

Médicaments et allongement de l'intervalle QT

INTRODUCTION

Sur un électrocardiogramme (ECG), l'intervalle QT reflète la durée du potentiel d'action des cellules musculaires ventriculaires entre le début de la dépolarisation (entrée de sodium et de calcium) et la fin de la repolarisation (sortie de potassium). De nombreux médicaments prolongent la repolarisation cardiaque et donc l'intervalle QT, en règle générale par le blocage des canaux potassiques. Un allongement du QT a été associé à l'apparition épisodique d'une tachycardie ventriculaire caractérisée par la rotation progressive de l'axe du vecteur de l'onde QRS (*Torsades de pointes* [TdP], cf. [i.mail-Offizin Nr. 20/2007](#), en allemand seulement). Tandis que, en l'absence d'arythmies, un allongement du QT reste asymptomatique, les TdP peuvent conduire à des malaises, des palpitations et des syncopes et, dans de rares cas, à une mort cardiaque subite.¹⁻⁴

DÉFINITION DE L'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

L'intervalle QT varie selon la fréquence cardiaque (diminution lors de tachycardie, augmentation lors de bradycardie); pour une comparabilité intra- et interindividuelle, il est en général corrigé en fonction de la fréquence cardiaque en utilisant la formule de Bazett. Les valeurs du QT corrigé selon la fréquence cardiaque (QTc) sont considérées comme allongées lorsqu'elles se situent entre 450-470 millisecondes (ms) chez l'homme et entre 470-480 ms chez la femme, selon les sources consultées.^{1,3,5} Toutefois, la formule de Bazett présente l'inconvénient de surestimer l'intervalle QTc lors de fréquences cardiaques très élevées et de le sous-estimer lors de fréquences cardiaques très basses.^{2,5}

Le risque d'être atteint d'une tachycardie à TdP augmente graduellement avec l'allongement du QTc (d'environ 5-7% par augmentation de 10 ms de l'intervalle QTc). Il n'existe pas de valeur seuil à partir de laquelle il est certain que des TdP vont se manifester, et de nombreux patients présentant un QT long ne souffrent jamais

d'arythmies. Toutefois, un QTc supérieur à 500 ms augmente le risque de TdP d'un facteur 2 à 3. D'une manière générale, c'est à partir de cette valeur qu'il faut au plus tard prendre des mesures.^{1,2,5}

CONSTELLATIONS DE RISQUES

On trouve des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT dans plusieurs groupes thérapeutiques différents. Antifongiques azolés, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, ondansétron, neuroleptiques, antidépresseurs tri- et tétracycliques, trazodone, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, amiodarone, méthadone, donépézil, tacrolimus ainsi qu'antipaludiques, médicaments contre le VIH et cytotostatiques font par exemple partie des principes actifs ou des classes de substances souvent utilisés et problématiques à cet égard.^{1-4,6}

La liste la plus complète de médicaments allongeant le QT est mise à disposition par l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) et gratuitement accessible sur www.crediblemeds.org (identification nécessaire). Cette base de données a classé plus de 200 principes actifs dans diverses catégories de risque en fonction de leur potentiel de déclenchement d'allongement du QT et de TdP. Elle est régulièrement mise à jour.⁷

Pour pratiquement tous les médicaments allongeant l'intervalle QT, le risque de TdP s'accroît avec l'augmentation de la dose ou de la concentration plasmatique.^{2,3,5} Dans la pratique, il est rare qu'un médicament administré à sa posologie thérapeutique soit à lui seul responsable de l'apparition de TdP. Des problèmes sérieux surviennent en général lorsque se produit une augmentation des taux plasmatiques par exemple en raison d'interactions pharmacocinétiques et/ou d'insuffisance rénale ou lorsque des effets additifs se manifestent en lien avec l'administration d'autres médicaments allongeant le QT (interactions pharmacodynamiques). D'autres facteurs de risque d'un allongement du QT et de TdP sont une prédisposition génétique (syndrome

du QT long), le sexe féminin, l'âge supérieur à 65 ans, une bradycardie, des cardiopathies structurelles (p.ex. hypertrophie ventriculaire gauche, altération de la performance du ventricule gauche, infarctus du myocarde récent) et des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, plus rarement hypocalcémie).^{1,3,5,6}

MESURES PRÉVENTIVES

La mesure la plus simple pour prévenir un allongement du QT induit par des médicaments est de renoncer à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments prolongeant le QT.¹ Si c'est impossible, il faut contrôler l'intervalle QTc au moyen d'un ECG, notamment en présence d'autres facteurs de risque. Idéalement, on enregistre un premier ECG avant d'instaurer le traitement (valeur initiale), puis un deuxième après avoir atteint l'état d'équilibre (après env. 5 demi-vies).¹⁻³ Chez les patients à risque, il est justifié de procéder à l'enregistrement d'un ECG de contrôle avant d'avoir atteint l'état d'équilibre.⁵ Pour les traitements au long cours, il est recommandé de répéter les ECG chaque mois au cours du premier semestre, puis tous les 6 à 12 mois. Par ailleurs, au début comme en cours de traitement, il faut rechercher d'éventuels troubles électrolytiques et, le cas échéant, les corriger.²

Il n'y a pas de consensus clair à propos de la valeur de QTc mesurée qui doit conduire à l'arrêt des médicaments responsables. Lors de traitements non essentiels, une augmentation du QTc de 30 ms ou une valeur du QTc supérieure à 470 ms justifie l'arrêt du traitement. Dans le cas de traitements essentiels pour lesquels il n'y a pas d'alternative, une limite du QTc à 500 ms est en général acceptée pour autant qu'il n'y ait pas d'arythmie sur un ECG de 24 heures.¹ Toutefois, en présence d'arythmies, si l'allongement du QTc est supérieur ou égal à 60 ms en valeur absolue ou si les valeurs sont supérieures ou égales à 500 ms, ces traitements doivent en règle générale aussi être interrompus.^{1-3,5}



PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

Le pharmacien ne connaît en général ni le diagnostic de QT long ni les valeurs du QTc. Par conséquent, il faut surtout mettre l'accent sur l'identification des interactions médicamenteuses qui pourraient augmenter le risque d'allongement du QT, ainsi que sur l'ajustement posologique correct de médicaments allongeant le QT à élimination rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale.⁶ Lorsqu'un patient reçoit simultanément plus d'un médicament allongeant l'intervalle QT et que l'on ignore si un ECG a été enregistré, il est recommandé de prendre contact avec le médecin, surtout si la combinaison est

formellement contre-indiquée (cf. informations professionnelles), si les médicaments concernés sont associés à un risque élevé de TdP (cf. catégories de risque sur www.crediblemeds.org), si la posologie prescrite est élevée, s'il y a en plus une interaction pharmacocinétique ou si le patient prend des médicaments qui peuvent potentiellement provoquer des troubles électrolytiques (diurétiques p. ex.). En plus de la recommandation de procéder à un ECG pour contrôler l'intervalle QTc et, le cas échéant, d'ajuster la dose, le pharmacien peut proposer au médecin des alternatives thérapeutiques sans potentiel ou avec potentiel plus faible d'allongement du QT/de

TdP (cf. **Tableau 1**). S'ils ressentent soudainement des palpitations, des vertiges, un état confusionnel ou des syncopes, les patients à risque d'allongement du QT doivent immédiatement se rendre dans un service d'urgence médicale.²

Si le pharmacien lui-même recommande des médicaments allongeant le QT (p. ex. dompéridone, anciennement liste C), les mêmes mesures de précaution sont valables. La remise du médicament ne pose pas de problème en l'absence d'une constellation de risques (cf. ci-dessus).

Tableau 1: Médicaments fréquemment utilisés avec risque connu ou suspecté de torsades de pointes (TdP) ainsi qu'alternatives thérapeutiques sans lien connu avec un allongement du QT/TdP⁸

Classe de médicaments	Risque connu de TdP	Risque possible/potentiel de TdP		Pas de lien connu avec un allongement du QT et des TdP	
Analgésiques	Méthadone	Lévométhadone Buprénorphine Tramadol		Codéine Fentanyl Hydromorphone Morphine	Oxycodone Ibuprofène Naproxène Paracétamol
Antibiotiques	Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine Azithromycine Clarithromycine Érythromycine	Métronidazole Triméthoprime-sulfaméthoxazole Pipéracilline/tazobactam		Amoxicilline / acide clavulanique Imipénem Méropénem Céfépime Ceftriaxone Doxycycline	Nitrofurantoïne Fosfomycine Rifampicine Vancomycine Amikacine Gentamicine Tobramycine
Antiémétiques	Dompéridone Ondansétron	Métoclopramide		Méclozine	
Antidépresseurs	Citalopram Escitalopram	Amitriptyline Doxépine Clomipramine Imipramine Nortriptyline Fluoxétine	Paroxétine Sertraline Venlafaxine Trazodone Miansérine Mirtazapine	Bupropione Duloxétine Vortioxétine	
Antipsychotiques	Chlorprothixène Halopéridol Lévomépromazine	Aripiprazole Clozapine Flupentixol Olanzapine	Palipéridone Pipampéronne Quétiapine Rispéridone	Brexpiprazole	

CONCLUSION

De nombreux médicaments sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT et, par conséquent, de déclencher des TdP potentiellement mortelles. Toutefois, des problèmes sérieux ne surviennent en général qu'en présence de constellations à risques, par exemple lorsque les taux plasmatiques des médicaments concernés augmentent en raison d'interactions pharmacocinétiques et/ou d'une insuffisance rénale, lorsque des effets additifs apparaissent en raison d'autres médicaments allongeant le QT et/ou lorsque les patients présentent un QT long congénital (syndrome du QT long).

Références

1. Delacrétaiz E. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. Schweiz Med Forum 2007; 7:814-9.
2. Trinkley KE et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin 2013; 29(12):1719-26.
3. QT interval and drug therapy (Clinical review from Drug and Therapeutics Bulletin). BMJ 2016; 354:i4331.
4. Crouch MA et al. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. Pharmacotherapy 2003; 23(7):881-908.
5. Drew BJ 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 2010; 55(9):934-47.
6. 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) 2016; 149(3):139-52.
7. Woosley RL et al. CredibleMeds.org: What does it offer? Trends Cardiovasc Med 2018; 28(2):94-9.
8. www.crediblemeds.org (consulté en dernier lieu le 27.9.2020).