pharmacie des hôpitaux du nord vaudois & de la broye

Synthèse de pharmacie clinique

Allongement de l'intervalle QT et médicaments
Quelle prise en charge ?

Table des matières

Contexte *page 1*
Norme – hors norme ? *page 2*
Facteurs de risque d'allongement du QT *page 2*
Les scores *page 4*
Quand la mesure ECG apporte des bénéfices *page 4*
Prise en charge médicamenteuse des TV *page 5*
Proposition de systématique de prise en charge (algorithme) ***page 6***
Informations détaillées *page 7*
anti-dépresseurs, anti-nauséeux, *page 7*
amiodarone, anti-infectieux (quinolones) *page 8*

Synthèse

- L'allongement de l'intervalle QT peut être lié à des médicaments qui interfèrent avec les mouvements ioniques dans les cellules myocardiques. L'allongement de l'intervalle QT par un médicament ne signifie pas forcément une augmentation du risque de TdP, qui dépend du mécanisme d'interférence propre au médicament. Parfois l'interférence est importante même avec un seul de ces médicaments, administré à dose normale.
- Dans beaucoup de cas, la contribution du médicament est mineure et ne conduirait à une TdP **qu'en présence de facteurs de risques qui constituent les principales causes racines. Le cumul de facteurs de risques multiplie le risque de TdP. Ces facteurs de risques doivent donc occuper la première attention.**
- En présence de l'**ajout d'un risque**, par un médicament ou par des modifications physiologiques ou pathologiques, l'objectif est de rechercher un ECG comparable (fréquence cardiaque voisine), aussi récent que possible, pour estimer le niveau de perturbation de base, et de **corriger les désordres électrolytiques éventuels (l'hypokaliémie en particulier).**
  Ce point de référence permettra **d'adapter la fréquence de surveillance** et d'observer l'impact du changement lors de l'ajout d'un médicament allongeant l'intervalle QT
- Le premier ECG de contrôle devait intervenir **au plus tard après 3-5 demi-vies d'élimination du produit, plus tôt si le terrain est perturbé**, en proportion de l'ampleur de la perturbation.
- **Lorsque l'intervalle excède 470ms, ou que la déviation dépasse de 20ms la référence individuelle,** malgré la correction d'éventuels désordres électrolytiques, il convient de **réévaluer la nécessité du traitement, de rechercher l'existence d'alternatives plus favorables ou de la possibilité de réduire la dose.**
- **Lorsque l'intervalle atteint ou excède 500ms, ou une déviation supérieure ou égale à 60ms, le traitement alternatif devrait être mis en œuvre.**

Contexte :

Les torsades de pointes (TdP) sont un sous-type de tachycardies ventriculaires (TV) liées à l'allongement de l'intervalle QT (iQT), caractérisées par une présentation polymorphique (complexes QRS changeants) intervenant suite à des **ré-excitations, en particulier lorsque la phase de repolarisation est prolongée ou inhomogène**. La repolarisation du myocarde dépend de plusieurs mouvements ioniques (Na^+, Ca^{2+}, K^+). Elle **dépend notamment de mouvements d'ions potassiques, en particulier via le canal I_{KR}, ce qui la rend sensible à l'hypokaliémie, et par retentissement à l'hypomagnésémie**. Des dysfonctionalités des courants ioniques peuvent découler de mutations de gènes codant pour ces canaux (ex : gène hERG en lien avec les I_{KR}). **Des médicaments ont également la capacité d'interférer avec le fonctionnement de ces canaux**.
Il n'existe **pas de corrélation absolue entre l'allongement de l'iQT et le risque de TdP**. L'absence de lien est probablement en rapport avec la lenteur (plus à risque) ou la rapidité de la repolarisation indépendamment de son allongement, la nature des ré-excitations et le degré d'inhomogénéité. [1–11]

Selon sa durée, une TdP pourra être asymptomatique, se traduire par des symptômes peu spécifiques liés à l'élévation de la fréquence cardiaque (160-240bpm) et à son retentissement sur la TA (palpitations, vertiges, essoufflement), ou lors de TV soutenues (>30sec) par des syncopes, ou conduire à la mort subite. L'issue potentiellement fatale de la TdP contribue à en constituer une crainte omniprésente qui peut conduire à réaliser et répéter des examens gourmands en temps et en ressources, qui ne seront pas forcément déterminants pour la suite de la prise en charge.
Plusieurs éléments favorisent **l'impression que la contribution médicamenteuse à l'allongement de l'iQT est au premier plan**. Or **divers facteurs de risques (FRs) ou situations contribuent à créer un terrain instable que l'ajout d'un médicament peut faire basculer**. En tenant compte de ces facteurs comme acteurs de premier ordre et en objectivant les risques de certaines molécules par une lecture critique de la littérature, la prise en charge peut être plus pragmatique et modulée [1–11]

Norme, hors norme ?

La valeur de l'iQT est communément corrigée selon la fréquence cardiaque dont la durée de repolarisation dépend. Une fois la correction appliquée, on parle de QT corrigé (QTc).
L'iQTc peut être considéré normal tant qu'il n'excède pas 450ms à 460ms, respectivement chez l'homme et la femme. Au-delà, notamment **au-delà de 470ms, ou d'une déviation de 20ms par rapport à une valeur individuelle de référence**, on considère qu'il y a allongement de l'iQT et augmentation du risque de TdP. Ce risque augmente proportionnellement à l'allongement et il est établi être **multiplié par 2 à 3** lorsque l'intervalle **approche ou dépasse les 500ms, ou lorsqu'une déviation atteint ou dépasse 60ms**. [11–16]

Facteurs de risques :

La présence d'un FR triplerait le risque de TdP (OR=3.22 [CI95 =2.1-5-5]), l'augmenterait d'un facteur 7 en présence de 2 FRs (OR=7.3 [CI95%=4.6-11.7]) et d'un facteur 9 en présence de ≥ 3 FRs (OR=9.2 [CI95= 4.9-17.4]). [20]

Tableau 1: Facteurs de risque de TdP sans levier

Facteurs de risques sans levier	Mécanisme physiopathologique	Commentaires
Sexe féminin (entre puberté et ménopause)	Les androgènes exerceraient une influence sur les I_{KR} et I_{KS} dans le sens d'une réduction de l'iQT. Un amenuisement progressif avec l'âge de ces différences hormonales réduit d'autant les différences entre les sexes	
Âge >65 ans	Serait lié à une fibrose myocardique et/ou des anomalies des canaux ioniques	
QT long congénital	Des mutations sont retrouvées chez 5 à 20% des patients expérimentant des TdP. Un iQT >480ms mis en évidence en l'absence de thérapie qui allonge l'iQT ou de troubles électrolytiques est un critère diagnostic de syndrome de QT long (avec ou sans détermination d'un score de Schwartz >3).	Comptent parmi les plus importants facteurs de risque
Antécédent de QT-long		
Syncopes inexpliquées ou antécédents familiaux de mort subite inexpliquée		Invite à explorer l'existence de mutations génétiques
Polymorphisme génétique sur les CYP450, notamment sur le 2D6		Concerne plusieurs médicament cardiologique et psychotropes
QT ≥480-500ms		Zone à risque élevé à très élevé de survenue d'une TdP
Insuffisance cardiaque avec FEVG<20%	Par régulation négative des I_{KR} et d'une régulation positive des canaux à calcium, exposant à un risque doublé ou triplé d'allongement de l'iQT et de TdP.	Retentit aussi sur l'élimination hépatique et rénale des médicaments et favorise leur accumulation.
Insuffisance rénale	Peuvent conduire à des accumulations	
Insuffisance hépatique		

Facteurs de risques sans levier	Mécanisme physiopathologique	Commentaires
Infarctus du myocarde Hypertrophie ventriculaire	Par des altérations myocardiques favorisant la prolongation de la repolarisation ventriculaire et la dispersion entre les couches cellulaires,	De manière générale, les pathologies cardiaques retentissements sur le fonctionnement des canaux et les transporteurs ioniques
Bloc atrio-ventriculaire	En favorisant l'occurrence de cycles longs et soudains, conduire à des post-dépolarisations précoces	

Tableau 2: Facteurs de risque de TdP avec levier

Facteurs de risques avec levier	Mécanisme physiopathologique	Commentaire
Dyskaliémies Hypomagnésémie Hypocalcémie		En particulier l'hypokaliémie (et par retentissement l'hypomagnésémie) l'hypocalcémie (plus faiblement) exposent aux risques de TdP. Les dyskaliémies détiennent un tel potentiel d'impact que la correction d'une hypokaliémie normalise souvent un iQT allongé.
Hypothyroïdie non compensée	L'inhomogénéité de la repolarisation ventriculaire associée s'expliquerait partiellement par un remodeling des fibres ventriculaires et par une élévation des taux de catécholamines endogènes. (3,20–22)	
Alcoolisation, vomissements, diarrhées, diurétiques	Par capacité de modifier les équilibres électrolytiques et de perturber ainsi les mouvements ioniques	
Médicaments à risque d'allongement de l'iQT (nombre, IV, dose élevée, débit rapide)	Par impact sur les mouvements ioniques, en particulier potassique, notamment via les I_{KR}	
Médicaments bradycardisants	Allonge de fait l'intervalle QT	Tels que l'ivabradine ou les inhibiteurs de l'acetylcholinésterase
Interactions médicamenteuses	Par potentielle accumulation d'un médicament	

Dans une recherche d'imputabilité d'un médicament, les **introductions médicamenteuses ou modifications récentes de doses** seront favorisées (i.e. <30j).
Si certains médicaments sont indubitablement à risque d'allongement de l'iQT, leur présence ou leur retrait ne signifie pas que l'intervalle sera forcément modifié. Et leur capacité à allonger l'intervalle QT n'est pas strictement corrélée au risque de TdP. **Le potentiel de modification de l'intervalle QT ou le risque d'évoluer en TdP est variable selon les molécules, en fonction des spécificités de leur impact sur l'activité électrique cardiaque**. Il diffère parfois au sein d'une famille de principes actifs.
Il est difficile d'acquérir des données univoques et définitives sur ces différences. Plusieurs outils existent pour les présenter et tous n'aboutissent pas aux mêmes classifications. Il y est notamment très rarement distingué la capacité à allonger l'iQT et encore moins celle à évoluer en TdP. Plusieurs centaines de molécules à risque à des degrés divers y sont répertoriées, surpassant nos capacités de

mémorisation et tendant à focaliser notre attention sur la contribution des médicaments alors qu'elle n'en demeure qu'un aspect additionnel aux facteurs de risques [23].
Il nous paraît important de mémoriser les molécules les plus emblématiques, celles à haut risque, qui modifient fréquemment l'intervalle ou conduisent facilement à des TdP (ceux « à ne pas rater ») plutôt que s'obstiner à des classements à proprement parler. Nous comptons sur l'entrainement, l'expérience et l'accumulation progressive des connaissances pour affûter la capacité de détection des cas moins évidents. Le tableau 3 présente une sélection de médicaments à risque basée sur notre expérience.

Tableau 3: Médicaments à risque d'allongement de l'IQT et de TdP

Médicaments à risque élevé ou modéré, seuls et à dose usuelle
(à visée cardiaque) Sotalol, flecaïnide (dysopyramide, procainamide, quinidine)
(sans visée cardiaque) citalopram ou escitalopram, levomepromazine, haloperidol, droperidol, methadone, ondansetron, erythromycine, clarithromycine, etc.
Médicaments à risque en association (médicaments, doses élevées, situation, FRs)
azithromycine, fluoroquinolones, imidazoles, amiodarone, metoclopramide, domperidone, ivabradine, inhibiteurs de l'acethylcholinestérase, etc.

Pour la plupart des autres molécules courantes, le lien entre l'allongement du QT et la survenue d'une TdP serait rare et n'interviendrait qu'en présence de plusieurs d'entre eux ou d'une combinaison à un ou plusieurs FRs.
Voir aussi le descriptif détaillé pour les antidépresseurs, les antinauséeux, l'amiodarone et les anti-infectieux (quinolones) en fin de texte.

Si la thérapie médicamenteuse constitue le critère qui souvent fait basculer un système déjà instable, une fois identifiée la présence d'une molécule à risque, l'intégration des FRs parmi lesquels ceux qui modulent le risque médicamenteux complète la prise en charge.
Des **polymorphismes génétiques impliquant les CYP450, notamment le 2D6**, qui concernent jusqu'à 10% de la population, peuvent conduire à des accumulations de médicaments détenant un potentiel de modification de l'iQT, en particulier lorsque ces cyctochromes participent majoritairement à leur métabolisme. Comptent en particulier pour le 2D6 plusieurs médicaments cardiologiques et psychotropes, parmi lesquels au premier rang le flecaïnide, l'haloperidol, la levomepromazine, et aussi le metoclopramide, le diltiazem, la diphenydramine, la fluoxetine, les antidépresseurs tricycliques, etc.

Les scores

Divers scores existent pour estimer le risque d'allongement de l'iQT, en particulier celui de Tisdale (validé cliniquement dans une USI cardiologique) qui intègre les éléments les plus prédictifs d'une TdP. Certains facteurs en sont cependant absents alors qu'ils ne peuvent pas être ignorés. **L'évaluation clinique restera donc nécessaire a minima dans l'interprétation du résultat dudit score**. L'un des scores prétend présenter un calcul de probabilité d'un QT long. Un autre score intègre des paramètres électrocardiographiques au repos et à l'effort ainsi que divers types d'antécédents pour aider au diagnostic de syndrome de QT long. [24,25]
https://www.qtcalculator.org
https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation

Quand l'électrocardiogramme est-il utile et quand procure-t-il peu de bénéfice ?

Si un patient suit déjà un traitement à risque d'allonger l'iQT au long cours, qu'un ECG de référence récent est disponible, qu'il présente un iQT <470ms, qu'aucune modification physiologique (insuffisance rénale ou hépatique) ou interaction médicamenteuse ne provoque un accroissement de la dose du traitement allongeant l'iQT, il ne nous semble pas impératif d'effectuer un ECG et suffisant de contrôler l'alignement des électrolytes.

En cas d'introduction d'un médicament allongeant l'iQT ou d'un traitement entrant en interaction avec lui (qui peut déjà être présent dans le traitement en cours), ou de l'augmentation de dose de l'un d'entre eux, si un ECG récent est disponible et montre un iQT <470ms :

- Si le patient est **en bonne santé habituelle et ne présente pas de FRs**, il convient de vérifier l'absence de perturbations électrolytiques (à corriger le cas échéant)

- Si le médicament est à **risque élevé ou modéré**, il est recommandé d'effectuer un ECG préventif après 12-24h
- Sinon, un ECG de contrôle à J5-7 ou après 5 demi-vies d'élimination de la/des molécule/s à risque semble suffisant

- Si le patient est **âgé et/ou multi-morbide, ou présente des FRs**, il convient de vérifier l'absence de perturbations électrolytiques (à corriger le cas échéant).
  - **Quel que soit le degré de risque de la molécule** un contrôle ECG après 12-24h nous semble requis, ainsi que la répétition de ces contrôles à une fréquence appropriée en fonction de l'allongement supplémentaire observé dans l'ECG le plus récent, jusqu'à l'atteinte du *steady-state* de la/des molécule/s à risque (i.e. 5 demi-vies).

En cas de modifications physiologiques évoquant une possible action accrue d'un médicament allongeur, la mesure de l'iQT devrait être entreprise ou répétée.
Plus le cumul de FRs est grand, plus une surveillance étroite se justifie.
Chaque ECG inquiétant au point d'impacter le maintien de l'option thérapeutique choisie (≥480ms), devrait conduire à 2 répétitions de la mesure, chacune à un intervalle de 15 minutes, pour en objectiver la robustesse, en particulier si le tracé est perturbé.
Pour comparer valablement des ECG, leurs fréquences cardiaques doivent être voisines.
Si une mesure ou une série de trois mesures de QT dépassent 480ms, malgré une normokaliémie, l'abandon du traitement considéré être responsable doit être envisagé, la recherche d'une alternative initiée et la surveillance cardiaque clinique accentuée dans l'intervalle.
Si l'iQT approche 500ms, le traitement causal devrait être interrompu en faveur de son alternative.
Après l'arrêt d'un traitement considéré être responsable de l'allongement de l'iQT, il est recommandable de poursuivre la surveillance, aussi pour objectiver l'hypothèse de responsabilité et confirmer l'amélioration de la situation.

Exemple de cas :
Un patient jeune, en bonne santé, consulte pour une gastroentérite, ne prend pas de médicaments allongeant l'iQT, n'a pas d'antécédents de QT long ou de QT long congénital, ne présente pas de FRs, ni d'hypokalimie (malgré des diarrhées ou des vomissements dans l'anamnèse), à qui il sera prescrit du métoclopramide en réserve ou à dose usuelle par voie orale (3x10mg/24h), un contrôle ECG ne nous semble pas nécessaire.
Faudrait-il effectuer un contrôle ECG dans un contexte semblable à l'exception de la ***présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypertrophie ventriculaire ou d'un BAV, ou d'un autre facteur de risque*** *?* **Plutôt Oui**
Faudrait-il effectuer un contrôle ECG à ce même patient si l'on lui prescrivait ***en plus une quinolone****, même par voie orale* ***?*** **Assurément Oui**
Si le traitement allongeur est de courte durée (ex : certains traitements courts ou interrompus de quinolones ou de macrolides), à moins de mesurer des iQT >470ms, à l'approche de la fin du traitement, des mesures supplémentaires seront de faible utilité.

Prise en charge médicamenteuse des TV

Sur le plan strictement médicamenteux, la prise en charge aigue de l'allongement de l'iQT évoluant en TdP consiste à **administrer du magnésium intraveineux, même en présence d'une normomagnésémie, en évitant toutefois l'hypermagnésémie**. Le magnésium participe à la régulation via les canaux des flux de Na^+, Ca^{2+} et K^+, réduit la dispersion de l'allongement de l'iQT, par lesquels il réduit les post-dépolarisations ou leur amplitude. Un **apport contrôlé de potassium jusqu'à une légère hyperkaliémie est parfois considéré être aussi bénéfique**.
Dans les cas réfractaires de QT long acquis, **l'isoproterenol peut porter secours par accélération du rythme (recherchée >90bpm) et une possible limitation des dispersions de repolarisations**. Son usage n'est cependant **pas recommandé en présence de syndrome coronarien aigu ou de QT long congénital**.
Lors de **TVs soutenues**, sans retentissement hémodynamique, ou pour la prévention des TVs sur syndrome de QT long, **en l'absence de maladie cardiaque structurelle, les bêtabloquants non cardio-sélectifs présentent un intérêt.** Leurs potentialités diffèrent selon les molécules et selon les profils génétiques. Ils ne seraient pas recommandés dans des profils de TV avec une prédominance de bradycardie (pourraient par ce biais précipiter une TdP). **Le nadolol semble bénéficier du**

meilleur périmètre d'action (LQT1 et LQT2), celui du propranolol et de l'atenolol est plus restreint (LQT1), et le metoprolol ne semble efficace sur aucun d'entre eux. Aucun des bêtabloquants ne serait efficace sur les LQT3, qui pourraient être pris en charge avec de la mexiletine.
Dans les autres cas, l'usage d'anti-arythmiques prévaudra (procainamide, flecainide, sotalol ou amiodarone principalement) dont le choix sera conditionné aux hypothèses des conditions sous-jacentes de la survenue de la TV. La quinidine serait de peu d'efficacité sur les TdPs ou peu durable et exposant à un taux élevé d'effets indésirables. [9,26,27]

Proposition de systématique de prise en charge

Pour soutenir la systématique de décision, nous proposons l'algorithme suivant

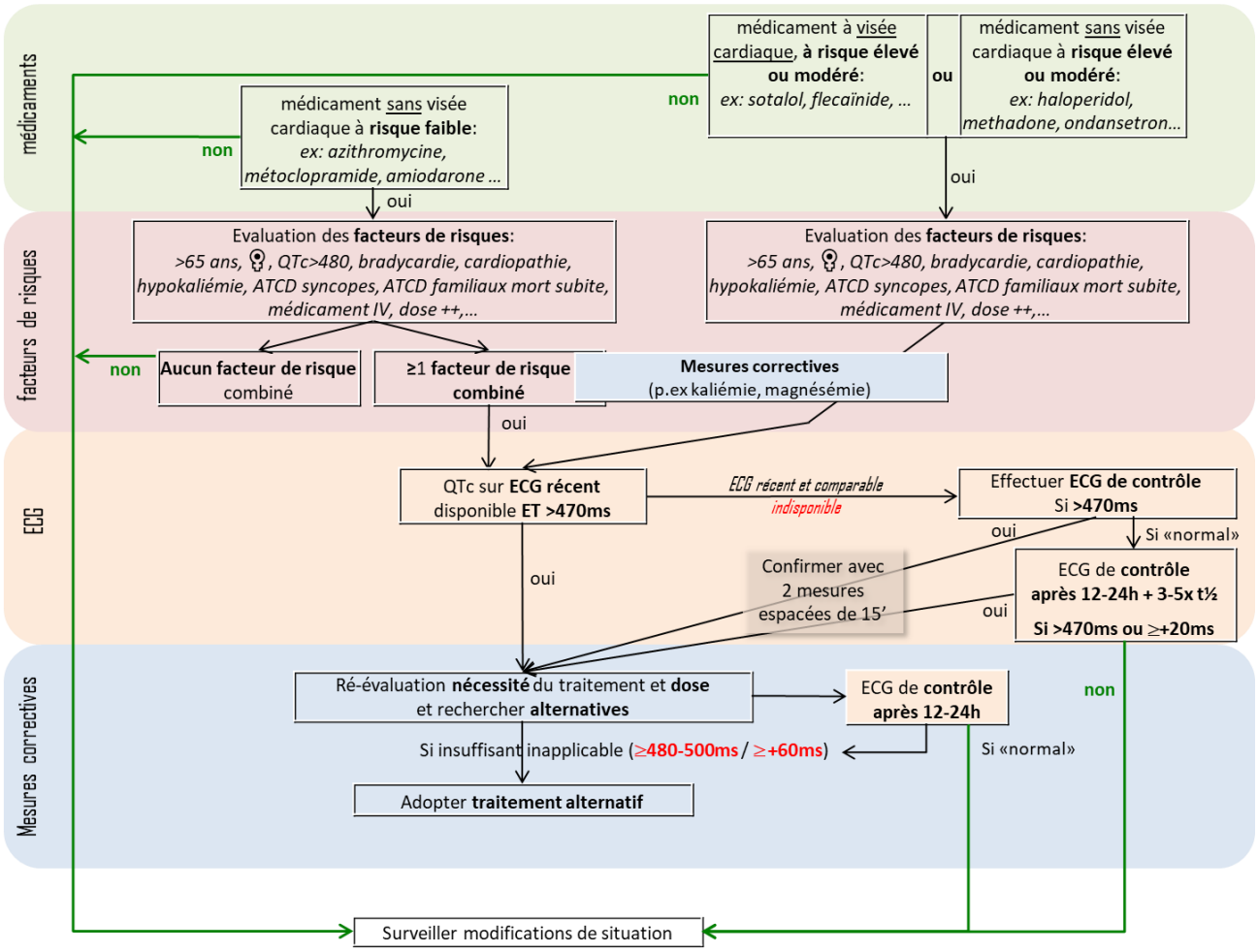

Figure 1 : Proposition de systématique de prise en charge

Informations détaillées :

Les antidépresseurs

A l'exception de la duloxetine, tous les ISRS ou apparentés exposent à un risque d'allongement de l'iQT à des degrés divers. L'usage de vortioxetine ne dispose pas encore d'un recul suffisant pour confirmer un profil favorable, d'autant plus que cette molécule est exposée à des multiples interactions au niveau du métabolisme hépatique oxydatif (CYP450 2C9, 2D6, 3A4). **Parmi les ISRS à risque modéré d'allongement de l'iQT, disposant d'un bon recul et d'un profil correct d'efficacité, comptent la sertraline, la fluvoxamine et la fluoxétine**. Les ISRS présentant le risque le plus élevé sont le citalopram et l'escitalopram. Il est pourtant délicat de déterminer si ces observations découlent aussi de la forte utilisation de ces deux molécules. **Le citalopram détiendrait à dose usuelle un potentiel d'allongement de 8.5ms (max. +10.8ms) et l'escitalopram de 4.5ms (max +6.4ms).** En dépit des messages marketing, l'escitalopram ne présente pas un profil radicalement plus favorable que le citalopram dans l'intervalle de dose usuelle. Ce ne serait qu'à partir des doses maximales respectives qu'une différence favoriserait l'escitalopram [28–32]

Les anti-nauséeux

Le **droperidol** est une molécule réputée pour son potentiel d'allongement de l'iQT car la FDA lui a attribué en 2001 le statut de *black box warning*. Son utilisation est depuis conditionnée à un suivi électrocardiographique avant, pendant et plusieurs heures après administration, ce qui en a fait un produit quasi exclusivement d'anesthésiologie, en prophylaxie multimodale des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO). L'analyse de la FDA a depuis maintes fois été contestée, notamment par l'existence de biais de sélection/confusion dans près du trois quarts des cas analysés ayant conduit à sa décision. **Le droperidol à une dose de 0.625 à 1mg est considérée ajouter à l'intervalle QT respectivement 15 à 25ms (±8 à ±40ms)** [33–38]

Dans l'information officielle de **l'ondansetron**, l'allongement de l'iQT est qualifié de rare (≥1/10'000 à <1/1000) et modéré, se basant sur une petite étude sur des sujets recevant des doses destinées au traitement des nausées et vomissements relatifs à une chimiothérapie (NVC). L'allongement mesuré pour une dose de 8mg perfusée en 15 minutes était de 5.8ms (7.8ms à la limite sup. de l'IC 90%) et aucune mesure supérieure à >480ms, ou déviation supérieure à 60ms, n'avaient été observées. Aucune information n'est procurée quant à la capacité d'allongement de la dose de 4mg IV qui est recommandée chez l'adulte dans la prévention des NVPO. **Plusieurs évaluations prospectives en vie réelle « contredisent » ces données rassurantes puisqu'elles rapportent, pour une dose de 4mg administrée en IV lent, des valeurs d'allongement de 16.2 à 20ms (±12 à ±26ms), ou un potentiel de porter près du quart des patients au-delà de 470ms**. Ces dernières observations nous invitent donc à considérer que **l'ondansetron détient un risque comparable à celui du droperidol**, ce qui constitue une raison supplémentaire de respecter la recommandation d'administration unique par 24h (étant donné que sa fixation aux récepteurs 5HT assure l'efficacité pendant cette durée). Le palonosetron serait une alternative à faible risque d'allongement de l'iQT mais ses propriétés pharmacocinétiques sont très différentes (t ½ = 40h) et son AMM ne le destine qu'au traitement des NVC. [39–44]

Il existe plusieurs cas rapportés de TdP, parfois fatals après l'administration de **metoclopramide** ou de **domperidone**. **Dans tous les cas rapportés qui nous sont connus pour ces deux molécules, des FRs associés et reconnus étaient présents** (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses, surdosages, pathologies cardiaques, etc.). Il existe peu de données chiffrées exploitables pour évaluer le potentiel intrinsèque de ces deux molécules à allonger l'iQT. Par le bais d'une évaluation sur la capacité de blocage des canaux hERG, le metoclopramide serait plus faiblement en mesure d'allonger le QT que la domperidone. D'autres publications comparatives renforcent le postulat que le risque est majoritairement associé à la présence de FRs et marginalement au médicament en lui-même. **Nous considérons que le metoclopramide ou la domperidone peuvent provoquer des TdP dans des situations de cumuls de FRs mais que les molécules en elles-mêmes, à dose et fréquence d'administration normales de 3 prises de 10mg par jour, comportent un potentiel d'allongement mal connu et probablement faible**. [45–49]

L'**haloperidol** n'est pas une molécule de première intention dans le traitement des nausées et vomissements. Elle est le plus fréquemment utilisée comme psychotrope. L'haloperidol a fait l'objet d'un retrait de la voie intraveineuse dans son AMM en 2010, pour limiter les risques cardiaques accrus par cette voie d'administration. Les cas rapportés impliquant cette molécule dans des TdP présentent eux aussi de nombreux biais de sélection/confusion. Malgré d'importantes incertitudes de mesures, **l'impact de l'haloperidol sur l'iQT est confirmé être corrélé à la dose** dans l'évaluation

rétrospective de Tisdale et al., dans laquelle les TdPs survenaient chez des patients d'USI traités pour des états d'agitation avec des doses IV totales moyennes par 24h très élevées, de 112mg (+105ms) contre 34mg/24h (+41ms) chez les sujets sans observation de TdP. **L'impact sur l'iQT de doses usuelles (1-5mg) d'haloperidol administrées en IV dans des conditions de prise en charge psychiatrique, de nausées/vomissements, ou de migraines semble s'établir à env. +12-16ms et l'iQT serait porté au-delà de 470/480ms chez 4.3% à 22% des patients**. (42,49–51)

L'amiodarone

Si l'amiodarone allonge significativement l'iQT, par le biais du blocage des I_{KR}, **sa capacité inrinsèque à provoquer des TdP semble limitée**. La faible propension à évoluer en tachycardies ventriculaires polymorphes s'expliquerait par un blocage des canaux calciques, limitant les mécanismes de ré-entrées, de dépolarisations précoces et de dispersion de repolarisations transmurales. **Les cas de TdP sous amiodarone sont donc plus vraisemblablement la conséquence de FRs associés**, au premier rang desquels les dyskaliémies (52,53).

Les anti-infectieux

Plusieurs **quinolones** ont été retirées du marché suite à des incidents de diverses natures, parmi lesquels des incidents cardiaques (grepafloxacine). La **moxifloxacine** est utilisée dans certaines études comme référence pour incarner l'allongement de l'iQT. L'information officielle de l'Avalox®, mentionne une **capacité limitée à 6 msec ±26 msec**, ce qui s'avère conforme à un risque intermédiaire, qui concerne l'ensemble des quinolones. Dans une revue de littérature interne réalisée en 2020, hormis des cas rapportés cumulant d'autres FRs, nous n'avions identifié qu'une publication de nature prospective et d'évaluation clinique, chez des patients âgés, hospitalisés pour pneumonie communautaire, présentant des antécédents cardiaques dans 74% des cas. Elle concluait à l'absence de différence de risque entre la moxifloxacine et la levofloxacine. (54)

Il existe une controverse quant aux différences d'impact sur l'iQT entre les principaux **macrolides** (erythro-, clarithro et azitromycine). Outre la FDA qui a émis un avertissement en 2013 concernant l'**azithromycine**, certains auteurs prétendent à l'existence d'un risque, en particulier en présence de FRs, y compris lorsqu'ils sont peu nombreux (âge=90 ans + azithromycine=500mg). D'autres auteurs ne parviennent pas à reproduire ce risque, même en présence de plusieurs facteurs prédisposants. Dans des conditions très sélectionnées (modèles animaux), des allongements de l'iQT et des dispersions de repolarisations sont observés être similaires entre les trois macrolides, mais des TdP ont été observées uniquement sous erythromycine et clarithromycine. L'hypothèse nourrie par plusieurs auteurs repose sur un **modèle différent de repolarisation en présence d'azithromycine qui, bien que retardée, serait plus abrupte** (profil en carré, versus en triangle), laissant ainsi peu d'opportunités à des réentrées de calcium et des dépolarisations. Nous considérons donc que, de manière similaire à l'amiodarone, **si l'azithromycine allonge significativement l'iQT, elle expose probablement plus rarement à des TdP que les autres marcolides, et que les cas de TdP l'impliquant dépendent principalement de la présence d'un ou plusieurs FRs**. (55–58)

Références :

1. Taira CA, Opezzo JAW, Mayer MA, Höcht C. Cardiovascular drugs inducing QT prolongation: facts and evidence. Curr Drug Saf. janv 2010;5(1):65-72.
2. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Calcium Revisited New Insights Into the Molecular Basis of Long-QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. juill 2016;9(7):e002480.
3. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. oct 2012;3(5):241-53.
4. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. juill 2010;70(1):16-23.
5. van Noord C, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Witteman JCM, Stricker BHC. Non-cardiovascular drugs that inhibit hERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. Heart. févr 2011;97(3):215-20.
6. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. J Clin Invest. août 2005;115(8):2025-32.
7. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. Annu Rev Med. 1998;49:263-74.
8. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 1 avr 2004;62(1):9-33.
9. Jatin Dave. Torsade de Pointes. Medscape; 2022.

10. De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. Drug Saf. 2002;25(4):263-86.
11. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2 mars 2010;55(9):934-47.
12. Fongemie JM, Al-Qadheeb NS, Estes NAM, Roberts RJ, Temtanakitpaisan Y, Ruthazer R, et al. Agreement between ICU clinicians and electrophysiology cardiologists on the decision to initiate a QTc-interval prolonging medication in critically ill patients with potential risk factors for torsade de pointes: a comparative, case-based evaluation. Pharmacotherapy. juin 2013;33(6):589-97.
13. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Risk management of QTc-prolongation in patients receiving haloperidol: an epidemiological study in a University hospital in Belgium. Int J Clin Pharm. avr 2016;38(2):310-20.
14. Pasquier M, Pantet O, Hugli O, Pruvot E, Buclin T, Waeber G, et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. Intern Med J. août 2012;42(8):933-40.
15. Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, Wolfson AB, Chan STC, Webster BW, et al. The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. Ann Emerg Med. déc 2009;54(6):763-8.
16. Mahmud R, Gray A, Nabeebaccus A, Whyte MB. Incidence and outcomes of long QTc in acute medical admissions. Int J Clin Pract. nov 2018;72(11):e13250.
17. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, El Kadi S, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. Circulation. 20 nov 2018;138(21):2345-58.
18. Taboulet Pierre. Intervalle QT 1. mesure [Internet]. e-cardiogram.com; 2023. Disponible sur: https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-1-generalites/
19. Pr. Dipen Shah et Dr. Olivia Braillard. Intervalle QT : mesure et interprétation pour le médecin de premier recours [Internet]. Hôpitaux universitaires de Genève; 2017. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/medecine_communautaire_de_premier_recours_et_des_urgences/qt_15_10.pdf
20. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Drew BJ. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in Practice study. J Electrocardiol. 2010;43(6):572-6.
21. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J (Ott). mai 2016;149(3):139-52.
22. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Santoro G, et al. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. Eur J Endocrinol. janv 2008;158(1):85-90.
23. crediblemeds.org QTdrugs lists. https://crediblemeds.org/;
24. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. juill 2013;6(4):479-87.
25. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation. 15 nov 2011;124(20):2181-4.
26. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 21 oct 2022;43(40):3997-4126.
27. Baker WL. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 1 avr 2017;3(2):108-17.
28. Aström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juin 2008;17(6):587-92.
29. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics. 2013;54(1):1-13.
30. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. Ann Pharmacother. oct 2013;47(10):1330-41.
31. FDA. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related
32. Sheeler RD, Ackerman MJ, Richelson E, Nelson TK, Staab JP, Tangalos EG, et al. Considerations on Safety Concerns About Citalopram Prescribing. Mayo Clin Proc. nov 2012;87(11):1042-5.
33. Bailey P, Norton R, Karan S. The FDA droperidol warning: is it justified? Anesthesiology. juill 2002;97(1):288-9.
34. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. Anesthesiology. août 2008;109(2):206-12.
35. ANSM. Droperidol Panpharma, Résumé des caractéristiques [Internet]. 2016. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235342.htm
36. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. Am J Health Syst Pharm. 1 juin 2007;64(11):1174-86.
37. Perkins J, Ho JD, Vilke GM, DeMers G. American Academy of Emergency Medicine Position Statement: Safety of Droperidol Use in the Emergency Department. J Emerg Med. juill 2015;49(1):91-7.
38. Kramer KJ. The Surprising Re-emergence of Droperidol. Anesth Prog. 2020;67(3):125-6.

39. Li K, Vo K, Lee BK, Addo N, Coralic Z. Effect of a single dose of i.v. ondansetron on QTc interval in emergency department patients. Am J Health Syst Pharm. 1 mars 2018;75(5):276-82.
40. Moffett PM, Cartwright L, Grossart EA, O'Keefe D, Kang CS. Intravenous Ondansetron and the QT Interval in Adult Emergency Department Patients: An Observational Study. Acad Emerg Med. janv 2016;23(1):102-5.
41. Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. Drug Healthc Patient Saf. 2011;3:53-8.
42. Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Korjian S, Aouad MT. Haloperidol Versus Ondansetron for Treatment of Established Nausea and Vomiting Following General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. Anesth Analg. févr 2017;124(2):438-44.
43. FDA. Clinical review Palonosetron [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/88947/download
44. Zuo P, Haberer LJ, Fang L, Hunt TL, Ridgway D, Russo MW. Integration of modeling and simulation to support changes to ondansetron dosing following a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. J Clin Pharmacol. nov 2014;54(11):1221-9.
45. Claassen S, Zünkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. Pharmacology. avr 2005;74(1):31-6.
46. Chen HL, Hsiao FY. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. août 2015;24(8):841-8.
47. Biewenga J, Keung C, Solanki B, Natarajan J, Leitz G, Deleu S, et al. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. janv 2015;4(1):41-8.
48. Arana A, Johannes CB, McQuay LJ, Varas-Lorenzo C, Fife D, Rothman KJ. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. Drug Saf. déc 2015;38(12):1187-99.
49. Me G, Di B, C W, A P, K F. A Randomized Controlled Trial of Intravenous Haloperidol vs. Intravenous Metoclopramide for Acute Migraine Therapy in the Emergency Department. The Journal of emergency medicine [Internet]. sept 2015 [cité 9 mars 2023];49(3). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048068/
50. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 17 mars 2010;34(2):401-5.
51. Tisdale JE, Rasty S, Padhi ID, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. J Clin Pharmacol. déc 2001;41(12):1310-8.
52. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. Trends Pharmacol Sci. déc 2003;24(12):619-25.
53. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. Circulation. 27 nov 2001;104(22):2722-7.
54. Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, Niederman MS, Choudhri S, CAPRIE Study Group. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Chest. nov 2005;128(5):3398-406.
55. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. FDA [Internet]. 21 juin 2019 [cité 9 mars 2023]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart
56. Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. Ann Pharmacother. nov 2013;47(11):1547-51.
57. Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, Yamazaki Y, Izumi-Nakaseko H, et al. Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. Cardiovasc Toxicol. juill 2015;15(3):232-40.
58. Goldstein LH, Gabin A, Fawaz A, Freedberg NA, Schwartz N, Elias M, et al. Azithromycin is not associated with QT prolongation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. oct 2015;24(10):1042-8.