de 1^{ère} intention repose sur les **bétabloquants**

Selon les recommandations de l'ESC 2015, les extrasystoles ventriculaires fréquentes ou tachycardies ventriculaires non-soutenues symptomatiques, chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ou certaines formes de cardiomyopathie arythmogène (essentiellement la dysplasie arythmogène du ventricule droit), peuvent nécessiter un traitement. Le traitement de 1^{ère} intention reste les **bétabloquants**, comme les recommandations de la HAS 2016.

En cas d'intolérance ou d'échec des bétabloquants, **l'amiodarone per os** avec les précautions d'usage habituelles peut être considérée.

L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement adjuvant des TV survenant sur cardiopathie, en complément des autres traitements.

- **Troubles du rythme ventriculaires ayant les caractéristiques de la bénignité**²²
(extrasystole monomorphe, non répétitive survenant à distance du sommet de l'onde T, sur cœur sain)

Aucune prise en charge médicamenteuse n'est recommandée dans ces situations cliniques.

4.2.2 Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire graves ou potentiellement graves^{22,23}

À l'exception de certaines maladies cardiaques particulières (cf. paragraphe canalopathies), la prévention des récurrences des arythmies ventriculaires repose sur un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI à sonde endocavitaires ou sous-cutanée, DAI externe portable), et plus rarement sur les médicaments antiarythmiques.

La décision d'implantation d'un DAI nécessite un avis rythmologue. L'implantation n'est envisagée dans les centres autorisés que chez des patients dont l'espérance de survie avec un statut fonctionnel satisfaisant est supérieure à 1-2 ans chez des patients âgés de plus de 30 ans. Après arrêt cardiaque par trouble du rythme ventriculaire ou TV soutenue symptomatique sans cause aiguë réversible, le DAI est le traitement de référence.

Les médicaments antiarythmiques sont utilisés comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires. Le traitement antiarythmique ne constitue pas une alternative au défibrillateur mais peut permettre de diminuer le nombre de thérapies (chocs, stimulation anti-tachycardique). Le choix du médicament antiarythmique doit tenir compte de la maladie causale et/ou de la cardiopathie associée.

D'après les recommandations de la HAS sur les troubles ventriculaires graves, la stratégie thérapeutique médicamenteuse de la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires et de la mort subite repose sur les médicaments antiarythmiques par voie orale (excepté le vérapamil qui est utilisée par voie injectable).

Les bétabloquants (hors sotalol), ayant l'AMM dans les troubles du rythme ventriculaires, sont recommandés en première intention chez des patients en arythmie ventriculaire engageant le pronostic vital. Ce sont les seuls médicaments permettant de réduire l'incidence de la mort subite cardiaque efficaces dans plusieurs types d'atteinte cardiaque (ESV, TV et/ou

FV), avec ou sans insuffisance cardiaque, en particulier lorsqu'il existe une composante adrénérgique.

En cas d'échec ou de contre-indication aux bêtabloquants :

- **Les médicaments antiarythmiques de classe I (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, propafénone, hydroquinidine)** sont indiqués dans la prévention des récurrences de troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants (ESV), en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée.
- **Le sotalol** (classe III) est recommandé en prévention des récurrences de TV menaçant le pronostic vital et, en prévention des récurrences de TV documentée symptomatique et invalidante en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée.
- **L'amiodarone** (classe III) est recommandée en prévention des récurrences de TV menaçant le pronostic vital, de TV documentée symptomatique et invalidante ainsi que des FV, notamment en présence d'une insuffisance coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. Du fait de ses effets indésirables, elle doit être utilisée avec précaution.
- **Le vérapamil** (classe IV) est recommandé en prévention des récurrences de TV, qui survient sur cœur sain.

Par ailleurs, des actes chirurgicaux sont recommandés selon la HAS dans des situations particulières.

L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement de 2^{ème} intention des TV idiopathiques récurrentes, après échec du traitement pharmacologique.

L'ablation peut être chirurgicale, transcutanée par cathétérisme endovasculaire ou par voie sous épigastrique.

Enfin, les autres traitements invasifs ou chirurgicaux tels que la revascularisation du myocarde, la résection d'anévrisme ventriculaire, la dénervation sympathique, l'assistance circulatoire de courte durée, la transplantation cardiaque, l'utilisation de cœur artificiel total ou la sédation anesthésique représentent des situations particulières dont la décision de mise en place se fait au cas par cas sur avis spécialisé.

Les recommandations de l'ESC 2015 rapportent aussi que les antiarythmiques sont des traitements adjuvants, à utiliser avec précaution dans la prévention des récurrences, avec les mêmes conditions que les recommandations de la HAS, exceptée l'hydroquinidine qui n'est pas utilisée en cas d'ESV mais en cas de FV.

Elles précisent que chez les patients non contrôlés par une monothérapie, l'association d'antiarythmiques à privilégier est l'amiodarone et un bêtabloquant.

04.3 Prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables^{27,28,22,23}

Un défibrillateur implantable fonctionne de manière autonome et surveille en permanence le rythme du cœur. Il s'agit du traitement de référence dans la prévention primaire et secondaire de la mortalité par trouble du rythme ventriculaire.

Le défibrillateur implantable traite les troubles du rythme ventriculaires en délivrant une courte salve de stimulation rapide (ATP) ou un choc électrique au ventricule pour restaurer l'activité cardiaque. D'après les recommandations de la SFC 2019 les patients implantés doivent être suivis au moins tous les 6 mois.

²⁷ Fédération française de cardiologie, Société française de cardiologie, Collège national des cardiologues des hôpitaux. Défibrillateur automatique implantable endocavitaires. Paris: FFC; 2019.
https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/2019-BROCHURE-DAI-Web.pdf

²⁸ Haute Autorité de Santé. Systèmes de télésurveillance pour défibrillateurs cardiaques automatiques implantables. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017

En dépit des améliorations significatives dans la gestion des défibrillateurs automatiques implantables, beaucoup de patients continuent de recevoir des chocs inappropriés, associés à une augmentation du risque de mortalité et une détérioration de la qualité de vie.

Ainsi, les chocs itératifs qu'ils soient appropriés ou non altèrent la fonction du ventricule gauche et constituent un facteur de risque indépendant de mortalité.

La situation la plus grave est « l'orage rythmique » qui est la survenue répétée sur 24 heures de plusieurs arythmies ventriculaires détectées par un défibrillateur et qui nécessite une admission d'urgence en réanimation et engageant le pronostic vital.

La prévention des chocs électriques non-indispensables et de l'orage rythmique est donc un objectif majeur de traitement chez les patients avec DAI.

Les médicaments antiarythmiques sont ainsi recommandés pour minimiser à la fois les interventions du défibrillateur appropriés et inappropriés chez les patients porteurs d'un défibrillateur.

Les recommandations de la HAS 2016 préconisent conformément aux AMM, les médicaments antiarythmiques de classe IA-IC qui ont l'AMM dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables : **l'hydroquinidine, la disopyramide, la flécaïnide, et la propafénone.**

Les recommandations de l'ESH de 2015 sont différentes, elles préconisent l'utilisation des **bétabloquants** en 1^{ère} intention afin de réduire les chocs appropriés et inappropriés des défibrillateurs.

En 2^{ème} intention pharmacologique, l'**amiodarone** (hors AMM) est envisagée en association aux bétabloquants.

En cas d'échec de l'amiodarone, l'association au **sotalol** (hors AMM) est envisagée sauf en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

En cas d'échec d'un traitement pharmacologique, l'ablation par cathéter du nœud auriculo-ventriculaire peut être nécessaire.

04.4 Focus sur les canalopathies²³

Les canalopathies sont des maladies électriques primitives sans cardiopathie structurelle. Elles regroupent notamment les syndromes du QT long ou du QT court, le syndrome de Brugada et les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (TVPC). Ces maladies génétiques sont rares. Ces atteintes d'origine génétique sont dues à des mutations sur des gènes codant pour les protéines régulant le fonctionnement d'un ou plusieurs canaux ioniques voltage-dépendants. Elles possèdent pour la plupart une signature électrique qui permet de les identifier sur l'ECG de surface, à l'exception des tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (TVPC) qui ont un ECG de repos normal et dont l'arythmie ne survient que dans les situations de stress, en particulier à l'effort. Ces maladies génétiques rares sont à haut risque de mort subite par TV/FV.

Selon les recommandations ESC 2015, la prise en charge des patients atteints de canalopathies est spécifique et se fait dans des centres de référence et de compétence des maladies rythmiques héréditaires. Elle repose sur la prévention primaire et secondaire du risque de troubles ventriculaires graves.

Syndrome du QT long

Le syndrome du QT long est caractérisé, sur l'ECG de surface, par un allongement de l'intervalle QT et par un risque élevé d'arythmies potentiellement mortelles.

Les **bêta-bloquants** sont recommandés en 1^{ère} intention.

L'implantation des défibrillateurs automatiques ne peut être considéré en association aux bétabloquants, qu'en cas d'arrêt cardiaque ressuscité ou de récurrence d'évènements rythmiques majeurs.

En cas de syndrome du QT long de type 3, la mexiletine ou **flécaïnide** par voie orale (ou ranolazine en hors AMM et non disponible en France) sont recommandées, en association aux bêtabloquants.

Syndrome du QT court

Le syndrome du QT court est caractérisé, sur l'ECG de surface, par un raccourcissement de l'intervalle QT et par un risque élevé d'arythmies potentiellement mortelles.

En prévention des récurrences, l'implantation d'un défibrillateur automatique est recommandée en 1^{ère} intention.

L'**hydroquinidine** ou le **sotalol par voie orale** sont recommandés en cas de contre-indication ou de refus de l'implantation d'un défibrillateur automatique.

Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (TVPC)

Les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques sont des arythmies ventriculaires polymorphes héréditaires de déclenchement adrénérgique, survenant lors d'efforts dans un contexte émotionnel, souvent chez l'enfant ou l'adolescent.

En prévention des récurrences, les bêta-bloquants sont choisis en 1^{ère} intention, puis en association à la flécaïnide orale.

L'implantation des défibrillateurs automatiques peut être considérée en association aux **bêtabloquants avec ou sans flécaïnide, en 2^{ème} intention.**

Syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada est caractérisé par la survenue de syncopes ou de mort subite en rapport avec des tachyarythmies ventriculaires chez des patients ayant un cœur structurellement normal et à l'électrocardiogramme un sus-décalage du segment ST et une inversion de l'onde T dans les précordiales droites (dans 2 dérivations consécutives).

Les recommandations de l'ESC de 2015 rapportent que :

- Les défibrillateurs implantables sont recommandés chez les patients avec un diagnostic de syndrome de Brugada ayant survécu à un arrêt cardiaque ou ayant des tachycardies ventriculaires documentées spontanément soutenues ;
- Un défibrillateur implantable doit être envisagé chez les patients avec un diagnostic de type I et des antécédents de syncope ;
 - L'hydroquinidine ou la **quinidine** peuvent être considérés chez les patients atteints du syndrome de Brugada pour traiter les orages rythmiques.
 - La quinidine doit être envisagée chez les patients qui nécessitent un défibrillateur implantable, mais qui présentent une contre-indication ou qui refusent l'implantation.

04.5 Couverture du besoin médical

Divers antiarythmiques sont à ce jour disponibles dans la prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires et dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables. Le choix de l'antiarythmique doit tenir compte de leur profil de tolérance selon la situation clinique du patient.

Au regard du profil d'efficacité et de tolérance des traitements disponibles, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Troubles du rythme supraventriculaires

5.1.1 Médicaments

► **Traitement des tachycardies supraventriculaires**

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques pouvant être utilisées pour la restauration du rythme sinusal dans le traitement des tachycardies supraventriculaires.

Parmi les médicaments antiarythmiques oraux, seule l'amiodarone (CORDARONE et génériques) est autorisée chez les adultes dans le traitement des tachycardies supraventriculaires (cf. Tableau 3).

Les spécialités à base de flécaïnide (FLECAINE et génériques) et de propafénone (RYTHMOL et génériques) sont utilisées en hors-AMM et recommandées dans le traitement des tachycardies supraventriculaires¹³ ; elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour contrôler les symptômes des troubles du rythme supraventriculaires dans le cas de leur persistance. Néanmoins ne se situant pas dans la même stratégie thérapeutique que les antiarythmiques oraux, car utilisés pour le contrôle de la fréquence cardiaque, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents au sein de la stratégie antiarythmique. Les médicaments utilisés au sein de la stratégie de contrôle de la fréquence sont :

- Les bêtabloquants autres que le sotalol : métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN et génériques), acébutolol (SECTRAL et génériques), nadolol (CORCARD), propranolol (AVLOCARDYL et génériques), pindolol (VISKEN), et aténolol (TENORMINE et génériques) ;
- Les inhibiteurs calciques bradycardisants : vérapamil (ISOPTINE et génériques) et diltiazem (hors-AMM).
- Les digitaliques : digoxine (DIGOXINE NATIVELLE, HEMIGOXINE NATIVELLE).

Bien que disposant d'une AMM dans la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte, le vernakalant (BRINAVESS) ne peut être retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 18/02/2015).

► **Prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires**

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques utilisées pour le maintien du rythme sinusal dans la prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires.

Les médicaments antiarythmiques oraux pouvant être utilisés chez les adultes dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires sont :

- Classe IA : disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), cibenzoline (EXACOR)²⁹ et hydroquinidine (SERECOR).
- Classe IC : flécaïnide (FLECAINE et génériques) et propafénone (RYTHMOL et génériques).
- Classe III : sotalol (SOTALLEX et génériques), amiodarone (CORDARONE et génériques).

²⁹ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

A noter que ces médicaments ont une restriction d'indication dans certaines sous-populations de patients atteints de tachycardies supraventriculaires (cf. Tableau 3).

Parmi les autres médicaments ayant une AMM dans cette indication, figurent :

- L'aténolol (TENORMINE et génériques) et le vérapamil (ISOPTINE et génériques), indiqués dans la prévention des tachycardies supraventriculaires paroxystiques. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (contrôle de la fréquence cardiaque et non contrôle du rythme sinusal), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.
- La dronédarone (MULTAQ), antiarythmique de classe III indiqué pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante. Elle n'est pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle a obtenu un SMR insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 22/06/2011).

Tableau 3. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme supraventriculaires

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Antiarythmiques de classe IA					
ISORYTHM (disopyramide) <i>Serp</i>	<u>Prévention des récidives</u> de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
RYTHMODAN (disopyramide) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
SERECOR (hydroquinidine) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
EXACOR³⁰ (cibenzoline) <i>Laboratoire XO</i>		23/01/2008 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
Antiarythmiques de classe IC					
FLECAINE et ses génériques (flécaïnide) <i>Meda Pharma</i>	<u>Prévention des récidives</u> de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
RYTHMOL et ses génériques (propafénone) <i>Mylan Medical SAS</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
Antiarythmiques de classe III					
SOTALEX et ses génériques (sotalol) <i>Cheplapharm</i>	<u>Prévention des récidives</u> des tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.	19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
CORDARONE et ses génériques (amiodarone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	<u>Traitement des tachycardies supraventriculaires</u> : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. <u>Prévention des récidives</u> des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques.	14/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

³⁰ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Les méthodes non-pharmacologiques du traitement et de la prévention des récives des troubles du rythme supraventriculaires, relevant d'une prise en charge spécialisée, sont :

- la cardioversion électrique pour rétablir le rythme sinusal,
- l'ablation endocavitaire par cathéter ou chirurgicale des foyers arythmogènes par voie transcutanée pour le contrôle du rythme cardiaque,
- l'ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un stimulateur cardiaque pour le contrôle de la fréquence cardiaque **après échec du traitement pharmacologique** ; elle n'est, de ce fait, pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

5.1.3 Conclusion

► Traitement des troubles du rythme supraventriculaires

Les antiarythmiques oraux indiqués dans le traitement des troubles du rythme supraventriculaires sont l'amiodarone (CORDARONE et ses génériques).

noter que le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et la propafénone (RYTHMOL et ses génériques) sont utilisés en hors-AMM et recommandés dans le traitement des tachycardies supraventriculaires ; elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Prévention des récives des troubles du rythme supraventriculaires

Les antiarythmiques oraux indiqués dans la prévention des tachycardies supraventriculaires sont, selon leurs AMM (cf. tableau 5) :

- Chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche : la disopyramide (ISORYTHM et RYHTMODAN), l'hydroquinidine (SERECOR), le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques), la propafénone (RYTHMOL et ses génériques), la cibenzoline (EXACOR) et le sotalol (SOTALEX et ses génériques), qui sont des traitements recommandés en première intention dans cette population. L'amiodarone (CORDARONE et ses génériques) est indiquée en cas d'échec ou de contre-indication à ces thérapeutiques.
- Chez les patients avec maladie coronarienne et/ou altération de la fonction ventriculaire gauche : l'amiodarone (CORDARONE et ses génériques) et le sotalol (SOTALEX et ses génériques).
- Chez les patients avec insuffisance cardiaque : l'amiodarone (CORDARONE et ses génériques).

05.2 Troubles du rythme ventriculaires

5.2.1 Médicaments

► Traitement des troubles du rythme ventriculaires

A noter que les antiarythmiques concernés par la réévaluation (voie orale) ne sont pas recommandés en cas de troubles du rythme ventriculaires graves, qui nécessitent un traitement immédiat afin de réduire le trouble du rythme soutenu et améliorer le pronostic vital.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques utilisées dans les troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, **considérés comme potentiellement graves**, c'est à dire n'ayant pas les caractéristiques de la bénignité (monomorphe, non répétitive survenant à distance du sommet de l'onde T, sur cœur sain) et qui nécessitent un traitement par antiarythmiques.

Les médicaments antiarythmiques ayant l'AMM chez les adultes dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants sont :

- Classe IA : disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN) et hydroquinidine (SERECOR) ;
- Classe IC : flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et propafénone (RYTHMOL et ses génériques) ;

L'amiodarone (CORDARONE, voie orale) n'ayant pas l'AMM est mentionnée dans les recommandations ESC 2015 lorsque l'arythmie est présumée responsable de la dysfonction ventricule gauche.

A noter que ces médicaments ont une restriction d'indication dans certaines sous-populations de patients atteints de troubles du rythme ventriculaires (cf. Tableau 3).

D'autres médicaments peuvent être utilisés dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires potentiellement graves, néanmoins ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique que les antiarythmiques oraux, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents : les bêtabloquants autres que le sotalol (métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN et génériques), acébutolol (SECTRAL et génériques), nadolol (CORCARD), propranolol (AVLOCARDYL et génériques), pindolol (VISKEN), et aténolol (TENORMINE et génériques)) sont utilisés en 1^{ère} intention selon les recommandations HAS 2016 et ESC 2015.

► Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires

À l'exception de certaines canalopathies (QT long, TVPC), les antiarythmiques sont le plus souvent utilisés comme traitement adjuvant et ne peuvent pas être substitués au défibrillateur implantable.

Les médicaments antiarythmiques ayant l'AMM chez les adultes dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires sont :

- Classe IA : disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), cibenzoline (EXACOR)³¹ et hydroquinidine (SERECOR) ;
- Classe IC : flécaïnide (FLECAINE et génériques) et propafénone (RYTHMOL et génériques) ;
- Classe III : sotalol (SOTALEX et génériques) et amiodarone (CORDARONE et génériques) ;
- Classe IB : lidocaïne (XYLOCARD 20 et 50 mg/ml, solution injectable) ;
- Les inhibiteurs calciques bradycardisants : vérapamil (ISOPTINE et génériques).

A noter que les bêtabloquants autres que le sotalol sont recommandés dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents des antiarythmiques oraux, ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique : selon les recommandations HAS 2016 et ESC 2015, les bêtabloquants autres que le sotalol sont utilisés en 1^{ère} intention (métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN et génériques), acébutolol (SECTRAL et génériques), nadolol (CORCARD), propranolol (AVLOCARDYL et génériques), pindolol (VISKEN) et aténolol (TENORMINE et génériques)).

A noter que la mexilétine (MEXILETINE) et la ranolazine (RANEXA) sont citées dans les recommandations ESC 2015 sur les troubles du rythme ventriculaires mais n'ont pas l'AMM en France, ainsi ces spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

³¹ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

Tableau 4. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme ventriculaires

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Antiarythmiques de classe IA					
ISORYTHM (disopyramide) <i>Serp</i>	<u>Traitement et prévention des récidives</u> des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérée . Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
RYTHMODAN (disopyramide) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
SERECOR (hydroquinidine) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
EXACOR³² (cibenzoline) <i>Laboratoire XO</i>	<u>Prévention des récidives</u> des tachycardies ventriculaires - menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche . Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG	23/01/2008 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
Antiarythmiques de classe IC					
FLECAINE et ses génériques (flécaïnide) <i>Meda Pharma</i>	<u>Traitement et prévention</u> des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée . Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
RYTHMOL et ses génériques (propafénone) <i>Mylan Medical SAS</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
Antiarythmiques de classe III					
SOTALEX et ses génériques (sotalol) <i>Cheplapharm</i>	<u>Prévention des récidives</u> des tachycardies ventriculaires - menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche .	19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
CORDARONE et ses génériques (amiodarone) <i>Sanofi-Aventis France</i>	<u>Prévention des récidives</u> des tachycardies ventriculaires - menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche . - fibrillations ventriculaires.	14/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

³² Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les méthodes non-pharmacologiques du traitement et de la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires, relevant d'une prise en charge spécialisée, sont :

- Le défibrillateur automatique implantable ; s'agissant d'un traitement de première intention, le plus souvent associé à des médicaments antiarythmiques, il ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent sauf dans certaines canalopathies : le syndrome QT long, tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique et syndrome de Brugada en cas de refus ou de contre-indication de l'implantation d'un défibrillateur ;
- L'ablation endocavitaire par cathéter ou chirurgicale après échec du traitement pharmacologique.
- La revascularisation coronaire en cas de lésions coronaires avec ischémie résiduelle.

A noter que le traitement dans les situations d'urgence repose en première intention sur la délivrance rapide d'un choc électrique externe (cardioversion électrique) réalisé par une équipe de secours.

5.2.3 Conclusion

► Traitement des troubles du rythme ventriculaires

Les médicaments antiarythmiques oraux indiqués dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires sont : la disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), l'hydroquinidine (SERECOR), le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et la propafénone (RYTHMOL et ses génériques), uniquement chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou sans coronaropathie avérée.

L'amiodarone *per os* (CORDARONE) bien que hors AMM est recommandée lorsque l'arythmie est présumée responsable de la dysfonction ventricule gauche et fait partie des comparateurs cliniquement pertinents.

► Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires

Les antiarythmiques oraux indiqués dans la prévention des récurrences des troubles ventriculaires sont, selon leurs AMM (cf. tableau 5) :

- en prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants : la disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), l'hydroquinidine (SERECOR), le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et la propafénone (RYTHMOL et ses génériques), uniquement chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou sans coronaropathie avérée.
- en prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital :
 - chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche : la cibenzoline (EXACOR), le sotalol (SOTALEX et ses génériques).
 - chez les patients atteints d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche : l'amiodarone (CORDARONE et ses génériques).

Le défibrillateur automatique implantable est un comparateur non médicamenteux dans certaines canalopathies.

05.3 Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables

5.3.1 Médicaments

Les médicaments antiarythmiques oraux ayant l'AMM en prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients adultes porteurs de défibrillateurs implantables sont :

- Classe IA : disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN) et hydroquinidine (SERECOR) ;
- Classe IC : flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et propafénone (RYTHMOL et ses génériques).

Tableau 5. Antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Antiarythmiques de classe IA					
ISORYTHM (disopyramide) <i>Serp</i>	Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
RYTHMODAN (disopyramide) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
SERECOR (hydroquinidine) <i>Sanofi-Aventis France</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	-	Oui
Antiarythmiques de classe IC					
FLECAINE et ses génériques (flécaïnide) <i>Meda Pharma</i>	Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
RYTHMOL et ses génériques (propafénone) <i>Mylan Medical SAS</i>		19/12/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

Les spécialités CORDARONE (amiodarone) et SOTALEX (sotalol) sont utilisées hors AMM dans cette indication et recommandées au niveau européen²³; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter que les bêtabloquants autres que le sotalol sont recommandés²³ au niveau européen en 1^{ère} intention mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents des antiarythmiques oraux, ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique : métoprolol (LOPRESSOR, SELOKEN et génériques), acébutolol (SECTRAL et génériques), nadolol (CORGARD), propranolol (AVLOCARDYL et génériques), pindolol (VISKEN) et aténolol (TENORMINE et génériques).

5.3.2 Comparateurs non médicamenteux

La seule méthode non-pharmacologique pouvant être utilisée dans la prévention des chocs électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables est l'ablation endocavitaire par cathéter, qui relève d'une prise en charge spécialisée. Elle intervient après échec d'une prise en charge pharmacologique.

5.3.3 Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments cités dans le tableau 6 ainsi que CORDARONE (amiodarone) et SOTALEX (sotalol) (hors AMM).

06 METHODES D'IDENTIFICATION ET DE SELECTION DES DONNEES

La présente réévaluation se fonde sur les données issues :

- d'une revue systématique de la littérature réalisée par le service documentaire de la HAS ;
- des dossiers déposés par les laboratoires exploitant les médicaments faisant l'objet de cette évaluation.

06.1 Données issues de la recherche documentaire

La revue systématique de la littérature a été réalisée pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux entrant dans le champ de cette réévaluation.

6.1.1 Critères de recherche

Deux recherches distinctes ont été réalisées par le service documentaire de la HAS afin d'identifier :

- les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, publiées sur une période comprise entre janvier 2008 et septembre 2019 selon la date du dernier avis de renouvellement d'inscription des médicaments concernés par la réévaluation³³, en interrogeant les bases de données EMBASE, Medline et *The Cochrane Library* ;
- les essais contrôlés randomisés, en interrogeant les bases de données Medline et EMBASE sur la même période de recherche.

Compte tenu de leurs plus faibles niveaux de preuve, les autres schémas de données ont été écartés.

La stratégie de recherche bibliographique est détaillée en Annexe 4 : Stratégie de recherche documentaire. Les mots clés définis dans la recherche ont été identifiés dans le titre, le résumé et le champ descripteur.

Au total, 358 publications ont été identifiées :

- 167 revues systématiques et/ou méta-analyses ;
- 191 essais contrôlés randomisés.

La sélection de ces études a été réalisée selon les critères PICOTS (Population, Intervention, Comparateurs, critères d'évaluation – *Outcome* –, délais – *Timeframe* –, Schéma d'étude) définis *a priori* et détaillés ci-dessous.

³³ L'année de début de la recherche bibliographique a été définie selon l'année du dernier avis de renouvellement d'inscription pour chacun des médicaments concernés par la présente réévaluation :

- 2008 pour EXACOR (cibenzoline) ;
- 2012 pour SOTALEX (sotalol), CORDARONE (amiodarone), RYTHMOL (propafénone), SERECOR (hydroquinidine), RYHTMODAN (disopyramide) ;
- 2016 pour FLECAINE (flécaïnide) ;
- 2018 pour ISORYTHM (disopyramide).

6.1.2 Critères de sélection

Parmi les 358 publications identifiées, les critères de sélection suivants ont été appliqués sur la base d'une lecture de l'abstract ou du texte intégral si nécessaire.

Schéma d'étude	<p>Reuves systématiques de la littérature / méta-analyses (RSL / MA) Reuves systématiques de la littérature avec méta-analyse des résultats dans une situation thérapeutique donnée.</p> <p>Essais contrôlés randomisés (ECR) Essais contrôlés randomisés de phase III, en double aveugle ou en simple aveugle/ouvert en cas d'évaluation en aveugle (excepté pour les données de qualité de vie), dans une situation thérapeutique donnée.</p>
Population	Patients (hommes et femmes) adultes ou enfants, atteints de troubles du rythme cardiaque supraventriculaires ou ventriculaires.
Intervention	Médicaments antiarythmiques oraux de classe IA, IC et III entrant dans le champ de cette évaluation, utilisés pour le traitement ou la prévention des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires, seuls ou en association avec une autre thérapeutique si les effets spécifiques du traitement antiarythmique peuvent être déterminés (études en <i>add-on</i>).
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Placebo - Absence de traitement - Comparateur actif médicamenteux disponible en Europe - Comparateur non médicamenteux (ablation par cathéter, défibrillateur automatique implantable dans le syndrome du QT long et les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques)
Critères d'évaluation (Outcome)	<p>Selon des critères de jugement pertinents et validés permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité : toutes causes, arythmique, subite ; - Evénements cardiovasculaires : AVC, insuffisance cardiaque ; - Effet antiarythmique : traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ; - Symptômes et qualité de vie.
Délai d'observation (Timeframe)	Durée de suivi pertinente au vu de la prise en charge habituelle des symptômes ou des maladies étudiés.
Autres critères de sélection	<p>RSL / MA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les RSL/MA qui ne restreignaient pas leur recherche aux essais contrôlés randomisés ont été retenues mais seuls les résultats relatifs aux essais contrôlés randomisés ont été considérés. - Quand plusieurs RSL/MA ayant retrouvé les mêmes ECR étaient disponibles, seule la plus récente et/ou la plus détaillée a été retenue. - <u>Ont été exclues de l'analyse</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Les MA sans revue de la littérature préalables et les revues de la littérature non systématiques ; • Les RL/RSL sans méta-analyse ; • Les RSL/MA d'essais contrôlés randomisés regroupant plusieurs indications sans distinction ; • Les RSL/MA de revues systématiques ; <p>Ces RSL/MA ont cependant été analysées pour réaliser un croisement de références, et ainsi retenir ou non les études répondant aux critères PICOT dans les mêmes périodes de recherche que celles de la revue systématique de la HAS.</p> <p>ECR Tous les ECR ne rentrant pas dans une RSL/MA ont été considérés, en prenant les mêmes périodes de recherche que celles de la revue systématique de la HAS.</p> <p>RSL/MA et ECR <u>Ont été retenus pour l'analyse</u> :</p>

- Les articles complets (exclusion des abstracts et éditoriaux) publiés en langue anglaise ou française dans une revue scientifique ;
- Les ECR dont l'analyse portait sur au moins 100 patients (à l'exception des essais réalisés pour des maladies ou symptômes de prévalence (canalopathies) < 1/2 000).

N'ont pas été retenues pour l'analyse :

- Les études ayant évalué :
 - seulement les médicaments antiarythmiques dont les modalités d'administration (injectable, épiscardique, ...) sortent du champ de l'analyse ;
 - plusieurs médicaments antiarythmiques, plusieurs voies d'administration ou plusieurs indications de façon groupée, sans distinction ;
 - les médicaments antiarythmiques dans des indications sortant du champ de la réévaluation (FA post-opératoire / post-ablation³⁴, maladie de Chagas³⁵) ;
 - seulement le rapport coût-efficacité des médicaments antiarythmiques.
- Les études observationnelles.
- Les recommandations de prise en charge pour documenter l'efficacité et la tolérance.

6.1.3 Résultats de la sélection

Sur les 169 revues systématiques de la littérature et méta-analyses identifiées, 167 ont été retrouvées *via* l'interrogation des bases de données scientifiques, parmi lesquelles 41 ont été sélectionnées sur titre et résumé selon les critères de sélection décrits ci-dessus. À la suite des croisements de références, 2 articles ont été ajoutés à la sélection pour un total de 41 RSL/MA sélectionnées.

Après lecture sur texte intégral, 5 RSL/MA ont été retenues pour l'analyse finale selon les mêmes critères de sélection : 4 dans les troubles du rythme supraventriculaires, une dans les troubles du rythme ventriculaires.

Le diagramme de flux en Annexe 5 : Diagramme de flux prisma RSL/MA résume les différentes étapes de la sélection des RSL/MA.

Sur les 202 essais cliniques comparatifs randomisés identifiés, 191 ont été retrouvés *via* l'interrogation des bases de données scientifiques, parmi lesquels 19 ont été sélectionnés sur titre et résumé selon les critères de sélection définis. À la suite des croisements de références, 11 articles ont été ajoutés à la sélection pour un total de 30 ECR sélectionnés.

Après lecture sur texte intégral, 2 ECR ont été retenus selon les mêmes critères de sélection : 1 dans les troubles du rythme ventriculaires (canalopathie) et un dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables (canalopathie). Aucun ECR n'a été retenu dans les troubles du rythme supraventriculaires.

Le diagramme de flux en Annexe 6 : Diagramme de flux prisma résume les différentes étapes de la sélection des ECR.

06.2 Données fournies par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques exploitant les médicaments antiarythmiques entrant dans le champ de la réévaluation ont été sollicités afin de fournir à la Commission de la Transparence l'ensemble des données disponibles pertinentes concernant les produits évalués.

Au total, cinq laboratoires (SANOFI, SERP, MYLAN, CHEPLAPHARM, X.O) étaient concernés et ont déposé un dossier de réévaluation auprès de la Haute Autorité de Santé.

Les données soumises par les laboratoires ont été sélectionnées selon les mêmes critères PICOTS.

³⁴ Fibrillation atriale de cause aigüe et le plus souvent réversible spontanément.

³⁵ Maladie non présente en France.

Aucune étude n'a été retenue parmi les 69 références complémentaires à la recherche documentaire de la HAS soumises dans les dossiers déposés par les laboratoires.

Les motifs d'exclusion des 69 études ont été :

- MA / ECR de faible niveau de preuve³⁶ : n = 25
- Autres voies d'administration que la voie orale : n = 13
- Utilisation hors AMM (maladie non indiquée dans le RCP) : n = 11
- Mise à jour plus récente disponible de la méta-analyse : n = 1
- ECR déjà pris en compte dans une méta-analyse retenue : n = 1
- RL/RSL sans méta-analyse : n = 1
- Etudes observationnelles : n = 12
- Etudes de cas / phase I / pharmacocinétique / pharmacodynamie / génétique : n = 5

La liste des publications complémentaires déposées par les laboratoires pour l'évaluation des médicaments antiarythmiques est disponible en Annexe 8 : Tableau des études complémentaires déposées par les laboratoires.

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES

07.1 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

Les données d'efficacité et de tolérance retenues, disponibles dans les publications, sont présentées par indications. Des données complémentaires de tolérance (PGR, pharmacovigilance et RCP) sont présentées dans la rubrique « 7.2 Autres données de tolérance ».

7.1.1 Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV)

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans les troubles du rythme supraventriculaires repose essentiellement sur les données de **4 revues systématiques de la littérature avec méta-analyses** :

- Prévention des récurrences de TDRSV :
 - La méta-analyse de **Valembos et al. 2019**³⁷, réalisée à partir de 59 ECR, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement oral à long terme par antiarythmique pour le maintien du rythme sinusal par rapport à un groupe contrôle (placebo ou aucun traitement) ou à un autre antiarythmique chez 20 981 patients avec une cardioversion réussie de la FA. Seuls les résultats relatifs aux comparaisons *versus* groupe contrôle sont rapportés dans cette mise à jour de Lafuente-Lafuente et al. 2015.
 - La méta-analyse de **Lafuente-Lafuente et al. 2015**³⁸ a été retenue pour décrire les résultats des comparaisons directes entre les antiarythmiques. Elle a déjà été prise en compte dans les avis de renouvellement d'inscription du 16/05/2018 d'ISORYTHM et du 07/09/2016 de FLECAINE.

³⁶ Faiblesse méthodologique : faible effectif, absence de randomisation, non comparative, analyses descriptives, comparateur non pertinent, analyse en sous-groupes d'ECR, études regroupant plusieurs médicaments antiarythmiques, plusieurs voies d'administration ou plusieurs indications sans distinction.

³⁷ Valembos L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; Issue 9: CD005049.

³⁸ Lafuente-Lafuente C, Valembos L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 3: CD005049

- Traitement des TDRSV :

- La méta-analyse de **Um et al. 2019**³⁹, réalisée à partir de 8 ECR, dont l'objectif était de déterminer les effets du pré et post-traitement par l'amiodarone sur la restauration et le maintien du rythme sinusal par rapport à une absence de traitement chez 1 012 patients subissant une cardioversion électrique élective pour FA.
- La méta-analyse de **Bash et al. 2012**⁴⁰, réalisée à partir de 30 ECR, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des médicaments antiarythmiques par rapport au placebo dans la cardioversion de la FA récente de courte durée. Elle a déjà été prise en compte dans l'avis de renouvellement d'inscription du 09/01/2013 de FLECAINE.

7.1.1.1 Méta-analyses dans la prévention des récurrences des TDRSV : Valembois et al. 2019 et Lafuente-Lafuente et al. 2015

	Valembois et al. 2019 ³⁷ Lafuente-Lafuente et al. 2015 ³⁸
Objectifs	Déterminer les effets d'un traitement antiarythmique oral au long cours par rapport à un groupe contrôle ou à un autre médicament antiarythmique chez des patients convertis en rythme sinusal après une FA.
Méthode	Revue systématique de la littérature et méta-analyse d'ECR.
Date et durée de l'étude	Période de 2005 à janvier 2019. (Actualisation des revues précédemment publiées en 2006, 2012 et 2015).
Principaux critères de sélection	<p>Critères d'inclusion : ECR comparant tout médicament antiarythmique à un groupe contrôle ou à un autre médicament antiarythmique chez des patients adultes (> 16 ans) atteints de FA, quel que soit le type et la durée, et dont le rythme sinusal a été rétabli spontanément ou à la suite d'une intervention thérapeutique.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude non randomisée ; - Etude croisée ; - Etude randomisée par grappes ; - Etude avec une durée de suivi < 6 mois ; - FA post-opératoire ; - Patients avec une espérance de vie < 12 mois, quelles que soient les raisons.
Traitements étudiés	<p>Groupe interventionnel : traitement oral à long terme avec tout médicament antiarythmique disponible, selon un schéma posologique approprié, visant à prévenir les récurrences de FA et à maintenir le rythme sinusal : quinidine, disopyramide, propafénone, flécaïnide, métoprolol, amiodarone, dofetilide (non disponible en France), dronédarone, sotalol. A noter que la cibenzoline (antiarythmique concernée par la présente réévaluation) n'était pas incluse dans cette méta-analyse.</p> <p>Groupe contrôle : placebo, pas de traitement ou médicaments de contrôle de la FC (digoxine, inhibiteurs calciques, bêtabloquants).</p>
Critères de jugement	<p>Critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes ; - Interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ; - Effets pro-arythmiques : mort subite, nouvelle arythmie symptomatique (dont bradycardie), aggravation d'une arythmie préexistante (par exemple FA rapide) ou nouvelle apparition à l'ECG d'un allongement de l'intervalle QT ou d'un élargissement du QRS nécessitant l'arrêt du traitement ; - AVC. <p>Critères de jugement secondaires :</p>

³⁹ Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, *et al.* Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21(6):856-63.

⁴⁰ Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26(2):167-79.

	<ul style="list-style-type: none"> - Récidive de FA ; - Recours à un anticoagulant ; - Insuffisance cardiaque.
Méthode d'analyse	<p>Tous les critères ont été évalués à un an de suivi ou au temps le plus proche. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter, en considérant tous les patients manquants comme étant exempts d'événements.</p> <p>L'estimation du risque relatif (RR) pour tous les critères de jugement a été effectuée selon la méthode de Mantel-Haenszel, avec un calcul des intervalles de confiance à 95%. L'hétérogénéité des études a été évaluée à l'aide d'un test de Mantel-Haenszel, d'un test du Chi² et de la statistique I². En absence d'hétérogénéité, les résultats étaient groupés à l'aide d'un modèle à effet fixe. En cas d'hétérogénéité importante, les études n'étaient pas combinées statistiquement.</p> <p>La certitude des preuves a été évaluée à l'aide des cinq considérations GRADE.</p>

► Résultats

Dans cette mise à jour, une nouvelle étude a été incluse avec 100 patients supplémentaires ayant rapporté uniquement les taux de récurrences de FA comme critère de jugement. Une étude précédemment incluse a été retirée de l'analyse du fait qu'il s'agissait d'un doublon avec une autre étude déjà incluse.

Au total, 59 ECR ont été retenues dans la méta-analyse, incluant 20 981 patients : 41 ECR (17 979 patients) ont comparé au moins un médicament antiarythmique à un groupe contrôle et 18 ECR (3 002 patients) ont comparé plusieurs médicaments antiarythmiques entre eux.

La majorité des études ayant comparé un médicament antiarythmique à un groupe contrôle a été réalisée en double-aveugle (25/41 études). A l'inverse, les études ayant comparé plusieurs médicaments antiarythmiques entre eux ont été réalisées majoritairement en ouvert (15/18 études). Dans l'ensemble, le suivi moyen a été de 10,2 mois.

Le pourcentage de patients perdus de vue était compris entre 5 et 10%. A noter que la majorité des études suivaient les patients jusqu'à la récurrence de FA ou jusqu'à l'arrêt du traitement.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen était de 65 ans (46 à 72 ans). La proportion de patients ayant une maladie cardiaque sous-jacente variait de 29% à 100% selon les études, avec une seule étude ayant inclus exclusivement des patients sans maladie cardiaque structurale. Les comorbidités les plus fréquentes étaient la coronaropathie (5% à 50% des patients), l'hypertension et les anomalies valvulaires. La fraction moyenne d'éjection ventriculaire gauche était > 50% dans la majorité des études (54/59 études).

La grande majorité des études avaient inclus des patients avec FA persistante après cardioversion réussie et une minorité des patients avec FA paroxystique. Le type de FA était une FA persistante pour 28 des études (47%), une FA paroxystique ou récente pour 8 études (14%) et les deux types pour les 23 études restantes (39%). Certaines études ont uniquement inclus des patients atteints de FA symptomatique. Six études ont inclus à la fois des patients atteints de FA ou de flutter auriculaire.

Résultats sur les critères d'évaluation

Les résultats à un an de suivi sur les différents critères d'évaluation ont été résumés dans le Tableau 6 pour les comparaisons entre les antiarythmiques et le groupe contrôle et dans le **Tableau 7** pour les comparaisons directes entre les antiarythmiques.

Mortalité

Le taux de mortalité toutes causes a été faible dans les études (0% à 5,1% à un an), à l'exception de l'étude DIAMOND (dofetilide) dans laquelle les patients inclus présentaient une insuffisance cardiaque avancée (mortalité de 31% à un an).

Seul le sotalol a été associé à une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes en comparaison au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres médicaments antiarythmiques par rapport au groupe contrôle. Les données étaient limitées pour le flécaïnide, le disopyramide et la propafénone ; ainsi aucune conclusion n'est possible pour ces produits.

De plus, aucun médicament antiarythmique n'a montré d'avantages sur la mortalité toutes causes.

Aucune différence n'a été observée dans les différentes comparaisons directes entre les antiarythmiques.

Interruptions du traitement en raison d'effets indésirables

Le nombre d'arrêts de traitement en raison de la survenue d'effets indésirables a été plus fréquent dans les groupes traités par antiarythmiques que dans le groupe contrôle.

La propafénone, le métoprolol, l'amiodarone, la dronédarone et le sotalol ont été associés à une augmentation significative du risque d'interruption du traitement en raison de la survenue d'effets indésirables en comparaison au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres médicaments antiarythmiques par rapport au groupe contrôle.

Une hétérogénéité substantielle a été observée pour le sotalol ($I^2=56%$) et la quinidine ($I^2=67%$)⁴¹.

Dans les comparaisons directes entre les antiarythmiques, la quinidine a été associée à une augmentation significative d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables par rapport au flécaïnide et aux autres antiarythmiques combinés de classe I. L'amiodarone a été associée à un moins d'arrêts de traitement par rapport aux antiarythmiques combinés de classe I. Le sotalol a été associé à une réduction des arrêts de traitement par rapport aux antiarythmiques de classe I (sauf la quinidine) mais à une augmentation par rapport au dofetilide et aux bêtabloquants.

Pro-arythmies

Les pro-arythmies ont été plus fréquentes dans les groupes traités par antiarythmiques que dans le groupe contrôle.

Le flécaïnide, le métoprolol, le dofetilide, le sotalol ont été associés à une augmentation significative du risque d'effet pro-arythmique en comparaison au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres médicaments antiarythmiques par rapport au groupe contrôle. Aucune donnée sur les effets pro-arythmiques n'était disponible avec le disopyramide.

Dans les comparaisons directes entre les antiarythmiques, l'amiodarone a été associée à moins d'événements pro-arythmiques par rapport aux antiarythmiques combinés de classe I.

AVC

Les données concernant les AVC étaient limitées et le taux rapporté était très faible (1% à 2%).

Seule la dronédarone a été associée à une réduction significative du risque d'AVC par rapport au groupe contrôle. Ce résultat a été porté par l'étude ATHENA.

Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité des autres antiarythmiques sur la réduction des AVC.

Récurrence de la FA

Tous les antiarythmiques évalués ont été associés à une réduction des récurrences de FA, à l'exception de la disopyramide et du métoprolol pour lesquels il n'a pas été montré de différence significative. L'amiodarone a été l'antiarythmique le plus efficace pour prévenir les récurrences de la FA.

Les taux de récurrence de fibrillation auriculaire à un an ont été élevés : 43% à 67% dans les groupes traités par antiarythmiques contre 69% à 84% dans le groupe contrôle.

Une hétérogénéité substantielle entre les études a été observée pour le métoprolol ($I^2=59%$), le dofetilide ($I^2=79%$) et le sotalol ($I^2=54%$).

Dans les comparaisons directes entre les antiarythmiques, l'amiodarone a été associée à une réduction des récurrences de la fibrillation auriculaire par rapport aux antiarythmiques combinés de classe I, à la dronédarone et par rapport au sotalol.

⁴¹ L'analyse des deux études de haute qualité méthodologique (études PAFAC et SOPAT) n'a pas montré une augmentation des arrêts de traitement et des proarythmies avec la quinidine ou le sotalol. A noter que ces études ont utilisé des doses faibles de quinidine (320 à 480 mg/jour) en association au vérapamil mais des doses usuelles de sotalol (320 mg/jour). Les études restantes sur la quinidine à fortes doses ou le sotalol ont montré une augmentation des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables et des proarythmies par rapport au groupe contrôle.

Insuffisance cardiaque et recours à une anticoagulation

Aucun ECR n'a rapporté de données sur la fréquence réelle de l'anticoagulation et seuls 7 ont rapporté des données sur l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Aucune estimation du risque n'a été réalisée pour tous les médicaments antiarythmiques.

► Principales limites des méta-analyses de Valembois 2019 et Lafuente-Lafuente 2015

Les principales limites portent sur :

- le manque de données disponibles pour certains résultats cliniques tels que la mortalité, l'insuffisance cardiaque et les AVC, rendant impossible ou imprécise (avec de larges intervalles de confiance) toute estimation fiable ;
- le niveau de preuve très variable entre les médicaments ;
- le suivi jusqu'à la réapparition de la FA et non jusqu'à la fin de l'étude ;
- le faible risque des patients inclus ;
- le caractère ouvert de la majorité des études de comparaison directe des antiarythmiques (n=15/18) dans la méta-analyse de Lafuente-Lafuente 2015.

Tableau 6. Méta-analyse de Valembos 2019 - Résultats à un an de suivi des comparaisons entre les antiarythmiques et le groupe contrôle sur les différents critères d'évaluation (population ITT, avec imputation des patients manquants comme étant exempts d'événements)

Comparaisons ANTIARYTHMIQUES versus groupe contrôle	Antiarythmiques de classe I				Bétabloquant	Antiarythmiques de classe III			
	Disopyramide	Quinidine	Flécaïnide	Propafénone	Métoprolol	Amiodarone	Dofetilide	Dronédarone	Sotalol
Critères d'efficacité									
Mortalité toutes causes N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N=92 1 ECR (très faible) RR=5,00 [0,25 ; 101,4]	N=1 646 6 ECR (faible) RR=2,01 [0,84 ; 4,77]	Aucune donnée	N=212 2 ECR (très faible) RR=0,19 [0,02 ; 1,68]	N=562 2 ECR (modérée) RR=2,02 [0,37 ; 11,1]	N=444 2 ECR (modérée) RR=1,66 [0,55 ; 4,99]	N=1 183 3 ECR (modérée) RR=0,98 [0,76 ; 1,27]	N=6 071 3 ECR (haute) RR=0,86 [0,68 ; 1,09]	N=1 882 5 ECR (haute) RR=2,23 [1,03 ; 4,81]
AVC N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N=146 2 ECR (très faible) RR=0,31 [0,03 ; 2,91]	N=1 107 4 ECR (faible) RR=0,97 [0,95 ; 4,41]	N=362 (1 ECR (faible)) RR=2,04 [0,11 ; 39]	Aucune donnée	Aucune donnée	N=399 1 ECR (faible) RR=1,15 [0,30 ; 4,39]	Aucune donnée	N=5 872 2 ECR (haute) RR=0,66 [0,47 ; 0,95]	N=1 161 3 ECR (modérée) RR=1,47 [0,48 ; 4,51]
Récidive de FA N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N=146 2 ECR (faible) RR=0,77 [0,59 ; 1,01]	N=1 624 7 ECR (haute) RR=0,83 [0,78 ; 0,88]	N=511 (4 ECR (haute)) RR=0,65 [0,55 ; 0,77]	N=1 098 5 ECR (modérée) RR=0,67 [0,61 ; 0,74]	N=562 2 ECR (modérée) RR=0,83 [0,68 ; 1,02]	N=812 6 ECR (haute) RR=0,52 [0,46 ; 0,58]	N=1 183 3 ECR (modérée) RR=0,72 [0,61 ; 0,85]	N=1 443 2 ECR (modérée) RR=0,85 [0,80 ; 0,91]	N=3 179 14 ECR (haute) RR=0,83 [0,80 ; 0,87]
Critères de tolérance									
Retraits en raison d'événements indésirables N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N=146 2 ECR (faible) RR=3,68 [0,95 ; 14,24]	N=1 669 7 ECR (modérée) RR=1,56 [0,87 ; 2,78]	N=73 1 ECR (faible) RR=15,41 [0,91 ; 260,19]	N=1 098 5 ECR (modérée) RR=1,62 [1,07 ; 2,46]	N=562 2 ECR (haute) RR=3,47 [1,48 ; 8,1]	N=319 4 ECR (faible) RR=6,70 [1,91 ; 23,45]	N=677 2 ECR (faible) RR=1,77 [0,75 ; 4,2]	N=6 071 3 ECR (modérée) RR=1,58 [1,34 ; 1,85]	N=2 688 12 ECR (modérée) RR=1,95 [1,23 ; 3,11]
Pro-arythmie N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	Aucune Donnée	N=1 676 7 ECR (haute) RR=2,05 [0,95 ; 4,41]	N=511 4 ECR (modérée) RR=4,80 [1,30 ; 17,77]	N=381 3 ECR (très faible) RR=1,32 [0,39 ; 4,47]	N=562 2 ECR (haute) RR=18,14 [2,42 ; 135,6]	N=673 4 ECR (modérée) RR=2,22 [0,71 ; 6,96]	N=1 183 3 ECR (modérée) RR=5,50 [1,33 ; 22,76]	N=5 872 2 ECR (modérée) RR=1,95 [0,77 ; 4,98]	N=2 989 12 ECR (modérée) RR=3,55 [2,16 ; 5,83]

Source : publication de Valembos et al. 2019
ECR : essai contrôlé randomisé ; RR : Risque Relatif

Tableau 7. Méta-analyse de Lafuente-Lafuente 2015 - Résultats à un an de suivi des comparaisons entre les antiarythmiques et le groupe contrôle sur les différents critères d'évaluation (population ITT, avec imputation des patients manquants comme étant exempts d'événements)

Comparaisons directes des ANTIARYTHMIQUES	Disopyramide vs. autres ANTIARYTHMIQUES de classe I	Quinidine vs. flécaïnide	Quinidine vs. autres ANTIARYTHMIQUES de classe I	Quinidine vs. sotalol	Flécaïnide vs. propafénone	Amiodarone vs. ANTIARYTHMIQUES de classe I	Amiodarone vs. sotalol	Amiodarone vs. dronédarone	Sotalol vs. ANTIARYTHMIQUES de classe I (sauf quinidine)	Sotalol vs. dofetilide	Sotalol vs. bêta-bloquants
Critères d'efficacité											
Mortalité toutes causes N patients ECR (preuves de certitude) OR [IC95%]	N=113 2 ECR OR =0,46 [0,05 ; 4,52]	N=269 2 ECR Estimation non disponible	N=526 4 ECR OR =1,04 [0,14 ; 7,46]	N=1 978 6 ECR OR =0,71 [0,34 ; 1,46]	N=297 2 ECR OR =0,14 [0,00 ; 6,96]	N=643 5 ECR OR =0,59 [0,31 ; 1,11]	N=1 168 6 ECR OR =0,77 [0,47 ; 1,25]	N=504 1 ECR OR =2,32 [0,52 ; 10,3]	N=494 4 ECR OR =0,94 [0,44 ; 1,99]	N=429 1 ECR OR =0,26 [0,00 ; 24,3]	N=263 2 ECR Estimation non disponible
Récidive de FA N patients ECR (preuves de certitude) OR [IC95%]	N=113 2 ECR OR=0,76 [0,36 ; 1,60]	N=269 2 ECR OR =1,38 [0,79 ; 2,41]	N=526 4 ECR OR =1,30 [0,90 ; 1,87]	N=1 978 6 ECR OR =0,92 [0,76 ; 1,11]	N=297 2 ECR OR =0,87 [0,54 ; 1,40]	N=643 5 ECR OR =0,36 [0,26 ; 0,50]	N=1 168 6 ECR OR =0,42 [0,33 ; 0,63]	N=504 1 ECR OR =0,45 [0,31 ; 0,63]	N=494 4 ECR OR =0,98 [0,67 ; 1,45]	N=429 1 ECR OR =1,38 [0,88 ; 2,16]	N=263 2 ECR OR =1,10 [0,64 ; 1,90]
Critères de tolérance											
Retraits en raison d'événements indésirables N patients ECR (preuves de certitude) OR [IC95%]	N=113 2 ECR OR=0,37 [0,14 ; 1,03]	N=269 2 ECR OR =2,04 [1,14 ; 3,64]	N=526 4 ECR OR =2,25 [1,45 ; 3,51]	N=1 978 6 ECR OR =1,12 [0,89 ; 1,40]	N=297 2 ECR OR =0,68 [0,32 ; 1,43]	N=652 5 ECR OR =0,55 [0,36 ; 0,84]	N=673 5 ECR OR =1,11 [0,69 ; 1,79]	N=504 1 ECR OR =1,45 [0,89 ; 3,25]	N=567 4 ECR OR =0,45 [0,28 ; 0,72]	N=429 1 ECR OR =2,67 [1,24 ; 5,76]	N=263 2 ECR OR =2,86 [1,15 ; 7,11]
Pro-arythmie N patients ECR (preuves de certitude) OR [IC95%]	N=113 2 ECR OR =0,43 [0,00 ; 4,25]	N=269 2 ECR OR =1,60 [0,64 ; 3,96]	N=526 4 ECR OR =1,59 [0,71 ; 3,56]	N=1 978 6 ECR OR =1,00 [0,60 ; 1,68]	N=297 2 ECR OR =0,43 [0,10 ; 1,93]	N=475 3 ECR OR =0,28 [0,13 ; 0,59]	N=998 4 ECR OR =0,60 [0,30 ; 1,20]	N=504 1 ECR OR =1,91 [0,38 ; 9,56]	N=567 4 ECR OR =0,77 [0,44 ; 1,34]	N=429 1 ECR OR =0,85 [0,19 ; 3,90]	N=128 1 ECR OR =1,35 [0,30 ; 6,16]

Source : publication de Lafuente-Lafuente et al. 2015
ECR : essai contrôlé randomisé ; OR : Odds Ratio

7.1.1.2 Méta-analyses dans le traitement des TDRSV

Etude	Objectif Méthode	Effectifs Traitements étudiés	Population étudiée Caractéristiques	Critères d'évaluation
Um et al.³⁹ (2019)	<p><u>Objectif :</u> Déterminer les effets du pré et post-traitement par l'amiodarone sur la restauration et le maintien du rythme sinusal chez des patients subissant une cardioversion électrique élective pour FA.</p> <p><u>Méthode :</u> RSL/MA d'essais contrôlés randomisés, publiés de janvier à juillet 2018, et évaluant les effets de l'amiodarone dans le pré et post-traitement par cardioversion électrique en comparaison à l'absence de thérapie.</p>	<p>N=8 ECR incluant 1 012 patients</p> <p>A noter que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 ECR ont été considérées comme présentant un risque incertain ou élevé de biais de sélection. - 7 ECR étaient monocentriques <p><u>Déroulement de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de prétraitement : 1 à 6 semaines. - Protocole de cardioversion - Période de traitement d'entretien : 3 semaines <p><u>Traitements étudiés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone : administrée par voie orale à une dose de 200 à 800 mg par jour pendant 1 à 6 semaines avant la cardioversion puis 0 à 200 mg par jour après la cardioversion - Groupe contrôle : placebo ou aucune intervention 	<p><u>Population étudiée :</u> Patients adultes atteints de FA ou de flutter auriculaire de toute durée, subissant une cardioversion électrique élective pour restaurer le rythme sinusal.</p> <p><u>Caractéristiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen = 65 ans - Durée moyenne de la FA = 624 jours - Dose d'amiodarone la plus fréquente = 600 mg par jour - Nombre de chocs = de 3 à 6 selon les études <p>A noter que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 études ont effectué exclusivement une cardioversion interne - 4 études avaient un suivi de plus d'un an, dont 2 ont administré de l'amiodarone au bras d'intervention pour le reste de l'étude après une cardioversion électrique 	<p><u>Taux de restauration aigue du rythme cardiaque :</u> 80% dans le groupe amiodarone contre 65% dans le groupe contrôle : RR = 1,22 [1,07 ; 1,39] ($I^2 = 65\%$) L'amiodarone a été associée à une augmentation significative du taux de cardioversion aigue par rapport au groupe contrôle.</p> <p><u>Taux de maintien du rythme sinusal après 1 an :</u> 47% dans le groupe amiodarone contre 10% dans le groupe contrôle : RR = 4,39 [2,99 ; 6,45] ($I^2 = 0\%$) L'amiodarone a été associée à une augmentation significative du maintien du rythme sinusal par rapport au groupe contrôle.</p> <p>Principales limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Courte durée de traitement. - Hétérogénéités des définitions de succès pour la cardioversion entre les études. - Ancienneté des études incluses (la plus récente date de 2006)
Bash et al.⁴⁰ (2012)	<p><u>Objectif :</u> Evaluer l'efficacité des thérapies pharmacologiques par rapport au placebo dans le traitement de la FA récente de courte durée (< 48 heures).</p> <p><u>Méthode :</u></p>	<p>N= 30 ECR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22 ECR incluant 2 433 patients pour évaluer la cardioversion rapide (< 2 heures), - 18 ECR incluant 1 893 patients pour évaluer la cardioversion plus lente (8-24 heures). <p><u>Cardioversion rapide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone IV (5 ECR ; n=266) 	<p><u>Population étudiée :</u> Patients atteints d'une FA de courte durée (≤ 48 heures) et traités par thérapies pharmacologiques pour restaurer le rythme sinusal.</p> <p><u>Caractéristiques (conversion rapide / conversion plus lente) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen = 60 ans / 61 ans - Hommes = 57% / 56% 	<p>Concernant les résultats de l'amiodarone (seul médicament antiarythmique à être indiqué dans le traitement des TDRSV) par rapport au placebo :</p> <p><u>Taux de cardioversion rapide dans les 2 heures suivant le début du traitement (critère principal) :</u></p>

Etude	Objectif Méthode	Effectifs Traitements étudiés	Population étudiée Caractéristiques	Critères d'évaluation
	<p>RSL/MA de comparaisons directes et indirectes, d'essais contrôlés randomisés publiés jusqu'en mai 2010 et comparant l'efficacité et la sécurité de diverses thérapies pharmacologiques sur la cardioversion de la FA.</p> <p>Les études ont été analysées selon le critère d'évaluation de l'efficacité de la cardioversion : rapide (< 2 heures après le traitement) ou plus lente (8 à 24 heures après le traitement).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone orale (1 ECR ; n=43) - Flécaïnide IV (5 ECR ; n=243) - Flécaïnide oral (1 ECR ; n=40) - Procaïnamide IV (1 ECR ; n=40) - Propafénone IV (7 ECR ; n=301) - Propafénone orale (8 ECR ; n=326) - Vernakalant IV (4 ECR ; n=365) <p>13 ECR étaient versus placebo (n=583), 5 ECR versus médicaments antiarythmiques et 4 ECR versus médicaments non antiarythmiques (digoxine ou vérapamil).</p> <p><u>Cardioversion plus lente :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone IV (7 ECR ; n=260) - Amiodarone orale (1 ECR ; n=31) - Diltiazem IV (1 ECR ; n=50) - Flécaïnide IV (2 ECR ; n=73) - Flécaïnide oral (2 ECR ; n=62) - Propafénone IV (4 ECR ; n=216) - Propafénone orale (9 ECR ; n=431) - Sotalol IV (2 ECR ; n=85) <p>12 ECR étaient versus placebo (n=539), 2 ECR versus médicaments antiarythmiques et 4 ECR versus digoxine injectable.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension = 43% / 34% - Hypertrophie ventriculaire gauche = 27% / 27% - Insuffisance cardiaque congestive = 4,5% / 2,5% - Durée moyenne de la FA = 46 mois - Durée moyenne de l'épisode de FA = 17,4 heures / 23,2 heures - FEVG = 50% / 52% 	<p>Aucune différence n'a été observée entre l'amiodarone orale et le placebo pour la cardioversion de la FA dans les 2 heures suivant l'administration du traitement : OR=1,07 [0,12 ; 8,78]</p> <p><u>Taux de cardioversion plus lente dans les 8 à 24 heures suivant le traitement (critère secondaire) :</u></p> <p>L'amiodarone orale a été associée à un taux supérieur de cardioversion de la FA dans les 8 à 24 heures suivant l'administration du traitement par rapport au placebo : OR=13,94 [1,82 ; 117,6]</p> <p><u>Principales limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hétérogénéité des méthodes des études incluses (durée de suivi pour la cardioversion entre 8-24 heures, définition de la durée initiale de la FA, dosages utilisés, ...)

ECR : essai contrôlé randomisé ; FA : fibrillation atriale ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NYHA : New York Heart Association ; RR : risque relatif ; RSL/MA : revue systématique de la littérature/méta-analyse

7.1.2 Troubles du rythme ventriculaires (TDRV)

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans les troubles du rythme ventriculaires repose essentiellement sur une **revue systématique de la littérature et méta-analyse** dans la prévention primaire et secondaire des TDRV :

- l'étude de **Claro et al. 2015**⁴², réalisée à partir de 24 ECR, dont l'objectif était de comparer les effets de l'amiodarone par rapport à un groupe contrôle (placebo, aucun traitement) ou à un autre antiarythmique dans la prévention des morts subites chez 9 997 patients à haut risque (prévention primaire) ou ayant subi un arrêt cardiaque ou une syncope en raison d'une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (prévention secondaire).
- l'étude de **Kannankeril et al. 2017**⁴³, simple aveugle (patients et analyse des résultats en aveugle), dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la flécaïnide par rapport aux bêtabloquants dans la prévention des arythmies chez 13 patients atteints tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (canalopathie).

Aucune étude dans le traitement des troubles du rythme ventriculaire n'a été retenu.

7.1.2.1 Méta-analyse dans la prévention des troubles du rythme ventriculaires : Claro et al. 2015⁴²

► Méthode

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, publiés jusqu'en mars 2015, dont l'objectif était de comparer les effets de l'amiodarone à un groupe contrôle (placebo, absence de traitement) ou à un autre antiarythmique (groupés ou sotalol ou bêtabloquant) dans la prévention des morts subites chez des patients à haut risque (prévention primaire), ou ayant subi un arrêt cardiaque ou une syncope en raison d'une tachycardie ventriculaire / fibrillation ventriculaire (prévention secondaire).

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études étaient :

- Pour la prévention primaire : patients âgés de plus de 16 ans, avec une fraction d'éjection réduite < 40%, à haut risque de mort subite.
- Pour la prévention secondaire : patients ayant subi un arrêt cardiaque ou une syncope en raison d'une tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire à 48h de l'événement.

Les principaux critères d'exclusion étaient la présence d'un syndrome de Brugada, d'un syndrome du QT long ou d'une dysplasie ventriculaire droite.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la mort subite, la mortalité toutes causes et la mortalité cardiaque.

Les critères de jugement secondaires étaient la qualité de vie et les effets indésirables.

Analyses statistiques :

L'hétérogénéité des études a été testée à l'aide du test du Chi² de Cochran-Mantel-Haenszel ($p=0,01$) et de la statistique I² (50%).

En tant que critères secondaires, la qualité de vie a été étudiée uniquement dans un essai clinique versus placebo, ainsi ce critère n'a pas pu être évalué dans la méta-analyse. Les résultats détaillés à titre indicatif correspondent à ceux de l'essai clinique seul.

⁴² Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; Issue 12:CD008093.

⁴³ Kannankeril PJ et Al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017 ; 2 :759–766

► Résultats

Au total, 24 études ont été incluses (9 997 participants).

En prévention primaire :

- 17 études (8 393 patients) ont comparé l'amiodarone à un groupe placebo/pas d'intervention ;
- 3 études (540 patients) ont comparé l'amiodarone à d'autres antiarythmiques groupés non distingués (incluant les bêtabloquants) ;
- 2 études (342 patients) ont comparé l'amiodarone à des bêtabloquants seuls.

En prévention secondaire :

- 2 études (440 patients) ont comparé l'amiodarone à un groupe placebo/pas d'intervention ;
- 5 études (839 patients) ont comparé l'amiodarone à d'autres antiarythmiques groupés non distingués ;
- 1 étude (189 patients) ont comparé l'amiodarone à des bêtabloquants seuls.

Résultats dans la prévention primaire

Mort subite

L'amiodarone a été associée à une diminution significative du risque de mort subite par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement (RR=0,76 ; [0,66 ; 0,88], 17 études ; faible niveau de preuve ; I²=0%).

Aucune différence significative n'a été observée sur la mort subite entre l'amiodarone et les bêtabloquants (RR=0,37 ; [0,11 ; 1,22], 2 études ; faible niveau de preuve ; I²=0%) ; Il en a été de même par rapport aux autres antiarythmiques groupés (RR=0,44 ; [0,19 ; 1,00], 3 études ; niveau de preuve modéré ; I²=0%).

Mortalité toutes causes

L'amiodarone a été associée à une diminution significative du risque de mortalité toutes causes par rapport :

- aux bêtabloquants (RR=0,27 ; [0,1 ; 0,75], 2 études ; niveau de preuve faible) ;
- aux autres antiarythmiques (RR=0,37 ; [0,18 ; 0,76], 3 études ; niveau de preuve modéré).

Aucune différence significative n'a été observée sur la mort subite entre l'amiodarone et un placebo ou absence de traitement (RR=0,88 ; [0,78 ; 1,00], 17 études ; niveau de preuve faible).

L'hétérogénéité était à 0% sauf par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, I²=28%.

Mortalité cardiaque

L'amiodarone a été associée à une diminution significative du risque de mortalité cardiaque par rapport :

- à un placebo ou à l'absence de traitement (RR=0,86 ; [0,77 ; 0,96], 17 études) ;
- aux bêtabloquants (RR=0,31 ; [0,11 ; 0,84], 2 études) ;
- aux autres antiarythmiques (RR=0,41 ; [0,20 ; 0,86], 3 études).

L'hétérogénéité I² était <10% pour toutes les comparaisons.

Résultats dans la prévention secondaire

Mort subite

Aucune différence significative n'a été observée entre l'amiodarone et :

- le placebo ou pas de traitement (RR=4,32 ; [0,87 ; 21,49], I₂=0%, 2 études ; très faible niveau de preuve) ;
- les antiarythmiques groupés (RR=1,40 ; [0,56 ; 3,52], I₂=72%) ; 4 études ; très faible niveau de preuve) ;
- le sotalol (RR=2,87 [0,32 ; 25,55], 1 étude ; très faible niveau de preuve)
- les bêtabloquants groupés (RR=0,84 ; [0,55 ; 1,27], 1 étude ; très faible niveau de preuve).

Les résultats étaient tous non statistiquement significatifs.

Mortalité toutes causes

Aucune différence significative n'a été observée entre l'amiodarone et :

- un placebo ou à l'absence de traitement (RR=3,05 ; [1,33 ; 7,01], 2 études ; très faible niveau de preuve, I₂=0%)
- les antiarythmiques groupés (RR=1,03 [0,75 ; 1,42] ; 5 études ; faible niveau de preuve) ;
- le sotalol (RR=1,08 ; [0,41 ; 2,83] 2 études ; très faible niveau de preuve).
- les bêtabloquants groupés (RR=0,96 ; [0,7 ; 1,32] ; 1 étude ; très faible niveau de preuve).

Mortalité cardiaque

Aucune différence significative n'a été observée entre l'amiodarone et les autres antiarythmiques groupés (RR=0,77 ; [0,49 ; 1,21], 2 études, I₂=0%).

Effets indésirables

Les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe amiodarone que dans les autres groupes (placebo, pas de traitement, ou autres antiarythmiques groupés). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des hyperthyroïdies, hypothyroïdies, et des effets pulmonaires.

Les retraits en raison d'événements indésirables ont été plus importants dans le groupe traité par l'amiodarone.

Tableau 8. Méta-analyse de Claro 2015 - Résultats sur les différentes catégories d'événements indésirables

Comparaison amiodarone versus	Placebo	Autres antiarythmiques groupés	Pas de traitement
Hyperthyroïdies N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N = 5972 ECR = 8 RR = 4,14 [1,54 ; 11,17] I ₂ = 63%	N = 514 ECR = 3 RR = 7,43 [1,33 ; 41,57] I ₂ = 0%	N = 414 ECR = 3 RR = 4,97 [0,60 ; 41,16] I ₂ = 0%
Hypothyroïdies N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N = 4008 ECR = 8 RR = 6,13 [2,46 ; 15,28] I ₂ = 14%	N = 886 ECR = 4 RR = 7,77 [1,85 ; 32,68] I ₂ = 26%	N = 414 ECR = 3 RR = 12,82 [0,73 ; 225,33] I ₂ = non disponible
Effets pulmonaires N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N = 5924 ECR = 12 RR = 1,66 [1,15 ; 2,40] I ₂ = 0%	N = 1296 ECR = 6 RR = 2,30 [0,36 ; 14,67] I ₂ = 51%	N = 405 ECR = 2 RR = 14,79 [0,85 ; 256,43] I ₂ : ND
Retraits en raison d'un événement indésirable N patients ECR (preuves de certitude) RR [IC95%]	N = 7616 ECR = 13 RR = 1,45 [1,26 ; 1,67] I ₂ = 51%	N = 1438 ECR = 8 RR = 1,06 [0,84 ; 1,33] I ₂ = 0%,	Non disponible

ND : Non disponible

► Principales limites de cette méta-analyse

Les principales limites portent sur :

- le manque de données, principalement dû à une importante perte du suivi des patients ;
- le caractère en ouvert de la majorité des études incluses ;
- l'analyse de la prévention primaire qui n'entre pas dans le cadre de l'indication de l'AMM ;
- le faible niveau de preuve des études incluses (5 études de faible effectif).

7.1.2.2 Essai clinique randomisé dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires : essai de Kannakeril et al. 2017

Etude	Objectif Méthode	Effectifs Traitements étudiés	Population étudiée Caractéristiques	Critères d'évaluation
Kannankeril et al. (2017) ⁴³	<p>Objectif : Comparer l'efficacité de la flécaïnide par rapport aux bêtabloquants dans la prévention des arythmies ventriculaires ectopiques chez des patients atteints de tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (canalopathie).</p> <p>Méthode : Essai contrôlé randomisé, de supériorité, croisé, multicentrique, en simple aveugle (patients en aveugle et analyse des résultats en aveugle).</p>	<p>N=13 patients (population ITT)</p> <p>Déroulement de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période initiale : test d'exercice sous bêtabloquant - Période de traitement : 3 mois sous flécaïnide puis 3 mois de placebo avec une semaine de <i>wash out</i> et inversement selon les groupes - Test à l'effort réalisé à 3 mois <p>Groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flécaïnide / placebo (n=6) - Placebo / flécaïnide (n=7) <p>La flécaïnide était administrée par voie orale à une dose de 100 ou 200 mg par jour.</p> <p>Traitements concomitants : Tous les patients étaient traités avec des bêtabloquants (au dosage maximum toléré)</p>	<p>Population étudiée : Patients (adultes et enfants) atteints de tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (basées sur l'identification d'une TV polymorphe au test d'effort et d'une mutation génétique homozygote ou hétérozygote), porteurs d'un défibrillateur et traités par un bêtabloquant.</p> <p>Caractéristiques des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen = 16 ans (15 à 22,5 ans) - Hommes = 54% - Antécédant d'arrêt cardiaque = 7 patients - Score⁴⁴ sur l'arythmie ventriculaire médian à l'inclusion = 3 [0-4] (3 dans le groupe flécaïnide et 2,5 dans le groupe placebo) - Nombre maximum de battements cardiaques ectopiques pendant 10 secondes à l'inclusion : 13 [0-17] dans le groupe flécaïnide vs 10 [0-17] dans le groupe placebo. 	<p>Critère de jugement principal Diminution de l'arythmie ventriculaire induite par l'exercice déterminé par un test un score⁴⁴ Diminution significative de la charge arythmique par l'association flécaïnide + BB comparée au BB seul : score = 0 [0 - 2] versus score = 2,5 [0-4], p<0,01 (avec une suppression complète des arythmies ventriculaires chez 11 patients sur 13 (85%)).</p> <p>Parmi les critères secondaires non hiérarchisés Nombre maximum de battements cardiaques ectopiques pendant 10 secondes Diminution par la flécaïnide comparé au placebo (0 [0-11] vs 10 [0-17] p=0,009) Evénements indésirables Aucune différence n'a été observée sur les événements indésirables entre le placebo et la flécaïnide</p> <p>Principales limites de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification du protocole (critère de jugement principal⁴⁵ et de la durée de traitement initialement prévue de 18 mois) ; - Enfant inclus dans l'essai (hors AMM) ; - Evaluation sur un critère intermédiaire ; - Faible effectif même s'il s'agit d'une maladie rare - Absence de suivi

⁴⁴ La diminution de l'arythmie ventriculaire induite par l'exercice est décrite par un test et un **score défini de 0 à 4 (0=pas de trouble ventriculaire ectopique ; 1=extrasystole ventriculaire isolée <10/min ; 2=extrasystole ventriculaire répétée >10/min ; 3= 2 extrasystoles consécutives ; 4= tachycardie ventriculaire non soutenue)**

⁴⁵ Le critère initialement prévu au protocole était le critère composite comprenant la présence de TV et de chocs appropriés par le défibrillateur, avec une puissance nécessitant l'inclusion 60 patients.

7.1.3 Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables repose essentiellement sur **un essai clinique randomisé en cross-over** : l'étude d'**Andorin et al. 2017**⁴⁶, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'hydroquinidine par rapport à un placebo chez 50 patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et porteurs d'un défibrillateur implantable en prévention des arythmies ventriculaires.

► Méthode

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en cross-over, d'une durée de 18 mois. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et porteurs d'un défibrillateur (DAI) dans la prévention des chocs cardiaques électriques.

Les patients étaient recrutés de février 2009 à novembre 2011 dans 13 centres hospitaliers universitaires français tertiaires.

Les principaux critères d'inclusion étaient les patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et porteurs d'un défibrillateur en raison :

- d'un antécédent de mort subite ressuscitée ou d'une tachycardie ventriculaire documentée ;
- d'un antécédent de syncope inexplicite, supposé d'origine arythmique ;
- Type I spontané électrocardiographique avec exploration électrophysiologique (EEP) positive.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Patients déjà traités par hydroquinidine à une dose supérieure à 900 mg par jour ou à une dose inférieure à 300 mg par jour ;
- Hypersensibilité (survenue d'hypotension, fièvre, allongement de l'intervalle QTc >40 ms ou allongement de la durée de QRS >25%).

En fonction de la randomisation, les patients recevaient successivement l'hydroquinidine puis le placebo ou inversement le placebo puis l'hydroquinidine séparé d'une période de « wash-out ».

La posologie optimale d'hydroquinidine devait permettre d'obtenir une hydroquinidinémie comprise entre 3 et 6 µmol/L.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **délai de survenue du premier choc électrique approprié par défibrillateur**.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Nombre et fréquence des chocs inappropriés ;
- Nombre de tachycardies ventriculaires ou de fibrillations ventriculaires détectées par le DAI mais n'ayant pas abouti à la délivrance d'un choc ;
- Mortalité toutes causes ;
- Incidence de survenue de tachycardies supraventriculaires ;
- Nombre de syncopes sans trouble du rythme documenté sur les mémoires du DAI ;
- Nombre et fréquence d'évènements indésirables (EI) survenus sous traitement par hydroquinidine.

Ces critères étaient non hiérarchisés.

Analyses statistiques

Le test du Chi-2 ou le test de Fischer a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le t-test, le test de Mann-Whitney et le test de Kruskal Wallis ont été utilisés pour rechercher une différence dans des variables continues. Les moyennes sont présentées avec les écarts-types. Une p-value <0,05 était considérée comme statistiquement significative.

⁴⁶ Andorin A, Gourraud J-B, Mansourati J, Fouchard S, le Marec H, Maury P, *et al.* The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017;14(8):1147-54.

► Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 78 patients inclus, 50 patients ont été randomisés. L'âge moyen était de $47 \pm 11,4$ ans. La majorité des patients était des hommes (84%). La forme du syndrome de Brugada était de type I dans 72% des cas. Tous les patients étaient porteurs d'un DAI.

Parmi les 13 patients (26%) ayant arrêté le traitement pendant la phase 1, 8 étaient sous hydroquinidine et 9 ont arrêté par suite d'événements indésirables. Pendant la phase 2, 8 patients sous hydroquinidine ont arrêté le traitement. Au total, 26 patients (52%) ont fini l'étude (36 mois sans arrêt de traitement).

Résultats sur le critère de jugement principal

La durée du suivi moyen était de :

- 376 ± 248 jours pour les patients traités par hydroquinidine ;
- 377 ± 235 jours pour les patients traités par placebo.

Seul un évènement répondant au critère de jugement principal s'est produit durant la période de l'étude : un patient sous placebo a reçu un choc approprié par le DAI. Ce patient de sexe masculin, avait été diagnostiqué à l'âge de 28 ans des suites d'une mort subite récupérée et présentait un syndrome de Brugada de type I spontané électrocardiographique.

Aucun patient traité par hydroquinidine n'a reçu un choc électrique approprié.

Le taux global d'évènement durant l'étude a été de 0,97% par an.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (analyses exploratoires)

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Nombre et fréquence des chocs inappropriés

Un patient a présenté un choc inapproprié lors du traitement par placebo.

Nombre de tachycardies ventriculaires ou de fibrillations ventriculaires détectées par le DAI mais n'ayant pas abouti à la délivrance d'un choc

Un patient a présenté un épisode de fibrillation ventriculaire spontanément résolutif pour lequel aucun choc n'a été délivré par le DAI. Cet épisode est survenu lors du traitement par placebo.

Mortalité toutes causes confondues

Deux décès sont survenus au cours de l'étude. Ceux-ci sont respectivement dus à un traumatisme crânien et à une affection neuromusculaire.

Incidence de survenue de tachycardies supraventriculaires

Un total de 14 patients (28%) a présenté une tachycardie supraventriculaire au cours de l'étude ; 8 (57%) étaient alors sous hydroquinidine et 6 (42%) recevaient un traitement par placebo.

Nombre de syncopes sans trouble du rythme documenté sur les mémoires du DAI

Aucune syncope n'a été rapportée durant l'étude chez les différents patients.

Nombre et fréquence d'évènements indésirables (EI) survenus sous traitement par hydroquinidine

Au cours de l'étude, 34 patients (68%) ont rapporté des EI lors de leur phase de traitement par hydroquinidine, 13 patients (26%) ont arrêté leur traitement pour des EI en lien avec le traitement par hydroquinidine, dont 10 (20%) pour troubles digestifs, 2 (4%) pour photophobie et un pour photosensibilisation (2%) et 3 autres patients ont stoppé leur traitement pour des EI non imputables à l'hydroquinidine.

Les patients ayant présenté des EI recevaient une dose journalière moyenne d'hydroquinidine plus élevée que ceux n'ayant pas présenté d'EI au cours de l'étude (768 ± 186 mg versus 675 ± 136 mg ; $p=0,04$). Aucune différence n'a toutefois été observée sur l'âge, le sexe, les caractéristiques cliniques et électrocardiographiques ou l'hydroquinidinémie.

L'étude QUIDAM a été arrêtée prématurément sans démonstration de l'efficacité de l'hydroquinidine du fait du manque d'événements arythmiques (la fréquence des événements ayant été surestimée) et du taux d'arrêt de traitement dû aux événements indésirables de l'hydroquinidine nécessitant de recruter 1 800 patients pour démontrer une différence significative.

▸ Principales limites de cette étude

Les principales limites portent sur :

- le manque de puissance de l'étude ;
- le faible effectif ;
- une durée de suivi trop courte.

07.2 Autres données de tolérance

7.2.1 Pharmacovigilance internationale et Plan de Gestion des Risques (PGR)

▸ ISORYTHM (disopyramide)

Aucun nouveau Periodic Safety Update Report (PSUR) n'est disponible depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2018. Pour rappel, dans le dernier PSUR disponible, couvrant la période d'avril 2010 à décembre 2011, aucun signal n'avait été détecté.

Aucun PGR n'est mis en place pour les spécialités ISORYTHM (disopyramide).

▸ RYTHMODAN (disopyramide)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 19 avril 2010 au 18 avril 2011. Ces données concernent les formes orale et solution injectable de RYTHMODAN (disopyramide). L'exposition cumulée des patients exposés au disopyramide n'a pas pu être estimée. Aucun nouveau signal n'a été détecté durant cette période.

Aucun PGR n'est mis en place pour les spécialités RYTHMODAN (disopyramide).

▸ SERECOR (hydroquinidine)

Le laboratoire a fourni les 2 derniers PSUR/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) couvrant la période du 1^{er} avril 2011 au 11 mars 2017. Ces données concernent uniquement la forme orale de SERECOR (hydroquinidine). L'exposition à l'hydroquinidine depuis janvier 2002 a été estimée à 65 millions de traitements-jour. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté durant cette période.

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version juin 2015) sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité idiosyncratique- Effets pro-arythmiques- Troubles de la conduction (bloc auriculoventriculaire, bloc sino-atrial ou bloc intraventriculaire)- Insuffisance cardiaque- Troubles hématologiques (purpura thrombopénique, anémie hémolytique)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Surdosage
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement- Utilisation chez l'enfant/adolescent

► EXACOR (cibenzoline)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 1^{er} août 2006 au 31 avril 2011. Ces données concernent uniquement la forme orale de EXACOR (cibenzoline). L'exposition à la cibenzoline a été estimée à 34 521 patients au cours de ce PSUR. Aucun signal de tolérance n'a été détecté durant cette période.

Aucun PGR n'est mis en place pour la spécialité EXACOR (cibenzoline).

► FLECAINE (flécaïnide)

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 16 novembre 2014 au 15 septembre 2018. Ces données concernent les formes orale et solution injectable de FLECAINE (flécaïnide). L'exposition au flécaïnide a été estimée à 907 217 patients-année durant ce PSUR.

Au cours de cette période, 4 signaux de tolérance ont été détectés et clôturés :

- **2 signaux réfutés** : « lupus » et « interaction flécaïnide et Crataegus » ;
- **2 signaux classés comme** :
 - indéterminé : « problème de substitution princeps / générique » ; il reste sous étroite surveillance et a fait l'objet de modifications de la rubrique « 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP de FLECAINE (flécaïnide) pour y ajouter « *lors du changement d'un médicament contenant du flécaïnide à un autre, il est recommandé pour les patients à risque d'effectuer une surveillance étroite* ».
 - risque identifié non-important : « myalgies, arthralgies » ; il a fait l'objet de modification de la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP.

Certains évènements ont été mis sous surveillance étroite à la demande des autorités de santé. Après évaluation, certains évènements :

- restent sous surveillance étroite : choc cardiogénique, hépatite, affections musculosquelettiques, effets indésirables graves dus à une forte concentration plasmatique en flécaïnide et réactions cutanées graves,
- ne font plus l'objet d'une surveillance étroite en l'absence de nouveaux cas et/ou nouvelle information de sécurité : angioedème, affections cardiaques causées par une interaction médicamenteuse notamment les médicaments affectant les électrolytes plasmatiques, possible bloc atrio-ventriculaire irréversible, réactions musculosquelettiques résultant de l'interaction entre le flécaïnide et d'autres médicaments, interaction potentielle avec la prégabaline, pancytopenie et polyneuropathie.

Aucun PGR n'est mis en place pour FLECAINE (flécaïnide).

► RYTHMOL (propafénone)

Le laboratoire a fourni les 2 derniers PSUR disponibles, couvrant la période du 10 décembre 2010 au 28 février 2017. Ces données concernent les formes orale et solution injectable de RYTHMOL (propafénone). L'exposition à la propafénone depuis sa commercialisation a été estimée à 1 191 621 patients-année.

Un signal de tolérance a été détecté durant cette période : « utilisation chez les patients âgés ». Ce signal a été **clôturé et réfuté** après évaluation.

Aucun PGR n'est mis en place pour RYHTMOL (propafénone).

► SOTALOX (sotalol)

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER disponible, couvrant la période du 22 août 2011 au 21 août 2019. Ces données concernent les formes orale et solution injectable de SOTALOX (sotalol). L'exposition cumulée à SOTALOX (sotalol) depuis janvier 1994 a été estimée à 9 912 809 patients. Aucun signal de tolérance n'a été détecté durant cette période.

Certains évènements ont été évalués sur demande de l'autorité de santé irlandaise : alopecie, hyperhidrose, suicide et idées suicidaires, thrombocytopénie.

Durant cette période, des modifications de l'information de référence ont été réalisées pour inclure :

- les effets indésirables « thrombocytopénie », « hypoglycémie », « bloc atrioventriculaire », « bronchospasme », « alopecie », « prurit », « hyperhidrose » et « psoriasis ou exacerbation d'un psoriasis préexistant »,
- des précautions d'emploi chez les patients présentant un angor de Prinzmetal, une acidose métabolique, un phéochromocytome non traité ou une maladie vasculaire périphérique (acrosyndrome),
- les effets indésirables pouvant survenir chez les nouveau-nés de mère traitée (hypoglycémie, hypertension et bradycardie),
- la liste des traitements prolongeant l'intervalle QT qui ne doivent être administrés concomitamment avec le sotalol qu'en cas de précautions accrues.

Aucun PGR n'est mis en place pour les spécialités SOTALOX (sotalol). Les risques importants identifiés et les informations manquantes mentionnés dans le dernier PBRER sont les suivants :

- Risque importants identifiés :
 - Troubles du rythme ;
 - Effets sévères des bêtabloquants adréno-récepteurs.
- Informations manquantes :
 - Utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement ;
 - Utilisation chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Aucune mesure de minimisation du risque n'est mise en place.

► **CORDARONE (amiodarone)**

Le laboratoire a fourni les 6 PSUR / PBRER disponibles, couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 20 décembre 2017. A noter que les 5 premiers PSUR (couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2011) ont déjà été pris en compte dans le précédent avis.

Les données rapportées concernent uniquement la forme orale de CORDARONE (amiodarone). L'exposition cumulée à l'amiodarone depuis octobre 2000 a été estimée à 18,4 millions de traitements-année.

Durant cette période, 27 signaux de tolérance ont été détectés avec la forme orale :

- **4 signaux ont été clôturés et réfutés** : « pustulose exanthématique aiguë généralisée », « rhabdomyolyse », « anomalies neurodéveloppementales et nystagmus jerk avec titubation synchrone de la tête » et « retard de croissance fœtale et naissance prématurée ».
- **20 signaux ont été clôturés et classés** :
 - 3 signaux comme risque important identifié : « torsade de pointe », « amiodarone et réactions cutanées sévères » et « interaction médicamenteuse avec le sofosbuvir entraînant une bradycardie sévère ».
 - 1 signal comme risque potentiel non important : « syndrome de type lupus ».
 - 16 signaux comme risque identifié mais non important : « interactions avec la clarithromycine, le métronidazole, le dabigatran, la colchicine et le jus de pamplemousse », « granulome de la moelle osseuse », « odeur anormale », « symptômes parkinsoniens », « hallucinations », « diminution de l'appétit et anorexie », « constipation », « symptômes DRESS », « pancréatite », « diminution de la libido », « réaction anaphylactique », « troubles des globules blancs », « anomalie de la salive », « eczéma », « confusion et délire », « syndrome de sécrétion d'hormone antidiurétique inapproprié ».
- **3 signaux sont toujours en cours d'évaluation** : « cancer », « dysfonctionnement primaire du greffon » et « interaction potentielle avec le daclatasvir ».

Aucun PGR n'est mis en place pour la spécialité CORDARONE (amiodarone). Les risques importants identifiés et les informations manquantes mentionnés dans le dernier PBRER sont les suivants :

- Risques importants identifiés :
 - Troubles thyroïdiens,
 - Toxicité hépatique,
 - Toxicité pulmonaire,
 - Troubles de la conduction,

- Troubles pro-arythmiques (incluant arythmie, torsade de pointe, arrêt cardiaque),
 - Toxicité musculaire en association avec des statines,
 - Réactions bulleuses sévères (Syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique).
- Informations manquantes : utilisation dans la population pédiatrique.
Aucune mesure de minimisation du risque n'est mise en place.

7.2.2 Données de tolérance issues des RCP

▮ ISORYTHM (disopyramide)

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ou « 4.8 Effets indésirables » n'a été réalisée depuis l'avis précédent de 2018.

▮ RYTHMODAN (disopyramide)

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :
 - ajout de mises en garde sur l'utilisation du disopyramide chez les patients atteints de glaucome ou ayant des antécédents (incluant familiaux) de glaucome,
 - ajout de précautions d'emploi relatives aux effets atropiniques du disopyramide (risque d'hypertension oculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire aigue chez les patients avec une hypertrophie prostatique et d'aggravation d'une myasthénie), au risque d'apparition de troubles cognitifs chez le sujet âgé et au risque de survenue d'iléus paralytique ;
 - ajout d'une précaution d'emploi pour la population pédiatrique dans le RCP de RYTHMODAN 100 mg.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des effets indésirables « agranulocytose », « glaucome » (à la demande de l'ANSM) et « troubles cognitifs ».

▮ SERECOR (hydroquinidine)

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- 4.3 Contre-indications :
 - ajout des contre-indications avec : arsénieux, citalopram, escitalopram, dolasétron IV, dronédarone, lévofloxacine, méquitazine, moxifloxacine, prucalopride, toréminofène, vandétanib et nébivolol ;
 - suppression de la contre-indication avec le bépridil et le sultopride.
- 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi : ajout du paragraphe concernant les situations généralement déconseillées (grossesse, allaitement, myasthénie, association avec certains antiparasitaires, certains neuroleptiques, la méthadone et le fingolimod) et ajout d'information sur l'adaptation de la dose chez l'insuffisant rénal.
- 4.5 Interactions médicamenteuses :
 - ajouts des paragraphes concernant les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes et les médicaments bradycardisants ;
 - modification de l'association contre-indiquée avec le sultopride à association déconseillée ;
 - ajouts des associations contre-indiquées avec arsénieux, citalopram, escitalopram, dolasétron IV, dronédarone, lévofloxacine, méquitazine, moxifloxacine, prucalopride, toréminofène, vandétanib, et nébivolol ;
 - ajout d'associations déconseillées avec : luméfántrine, dompéridone, flupentixol, fluphénazine, pipampérone, pipotiazine, sultopride, zuclopenthixol, méthadone et fingolimod.
 - ajout d'associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec : esmolol, azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, hydroxyzine, fosphenytoine ;

- ajout d'associations à prendre en compte avec les autres médicaments bradycardisants et la pilocarpine.
 - suppression d'associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec les agents anticholinestérasiques.
- 4.8 Effets indésirables : ajout de l'effet « cas d'hypersensibilité » à une fréquence inconnue ;
 - Conditions de prescription et de délivrance : **la prescription initiale a été réservée aux spécialistes en cardiologie, avec un renouvellement non restreint. Cette modification a fait suite à des difficultés d'approvisionnement pour réserver cette spécialité aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.**

► EXACOR (cibenzoline)

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ou « 4.8 Effets indésirables » n'a été réalisée depuis l'avis précédent de 2008.

► FLECAINE (flécaïnide)

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2016, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'un paragraphe relatif à l'initiation du traitement par un médecin ayant des compétences dans la prise en charge des patients atteints de cardiopathies, et aux respects des conditions d'utilisations du flécaïnide.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des effets « myalgie et arthralgie » avec une fréquence inconnue.

► RYTHMOL (propafénone)

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- 4.3 Contre-indications :
 - ajout de contre-indications en cas de : syndrome de Brugada connu, hypotension sévère, anomalies de la conduction auriculaire, hypokaliémie, hyperkaliémie ou hypomagnésémie, myasthénie grave, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée avec débit ventriculaire gauche inférieur à 35%, choc cardiogénique sauf si celui-ci est provoqué par l'arythmie, bradycardie symptomatique sévère, antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédents, association avec le ritonavir ;
 - suppression de la contre-indication avec le sultopride.
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - ajout d'informations sur l'évaluation électrocardiographique et clinique pour l'évaluation de la réponse au traitement, sur la prédisposition des patients atteints d'anomalies cardiaques structurelle significatives à des effets indésirables sévères conduisant à la contre-indication de la propafénone chez ces patients, sur le risque de révélation d'un syndrome de Brugada chez les porteurs asymptomatiques et sur la possibilité d'affection du seuil de détection et de stimulation d'un stimulateur cardiaque ;
 - ajout d'une précaution d'emploi chez les insuffisant hépatique sévère.
- 4.5 Interactions médicamenteuses :
 - ajout de paragraphes sur les risques liés à l'utilisation en association avec : des antiarythmiques de classes différentes ou de mêmes classes, des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire, des médicaments inhibant les isoenzymes CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la lidocaïne, des médicaments inducteurs du CYP3A4 et des médicaments métabolisés par le CYP2D6.
 - ajout de l'association contre-indiquée avec le ritonavir ;
 - suppression de l'association contre-indiquée avec le sultopride.
 - ajout d'association faisant l'objet de précautions d'emploi avec : abiratérone, anesthésiques locaux, esmolol, AVK, duloxétine, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, cinacalcet, darifénacine, digoxine, millepertuis, terbinafine, théophylline,
- 4.6 Grossesse et allaitement : ajout des paragraphes relatifs à l'utilisation de la propafénone lors de la grossesse et de l'allaitement.

- **4.8 Effets indésirables :**

- ajout d'une synthèse du profil de sécurité avec les effets indésirables les plus fréquents (étourdissements, troubles de la conduction cardiaque et palpitations),
- ajout d'effets à une fréquence indéterminée : agranulocytose, leucopénie, granulopénie, hypersensibilité, état confusionnel, convulsion, symptômes extrapyramidaux, agitation, hypotension orthostatique, reflexe nauséeux, troubles gastro-intestinaux, atteinte hépato-cellulaire, syndrome lupique, diminution de la numération des spermatozoïdes ;
- ajout d'effets peu fréquents : thrombopénie, diminution de l'appétit, cauchemar, syncope, ataxie, paresthésie, hypotension, distension abdominale, flatulences, urticaire, prurit, érythème, dysfonction érectile ;
- ajout d'effets fréquents : anxiété, troubles du sommeil, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, fonction hépatique anormale, douleur thoracique, asthénie, fatigue, pyrexie ;
- ajout d'effets très fréquents : étourdissement.
- ajout d'informations supplémentaires sur les effets proarythmiques (augmentation de la fréquence cardiaque ou de la fibrillation ventriculaire).

► **SOTALEX (sotalol)**

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- **4.3 Contre-indications :**

- ajout des contre-indications avec : citalopram, escitalopram, dolasetron IV, dompéridone, hydroxyzine, mequitazine, arsenieux, moxifloxacine, pipéraqune, prucalopride, toremifène, vandétanib.
- suppression des contre-indications avec : bépridil, cisapride, sultopride, floctafénine.

- **4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :**

- ajout d'un tableau concernant l'incidence des proarythmies sévères en fonction de la dose journalière ;
- modification de la borne supérieure de l'allongement de QTc nécessitant une surveillance étroite et une réévaluation du rapport bénéfice/risque (de 480 ms à 450 ms) ;
- ajout d'une précaution d'emploi sur le risque lié à l'arrêt du traitement ;
- suppression de la flotafénine comme produit susceptible de provoquer des réactions allergiques ;

- **4.5 Interactions médicamenteuses :**

- ajout de paragraphes sur les risques liés à l'utilisation en association avec : avec des médicaments donnant des torsades de pointe, des antiarythmiques de classes différentes ou de mêmes classes, des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire ;
- modification de l'association contre-indiquée avec le sultopride à association déconseillée ;
- ajout des associations contre-indiquées avec : citalopram, escitalopram, dolasetron IV, dompéridone, hydroxyzine, mequitazine, arsenieux, moxifloxacine, pipéraqune, prucalopride, toremifène, vandétanib, dronédarone.
- modification de l'association déconseillée avec la moxifloxacine en association contre-indiquée.
- suppression des associations contre-indiquées avec bépridil, cisapride, floctafénine, dofetilide, ibutilide ;
- ajout des associations déconseillées avec : pipotiazine, pipampérone, flupentixol, fluphenazine, zuclopenthixol, chloroquine, lumefantrine, fingolimod, hydroxychloroquine, méthadone ;
- suppression de l'association déconseillée avec le thioridazine ;
- modification de l'association faisant l'objet de précaution d'emploi avec le baclofène en association à prendre en compte ;
- ajout des associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec : azithromycine, ondansétron, fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine), anagrelide,

clarithromycine, roxithromycine, bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) ;

- suppression des associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec : tacrine, guanfacine, apraclonidine ;
ajout d'association à prendre en compte avec : dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine), silodosine, urapidil, médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

- 4.6 Grossesse et allaitement : ajout de précision concernant le passage de la barrière placentaire et la décision d'arrêt de l'allaitement.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des effets « torsade de pointe » (fréquent), « dysfonction sexuelle » (fréquence indéterminée), « vision trouble » (fréquence indéterminée), « fièvre » (fréquence indéterminée), « dysgueusie » (fréquent).

► CORDARONE (amiodarone)

Depuis dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- 4.3 Contre-indications : ajout des contre-indications avec citalopram, escitalopram, dompéridone, dronédarone, lévofloxacine, méquitazine, prucalopride, téléprévir, cobicistat.
- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de mises en garde sur le risque d'effet arythmogène en présence de facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT, le risque torsadogène moindre de l'amiodarone qu'avec d'autres antiarythmiques, le risque de réactions cutanées et de bradycardies sévères, et sur le risque de dysfonctionnement primaire du greffon lors de l'utilisation d'amiodarone chez le receveur de greffe avant la transplantation cardiaque.
- 4.5 Interactions médicamenteuses :
 - ajout de paragraphes sur les effets de l'amiodarone sur d'autres médicaments (CYP1A, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 et glycoprotéine P) et des effets de d'autres médicaments sur l'amiodarone (CYP3A4 et CYP2C8) ;
 - ajout d'association contre-indiquées avec : téléprévir, cobicistat, dompéridone, dronédarone, citalopram, escitalopram, lévofloxacine, méquitazine, prucalopride ;
 - ajout des associations déconseillées avec : sofosbuvir, substrats du CYP3A4, fingolimod, flupentixol, fluoroquinolones, les laxatifs stimulants et fidaxomicine ;
 - ajout d'associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec : substrats de la P-gp, substrats du CYP2D6 et du CYP3A4, autres molécules métabolisées par le CYP3A4, certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine), hypokaliémiants, tamsulosine, voriconazole ;
 - suppression des associations faisant l'objet de précautions d'emploi avec le fentanyl et la simvastatine.
- 4.8 Effets indésirables : ajout d'effets à une fréquence indéterminée : eczéma, réactions cutanées sévères parfois fatales comme la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome DRESS, syndrome parkinsonien, parosmie, torsade de pointe, baisse de la libido, pancréatite / pancréatite aigüe, sécheresse de la bouche, constipation, neutropénie, agranulocytose, réaction anaphylactique / anaphylactoïde, voire choc, diminution de l'appétit, état confusionnel, délire, hallucination, syndrome lupique.

07.3 Données de qualité de vie

7.3.1 Troubles du rythme supraventriculaires

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les 4 méta-analyses retenues dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'essai contrôlé randomisé de Kirchhof et al. 2012⁴⁷, qui n'a pas été décrit pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des médicaments antiarythmiques dans la fibrillation atriale dans la mesure où elle était déjà prise en compte dans la méta-analyse de Valembois et al. 2019.

Les données de qualité de vie ont été évaluées dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-12⁴⁸ et du score de Karnofsky⁴⁹.

Au vu du caractère ouvert de l'attribution du médicament par le patient et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

7.3.2 Troubles du rythme ventriculaires

La qualité de vie des patients correspondait à un critère secondaire de la méta-analyse de Claro et al. 2015⁴². Cependant, ce critère a été étudiée dans un seul essai clinique inclus dans la méta-analyse. L'intérêt de ces résultats est donc limité.

7.3.3 Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études et les méta-analyses retenues selon les critères PICOT dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.4 Données d'utilisation

La HAS a effectué en février 2020 une requête sur la base de données de l'Assurance Maladie (base de données DCIRs) sur l'année 2018.

Le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement des spécialités concernées par la réévaluation (princeps et génériques) a été de 1 242 214 patients, toutes indications confondues⁵⁰ (voir Tableau 12). Parmi ceux-ci, les plus utilisés en France étaient l'amiodarone (41%), le flécaïnide (32%) et le sotalol (23%). L'utilisation des autres antiarythmiques était faible voire marginale : propafénone (1,9%), disopyramide (0,6%), cibenzoline (0,6%) et hydroquinidine (0,1%).

Le prescription (initiale ou renouvellement sans distinction) a été majoritairement réalisée par un médecin généraliste (88%). Environ 9% des prescriptions ont été faites par un cardiologue. L'hydroquinidine et le flécaïnide était les médicaments antiarythmiques les plus prescrits par les cardiologues (15% et 11%).

L'âge moyen des patients avec une prescription d'un médicament antiarythmique était de 74 ans (72 ans chez les hommes et 76 ans chez les femmes). L'amiodarone était l'antiarythmique prescrit chez les patients les plus âgés (âge moyen=79 ans), tandis que l'hydroquinidine était prescrit chez les patients les plus jeunes (âge moyen=65 ans). Le ratio homme/femme était de 1.

⁴⁷ Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggreve M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380(9838):238-46.

⁴⁸ Une augmentation des scores physiques et mentaux SF-12 correspond à une amélioration de la qualité de vie.

⁴⁹ Une augmentation du score de Karnofsky correspond à une amélioration de la qualité de vie.

⁵⁰ Nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de cibenzoline (C01BG07), sotalol (C07AA07), amiodarone (C01BD01), propafénone (C01BC03), flécaïnide (C01BC04), disopyramide (C01BA03) et hydroquinidine (C01BA) sur l'année 2018. Ont été pris en compte les médicaments princeps et génériques administrables uniquement par voie orale.

Tableau 9. Données d'utilisation en France des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation (source DCIRs sur l'année 2018)

DCI	Nombre de patients	Prescripteurs		
		Médecin généraliste	Cardiologue	Autres prescripteurs
Classe IA				
Cibenzoline ⁵¹	6 876 (0,55%)	90%	8%	2%
Disopyramide	7 651 (0,62)	91%	7%	2%
Hydroquinidine	1 330 (0,11)	82%	15%	3%
Sous total	15 857 (1,3%)	88%	10%	2%
Classe IC				
Flécaïnide	400 197 (32,2)	96%	11%	3%
Propafénone	22 943 (1,85)	90%	8%	2%
Sous total	423 140 (34,1%)	93%	9,5%	2,5%
Classe III				
Amiodarone	513 112 (41,3%)	87%	9%	4%
Sotalol	290 105 (23,4)	91%	6%	3%
Sous total	603 217 (64,7%)	89%	7,5%	3,5%
TOTAL	1 242 214	88%	9%	3%

07.5 Résumé & discussion

La Commission de la Transparence en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale a souhaité réévaluer le service médical rendu des médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III dans les indications de leurs AMM, au vu de récentes données de tolérance, notamment un signal de surmortalité issu d'une méta-analyse Cochrane (2019), pouvant compromettre le rapport efficacité/effets indésirables. Le 20 janvier 2020, la Commission a été de plus saisie par le Ministère des Solidarités et de la Santé (Direction de la Sécurité Sociale) pour évaluer les médicaments antiarythmiques oraux dans le même périmètre que celui souhaité par la Commission.

Les spécialités concernées par la présente réévaluation sont les médicaments antiarythmiques oraux de classe I et III disponibles en France indiqués dans les troubles du rythme cardiaque :

- **Classe IA** : disopyramide (ISORYTHM, RYTHMODAN), hydroquinidine (SERECOR) et cibenzoline (EXACOR)⁵¹.
- **Classe IC** : flécaïnide (FLECAINE) et propafénone (RYTHMOL).
- **Classe III** : sotalol (SOTALLEX) et amiodarone (CORDARONE).

Globalement, la réévaluation porte sur le périmètre suivant :

- Le traitement et/ou la prévention des récidives des troubles du rythme cardiaque supraventriculaires,
- Le traitement et/ou la prévention des récidives des troubles du rythme cardiaque ventriculaires,
- La prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables.

Le traitement antiarythmique dans les canalopathies (maladies rares génétiques), incluses dans les deux dernières indications, fait l'objet d'un paragraphe dédié au vu des spécificités de ces maladies.

⁵¹ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

Comme pour l'ensemble de ses travaux, la Commission a fondé son évaluation sur une analyse de données cliniques et d'informations disponibles dans des situations thérapeutiques identifiées selon les principes de l'*Evidence Based-Medecine*.

Ces données sont issues de deux sources d'informations :

- d'une revue systématique de la littérature réalisée par le service documentaire de la HAS sur l'efficacité et la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux concernés par la réévaluation ;
- des dossiers d'évaluation déposés par les laboratoires pharmaceutiques exploitant les médicaments faisant l'objet de cette évaluation.

Au total, 358 publications ont été identifiées dans la recherche documentaire de la HAS. **Sur la base de critères de sélection détaillés dans le présent avis, 5 méta-analyses (sur 167 identifiées) et 2 essais cliniques randomisés (sur 191 identifiés) ont été sélectionnés pour l'évaluation des médicaments antiarythmiques dans les indications de leurs AMM.**

Aucune publication fournie par les laboratoires, complémentaire à la recherche de la HAS, n'a été sélectionnée selon les mêmes critères de sélection.

7.5.1 Troubles du rythme supraventriculaires (TDRSV)

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans les tachycardies supraventriculaires (traitement ou prévention des récurrences) repose essentiellement sur les données de 4 méta-analyses :

- 2 méta-analyses dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, indication pour laquelle l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux ont l'AMM ;
- 2 méta-analyses dans le traitement des tachycardies supraventriculaires, indication pour laquelle seule l'amiodarone a l'AMM.

La méta-analyse de Valembais et al. 2019³⁷, réalisée à partir de 59 ECR (20 981 patients), a évalué l'efficacité et la tolérance des divers médicaments antiarythmiques oraux (disopyramide, quinidine, flécaïnide, propafénone, métoprolol, amiodarone, dofetilide, dronedarone et sotalol) versus un placebo ou l'absence de traitement pour le maintien du rythme sinusal chez des patients avec une cardioversion réussie de la FA. A noter que la cibenzoline (antiarythmique concernée par la présente réévaluation) n'était pas incluse dans cette méta-analyse.

L'âge moyen des patients était de 65 ans (46 à 72 ans) et la proportion ayant une maladie cardiaque sous-jacente variait de 29% à 100% selon les études. La plupart des patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale (> 50%). La grande majorité des études avaient inclus des patients avec FA persistante après cardioversion réussie et une minorité des patients avec FA paroxystique. Le suivi moyen a été de 10,2 mois. **Il est à noter que la majorité des études suivaient les patients jusqu'à la récurrence de FA ou jusqu'à l'arrêt du traitement. Ainsi, des événements supplémentaires entre ce point et l'année complète de suivi auraient pu être manqués, tels que la mortalité.**

Cette méta-analyse suggère que :

- Tous les antiarythmiques évalués ont été associés à une réduction des récurrences de FA par rapport au groupe contrôle, à l'exception de la disopyramide pour laquelle il n'a pas été montré de différence significative. L'amiodarone a été l'antiarythmique le plus efficace pour prévenir les récurrences de la FA.
- Aucun médicament antiarythmique n'a montré d'avantages sur la mortalité toutes causes.
- Les données concernant les AVC étaient limitées ; Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité des antiarythmiques concernés sur la réduction des AVC.
- Seul le sotalol a été associé à une augmentation significative de la mortalité toutes causes en comparaison au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres antiarythmiques. Les données étaient limitées pour le flécaïnide, le disopyramide et la propafénone ; ainsi aucune conclusion n'est possible pour ces produits.
- Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables et les événements pro-arythmiques ont été plus fréquents dans les groupes traités par antiarythmiques que dans le groupe contrôle.

- La propafénone, l'amiodarone et le sotalol ont été associés à une augmentation significative du risque d'interruption du traitement en raison de la survenue d'effets indésirables en comparaison au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres antiarythmiques.
- Le flécaïnide et le sotalol ont été associés à une augmentation significative du risque d'effet pro-arythmique par rapport au groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée avec les autres antiarythmiques.

Les principales limites de cette méta-analyse sont :

- le manque de données disponibles pour certains résultats cliniques tels que la mortalité, l'insuffisance cardiaque et les AVC, rendant impossible ou imprécise (avec de larges intervalles de confiance) toute estimation fiable ;
- le niveau de preuve très variables entre les médicaments ;
- le suivi jusqu'à la réapparition de la FA et non jusqu'à la fin de l'étude ;
- le faible risque des patients inclus.

La méta-analyse de Lafuente-Lafuente et al. 2015³⁸ (version précédente de la méta-analyse Valembois 2019 qui a été actualisée), réalisée à partir de 59 ECR (21 305 patients), a suggéré que :

- l'hydroquinidine a été associée à une augmentation significative d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables par rapport au flécaïnide et aux autres antiarythmiques combinés de classe I.
- le sotalol a été associé à une réduction des arrêts de traitement par rapport aux antiarythmiques de classe I (sauf la quinidine) mais à une augmentation par rapport aux bêtabloquants.
- l'amiodarone a été associée à une réduction plus importante des arrêts de traitement, des événements pro-arythmiques et des récidives de FA par rapport aux antiarythmiques combinés de classe I. Elle a également été associée à une réduction plus importante des récidives de FA par rapport au sotalol.

Aucune autre différence n'a été observée sur les différents critères d'évaluation dans les comparaisons directes entre les antiarythmiques.

Les principales limites de cette méta-analyse sont les mêmes que celles rapportées pour la méta-analyse de Valembois et al. 2019, ainsi que le caractère ouvert de la majorité des études de comparaisons des antiarythmiques (n=15/18) incluses.

La méta-analyse de Um et al. 2019³⁹, réalisée à partir de 8 ECR (1 012 patients) a suggéré que le pré et post-traitement par l'amiodarone chez des patients subissant une cardioversion électrique de la FA a été associé à un taux plus élevé de restauration aiguë (RR = 1,22 [1,07 ; 1,39]) et de maintien du rythme sinusal à un an (RR = 4,39 [2,99 ; 6,45]) par rapport à l'absence de traitement antiarythmique.

Les principales limites de cette méta-analyse portent sur la courte durée de traitement et sur l'ancienneté des études incluses (la plus récente date de 2006) ce qui peut avoir un impact sur la représentativité de l'évolution des techniques de cardioversion.

La méta-analyse de Bash et al. 2012⁴⁰, réalisée à partir de 30 ECR, a évalué l'efficacité de divers médicaments antiarythmiques (dont l'amiodarone orale) dans la cardioversion rapide (< 2 heures) ou plus lente (dans les 8 à 24 heures) de la FA récente (< 48 heures). Cette méta-analyse suggère que :

- aucune différence n'a été observée entre l'amiodarone orale et le placebo pour la cardioversion de la FA dans les 2 heures suivant l'administration du traitement (OR=1,07 [0,12 ; 8,78]) ;
- l'amiodarone orale a été associée à une augmentation significative des taux de cardioversion dans les 8 à 24 heures suivant l'administration du traitement par rapport au placebo (OR=13,94 [1,82 ; 117,6]).

Ses principales limites portent sur l'hétérogénéité des méthodes des études incluses (durée de suivi pour la cardioversion entre 8-24 heures, définition de la durée initiale de la FA, dosages utilisés, ...) et sur le fait qu'il s'agit d'un méta-analyse de comparaisons directes et indirectes.

Aucune donnée de qualité de vie robuste n'était disponible parmi les données fournies par le laboratoire ou dans la revue complémentaire réalisée par la HAS.

Discussion

Au total, les nouvelles données d'efficacité et de tolérance retenues sont essentiellement issues de 4 méta-analyses :

- Dans le traitement de la fibrillation atriale (cardioversion pharmacologique)^{39,40}, les résultats des méta-analyses ont suggéré une efficacité supérieure de l'amiodarone par rapport à l'absence de traitement ou à un placebo, ce qui est cohérent avec l'efficacité déjà établie pour l'amiodarone.
- Dans la prévention des récurrences de fibrillation atriale paroxystique ou persistante^{37,38} :
 - Les quantités d'effet sur la prévention des récurrences à un an ont été variables, avec des niveaux de preuves hétérogènes, selon les médicaments antiarythmiques par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement). Les résultats de la méta-analyse de Valembos et *al.*, ont suggéré une quantité d'effet faible avec les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) et le sotalol, une quantité d'effet modeste avec les antiarythmiques de classe IC (flécaïnide, propafénone), et élevée avec l'amiodarone.
 - Les données cliniques étaient limitées pour l'évaluation des médicaments antiarythmiques sur des critères pertinents de morbidité, tels que la prévention des AVC ou de l'insuffisance cardiaque.
 - Aucun médicament antiarythmique n'a démontré de bénéfices par rapport au groupe contrôle sur la mortalité dans la méta-analyse de Valembos et *al.* A l'inverse, le sotalol a été associé à un risque de surmortalité par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, les données étaient limitées avec les antiarythmiques de classe IC (flécaïnide et propafénone) et le disopyramide, ainsi il existe des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité avec ces médicaments.
 - Il n'existe aucune nouvelle donnée clinique avec la cibenzoline dans cette indication.

Les données de tolérance fournies dans les RCP ne sont pas susceptibles de remettre en cause le profil de tolérance connu des médicaments antiarythmiques oraux, marqué notamment par des effets pro-arythmiques. La Commission souligne d'une part le profil de tolérance particulier de l'amiodarone avec ses effets extracardiaques, limitant son utilisation au long cours, et d'autre part que seuls les antiarythmiques de classe IA et IC sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

La Commission regrette l'absence de disponibilité de données de qualité de vie robustes, qui est un critère pertinent dans cette maladie et rarement retrouvé dans les essais contrôlés randomisés.

Compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbidité ou la qualité de vie avec l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité avec l'amiodarone ou l'hydroquinidine, de nouvelles données limitées sur la mortalité avec le flécaïnide, la propafénone, le disopyramide ou la cibenzoline, et du risque de surmortalité avec le sotalol,
- du profil de tolérance des médicaments antiarythmiques connu à long terme, notamment en termes d'effets pro-arythmiques,

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie pour les médicaments antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine, cibenzoline⁵²), de classe IC (flécaïnide, propafénone) ou pour l'amiodarone. Un impact potentiellement négatif est attendu avec le sotalol sur la mortalité.

Il n'est également pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie pour l'amiodarone dans le traitement des tachycardies supraventriculaires.

Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact des médicaments antiarythmiques oraux sur l'organisation des soins.

⁵² Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

En conséquence, aucun des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation n'apporte de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert, dans le traitement des tachycardies supraventriculaires ou la prévention de leurs récives.

7.5.2 Troubles du rythme ventriculaires (TDRV) hors canalopathie

L'analyse de la littérature et des recommandations a conduit pour cette indication à distinguer les situations où une canalopathie est associée à ces troubles (cf. rubrique 7.5.4) et les situations où il n'y a pas de canalopathie développées dans cette rubrique 7.5.2.

Selon leurs AMM, les médicaments antiarythmiques oraux indiqués dans les troubles du rythme ventriculaires sont :

- dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires : le disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), l'hydroquinidine (SERECOR), le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et la propafénone (RYTHMOL et ses génériques), uniquement chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérée.
- dans la prévention des récives des troubles du rythme ventriculaires :
 - o le disopyramide (ISORYTHM et RYTHMODAN), l'hydroquinidine (SERECOR), le flécaïnide (FLECAINE et ses génériques) et la propafénone (RYTHMOL et ses génériques), la cibenzoline (EXACOR), le sotalol (SOTALEX), uniquement chez les patients sans altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou sans coronaropathie avérée.
 - o chez les patients atteints d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche, l'amiodarone (CORDARONE).

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans cette indication repose essentiellement sur une méta-analyse, ayant uniquement évalué les antiarythmiques dans la prévention des récives des TDRV.

La méta-analyse *Cochrane Collaboration* de Claro et al. 2015, réalisée à partir de 24 ECR (9 997 patients), a comparé l'efficacité de l'amiodarone par rapport à un placebo, à l'absence d'intervention ou à tous les autres antiarythmiques (groupés ou seuls dont le sotalol et les bêtabloquants), en prévention de la mort subite, chez les patients à haut risque (prévention primaire), ou ayant subi un arrêt cardiaque ou une syncope en raison d'une tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire (prévention secondaire).

En prévention primaire, cette méta-analyse suggère que l'amiodarone a été associée à :

- une diminution du risque de mort subite par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement ;
- une diminution du risque de mortalité toutes causes par rapport aux bêtabloquants et aux autres antiarythmiques ;
- une diminution du risque de mortalité cardiaque par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, aux bêtabloquants et aux autres antiarythmiques.

En prévention secondaire, aucune différence significative n'a été suggérée sur le risque de mort subite et de la mortalité toutes causes par rapport à un placebo, à l'absence de traitement, aux autres antiarythmiques groupés, ou au sotalol.

Les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe amiodarone que dans les autres groupes, tels que des hyperthyroïdies, hypothyroïdies, et des effets sur la fonction pulmonaire. Les retraits en raison d'événements indésirables ont été plus importants dans le groupe traité par l'amiodarone.

Les principales limites de cette revue Cochrane sont l'hétérogénéité des méthodes des études incluses (comparateurs différents, manque de données) avec un niveau de preuve globalement faible.

L'analyse de la qualité de vie des patients était prévue dans cette méta-analyse, cependant ce critère était exploratoire et seul un essai clinique inclus a évalué ce critère. Ainsi, prenant en compte ces limites d'interprétation, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Discussion

Au total, aucune nouvelle donnée d'efficacité et de tolérance robuste et d'un bon niveau de preuve évaluant les antiarythmiques ayant l'AMM dans le traitement et la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires, hors canalopathies, n'est à ce jour disponible :

- Dans le traitement des troubles ventriculaires potentiellement graves, aucune donnée n'est disponible sur les antiarythmiques IA et IC ayant l'AMM dans cette indication.
- Dans la prévention des récidives des troubles ventriculaires, seule une méta-analyse évaluant l'amiodarone dans la prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires menaçant le pronostic vital a pu être retenue. Cette méta-analyse présentant des limites méthodologiques et bien que non conclusive, n'est pas de nature à remettre en cause le profil d'efficacité et de tolérance connu pour l'amiodarone dans cette indication.

Les données de tolérance fournies dans les RCP ne sont pas susceptibles de remettre en cause le profil de tolérance connu des médicaments antiarythmiques oraux, marqué notamment par des effets pro-arythmiques. La Commission rappelle d'une part le profil de tolérance particulier de l'amiodarone avec ses effets extracardiaques, limitant son utilisation au long cours, et d'autre part que seuls les antiarythmiques de classe IA et IC sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

La Commission rappelle qu'une étude randomisée en double-aveugle réalisée aux Etats-Unis en 1996 a évalué l'action antiarythmique de l'isomère dextrogyre, le d-sotalol (étude SWORD)^{53,54} et a conclu à une augmentation de la mortalité avec cet isomère.

La Commission regrette l'absence de disponibilité de données de qualité de vie robustes, qui est un critère pertinent dans cette maladie et rarement retrouvé dans les essais contrôlés randomisés.

Compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie avec l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux,
- du profil de tolérance des médicaments antiarythmiques à long terme, notamment en termes d'effets pro-arythmiques,

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie dans cette indication hors canalopathie :

- pour les médicaments antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine), de classe IC (flécaïnide, propafénone) dans le traitement des TDRV ;
- pour les médicaments antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine, cibenzoline⁵⁵), de classe IC (flécaïnide, propafénone) ou pour l'amiodarone et le sotalol dans la prévention des récidives de TDRV.

Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact des médicaments antiarythmiques oraux sur l'organisation des soins.

En conséquence, aucun des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation n'apporte de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert dans les indications de traitement ou de prévention des récidives des TDRV hors canalopathies.

⁵³ Avis de modifications des libellés des indications de SOTALEX du 25 mars 1998

⁵⁴ Etude réalisée aux Etats-Unis en 1996 chez 3 121 patients à haut risque cardiovasculaire. Celle-ci a montré une augmentation de la mortalité toutes causes chez les patients traités par d-sotalol par rapport aux patients traités par placebo après un suivi de 18 mois (RR=1,65 ; IC95% [1,15 ; 2,36] ; p=0,006). Cette étude avait été interrompue précocement en raison du risque de surmortalité

⁵⁵ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

7.5.3 Prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables hors canalopathie

L'analyse de la littérature et des recommandations a conduit pour cette indication à distinguer les situations où une canalopathie est associée à ces troubles (cf. rubrique 7.5.4) et les situations où il n'y a pas de canalopathie présentées dans cette rubrique.

Aucune nouvelle donnée robuste évaluant l'efficacité et/ou la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables n'est disponible à ce jour avec les antiarythmiques oraux ayant l'AMM dans cette indication (SERECOR (hydroquinidine), RYTHMODAN / ISORYTHM (disopyramide), FLECAINE (flécaïnide), RYTHMOL (propafénone)).

► Discussion

Il n'existe aucune nouvelle donnée clinique avec les antiarythmiques ayant l'AMM dans cette indication.

Les données de tolérance fournies dans les RCP ne sont pas susceptibles de remettre en cause le profil de tolérance connu des médicaments antiarythmiques oraux, marqué notamment par des effets pro-arythmiques.

Compte tenu :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie avec l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux ayant cette indication,
- du profil de tolérance des médicaments antiarythmiques connu à long terme, notamment en termes d'effets pro-arythmiques,

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie pour les médicaments antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine), de classe IC (flécaïnide, propafénone).

Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact de ces médicaments antiarythmiques oraux sur l'organisation des soins.

En conséquence, aucun des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation n'apporte de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert dans cette indication.

7.5.4 Canalopathies

Les canalopathies sont des maladies électriques primitives (absence de cardiopathie structurelle) à haut risque de mort subite par TV/FV. Ces maladies génétiques sont rares (prévalence de 0.5 à 2/1000). Il s'agit essentiellement des syndromes de Brugada, du QT long, du QT court et du TVPC. Les patients avec canalopathie sont pris en charge par les centres de référence.

L'évaluation de l'efficacité et/ou de la tolérance des médicaments antiarythmiques oraux chez les patients atteints de canalopathies qui sont des maladies de faible prévalence repose essentiellement sur deux essais cliniques randomisés.

L'étude comparative randomisée de Kannankeril et al. 2017, simple aveugle, chez 13 patients atteints de tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (TVPC), a montré une diminution significative de la charge arythmique ventriculaire induite par l'exercice par l'association flécaïnide + bêtabloquant comparée à un bêtabloquant seul, la charge arythmique étant définie par un test et un score (0 versus 2,5, $p < 0,01$), dans le cadre d'un traitement préventif des récidives des troubles du rythme ventriculaires associés.

Les principales limites de cette étude sont les modifications du protocole sur le critère de jugement principal et la durée de traitement, le faible effectif et l'absence de suivi des patients. Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cet essai clinique.

L'étude comparative randomisée d'Andorin et al. 2017, chez 50 patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et porteurs d'un défibrillateur implantable (DAI) en prévention des arythmies ventriculaires a montré qu'aucun patient traité par hydroquinidine n'a reçu un choc électrique approprié (critère de jugement principal). Seul un patient sous placebo a reçu un choc approprié par le DAI. Le taux global d'évènement durant l'étude a été estimé à 0,97% par an.

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats.

La principale limite de cet essai clinique est qu'il a été arrêté prématurément sans démonstration de l'efficacité de l'hydroquinidine du fait du manque d'événements arythmiques (la fréquence des événements ayant été surestimée) et du taux d'arrêt de traitement dû aux événements indésirables de l'hydroquinidine.

► Discussion

Compte tenu de la rareté de la pathologie mais de l'extrême sévérité des événements cliniques, les recommandations reposent principalement sur des études de cohorte.

Dans les TVPC, un essai clinique a démontré que le flécaïnide associé aux bêtabloquants réduisait la charge arythmique d'effort comparée aux bêtabloquants seuls. Dans le syndrome de Brugada, l'essai clinique fourni, arrêté prématurément, n'a pas permis d'évaluer l'efficacité de l'hydroquinidine par rapport à un placebo, faute d'un nombre d'événements survenus insuffisant.

Aucune nouvelle donnée n'est disponible pour les autres canalopathies.

Les données de tolérance fournies dans les RCP ne sont pas susceptibles de remettre en cause le profil de tolérance connu des médicaments antiarythmiques oraux, marqué notamment par des effets pro-arythmiques. La Commission souligne d'une part le profil de tolérance particulier de l'amiodarone avec ses effets extracardiaques, limitant son utilisation au long cours, et d'autre part que seuls les antiarythmiques de classe IA et IC sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque.

La Commission regrette l'absence de disponibilité de données de qualité de vie, qui est un critère pertinent dans ces canalopathies.

Compte tenu, chez les patients atteints de canalopathies :

- de l'absence de nouvelles données robustes sur la morbi-mortalité et de données sur la qualité de vie avec l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux,
- du profil de tolérance des médicaments antiarythmiques à long terme, notamment en termes d'effets pro-arythmiques,

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie pour :

- les médicaments antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine), de classe IC (flécaïnide, propafénone), indiqués dans la prévention des chocs cardiogéniques (chez les patients porteurs de défibrillateurs) et dans le traitement des TDRV, associés à une canalopathie.
- l'ensemble des médicaments antiarythmiques de classes IA, IC et III, dans la prévention des récidives de TDRV, associés à une canalopathie.

Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact des médicaments antiarythmiques oraux sur l'organisation des soins.

En conséquence, aucun des médicaments antiarythmiques concernés par la réévaluation n'apporte de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert dans la prévention des récidives ou le traitement des TDRV lorsqu'associés à une canalopathie, et dans la prévention des chocs cardiogéniques chez les patients avec défibrillateurs, dans cette même population.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Tachycardies supraventriculaires

8.1.1 Fibrillation atriale^{56,57,58,59,60,61}

La prise en charge de la fibrillation atriale (FA) vise à corriger les symptômes, améliorer la qualité de vie et prévenir les complications cardiovasculaires. La stratégie thérapeutique repose sur :

- Le contrôle des facteurs de risques / favorisants et des cardiopathies sous-jacentes si elles sont présentes ;
- La prévention des événements thromboemboliques^{62,13} par un traitement anticoagulant oral au long cours selon le risque thromboembolique du patient :
 - Chez les patients atteints de FA valvulaire, la prescription d'un traitement anticoagulant par AVK est systématiquement recommandée, quel que soit le rythme cardiaque.
 - Chez les patients atteints de FA non valvulaire, la prescription d'un anticoagulant oral (AVK ou AOD) doit se faire au regard du risque thromboembolique (score CHA2DS2-VASc) du patient.
- Le contrôle de l'arythmie lorsqu'elle est symptomatique par :
 - Un traitement de contrôle de la fréquence (incluant les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou la digoxine), souvent suffisant pour améliorer les symptômes liés à la FA,
 - Et/ou un traitement de contrôle du rythme cardiaque (incluant les médicaments antiarythmiques), notamment en cas de symptômes persistants (en particulier chez les sujets jeunes).

Restauration du rythme sinusal (traitement)

Une cardioversion est à considérer pour restaurer le rythme sinusal chez les patients restant symptomatiques malgré le traitement de contrôle de la fréquence cardiaque. La restauration du rythme sinusal n'est pas indiquée en cas de FA asymptomatique ou de FA permanente.

La cardioversion relève de la prise en charge spécialisée par un cardiologue. Elle peut être pharmacologique ou électrique selon l'état hémodynamique et la préférence du patient, et doit être associée à une anticoagulation orale.

► Place de l'amiodarone orale dans la stratégie thérapeutique de traitement de fibrillation atriale

Seule l'amiodarone a l'AMM dans le traitement des fibrillations atriales.

L'amiodarone reste un traitement de première intention pour le traitement de la fibrillation atriale, considérant les recommandations européennes (ESC 2020) et les nouvelles données cliniques confirmant son efficacité pour la cardioversion pharmacologique.

⁵⁶ Haute Autorité de Santé. Fibrillation atriale. Guide parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

⁵⁷ Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire. Actes et prestations, affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

⁵⁸ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.

⁵⁹ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-76.

⁶⁰ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019 ;140(2):e125-e51.

⁶¹ Hindrick G *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*.2020 ;00 :1-125.

⁶² Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche de bon usage des médicaments. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

A noter que le flécaïnide et la propafénone sont mentionnés dans les recommandations européennes pour une utilisation hors-AMM en l'absence de cardiopathie structurale ou ischémique⁶¹.

Maintien du rythme sinusal à long terme (prévention des récurrences)

Un traitement antiarythmique peut être envisagé au long cours pour maintenir le rythme sinusal en cas de FA paroxystique ou persistante récurrente symptomatique. Il n'est généralement pas instauré dès le premier épisode de FA. Le traitement antiarythmique au long cours vise à améliorer les symptômes et prévenir les récurrences de FA symptomatique. Il relève d'une prise en charge spécialisée avec un avis cardiologique et une surveillance au minimum annuelle par ECG.

L'ablation par cathéter peut être une alternative thérapeutique en première intention dans des situations particulières ou en seconde intention en cas d'échec du traitement médicamenteux. Elle nécessite un traitement anticoagulant oral et est réservée aux rythmologues.

► Place des médicaments antiarythmiques oraux dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences de fibrillation atriale

Chez les patients atteints de fibrillation atriale paroxystique ou persistante, en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques :

- L'amiodarone reste un traitement de première intention pour le maintien du rythme sinusal chez les **patients atteints de cardiopathies structurales associées (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire)** considérant les recommandations européennes (ESC 2020) et les nouvelles données cliniques confirmant son efficacité (avec une quantité d'effet élevée) sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement).

Elle est un traitement de seconde intention chez les **autres patients** en raison de ses effets indésirables pro-arythmiques et extracardiaques fréquents, ce qui correspond *in fine* à la situation majoritaire.

- Le flécaïnide ou la propafénone (antiarythmiques de classe IC) sont des alternatives thérapeutiques pour le maintien du rythme sinusal **uniquement chez les patients sans cardiopathie structurale sous-jacente** (cardiopathies ischémiques ou altération de la fonction ventriculaire gauche), prenant en compte les nouvelles données cliniques d'efficacité suggérant une quantité d'effet modérée sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement) au regard de leurs profils de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques), et des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité avec ces médicaments dans la fibrillation atriale faute de données limitées.

En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], et des incertitudes qui en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté, la Commission recommande l'utilisation des deux antiarythmiques de classe IC sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect de leurs contre-indications (insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, troubles de la conduction, ...) ⁶³. Elle recommande également de réévaluer systématiquement l'intérêt de maintenir le traitement au-delà d'un mois après une cardioversion et encourage une durée de prescription la plus courte possible.

- La Commission considère que les médicaments antiarythmiques oraux suivants **n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences de fibrillation atriale, au regard des alternatives disponibles** :
 - Le **sotalol**, compte tenu de son risque de surmortalité démontré dans la prévention des récurrences de fibrillation atriale et de sa faible quantité d'effet sur la prévention des récurrences de fibrillation atriale par rapport au groupe contrôle (placebo ou absence de traitement) ;

⁶³ Cf. RCP de FLECAINE (flécaïnide) et RYHTMOL (propafénone).

- La **cibenzoline**, du fait de l'absence de nouvelles données robustes qui démontreraient son intérêt clinique en termes de morbi-mortalité ou de prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires, de son profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques) ;
- L'**hydroquinidine** et le **disopyramide**, du fait de leur faible quantité d'effet sur la prévention des récurrences par rapport au groupe contrôle, de leur profil de tolérance marqué par des effets indésirables fréquents (notamment pro-arythmiques), et du fait que leur utilisation est devenue marginale telle que citée dans les recommandations européennes (ESC 2020).

Chez les patients atteints de fibrillation atriale permanente, la Commission rappelle que les médicaments antiarythmiques oraux n'ont plus de place pour la prévention des récurrences.

8.1.2 Autres tachycardies supraventriculaires⁶⁴

La stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires hors fibrillation atriale (tachycardies atriales focales, flutter atrial commun, tachycardies jonctionnelles par réentrée nodale, tachycardies jonctionnelles sur voie accessoire) repose en première intention sur l'ablation par cathéter. Un traitement médicamenteux par bêtabloquants ou inhibiteurs calciques non bradycardisants est recommandé en attente ou en cas de refus ou d'échec de l'ablation. L'utilisation des médicaments antiarythmiques oraux est devenue marginale.

► Place des médicaments antiarythmiques oraux dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments antiarythmiques suivants conservent une place, en association aux mesures hygiéno-diététiques et au contrôle des facteurs de risques, dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaires de moindre prévalence suivants :

- Le **flécaïnide** et la **propafénone** restent recommandés dans les tachycardies atriales focales et les tachycardies atrioventriculaires réentrantes sur voie accessoire, **en l'absence de cardiopathie structurale ou ischémique** ;
- L'**amiodarone** est un traitement de dernier recours dans les tachycardies atriales focales et les flutters atriaux.

La Commission considère que l'ensemble des médicaments antiarythmiques oraux concernés par la réévaluation n'ont plus de place dans les autres types d'arythmies supraventriculaires, incluant notamment les tachycardies nodales ou maladie de Bouveret.

08.2 Troubles du rythme ventriculaires^{65,66,67,68,69}

Les troubles du rythme ventriculaires considérés comme graves comprennent les tachycardies ventriculaires, soutenues ou non, monomorphes ou polymorphes (dont les torsades de pointe) et les

⁶⁴ European Society of Cardiology, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular. *Eur Heart J* 2020;41(5):655-720.

⁶⁵ Haute Autorité de Santé. Troubles du rythme ventriculaire graves. Actes et prestations, affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

⁶⁶ Haute Autorité de Santé. Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques. Guide affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

⁶⁷ European Society of Cardiology, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015;17(11):1601-87.

⁶⁸ American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;138(13):e272-e391.

⁶⁹ Fédération française de cardiologie. Troubles du rythme changer leur évolution arythmies, tachycardies, fibrillations, extrasystoles, bradycardies. Paris: FFC; 2020.

<https://www.fedecardio.org/sites/default/files/2020-TROUBLE-RYTHME-Web.pdf>

fibrillations ventriculaires. Ce sont des urgences médicales dans la mesure où ils peuvent entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque du patient. Aussi, toute extrasystolie ventriculaire, n'ayant pas les caractéristiques de la bénignité (c'est-à-dire monomorphe, non répétitive survenant à distance du sommet de l'onde T, sur cœur sain) est considérée comme potentiellement grave.

8.2.1 Traitement des troubles du rythme ventriculaires

Troubles du rythme ventriculaires graves (TV/FV)^{70,23}

La prise en charge repose en première intention sur la délivrance rapide d'un choc électrique externe (cardioversion électrique) réalisé par une équipe de secours. Les traitements médicamenteux recommandés dans ces situations cliniques sont tous administrés par voie injectable. Les antiarythmiques concernés par la réévaluation (voie orale) ne sont donc pas recommandés dans ces situations.

Troubles du rythme ventriculaires potentiellement graves^{22,23}

Il s'agit essentiellement des extrasystoles ventriculaires fréquentes ou tachycardies ventriculaires non-soutenues symptomatiques, chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ou certaines formes de cardiomyopathie arythmogène (essentiellement la dysplasie arythmogène du ventricule droit).

Les recommandations européennes de 2016 mentionnent en traitement de 1^{ère} intention : les bêtabloquants. En cas d'intolérance ou d'échec à cette classe, l'amiodarone *per os* (hors AMM) avec les précautions d'usage habituelles concernant sa tolérance est mentionnée dans les recommandations.

L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement adjuvant des tachycardies ventriculaires survenant sur cardiopathie, en complément des autres traitements.

Troubles du rythme ventriculaires ayant les caractéristiques de la bénignité²²

Il s'agit essentiellement des extrasystoles monomorphes, non répétitives survenant à distance du sommet de l'onde T, sur cœur sain. Aucune prise en charge médicamenteuse n'est recommandée dans ces situations cliniques.

► Place des médicaments antiarythmiques (classes IA sauf cibenzoline⁷¹ et IC) dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants (potentiellement graves), **les médicaments antiarythmiques de classe IC et IA (sauf la cibenzoline⁷¹ qui n'a pas l'AMM) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique**, au regard du manque de robustesse des données cliniques initiales et de l'absence de nouvelles données permettant de documenter ou confirmer l'intérêt de ces médicaments, dans un contexte où les récentes recommandations européennes ne les citent plus.

La Commission note un intérêt possible de l'amiodarone *per os*, *en hors AMM*, en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique.

8.2.2 Prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires graves ou potentiellement graves^{22,23}

À l'exception de certaines maladies cardiaques particulières (cf. paragraphe canalopathies), la prévention des récurrences des arythmies ventriculaires repose sur un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI à sonde endocavitaires ou sous-cutanée, DAI externe portable), et plus

⁷⁰ Collégiale nationale des universitaires de médecine d'urgence, Collège national de thérapeutique. Urgences et défaillances viscérales aiguës. Le référentiel Med-Line. Paris: Editions Med-Line; 2018. https://www.sfm.org/upload/referentielsSFMU/Ref_Ens_CNUMUAPNET2016.pdf

⁷¹ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

rarement sur les médicaments antiarythmiques. La décision d'implantation d'un DAI nécessite un avis rythmologue. L'implantation n'est envisagée dans les centres autorisés que chez des patients dont l'espérance raisonnable de survie avec un statut fonctionnel satisfaisant est supérieure à 1-2 ans et chez des patients âgés de plus de 30 ans.

Les bêtabloquants (hors sotalol) sont recommandés en première intention chez des patients avec arythmie ventriculaire. Ces médicaments permettent de réduire l'incidence de la mort subite cardiaque et de la mortalité totale, efficaces dans plusieurs types d'atteinte cardiaque (ESV, TV et/ou FV), avec ou sans insuffisance cardiaque, en particulier lorsqu'il existe une composante adrénergique.

En cas d'échec ou de contre-indication aux bêtabloquants, les recommandations européennes mentionnent les antiarythmiques. Les médicaments antiarythmiques sont utilisés comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires. Le choix du médicament antiarythmique doit tenir compte de la maladie causale et/ou de la cardiopathie associée.

Par ailleurs, des actes interventionnels sont des alternatives :

- L'ablation des foyers arythmogènes est envisagée en traitement de 2^{ème} intention des TV idiopathiques récurrentes, après échec du traitement pharmacologique.
- L'ablation est habituellement réalisée par voie percutanée (cathétérisme endovasculaire), rarement par voie sous-épicaudique et exceptionnellement par voie chirurgicale.
- Enfin, les autres traitements invasifs ou chirurgicaux tels que la revascularisation du myocarde, la résection d'anévrisme ventriculaire, la dénervation sympathique, l'assistance circulatoire de courte durée, la transplantation cardiaque, l'utilisation de cœur artificiel total ou la sédation anesthésique représentent des situations particulières dont la décision de mise en place se fait au cas par cas sur avis spécialisé.

► **Place des médicaments antiarythmiques (IA, IC et III) dans la stratégie thérapeutique**

L'analyse du besoin, de la littérature et des recommandations a conduit la Commission à dissocier les situations où une canalopathie est associée des situations sans canalopathie.

Dans la prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires (TV) menaçant le pronostic vital, de TV documentée symptomatique et invalidante ainsi que des FV, les nouvelles données sur l'amiodarone ne permettent pas de remettre en cause son efficacité déjà connue. Ainsi, **l'amiodarone per os reste le traitement préventif de référence notamment en présence d'une insuffisance coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.**

A noter que du fait de ses effets indésirables, elle doit être utilisée avec précaution et son usage est principalement recommandé chez les patients qui ne peuvent recevoir un DAI ou refusent l'implantation.

S'agissant des autres antiarythmiques oraux (classes IA, IC et sotalol), la Commission considère qu'ils n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles ventriculaires, excepté pour le flécaïnide et l'hydroquinidine dans les canalopathies (voir infra).

En effet :

- La Commission considère que **sotalol** (classe III) n'a plus de place dans cette stratégie dans la mesure où un risque potentiel de surmortalité par rapport au placebo a été identifié dans l'étude SWORD (avec le d-sotalol) ainsi que dans une méta-analyse réalisée dans la prévention de la fibrillation atriale. La Commission considère qu'il y aurait donc une perte de chance potentielle pour les patients au regard des alternatives, bien que ce médicament soit encore cité dans les recommandations européennes (ESC 2016).
- La Commission considère que les **médicaments antiarythmiques de classe IA (hydroquinidine (SERECOR), disopyramide (RYTHMODAN/ISORYTHM), cibenzoline**

(EXACOR)⁷²) et IC (flécaïnide (FLECAINE), propafénone (RYTHMOL)) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique dans la prévention des récurrences de troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée et menaçant le pronostic vital pour la cibenzoline (EXACOR), au regard du manque de robustesse des données cliniques initiales et de l'absence de nouvelles données permettant de documenter ou confirmer l'intérêt de ces médicaments.

En raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec le flécaïnide dans des indications hors AMM [patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée et hyperexcitabilité ventriculaire (essai CAST)], des incertitudes en découlent dans les indications de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité qui ne peut être écarté.

► **Focus sur les canalopathies²³**

Les canalopathies sont des maladies électriques primitives sans cardiopathie structurale. Elles regroupent notamment les syndromes du QT long ou du QT court, le syndrome de Brugada et les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques (TVPC). Ces maladies génétiques rares sont à haut risque de mort subite par TV/FV.

La prise en charge est spécifique et se fait dans des centres de référence et de compétence des maladies rythmiques héréditaires. Elle repose sur la prévention primaire et secondaire du risque de troubles ventriculaires graves.

D'après les recommandations européennes :

- dans le syndrome du QT long : les bêta-bloquants sont recommandés en 1^{ère} intention. L'implantation des défibrillateurs automatiques ne peut être considérée en association aux bêtabloquants, qu'en cas d'arrêt cardiaque ressuscité ou de récurrence d'événements rythmiques majeurs ; en cas de syndrome du QT long de type 3, la flécaïnide par voie orale peut être utilisée, en association aux bêtabloquants.
- dans le syndrome du QT court : en prévention des récurrences, l'implantation d'un défibrillateur automatique est recommandée en 1^{ère} intention. L'hydroquinidine ou le sotalol par voie orale peuvent être utilisés en cas de contre-indication ou de refus de l'implantation d'un défibrillateur automatique.
- dans les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques : en prévention des récurrences, les bêta-bloquants sont choisis en 1^{ère} intention, puis proposés en association à la flécaïnide orale. L'implantation des défibrillateurs automatiques peut être considérée en association aux bêtabloquants avec ou sans flécaïnide.
- dans le syndrome de Brugada : Les défibrillateurs implantables sont recommandés chez les patients ayant survécu à un arrêt cardiaque ou ayant des tachycardies ventriculaires documentées spontanément soutenues. L'hydroquinidine peut être considérée pour traiter les orages rythmiques. Elle doit être envisagée chez les patients qui nécessitent un défibrillateur implantable, mais qui présentent une contre-indication ou qui refusent l'implantation.

Place des antiarythmiques dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires associés à des canalopathies :

L'analyse du besoin, de la littérature et des recommandations a conduit la Commission à dissocier également les situations où une canalopathie est associée des situations sans canalopathie dans cette indication de prévention des chocs cardiaques.

La Commission considère que l'hydroquinidine et la flécaïnide conservent respectivement une place limitée dans certaines maladies génétiques rares au regard du besoin médical majeur et des données partielles dans le syndrome de Brugada et les TVPC uniquement. Les autres antiarythmiques n'ont pas de place dans la prise en charge de ces canalopathies.

⁷² Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

Aucune nouvelle donnée robuste n'a été identifiée dans les autres canalopathies.

08.3 Prévention des chocs cardiaques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables^{73,74,22,23}

La prévention des chocs électriques non-indispensables et de l'orage rythmique est un objectif majeur de traitement chez les patients avec DAI. L'utilisation des bêtabloquants est recommandée en 1^{ère} intention afin de réduire les chocs appropriés et inappropriés des défibrillateurs.

Les médicaments antiarythmiques sont mentionnés dans les recommandations européennes pour minimiser à la fois les interventions du défibrillateur appropriés et inappropriés chez les patients porteurs d'un défibrillateur, notamment l'amiodarone *per os* en 2^{ème} intention pharmacologique, en association à un bêtabloquant (utilisation en hors-AMM) notamment en présence d'une insuffisance coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

► Place des médicaments antiarythmiques oraux dans la stratégie thérapeutique

L'analyse du besoin, de la littérature et des recommandations a conduit la Commission à dissocier également les situations où une canalopathie est associée des situations sans canalopathie dans cette indication de prévention des chocs cardiaques.

La Commission considère que les médicaments antiarythmiques ayant l'AMM dans cette indication (classe IA sauf cibenzoline⁷⁵ et classe IC) n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des troubles ventriculaires, excepté l'hydroquinidine et la flécaïnide qui conservent respectivement une place limitée dans certaines maladies génétiques rares au regard du besoin médical majeur et des données partielles dans le syndrome de Brugada et les TVPC uniquement. Les autres antiarythmiques ayant l'AMM dans cette indication n'ont pas de place dans la prise en charge de ces canalopathies.

Aucune nouvelle donnée robuste n'a été identifiée dans les autres canalopathies.

⁷³ Fédération française de cardiologie, Société française de cardiologie, Collège national des cardiologues des hôpitaux. Défibrillateur automatique implantable endocavitaire. Paris: FFC; 2019.

https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/2019-BROCHURE-DAI-Web.pdf

⁷⁴ Haute Autorité de Santé. Systèmes de télésurveillance pour défibrillateurs cardiaques automatiques implantables. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017

⁷⁵ Pour rappel, bien que d'après son RCP EXACOR (cibenzoline) soit un médicament antiarythmique de classe IC, la Commission a considéré pour son évaluation qu'il s'agissait d'un antiarythmique de classe IA au vu de son mécanisme d'action (cf. page 18 de ce rapport).

09 ANNEXES

Annexe 1 : Saisine ministérielle du 20 janvier 2020

Annexe 2 : Indications thérapeutiques et Posologies

Annexe 3 : Rappel des précédentes évaluations des antiarythmiques oraux

Annexe 4 : Stratégie de recherche documentaire

Annexe 5 : Diagramme de flux prisma RSL/MA

Annexe 6 : Diagramme de flux prisma ECR

Annexe 7 : Tableau des études exclues sur texte intégral

Annexe 8 : Tableau des études complémentaires déposées par les laboratoires

ANNEXE 1 : SAISINE MINISTERIELLE DU 20 JANVIER 2020



**MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE L'ACTION ET DES COMPTES PUBLICS**

Direction de la sécurité sociale
Sous-direction du financement du système de soins
Bureau des produits de santé (1C)

Paris, le 20 JAN. 2020

N° Pégase :

Monsieur le Président,

En application de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale (CSS), nous souhaiterions bénéficier, pour les spécialités mentionnées en annexe inscrites sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 du CSS et L. 5123-2 du code de la santé publique (CSP) et dans leurs indications mentionnées en annexe, d'une évaluation du niveau de service médical rendu (SMR) par la commission de la transparence (CT) dans un délai d'un mois.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, nos respectueuses salutations.

Le sous-directeur du financement
du système de soins
Nicolas LABRUNE

Monsieur le président de la Commission de la transparence, Pr Christian Thuillez
Haute Autorité de santé
2 avenue du stade de France
93 210 SAINT-DENIS LA PLAINE

ANNEXE : Spécialité pharmaceutique et indication thérapeutique à évaluer

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

DCI	Laboratoire exploitant	Libellé de la présentation	Indications thérapeutiques
Amiodarone	SANOFI AVENTIS FRANCE	CORDARONE 200 mg, comprimé Boite de 30	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ; - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - fibrillations ventriculaires. <p>Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.</p>
Cibenzoline	X.O	EXACOR 130 mg comprimé pelliculé sécable Boite de 30	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - Tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
Sotalol	CHEPLAPHARM France	SOTALEX 80 mg, comprimé sécable Boite de 30	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.
Sotalol	CHEPLAPHARM France	SOTALEX 160 mg, comprimé sécable Boite de 30	
Propafénone	MYLAN MEDICAL SAS	RYTHMOL 300 mg, comprimé pelliculé sécable Boite de 30	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences des tachycardies

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

			<p>supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Hydroquinidine	SANOFI AVENTIS FRANCE	SERECOR 300 mg, gélule à libération prolongée Boite de 60	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Disopyramide	SANOFI-AVENTIS FRANCE	RYTHMODAN 100 mg, gélule Boite de 40	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Disopyramide	SANOFI-AVENTIS FRANCE	RYTHMODAN 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé Boite de 20	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Disopyramide	SERP	ISORYTHM LP 125 mg, gélule à libération prolongée Boite de 20	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Disopyramide	SERP	ISORYTHM LP 125 mg, gélule à libération prolongée Boite de 50	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Disopyramide	SERP	ISORYTHM LP 250 mg, gélule à libération prolongée	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

		Boite de 20	
Disopyramide	SERP	ISORYTHM LP 250 mg, gélule à libération prolongée Boite de 50	
Flécaïnide	MEDA PHARMA	FLECAÏNE 100 mg, comprimé sécable Boite de 30	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
Flécaïnide	MEDA PHARMA	FLECAÏNE L.P. 50 mg, gélule à libération prolongée Boite de 30	
Flécaïnide	MEDA PHARMA	FLECAÏNE L.P. 100 mg, gélule à libération prolongée Boite de 30	
Flécaïnide	MEDA PHARMA	FLECAÏNE L.P. 150 mg, gélule à libération prolongée Boite de 30	
Flécaïnide	MEDA PHARMA	FLECAÏNE L.P. 200 mg, gélule à libération prolongée Boite de 30	

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

ANNEXE 2 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET POSOLOGIES

► ISORYTHM (disopyramide)

Indications :

- « Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables. »

Posologie :

ISORYTHM LP 150 mg

« *Adulte* :

Les gélules à libération prolongée, dosées à 125 mg de disopyramide, sont destinées soit à remplacer soit à compléter le traitement par les gélules à libération prolongée dosées à 250 mg (ISORYTHM L.P. 250 mg).

Chez les malades nécessitant une posologie réduite, elle sera de 1 gélule à 125 mg matin et soir.

Dans le cas d'un complément, la posologie sera d'une gélule à 250 mg et une gélule à 125 mg matin et soir. Une dose dépassant 750 mg par jour ne peut être administrée que sous surveillance cardiologique stricte et/ou contrôle des concentrations sanguines du disopyramide.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite (cf. ISORYTHM 100 mg gélule et 125 mg gélule à libération prolongée). A titre indicatif une gélule à 125 mg matin et soir pour une clairance de la créatinine > 30 ml/ min. Clairance ≤ 30 ml/min : utiliser la forme gélules à 100 mg pour adapter les doses.

En cas d'insuffisance hépatique, la posologie doit également être réduite et adaptée en fonction de la surveillance de l'électrocardiogramme et éventuellement des concentrations plasmatiques de disopyramide. L'utilisation de la forme ISORYTHM gélules à 100 mg est recommandée. »

ISORYTHM LP 250 mg

« La forme à libération prolongée :

- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes ;
- est réservée à l'adulte.

La posologie recommandée est de 2 gélules d'ISORYTHM 250 mg, gélule à libération prolongée par jour (500 mg/j en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 gélules par jour en 2 prises, soit 750 mg.

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié.

L'équivalence d'efficacité avec ISORYTHM 100 mg gélule est réalisée par la prise d'une gélule matin et soir d'ISORYTHM 250 mg, gélule à libération prolongée à la place de 2 gélules, 3 fois par jour d'ISORYTHM 100 mg, gélule.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite (cf. ISORYTHM 100 mg gélule et 125 mg gélule à libération prolongée).

A titre indicatif une gélule à 125 mg matin et soir pour une clairance de la créatinine > 30 ml/ min. Clairance ≤ 30 ml / min : utiliser la forme gélules à 100 mg pour adapter les doses.

En cas d'insuffisance hépatique, la posologie doit également être réduite et adaptée en fonction de la surveillance de l'électrocardiogramme et éventuellement des concentrations plasmatiques de disopyramide. L'utilisation de la forme ISORYTHM 100 mg, gélule est recommandée. »

► RYTHMODAN (disopyramide)

Indications :

- « Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables. »

Posologie :

RYTHMODAN 100 mg :

« Toujours répartir en au moins 3 prises régulièrement espacées.

Adulte à fonctions rénale et hépatique normales :

- Traitement d'attaque : 4 à 6 gélules par jour (400 à 600 mg).
- Traitement d'entretien : la posologie d'entretien sera recherchée en abaissant progressivement la dose ; ne pas descendre au-dessous de 1 gélule toutes les 8 heures, de préférence toutes les 6 heures, soit 3 à 4 gélules par 24 heures (300 à 400 mg).

Insuffisance rénale :

La posologie doit être réduite.

- Traitement d'attaque (1^{re} prise) : jamais supérieur à 200 mg.
- Traitement d'entretien (prises ultérieures), selon la sévérité de l'atteinte rénale :
 - clairance de la créatinine > 50 ml/min : 400 mg par jour en 4 prises (1 gélule toutes les 6 heures) ;
 - clairance de la créatinine entre 50 et 30 ml/min : 300 mg par jour en 3 prises (1 gélule toutes les 8 heures) ;
 - clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min : 200 mg par jour en 2 prises (1 gélule toutes les 12 heures) ;
 - clairance de la créatinine < 10 ml/min : 100 mg par jour en une seule prise (1 gélule).

Insuffisance hépatique (cirrhose) :

La posologie doit être réduite de 25 % (à titre indicatif) et adaptée en fonction de la surveillance électrocardiographique et, si possible, des concentrations plasmatiques du disopyramide.

Population pédiatrique :

Le disopyramide doit être utilisé en milieu spécialisé et sous stricte surveillance.

La dose journalière varie de 6 à 30 mg/kg/jour à diviser en 3 doses équivalentes et à administrer à intervalles de temps réguliers (voir rubrique 5.1).

La réponse individuelle du patient et les concentrations plasmatiques doivent être surveillées et utilisées pour ajuster le schéma thérapeutique si nécessaire.

RYTHMODAN LP 250 mg :

« La forme à libération prolongée :

- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes
- est réservée à l'adulte.

La posologie recommandée est de 2 comprimés de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, par jour (500 mg par jour en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg (la présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (habituellement : ½ comprimé de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, matin et soir).

L'équivalence d'efficacité avec RYTHMODAN 100 mg gélule est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, à la place de 2 gélules 3 fois par jour de RYTHMODAN 100 mg gélule.

En cas d'insuffisance rénale, la forme RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg LP, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

Population pédiatrique

Sans objet. »

► SERECOR (hydroquinidine)

Indications :

- « Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies avérées. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ;
- Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables. »

Posologies :

« La dose active est en général de 1 gélule le matin, 1 gélule le soir à 12 heures d'intervalle.

En cas de contrôle incomplet de l'arythmie, 2 gélules le matin, 2 gélules le soir.

Cette dose permet d'obtenir une libération régulière d'une quantité d'hydroquinidine efficace, sans surdosage, ni discontinuité d'action et sans entraîner de manifestations notables d'intolérance.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'hydroquinidine n'a pas été démontrée chez les enfants. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

En cas de fonction rénale diminuée, un contrôle des électrolytes devrait être intensifié sachant qu'une hyperkaliémie augmente les effets de l'hydroquinidine.

Dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère, la posologie doit être ajustée en cas de besoin en fonction des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.4).

Surveillance plasmatique

La surveillance plasmatique est recommandée dans les situations de surexposition (comme en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, de traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou de sous-exposition (inducteurs puissants du CYP3A4)), et des ajustements de dose peuvent être nécessaires. Le dosage du taux plasmatique d'hydroquinidine par des méthodes spécifiques (chromatographie liquide haute pression) doit être compris entre 3 µmol/L et 6 µmol/L (voir rubrique 5.2). »

► EXACOR (cibenzoline)

Indications :

« Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring.
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ».

Posologie :

« La posologie usuelle est de 260 mg par 24 heures, soit 2 comprimés à 130 mg.
La posologie maximale est de 390 mg par 24 heures soit 3 comprimés.

Chez l'insuffisant rénal (Clairance de la créatinine comprise entre 10 et 40 ml/min) :

La dose journalière sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (ml/min) :

- 20 < ClCr ≤ 40 : dose de 3 mg/kg/j
- 10 < ClCr ≤ 20 : dose de 2,5 mg/kg/j

La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée (voir rubrique 4.4).

Chez le sujet âgé :

Chez le sujet âgé et en cas d'antécédents ou de symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque, la posologie sera réduite à 130 mg par 24 heures soit 2 comprimés à 65 mg (ou 2 fois un demi comprimé à 130 mg).

La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4) ».

► FLECAINE (flécaïnide)**Indications :**

- « Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables ».

Posologie :

« Réservé à l'adulte

En cas de tachycardies supraventriculaires documentées :

La posologie initiale usuelle est de 100 mg par jour.

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie moyenne est de 200 mg par jour.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

En cas de tachycardies ventriculaires documentées :

La posologie usuelle est de 200 mg par jour.

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Chez les patients fragilisés :

- Sujet âgé,
- Antécédents ou symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 ml/min/m²).

La dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg par 24 heures : elle varie de 50 à 100 mg/24 heures en fonction de l'état du patient. La posologie peut être augmentée ou diminuée par paliers de 50 mg par jour en tenant compte qu'un délai de 4 à 5 jours minimum est nécessaire au rétablissement d'un nouvel état d'équilibre du taux plasmatique après chaque modification. Une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire.

FLECAINE n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population ».

► RYTHMOL (propafénone)

Indications :

- « Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.
- Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables »

Posologie :

« La posologie usuelle est de 450 à 600 mg fractionnés en 2 ou 3 prises par jour pendant la période de titration et en traitement d'entretien chez les patients pesant environ 70 kg.

La posologie maximale est de 1 comprimé à 300 mg 3 fois par jour.

La dose quotidienne doit être diminuée en conséquence chez les patients pesant moins de 70 kg.

Ne pas augmenter la posologie avant 3 à 4 jours de traitement.

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients présentant un élargissement significatif du complexe QRS ou un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

La dose d'entretien individuelle doit être déterminée sous surveillance cardiologique incluant une surveillance ECG et des contrôles répétés de la pression artérielle (phase de titration).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique.

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale, une accumulation du médicament peut se produire aux doses thérapeutiques habituelles. Néanmoins, l'augmentation du dosage en chlorhydrate de propafénone est tout de même possible chez ces patients en surveillant l'ECG et les concentrations plasmatiques.

Sujets âgés :

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée dans cette population de patients, toutefois, une plus grande sensibilité des personnes âgées ne peut être exclue, par conséquent, ces patients nécessitent une surveillance particulière. La même recommandation s'applique au traitement d'entretien.

Chez le sujet âgé, la dose initiale sera de 1 comprimé à 300 mg par jour. La posologie pourra, si nécessaire, être augmentée sous surveillance clinique et électrocardiographique.

Si une augmentation de la posologie est nécessaire, elle peut être réalisée après 5 à 8 jours de traitement. »

► SOTALEX (sotalol)

Indications :

« Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring.
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée.
- tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie. »

Posologie :

« L'initiation du traitement ou le changement de posologie se feront après une évaluation médicale appropriée incluant contrôle ECG avec mesure du QT corrigé ainsi que le dosage de la kaliémie, évaluation de la fonction rénale en tenant compte des traitements associés (voir rubrique 4.5).

Comme avec les autres agents antiarythmiques, il est recommandé que le traitement par le sotalol soit initié et les doses augmentées sous surveillance ECG, car les effets pro-arythmiques peuvent survenir non seulement à l'initiation du traitement mais également à chaque changement de posologie.

La dose initiale sera de 80 mg en 1 ou 2 prises. La posologie doit être adaptée avec un intervalle de 2 ou 3 jours entre chaque augmentation afin d'obtenir l'état d'équilibre et permettre la surveillance de l'intervalle QT.

La plupart des patients répondent à une posologie comprise entre 160 et 320 mg en 2 prises par jour. Chez certains patients ayant des troubles du rythme menaçant le pronostic vital, la posologie pourra être portée à 480 mg voire 640 mg. Pour ces patients, le rapport bénéfice/risque sera évalué.

Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera ajustée en fonction de la clairance à la créatinine, le sotalol étant excrété principalement par le rein :

- Clairance de la créatinine (ml/min) :
 - > 60 : dose usuelle
 - 30 – 60 : demi-dose
 - 10 – 30 : quart de dose
 - < 10 : éviter le traitement.

Chez l'insuffisant hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. »

▮ **CORDARONE (amiodarone)**

Indications :

« Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ;
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ;
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ;
- fibrillations ventriculaires.

Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. »

Posologie :

« Traitement d'attaque

Le schéma posologique habituel est de 3 comprimés par jour, pendant 8 à 10 jours. Dans certains cas le traitement d'attaque a pu faire appel à des posologies supérieures (4 à 5 comprimés par jour), toujours sur des périodes brèves et sous surveillance électrocardiographique.

Traitement d'entretien

Rechercher la dose minimale efficace, variable selon les patients, de 1/2 comprimé par jour (1 comprimé tous les deux jours) à 2 comprimés tous les jours.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'amiodarone chez l'enfant n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2. »

ANNEXE 3 : RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DES ANTIARYTHMIQUES ORAUX

■ ISORYTHM (disopyramide)

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	16 octobre 2013 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

Date de l'avis (motif de la demande)	16 mai 2018 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention

RYTHMODAN (disopyramide)

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2005 (Modification du RCP)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement d'inscription)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	19 décembre 2012 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

▮ SERECOR (hydroquinidine)

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	19 décembre 2012 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

▮ EXACOR (cibenzoline)

Date de l'avis (motif de la demande)	12 avril 1992 (Inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction et prévention des arythmies ventriculaires, - Maintien du rythme sinusal après régulation de la fibrillation et du flutter auriculaires, - Prévention des crises de tachycardie supra-ventriculaire paroxystique.
SMR	Compte tenu des risques potentiels d'utilisation des antiarythmiques de classe I, la Commission émet un avis favorable sous réserve que la firme s'engage à faire respecter strictement les indications obtenues à l'AMM, au moyen d'une promotion éthique.

Date de l'avis (motif de la demande)	31 mai 1995 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction et prévention des arythmies ventriculaires, - Maintien du rythme sinusal après régulation de la fibrillation et du flutter auriculaires, - Prévention des crises de tachycardie supra-ventriculaire paroxystique.
SMR	Dans l'attente de l'actualisation du dossier, faisant suite à la notification des nouvelles indications, la Commission émet un sursis à statuer à la réinscription.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 novembre 1999 (Réévaluation du SMR)
Indications	Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	20 décembre 2000 (Renouvellement d'inscription)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirable important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement d'inscription)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

■ FLECAINE (flécaïnide)

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 1994 (Nouvel examen de FLECAINE 100 mg, comprimé sécable)
Indications	Non disponible
SMR	Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication thérapeutique de l'AMM sous réserve d'une mise en œuvre rapide des mesures préconisées (médicaments d'exception) pour l'ensemble des spécialités des classes Ia et Ic des antiarythmiques.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 avril 1998 (Renouvellement d'inscription de FLECAINE 100 mg, comprimé sécable)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;

	<ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring.
SMR	Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de FLECAINE, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par FLECAINE est identique à celui précédemment évalué par la Commission et le maintien de sa prise en charge nécessite la mise en place des mesures précédemment demandées.
Recommandations	Comme en 1994, la Commission souhaite que la prescription de cette spécialité soit réservée aux seuls cardiologues qui doivent effectuer un bilan cardiologique complet avant de mettre en œuvre le traitement dans les seules indications définies de l'AMM.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 septembre 2001 (Réévaluation de FLECAINE 100 mg, comprimé sécable)
Indications	Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	24 avril 2002 (Inscription de FLECAINE LP 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ; - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
ASMR	La forme LP permet une prise par jour versus 2 à 3 prises par jour pour la forme LI. Les différents dosages unitaires permettent une prescription adaptée à chaque patient, à chaque situation ce qui est indispensable. L'amélioration du service médical rendu par FLECAINE LP est mineure (niveau IV) en termes de commodité d'emploi versus FLECAINE LI.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention dans les troubles du rythme supraventriculaires - Place limitée dans la prise en charge des tachycardies ventriculaires ;
Recommandations	La Commission de la Transparence insiste sur la nécessité du strict respect des indications, contre-indications et précautions d'emploi figurant dans l'A.M.M.

Date de l'avis (motif de la demande)	8 novembre 2006 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention dans les troubles du rythme supraventriculaires - Place limitée dans la prise en charge des tachycardies ventriculaires

Date de l'avis (motif de la demande)	11 mai 2011 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables
SMR	La Commission de la Transparence ne se prononce pas sur le service médical rendu par FLECAINE dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des antiarythmiques.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 janvier 2013 (Réévaluation du SMR)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2016 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention

■ RYTHMOL (propafénone)

Date de l'avis (motif de la demande)	21 juillet 1999 (Réévaluation du SMR)
---	---

Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring. - Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	19 décembre 2012 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathies. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG. - Prévention des récurrences de tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

■ SOTALEX (sotalol)

Date de l'avis (motif de la demande)	25 mars 1998 (Modification du libellé des indications thérapeutiques : retrait des indications du traitement de l'hypertension artérielle et de la prophylaxie de la crise d'angine de poitrine.)
---	---

Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.
SMR	Avis favorable à l'inscription
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le cadre du strict respect des indications thérapeutiques définies par l'AMM, le sotalol constitue une alternative dans la stratégie de prise en charge des troubles du rythme.
ASMR	SOTALEX ne présente pas d'amélioration du service médical rendu rapport aux autres antiarythmiques de classe III dans le traitement des troubles du rythme.
Recommandations	La Commission souhaite que la prescription soit instaurée par les cardiologues qui doivent effectuer un bilan cardiologique complet avant de mettre en œuvre le traitement.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 novembre 1999 (Réévaluation du SMR)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> - moyen dans les tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital, - important dans les tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes)
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 2^{ème} intention dans les tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital - 1^{ère} intention dans les tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes

Date de l'avis (motif de la demande)	24 octobre 2007 (Renouvellement d'inscription)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	19 décembre 2012 (Renouvellement d'inscription)
Indications	Prévention des récurrences des : <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ; - tachycardies supra-ventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie.

SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	2 ^{ème} intention
Recommandations	La Commission souhaite que la primo-prescription de ce médicament soit réservée aux cardiologues.

CORDARONE (amiodarone)

Date de l'avis (motif de la demande)	24 novembre 1999 (Réévaluation du SMR)
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. - Prévention des récurrences de fibrillations ventriculaires. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronaire et/ ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention dans les troubles du rythme cardiaque ventriculaires. - 1^{ère} intention dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires pour le ralentissement ou la réduction de la fibrillation. - 2^{ème} intention dans la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques

Date de l'avis (motif de la demande)	23 janvier 2008 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ; - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - fibrillations ventriculaires. <p>Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire.</p>
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Non disponible

Date de l'avis (motif de la demande)	5 décembre 2012 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	<p>Prévention des récurrences des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitoring ; - tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes ; - tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques ; - fibrillations ventriculaires. <p>Traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire. L'amiodarone peut être utilisée en présence d'une maladie coronarienne et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire.</p>
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important)
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention dans la prise en charge des tachycardies supraventriculaires. - 2^{ème} intention dans la prise en charge des tachycardies et fibrillations ventriculaires.

ANNEXE 4 : STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

▮ Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- EMBASE (*Elsevier*) ;
- *The Cochrane Library* (*Wiley Interscience*, États-Unis).

▮ Stratégie d'interrogation des bases de données Medline et EMBASE

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références*
Méta-analyse, revues systématiques			
Etape 1	<i>(Exacor OR cibenzoline)/ti,ab OR Cibenzoline/de AND (20080101-20201231)pubdate</i>	Cibenzoline : 01/2008 - 09/2019	162
OR Etape 2	<i>(Isorythm OR Rythmodan OR disopyramide)/ti,ab OR Disopyramide/de OR (Serecor OR hydroquinidine OR dihydroquinidine)/ti,ab OR (Hydroquinidine OR Dihydroquinidine)/de OR (Flecaine OR flecainide)/ti,ab OR Flecainide/de OR (Rythmol OR propafenone)/ti,ab OR Propafenone/de OR (Cordarone OR amiodarone)/ti,ab OR Amiodarone/de OR (Sotalex OR sotalol)/ti,ab OR Sotalol/de AND (20120101-20201231)pubdate</i>	Autres antiarythmiques : 01/2012 - 09/2019	
AND Etape 3	<i>anti*arrhythmic*/ti OR (Anti-Arrhythmia Agents OR Antiarrhythmic agent)/de OR (sudden cardiac death* OR sudden cardiac arrest*)/ti OR (Death, sudden, cardiac OR Sudden cardiac death)/de OR (arrhythmia* OR tachycardia* OR bradycardia* OR ventricular fibrillation* OR ventricular flutter* OR atrial fibrillation* OR auricular fibrillation* OR atrial flutter* OR auricular flutter*)/ti OR (Arrhythmias, cardiac OR heart arrhythmia)/de OR (cardiogenic shock* OR cardiac shock*)/ti OR (Shock, cardiogenic OR Cardiogenic shock)/de OR (pacemaker* OR defibrillator*)/ti OR (Pacemaker, artificial OR Artificial heart pacemaker OR Defibrillators, implantable OR Implantable cardioverter defibrillator)/de</i>		
AND Etape 4	<i>(meta analys* OR metaanalys* OR systematic* overview* OR systematic* research* OR systematic* review* OR systematic* search*)/ti,ab OR (meta-analysis as topic OR meta-analysis OR systematic review)/de OR meta-analysis/type OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/revue</i>		
Essais contrôlés randomisés			
Etape 5	<i>(Etape 1 OR Etape 2) AND Etape 3</i>	Cibenzoline : 01/2008 - 09/2019	191
AND Etape 6	<i>random*/ti,ab OR Random Allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single blind/ti,ab OR Single-Blind Method/de OR double blind/ti,ab OR Double-Blind Method/de</i>	Autres antiarythmiques : 01/2012 - 09/2019	
Total			353

* Après suppression des doublons

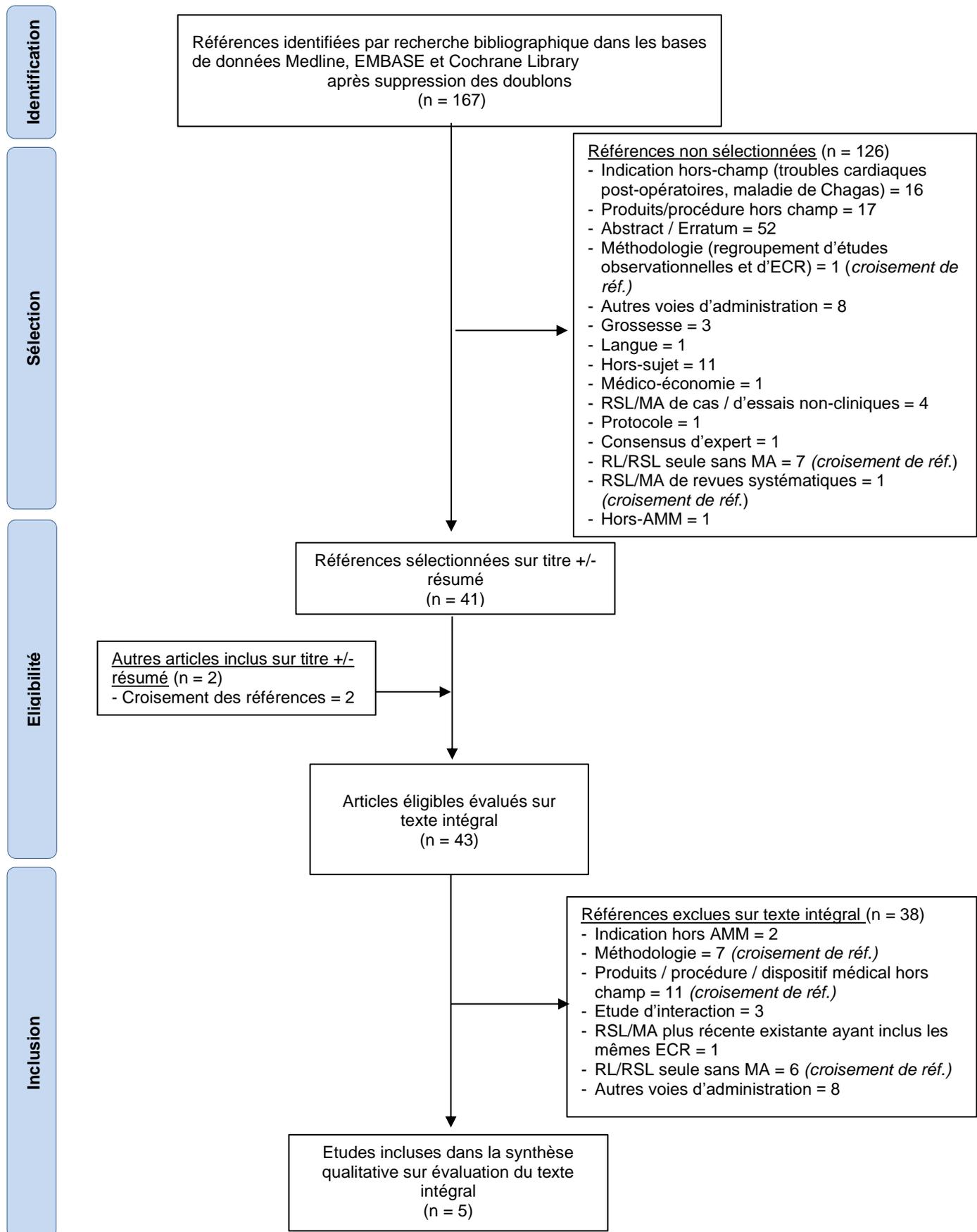
▮ Stratégie d'interrogation de la base de données Cochrane

Type d'étude / sujet / Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références*
Méta-analyse, revues systématiques			
Etape 1	<i>(EXACOR OR Cibenzoline OR Cifenline OR ISORYTHM OR disopyramide OR RYTHMODAN OR SERECOR OR hydroquinidine OR dihydroquinidine OR Hydroquinidine OR FLECAINE OR flecainide OR RYTHMOL OR propafenone OR CORDARONE OR amiodarone OR SOTALEX OR sotalol)/ti,ab OR (Disopyramide OR Flecainide OR Propafenone OR Amiodarone OR Sotalol)/de</i>	Cibenzoline : 01/2008 - 09/2019 Autres antiarythmiques : 01/2012 - 09/2019	5

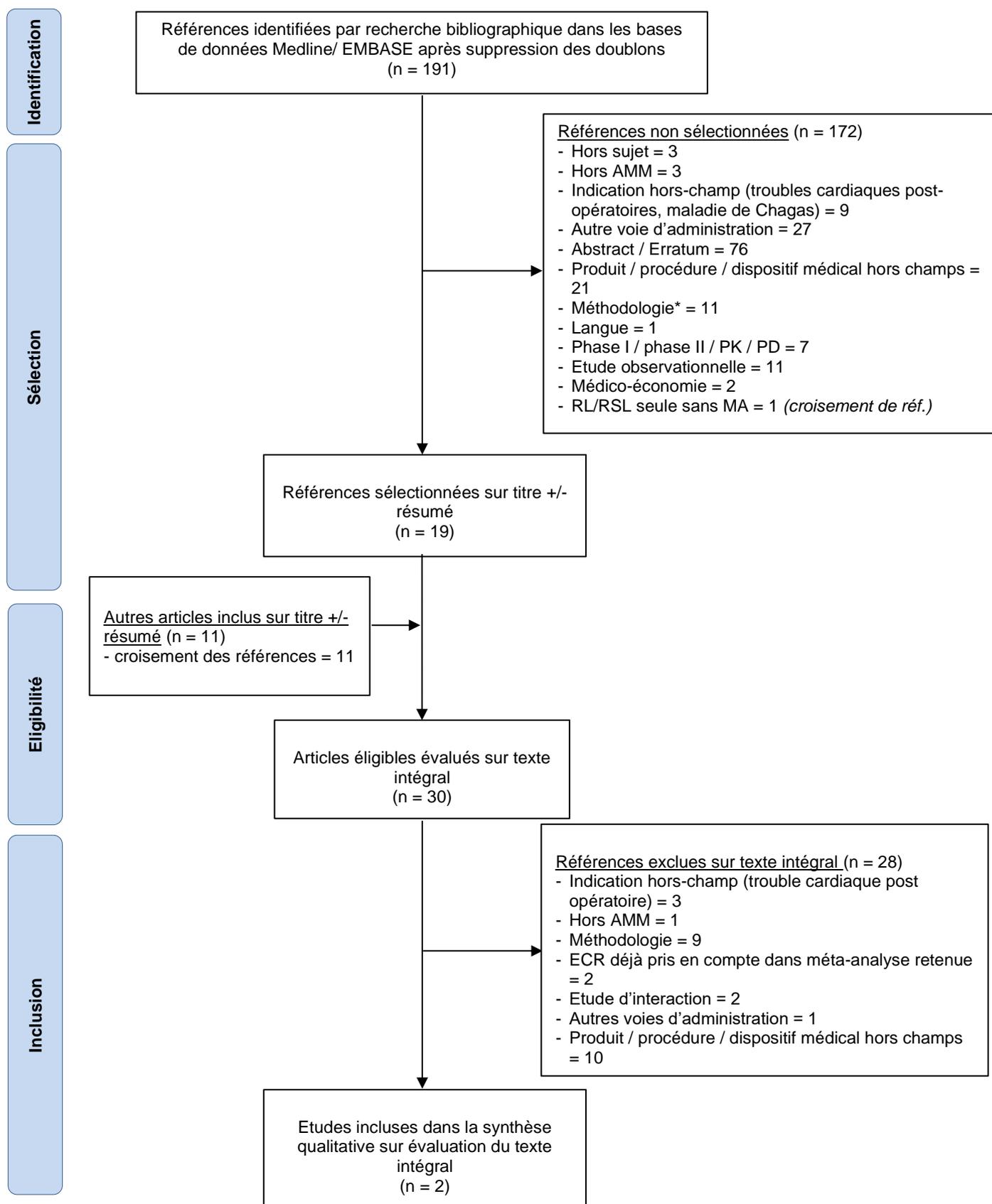
OR Etape 2	<i>(antiarrhythmic OR antiarrhythmics OR "anti arrhythmic" OR "anti arrhythmics" OR "anti-arrhythmic" OR "anti-arrhythmics")/ti,ab OR Anti-Arrhythmia Agents/de</i>		
---------------	---	--	--

* Après suppression des doublons

ANNEXE 5 : DIAGRAMME DE FLUX PRISMA RSL/MA



ANNEXE 6 : DIAGRAMME DE FLUX PRISMA ECR



* faible effectif, absence de randomisation, non comparative, comparateur non pertinent, analyses descriptives, analyse en sous-groupes d'ECR, études regroupant plusieurs médicaments antiarythmiques, plusieurs voies d'administration sans distinction et/ou plusieurs indications sans distinction.

ANNEXE 7 : TABLEAU DES ETUDES EXCLUES SUR TEXTE INTEGRAL

Etude	Raisons d'exclusion
Troubles du rythme supraventriculaires	
RSL / MA	
Asad 2019 ⁷⁶	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Avendano 2019 ⁷⁷	Etude d'interaction
Chatterjee 2012 ⁷⁸	Produit hors champ de la réévaluation + médicaments antiarythmiques et placebo groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Chen 2012 ⁷⁹	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
De Vecchis 2019 ⁸⁰	Produit hors champ de la réévaluation + médicaments antiarythmiques et placebo groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Diemberger 2017 ⁸¹	Produit hors champ de la réévaluation + médicaments antiarythmiques et placebos groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Goldenberg 2016 ⁸²	Méthodologie : médicaments antiarythmiques groupés sans distinction
Heldal 2012 ⁸³	RL/RSL sans méta-analyse
Kim 2019 ⁸⁴	Etude d'interaction
Lafuente-Lafuente 2012 ⁸⁵	RSL/MA plus récente existante ayant inclus les mêmes ECR
Lupercio 2018 ⁸⁶	Etude d'interaction
McIntyre 2019 ⁸⁷	Produit hors champ de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Milan 2017 ⁸⁸	Méthodologie : plusieurs voies d'administration groupées sans distinction
Nyong 2016 ⁸⁹	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle

⁷⁶ Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12(9):e007414.

⁷⁷ Avendano R, Romero J, Lupercio F, Diaz JC, Quispe R, Golive A, *et al.* Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation receiving amiodarone on NOACs vs. warfarin. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54(1):73-80

⁷⁸ Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikat S, Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110(4):607-13.

⁷⁹ Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 4:CD007101.

⁸⁰ De Vecchis R, Ariano C. Effects of dronedarone on all-cause mortality and on cardiovascular events in patients treated for atrial fibrillation: a meta-analysis of RCTs. *Minerva Cardioangiol* 2019;67(2):163-71.

⁸¹ Diemberger I, Massaro G, Reggiani MLB, Lorenzetti S, Biffi M, Ziacchi M, *et al.* Outcomes with dronedarone in atrial fibrillation: what differences between real-world practice and trials? A meta-analysis and meta-regression analysis. *Curr Pharm Des* 2017;23(6):944-51.

⁸² Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P, Stabile G, Udell JA, Newman D, *et al.* Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success - a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;47(2):171-6.

⁸³ Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl* 2013;47(1):2-10.

⁸⁴ Kim I-S, Kim H-J, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with amiodarone, P-glycoprotein inhibitors, or polypharmacy in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2019;73(6):515-21.

⁸⁵ Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;Issue 3:CD005049.

⁸⁶ Lupercio F, Romero J, Peltzer B, Maraboto C, Briceno D, Villablanca P, *et al.* Efficacy and safety outcomes of direct oral anticoagulants and amiodarone in patients with atrial fibrillation. *The American journal of medicine* 2018;131(5):573.e1-e8.

⁸⁷ McIntyre WF, Healey JS, Bhatnagar AK, Wang P, Gordon JA, Baranchuk A, *et al.* Vernakalant for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21(8):1159-66.

⁸⁸ Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology (Switzerland)* 2016;136(1):52-60.

⁸⁹ Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, *et al.* Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;Issue 11:CD012088.

Pandya 2016 ⁹⁰	Méthodologie : médicaments antiarythmiques groupés sans distinction, plusieurs indications groupées sans distinction
Sullivan 2013 ⁹¹	Méthodologie : non connaissance des ECR inclus
Yan 2013 ⁹²	Produit hors champ de la réévaluation + médicament antiarythmiques et placebo groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Zhong 2016 ⁹³	Méthodologie : regroupement d'études observationnelles et d'ECR, plusieurs indications groupées sans distinction
ECR	
Blomström-Lundqvist 2019 ⁹⁴	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Chun 2014 ⁹⁵	ECR déjà pris en compte dans une MA retenue
Darkner 2014 ⁹⁶	Indication hors champ de la réévaluation (post-ablation par cathéter de la FA)
Di Biase 2016 ⁹⁷	Méthodologie : caractère ouvert sans évaluation des résultats en aveugle
Nielsen 2012 ⁹⁸	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Flaker 2014 ⁹⁹	Etude d'interaction
Gu 2012 ¹⁰⁰	Méthodologie : monocentrique, médicaments antiarythmiques groupés sans distinction
Hayashi 2014 ¹⁰¹	Méthodologie : monocentrique, caractère ouvert, non transposabilité
Kaitani 2016 ¹⁰²	Méthodologie : médicaments antiarythmiques groupés sans distinction
Kirchhof 2012 ¹⁰³	ECR déjà pris en compte dans une MA retenue
Lodziński 2014 ¹⁰⁴	Méthodologie : médicaments antiarythmiques groupés sans distinction

⁹⁰ Pandya B, Spagnola J, Sheikh A, Karam B, Anugu VR, Khan A, *et al.* Anti-arrhythmic medications increase non-cardiac mortality - A meta-analysis of randomized control trials. *J Arrhythm* 2016;32(3):204-11.

⁹¹ Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;165(2):229-36.

⁹² Yan H, Aung TT, Guoqiang Z, Zhengnan Z, Lan J, Zhiyu Z. Meta-analysis of effect of vernakalant on conversion of atrial fibrillation. *BMC Res Notes* 2013;6:94.

⁹³ Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology* 2016;134(3):366-71.

⁹⁴ Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, *et al.* Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(11):1059-68.

⁹⁵ Chun KJ, Byeon K, Im SI, Park KM, Park SJ, Kim JS, *et al.* Efficacy of dronedarone versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Clin Ther* 2014;36(9):1169-75.

⁹⁶ Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, *et al.* Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;35(47):3356-64.

⁹⁷ Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, *et al.* Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133(17):1637-44.

⁹⁸ Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, *et al.* Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367(17):1587-95.

⁹⁹ Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, *et al.* Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(15):1541-50.

¹⁰⁰ Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Gu J, Jiang W, *et al.* Extensive antiarrhythmic drugs after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2012;67(4):407-14.

¹⁰¹ Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK, Yodogawa K, Tsuboi I, Uetake S, *et al.* Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16(8):1160-7.

¹⁰² Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, *et al.* Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016;37(7):610-8.

¹⁰³ Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, *et al.* Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380(9838):238-46

¹⁰⁴ Lodziński P, Kiliszek M, Kozluk E, Piatkowska A, Balsam P, Kochanowski J, *et al.* Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. *Cardiol J* 2014;21(4):384-91.

Marrouche 2018 ¹⁰⁵	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Mohanty 2015 ¹⁰⁶	Indication hors champ de la réévaluation (post-ablation par cathéter de la FA)
Mont 2014 ¹⁰⁷	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Morillo 2014 ¹⁰⁸	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Packer 2013 ¹⁰⁹	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Packer 2019 ¹¹⁰	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Pokushalov 2013 ¹¹¹	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Steffel 2015 ¹¹²	Etude d'interaction
Wang 2019 ¹¹³	Méthodologie : monocentrique, faible effectif, critère de jugement intermédiaire
Zhang 2014 ¹¹⁴	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Troubles ventriculaires	
RSL / MA	
Alba 2018 ¹¹⁵	Dispositif médical hors champs de la réévaluation + traitement médical groupé dans le groupe contrôle sans distinction
Chowdhury 2018 ¹¹⁶	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Da Silva 2018 ¹¹⁷	RL/RSL sans méta-analyse
El-Battrawy 2019 ¹¹⁸	RL/RSL sans méta-analyse

¹⁰⁵ Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378(5):417-27.

¹⁰⁶ Mohanty S, Di Biase L, Mohanty P, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, *et al.* Effect of periprocedural amiodarone on procedure outcome in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing extended pulmonary vein antrum isolation: Results from a randomized study (SPECULATE). *Heart Rhythm* 2015;12(3):477-83.

¹⁰⁷ Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, *et al.* Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35(8):501-7.

¹⁰⁸ Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, *et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311(7):692-700.

¹⁰⁹ Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, *et al.* Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1713-23.

¹¹⁰ Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, *et al.* Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(13):1261-74.

¹¹¹ Pokushalov E, Romanov A, De Melis M, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, *et al.* Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of drug therapy versus reablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(4):754-60.

¹¹² Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, *et al.* Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015;36(33):2239-45.

¹¹³ Wang L-N, Liu Q, Ma X. Impact of amiodarone on cardiac structural function and MMP-2 and TIMP-2 levels in atrial fibrillation radiofrequency ablation. *Int J Clin Exp Med* 2019;12(4):4287-93.

¹¹⁴ Zhang X-D *et al.* Optimal rhythm-control strategy for recurrent atrial tachycardia after catheter ablation of persistent atrial fibrillation : A randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2014 ; 35: 1327-34.

¹¹⁵ Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, Battioni L, Schofield T, Alhusein M, *et al.* Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart* 2018;104(3):230-6.

¹¹⁶ Chowdhury A, Fernandes B, Melhuish TM, White LD. Antiarrhythmics in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018;27(3):280-90.

¹¹⁷ da Silva KR, Costa R, Rodrigues CG, Schasechter A, Nobre MC, Passman R, *et al.* Quality of life in patients with implantable cardioverter-defibrillator: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17(3):196-206.

¹¹⁸ El-Battrawy I, Besler J, Li X, Lan H, Zhao Z, Liebe V, *et al.* Impact of antiarrhythmic drugs on the outcome of short QT syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:771.

Huang 2013 ¹¹⁹	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Laina 2016 ¹²⁰	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Long 2017 ¹²¹	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Marti-Carvajal 2015 ¹²²	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
McNamara 2015 ¹²³	Dispositif médical hors champs de la réévaluation
Roston 2018 ¹²⁴	RL/RSL d'études observationnelles sans méta-analyse
Sanfilippo 2016 ¹²⁵	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Sato 2017 ¹²⁶	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
Schinkel 2013 ¹²⁷	Dispositif médical hors champs de la réévaluation
Siddiqui 2018 ¹²⁸	Méthodologie : comparateur non cliniquement pertinent (indication hors syndrome du QT long et TVPC)
Van der Werf 2012 ¹²⁹	RL/RSL sans méta-analyse
Vora 2014 ¹³⁰	RL/RSL sans méta-analyse
Wolff 2017 ¹³¹	Méthodologie : comparateur non cliniquement pertinent (indication hors syndrome du QT long et TVPC)
Zheng 2017 ¹³²	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)
ECR	
Gao ¹³³	Indication hors AMM
Kudenchuk 2014 ¹³⁴	Voie d'administration hors champs de la réévaluation (injectable)

¹¹⁹ Huang Y, He Q, Yang M, Zhan L. Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. *Critical care* 2013;17:R173.

¹²⁰ Laina A, Karlis G, Liakos A, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Kouskouni E, *et al.* Amiodarone and cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;221:780-8.

¹²¹ Long B, Koyfman A. Best clinical practice: emergency medicine management of stable monomorphic ventricular tachycardia. *J Emerg Med* 2017;52(4):484-92.

¹²² Marti-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Anand V, Bangdiwala S. Prophylactic lidocaine for myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(8):CD008553.

¹²³ McNamara DA *et al.* Implantable defibrillators versus medical therapy for cardiac channelopathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 10:CD011168.

¹²⁴ Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a systematic review. *Heart Rhythm* 2018;15(12):1791-9.

¹²⁵ Sanfilippo F, Corredor C, Santonocito C, Panarello G, Arcadipane A, Ristagno G, *et al.* Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2016;107:31-7.

¹²⁶ Sato S, Zamami Y, Imai T, Tanaka S, Koyama T, Niimura T, *et al.* Meta-analysis of the efficacies of amiodarone and nifekalant in shock-resistant ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia. *Sci Rep* 2017;7(1):12683.

¹²⁷ Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(3):562-8.

¹²⁸ Siddiqui WJ, Aggarwal S, Rafique M, Singh S, Kutalek S, Eisen HJ. Prophylactic use of the implantable cardioverter-defibrillator and its effect on the long-term survival, cardiovascular and sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy patients-a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018;23(2):181-90.

¹²⁹ van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace* 2012;14(2):175-83.

¹³⁰ Vora A, Kulkarni S. Pharmacotherapy to reduce arrhythmic mortality. *Indian Heart J* 2014;66 Suppl 1:S113-9.

¹³¹ Wolff G, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Wolters S, Nowak B, *et al.* Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2017;106(7):501-13.

¹³² Zheng Y, Gu Q, Chen HW, Peng HM, Jia DY, Zhou Y, *et al.* Efficacy of amiodarone and lidocaine for preventing ventricular fibrillation after aortic cross-clamp release in open heart surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18(12):1113-22.

¹³³ Gao Y, Zhang P, Liang X. Effects of low-dose amiodarone and Betaloc on the treatment of hypertrophic cardiomyopathy complicated with malignant ventricular arrhythmias. *Pak J Med Sci* 2014;30(2):291-4.

¹³⁴ Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Morrison LJ, Grunau BE, Rea T, *et al.* Resuscitation outcomes consortium-amiodarone, lidocaine or placebo study (ROC-ALPS): rationale and methodology behind an out-of-hospital cardiac arrest antiarrhythmic drug trial. *Am Heart J* 2014;167(5):653-9 e4.

Kober 2016 ¹³⁵	Dispositif médical hors champs de la réévaluation + traitement médical groupé dans le groupe contrôle sans distinction
Ling 2014 ¹³⁶	Procédure hors champs de la réévaluation + médicaments antiarythmiques groupés sans distinction dans le groupe contrôle
Pezawas ¹³⁷	Indication hors-champ (trouble cardiaque post opératoire) + traitement médical groupé dans le groupe contrôle sans distinction
Sapp 2016 ¹³⁸	Méthodologie : comparateur cliniquement non pertinent
Mazzanti 2017 ¹³⁹	Méthodologie : étude observationnelle
Prévention des chocs électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables	
RSL / MA	
Santangeli 2016 ¹⁴⁰	Indication hors AMM
Malik 2019 ¹⁴¹	Indication hors AMM
ECR	
<i>Non applicable</i>	

¹³⁵ Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, *et al.* Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375(13):1221-30.

¹³⁶ Ling Z, Liu Z, Su L, Zipunnikov V, Wu J, Du H, *et al.* Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(2):237-43.

¹³⁷ Pezawas T, Grimm M, Ristl R, Kivaranovic D, Moser FT, Laufer G, *et al.* Primary preventive cardioverter-defibrillator implantation (Pro-ICD) in patients awaiting heart transplantation. A prospective, randomized, controlled 12-year follow-up study. *Transpl Int* 2015;28(1):34-41.

¹³⁸ Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, *et al.* Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016;375(2):111-21.

¹³⁹ Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Kostopoulou A, Marino M, Monteforte N, *et al.* Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(24):3010-5.

¹⁴⁰ Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, *et al.* Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016;13(7):1552-9.

¹⁴¹ Malik AH, Aronow WS. Prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators. A network meta-analysis. *Am J Ther* 2019;26(4):e469-e80.

ANNEXE 8 : TABLEAU DES ETUDES COMPLEMENTAIRES DEPOSEES PAR LES LABORATOIRES

MA / ECR de faible niveau de preuve ¹⁴²	
Troubles du rythme supraventriculaires	
1	Nichol G et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. <i>Heart</i> 2002; 87: 535-43
2	Miyakoshi et al. Quantitative assessment of cibenzoline administration for vagally mediated paroxysmal atrial fibrillation using frequency-domain heart rate variability analysis. <i>Journal of Cardiology</i> . 2009 ;54 :86-92
3	Frances Y et al. Long-term prevention of the recurrence of auricular fibrillation using cibenzoline. Multicenter study apropos of 89 case reports. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> 1985; 78: 99-103
4	Fauchier JP et al. Injectable and oral cibenzoline in the treatment of supraventricular tachycardia related to intranodal reentry or accessory atrioventricular conduction pathway. <i>Ann Cardiol Angeiol</i> 1994; 43: 194-203
5	Maison Blanche P et al. Comparative study of cibenzoline and flecainide by oral route for preventing recurrence of paroxysmal atrial tachyarrhythmias. <i>Ann Cardiol Angeiol</i> 1997 ; 46 : 109-16
6	Babuty D et al. Cibenzoline versus flecainide in the prevention of paroxysmal atrial arrhythmias: a double-blind randomized study. <i>J Clin Pharmacol</i> 1995; 35: 471-7
7	Lardoux H et al. Cibenzoline versus propafenone by the oral route for preventing recurrence of atrial arrhythmia: multicenter, randomized, double-blind study. <i>Ann Cardiol Angeiol</i> 1996; 45: 469-79
8	Saksena S et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM trial: An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared to rate control using propensity score matched analyses. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011; 58: 1975-85
9	Conde D et al. Propafenone versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2013;31:377-80
10	Lenhoff H et al. Reduction over time of QTc prolongation in patients with sotalol after cardioversion of atrial fibrillation. <i>Heart Rhythm</i> . 2016 ;13 :661-8
Troubles du rythme ventriculaires	
11	Wasty N et al. Comparative efficacy of oral cibenzoline and quinidine in ventricular arrhythmias: a randomized crossover study. <i>Am Heart J</i> . 1985; 110: 1181-8.
12	Sasoaka et al. Time-to-onset analysis of drug-induced long QT syndrome based on a spontaneous reporting system for adverse drug events. <i>PLoS ONE</i> . 2016; 11: e0164309.
13	Rothbart et al. Clinical electrophysiology, efficacy and safety of chronic oral cibenzoline therapy in refractory ventricular tachycardia. <i>Am J cardiol</i> . 1986; 57: 941-6.
14	Browne KF et al. Clinical efficacy and electro physiologic effects of cibenzoline therapy in patients with ventricular arrhythmias. <i>JACC</i> . 1984 ;3: 857-64.
15	Klein RC et al. Efficacy and safety of oral cibenzoline for ventricular arrhythmias. <i>Am J Cardiol</i> 1986; 57: 592-7.
16	Cocco G et al. Antiarrhythmic use of cibenzoline, a new class 1 antiarrhythmic agent with class 3 and 4 properties, in patients with recurrent ventricular tachycardia. <i>Eur Heart J</i> . 1984; 5: 108-14.
17	Harron DW et al. Cibenzoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in arrhythmias. <i>Drugs</i> .1992; 43: 734-59.
18	Parkash R et al. Effect of Baseline Antiarrhythmic Drug on Outcomes With Ablation in Ischemic Ventricular Tachycardia: A VANISH Substudy (Ventricular Tachycardia Ablation Versus Escalated Antiarrhythmic Drug Therapy in Ischemic Heart Disease). <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> . 2018;11.
19	Palakurthy PR et al. Cibenzoline for high-frequency ventricular arrhythmias: a short-term comparison with quinidine and a long-term follow-up. <i>J Clin Pharmacol</i> 1987; 27: 283-7.
20	Mohiuddin SM et al. Long-term antiarrhythmic therapy with cibenzoline. <i>J Clin Pharmacol</i> 1987; 27: 400-6.

¹⁴² Faiblesse méthodologique : faible effectif, absence de randomisation, non comparative, analyses descriptives, comparateur non pertinent, analyse en sous-groupes d'ECR, études regroupant plusieurs médicaments antiarythmiques, plusieurs voies d'administration ou plusieurs indications sans distinction.

21	Seals AA et al. Antiarrhythmic efficacy and hemodynamic effects of cibenzoline in patients with non-sustained ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction. <i>Circulation</i> 1987; 75: 800-8
22	Lee MA et al. Cibenzoline for symptomatic ventricular arrhythmias: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial and a long term open label study. <i>Can J Cardiol</i> 1989; 5: 295-8.
23	Kostis B et al. Cifenline in the short-term treatment of patients with ventricular premature complexes: a double-blind placebo-controlled study. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 1989; 14: 88-95.
24	Mohiuddin SM et al. Crossover comparison of cibenzoline and quinidine in ambulatory patients with chronic ventricular arrhythmias. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 1989; 13: 525-9.
25	Hoffmann E et al. Randomized crossover comparison of the electrophysiologic and antiarrhythmic efficacy of oral cibenzoline and sotalol for sustained ventricular tachycardia. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 1993; 21: 95-100
Mise à jour plus récente disponible de la méta-analyse	
26	Freemantle N et al. Mixed treatment comparison of dronédarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. <i>Europace</i> . 2011;13:329-45
ECR déjà pris en compte dans une méta-analyse retenue	
27	Le Heuzey JY et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronédarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. <i>J Cardiovasc Electrophysiol</i> . 2010;21:597-605
Etudes observationnelles	
Troubles du rythme supraventriculaires	
28	Friberg L et al. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. <i>Am Heart J</i> . 2018; 205:118-27
29	Qin D et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs for rhythm control of atrial fibrillation. <i>J Cardiol</i> 2016; 67: 471-6
30	Kipp et al. Real-world comparison of classes Ic and III antiarrhythmic drugs as an initial rhythm control strategy in newly diagnosed atrial fibrillation: from the TREAT-AF study. <i>JACC Clin Electrophysiol</i> 2019; 5: 231-41
31	Ornelas-Loredo A et al. Association Between Obesity-Mediated Atrial Fibrillation and Therapy With Sodium Channel Blocker Antiarrhythmic Drugs. <i>JAMA Cardiol</i> . 2019 ;27
32	Balik M et al. Propafenone for supraventricular arrhythmias in septic shock-Comparison to amiodarone and metoprolol. <i>J Crit Care</i> . 2017;41:16-23
33	Kirchhof P et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). <i>Europace</i> . 2014 ;16 :6-14
34	Rabatin A et al. Safety of Twice Daily Sotalol in Patients with Renal Impairment: A Single Center, Retrospective Review. <i>J Atr Fibrillation</i> . 2018 Oct 31;11:2047
35	Coughtrie AL et al. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. <i>BMJ Open</i> . 2017;7:e016627
36	Mascarenhas DA et al. Revisiting the Role of Antiarrhythmic Drugs in Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence: A Single Center Retrospective Review. <i>Cardiol Res</i> . 2018;9:165-70.
37	Wändell P et al. Associations between relevant cardiovascular pharmacotherapies and incident heart failure in patients with atrial fibrillation: a cohort study in primary care. <i>J Hypertens</i> . 2018;36:1929-35
38	Kaapu K. Cancer mortality does not differ by antiarrhythmic drug use: A population-based cohort of Finnish men. <i>Sci Rep</i> . 2018;8:10308
39	Weeke P et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. <i>Europace</i> . 2013 ;15 :1791-7
Utilisation hors AMM (maladie non indiquée dans le RCP)	
40	Hamada M et al. Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline : a new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>Circulation</i> . 1997; 96: 1520-24

41	Kheiri B et al. Antiarrhythmic drugs or catheter ablation in the management of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol.</i> 2019;12:e007600 ¹⁴³
42	Kondo I et al. Effect of cibenzoline on regional left ventricular function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>Clin Cardiol.</i> 2000; 23: 689-96
43	Kondo I et al. Effect of cibenzoline, a class Ia antiarrhythmic agent, on left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2001; 15: 459-65
44	Sekine T et al. Cibenzoline improves coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>Heart vessels.</i> 2006; 21: 350-5
45	Hamada M et al. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction. <i>Circ J.</i> 2005; 69: 940-5
46	Inada K et al. Mitral regurgitation disappearance after cibenzoline treatment in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>Intern Med.</i> 2004; 43: 55-8
47	Hamada M. Cibenzoline therapy for mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). <i>Intern Med.</i> 2004; 43: 3-4
48	Ochiumi Y et al. Reappearance of the left ventricular pressure gradient in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>Intern Med.</i> 2015; 54: 805-6
49	Hamada M et al. Impact of chronic use of cibenzoline on left ventricular pressure gradient and left ventricular remodeling in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. <i>J Cardiol.</i> 2016; 67: 279-86
50	Hamada M et al. Advances in medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. <i>J Cardiol.</i> 2014; 64: 1-10
Autres voies d'administration que la voie orale	
Troubles du rythme supraventriculaires	
51	Kühlkamp V et al. Effects of intravenous cibenzoline on ventricular vulnerability and electrophysiology in patients with sustained ventricular tachycardia in comparison to a control group. <i>J cardiovasc Pharmacol.</i> 1990; 15: 472-5
52	Metz D et al. Comparative study of cibenzoline and flecainide administered via an intravenous route in reducing auricular arrhythmia. <i>Ann Cardiol Angeiol.</i> 1990; 39: 1-6
53	Andrivet P et al. A clinical study of intravenous cibenzoline in selected patients with recent-onset atrial tachyarrhythmia. <i>Chest.</i> 1993; 103: 1515-9
54	Bru P et al. Intravenous cibenzoline in the management of acute supraventricular tachyarrhythmia. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 1995; 9: 85-8
Troubles du rythme ventriculaires	
55	Balik M et al. Propafenone for supraventricular arrhythmias in septic shock-Comparison to amiodarone and metoprolol. <i>J Crit Care.</i> 2017;41:16-23
56	Weeke P et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. <i>Europace.</i> 2013 ;15 :1791-7
57	Rabatin A et al. Safety of Twice Daily Sotalol in Patients with Renal Impairment: A Single Center, Retrospective Review. <i>J Atr Fibrillation.</i> 2018;11:2047
58	Coughtrie AL et al. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. <i>BMJ Open.</i> 2017;7
59	Mascarenhas DA et al. Revisiting the Role of Antiarrhythmic Drugs in Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence: A Single Center Retrospective Review. <i>Cardiol Res.</i> 2018;9:165-70
60	Wändell P et al. Associations between relevant cardiovascular pharmacotherapies and incident heart failure in patients with atrial fibrillation: a cohort study in primary care. <i>J Hypertens.</i> 2018;36:1929-35
61	Kaapu K. Cancer mortality does not differ by antiarrhythmic drug use: A population-based cohort of Finnish men. <i>Sci Rep.</i> 2018;8
62	Kirchhof P et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). <i>Europace.</i> 2014 ;16 :6-14

¹⁴³ Cette étude est considérée comme hors AMM étant donné que les médicaments antiarythmiques évalués, l'amiodarone et le sotalol, n'ont pas l'indication dans la prévention des chocs électriques chez les patients porteurs d'un défibrillateur implantables, évaluées dans celle-ci.

63	Miura DS et al. Antiarrhythmic effects of cibenzoline. Am Heart J. 1985 ; 109 : 827-33.
Revue de la littérature sans méta-analyse	
64	Harron DW et al. Cibenzoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in arrhythmias. Drugs 1992 ; 43: 734-59
Etudes de cas / phase I / pharmacocinétique / pharmacodynamie / génétique	
65	Ogimoto A et al. Hypoglycemic syncope induced by a combination of cibenzoline and angiotensin converting enzyme inhibitor. Jpn Heart 2000; 42: 255-9
66	Hilleman DE et al. Cibenzoline-induced hypoglycemia. Drug Intel Clin Pharm 1987 ; 21 : 38-40
67	Hirata Y et al. Hypoglycemic coma induced by the use of succinic acid cibenzoline in frail late-stage elderly subjects. Inter Med 2017; 56: 1527-29
68	Kotake T et al. Heart failure elevates serum levels of cibenzoline in arrhythmic patients. Circ J 2006; 70: 588-92
69	Salem JE. Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women. JAMA Cardiol. 2018;3:877-82