

Médicaments et allongement du QT

Emmanuel OGER

Centre Régional de Pharmacovigilance

CHU de Rennes

Généralités (1)

- Grave
- Rare... ?
- Motif de retrait du marché
- Évaluation précoce dans le développement

Généralités (2)

- **Grave : torsade de pointe**
- Forme de tachycardie ventriculaire spontanément résolutive et récidivante

Tracé de base : QT long \sim 60/100 seconde

Débuté par une extrasystole R/T.

Constituée de complexes larges (fréquence 200/mn), aspect de fuseaux. Dure 10 à 20 sec.



Généralités (3)

- Rare... ?

7,8 à 14,8 par million par an (survivants hospitalisés...)

Molokhia M et al. *Br J Clin Pharmacol* 2008

2,9% d'exposés en soins intensifs (18,6% > 1 médicament...)

Freeman BD et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008

Pharmacovigilance : 245 notifications sur 5 ans
(0,8 /M/an)

Généralités (4)

- **Motif de retrait du marché**

 - Thioridazine en 2005

 - Levo-acetyl-methadone

 - Terfénotide

 - Astemizole

- **Évaluation précoce**

 - Prolongation du QT = risque rythmique

 - Prédiction médiocre... arrêt de développement...

Diagnostic

- Symptômes

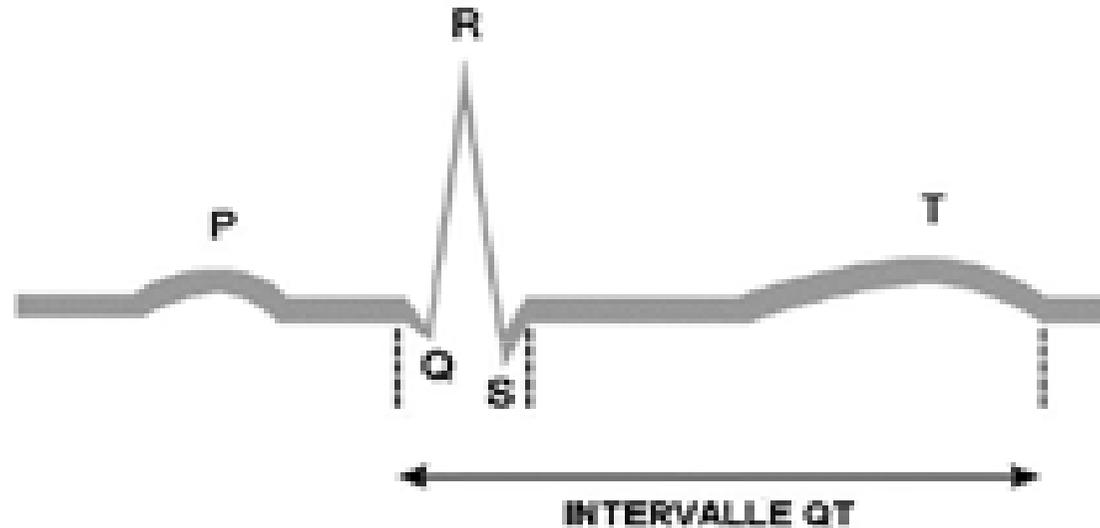
Palpitations, vertiges, syncopes et convulsions
10 - 17% des cas dégénèrent en fibrillation ventriculaire avec une mort subite.

- Mesure de l'intervalle QT

Entre le début de l'onde Q (à défaut le début de R)
et la fin de l'onde T (parfois difficile à trouver)...

Mesurer l'intervalle RR.

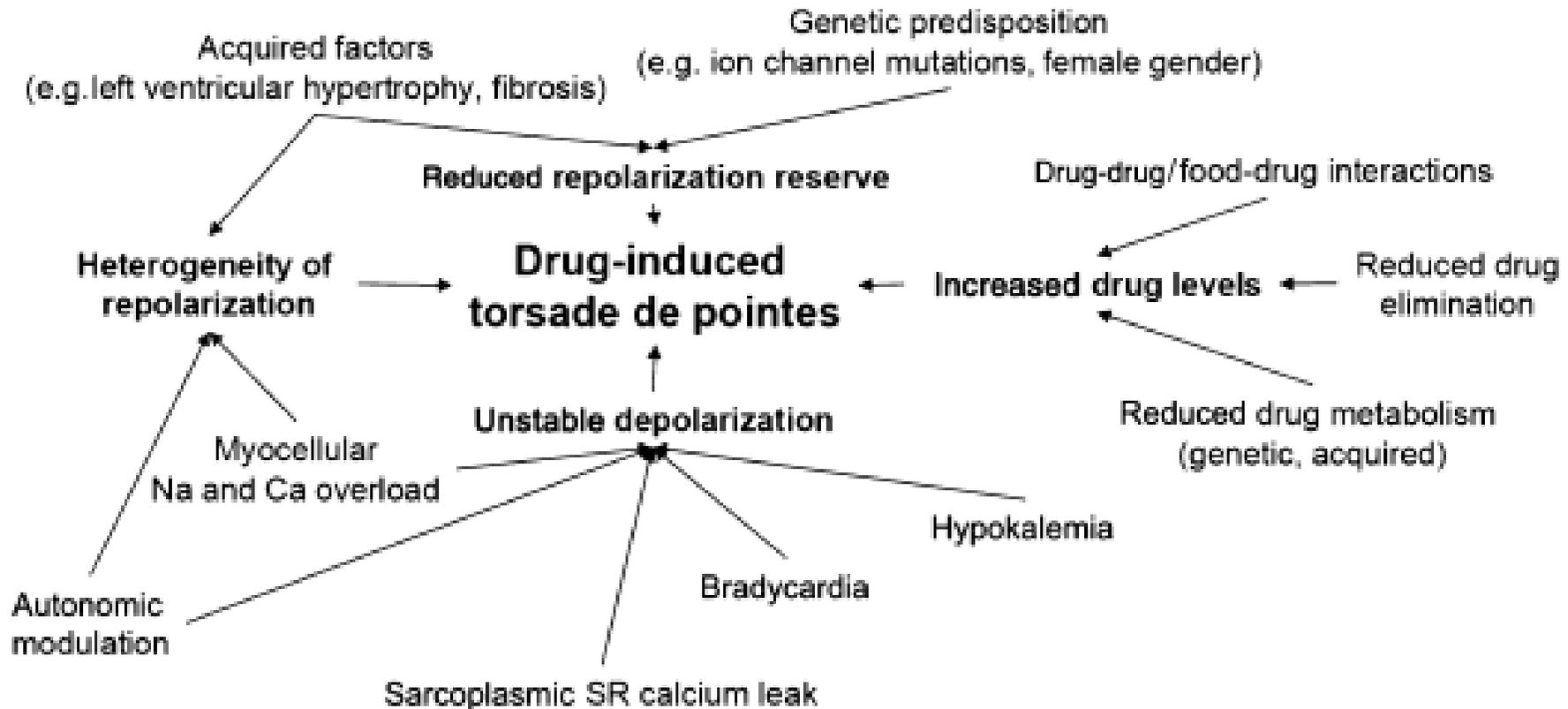
Mesure de l'intervalle QT



$$QTc \text{ (msec)} = \frac{QT \text{ (msec)}}{\sqrt{RR \text{ (sec)}}}$$

Formule de Fredericia : $QTc = QT \times (1/RR)^{1/3}$;

Origine multifactorielle



Facteurs de risque

- Sexe féminin
- Hypokaliémie non médicamenteuse
diminue le passage de K transmembranaire et
prédispose à bloquer le canal I_{kr}
- Insuffisance cardiaque

Étiologies non médicamenteuses

- Bradycardies sévères (BAV)
- Hypokaliémies (allongement de QT et QU)
- QT long congénital avec ou sans surdi-mutité
- Exceptionnelles torsades de pointe idiopathiques avec QT normal

Étiologies médicamenteuses (1)

- Bradycardie d'origine médicamenteuse
- Hypokaliémie médicamenteuse (diurétiques)

Étiologies médicamenteuses (2)

- Anti-arythmiques,...
- Antihistaminiques ?
- Psychotropes
- Antimicrobiens
- Anticancéreux
- Autres
 - ✓ Cisapride ++, domperidone (IV, n-né, voie orale?), ondansétron*, granisetron* (*lien possible A-CERT*)
 - ✓ Alfuzosine*, vardenafil*
 - ✓ Méthadone ++ propoxyphène !!

Anti-arythmiques

- Classe IA
Disopyramide
- Classe III
Sotalol, amiodarone, ibutilide, dronedarone
- Classe IC
Propafénone, flécaïnide* (*lien possible A-CERT*)
- Classe IV
Bépridil

Anti-angineux, anti-HTA

- Anti-angineux
 - Ranolazine* RANEXA
- Antihypertenseur
 - ✓ Isradipine* ICAZ, Nicardipine* LOXEN
 - ✓ Moexipril/HCTZ* MOEX
 - ✓ Indapamide* FLUDEX...

Antihistaminiques

- Terfénadine et astémizole, retirés du marché...
- Mequitazine (?)
- Les nouveaux antihistaminiques tels que le cétirizine, le fexofénadine n'ont pas de propriétés proarythmogènes

Psychotropes

- Neuroleptiques
 - ✓ Phénothiazines (chlorpromazine)
 - ✓ Butyrophénones (haloperidol, dropéridol)
 - ✓ Atypiques (rispéridone, olanzapine, clozapine, pimozide)
- Antidépresseurs tricycliques
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
 - Sertraline, fluoxétine, venlafaxine, escitalopram

Antimicrobiens

- Antibiotiques
 - ✓ Macrolides : érythromycine, clarithromycine, azythromycine*, roxithromycin, telithromycin*
 - ✓ Fluoroquinolones : sparfloxacin, levofloxacin*, moxifloxacin* > ciprofloxacin*,
 - ✓ Triméthoprime-sulfaméthoxazole
- Antimycotiques azolés
- Antiparasitaires
- Inhibiteurs de la protéase

Anticancéreux

- Tamoxifen
- Inhibiteurs des tyrosines kinases
 - Dasatinib SPRYCEL
 - Nilotinib TASIGNA
 - Lapatinib TYVERB
 - Sunitinib SUTENT
- Arsenic TRISENOX

Interactions potentielles

- Substrat majeur + inhibiteur puissant d'un CYP
- Deux substrats majeurs d'un CYP
- CYP 3A4 ou 2D6

Interactions potentielles

Substrats CYP 3A4

Macrolides

Antifongiques azolés

Antidépresseurs (tricycliques,
IRS)

Neuroleptiques atypiques

Benzodiazépines

Opiacés (méthadone)

Inhibiteur PDE5 (vardenafil)

Dompéridone

Inhibiteurs CYP 3A4

Macrolides

Antifongiques azolés

Interactions potentielles

Substrats CYP 2D6

Anti-arythmique classe I
Antidépresseurs (tricycliques,
IRS)
Neuroleptiques atypiques
Opïodes
Ondansetron

Inhibiteurs CYP 2D6

Antidépresseurs IRS

En pratique en France....

- 55 cas (Toulouse) / 7 ans
 - ✓ Amiodarone (n = 21, %)
 - ✓ Combinaisons d'anti-arythmiques (classe III)
 - ✓ Neuroleptique (n = 1)
 - ✓ Anti-infectieux (n = 2)

Molokhia M et al. *Br J Clin Pharmacol* 2008

Conclusion

- Moins de « cas » observés qu'« attendus » au vu
 - ✓ Médicaments nombreux...
 - ✓ Interactions potentielles...
- Nos patients « résistent » à l'allongement du QT
- Bon sens... et prudence.

Références

Arizona Center for Education and Research on
Therapeutics

<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm#>

Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias.
Crit Care Med. 2010 Jun;38(6 Suppl):S188-97.