



**HAL**  
open science

# Torsades de pointes induites par les médicaments : outil pédagogique pour le pharmacien d'officine

Mathieu Acquisto

► **To cite this version:**

Mathieu Acquisto. Torsades de pointes induites par les médicaments : outil pédagogique pour le pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01215126

**HAL Id: dumas-01215126**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01215126>**

Submitted on 13 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

***TORSADES DE POINTES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS  
OUTIL PEDAGOGIQUE POUR LE PHARMACIEN  
D'OFFICINE***

THÈSE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

**ACQUISTO Mathieu**

Né le : 11 juillet 1990 à Lyon (8ème)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE  
PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 10 juillet 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Christophe RIBUOT

Membres :

Mme le Professeur Diane GODIN-RIBUOT

Mme le Docteur Christine LE FOURNIER

M. le Docteur Bruno REVOL

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2014-2015**

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROULLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

\*\* D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et  
Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche Institut

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse

IPB :

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maîtres de Conférences des Universités

MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeurs des Universités

PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

---

TORSADES DE POINTES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS  
OUTIL PEDAGOGIQUE POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

---

## **REMERCIEMENTS**

---

Je tiens tout particulièrement à remercier le personnel de la faculté de pharmacie de Grenoble. Vous avez tous contribué à ce que ces six années d'études se déroulent dans les meilleures conditions possibles.

De même, toute ma gratitude va au directeur de cette thèse, le professeur Diane Godin-Ribuot. Merci d'avoir accepté de tutorer ce travail et d'avoir été accessible tout au long de la rédaction. De plus, je ne serai jamais assez reconnaissant de m'avoir laissé la possibilité de faire ma troisième année de pharmacie au Québec. Cette année d'échange ne fut que le début de plus de deux ans d'expériences outre-Atlantique. Ceci m'a permis de construire mon parcours personnel et professionnel et m'a apporté une autre vision du métier de pharmacien.

Un grand merci au professeur Christophe Ribuot, doyen de la faculté, d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour la qualité de vos cours, vos talents d'orateur et votre implication dans nos études.

De plus, j'exprime également ma gratitude à Bruno Revol, pharmacien au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, ainsi qu'à toute l'équipe du CRPV. Merci pour votre accueil chaleureux et vos conseils précieux. La qualité de vos renseignements et votre savoir justifient amplement le rôle d'une telle institution dans le circuit du médicament.

Un grand merci à Christine Le Fournier, pharmacien titulaire d'officine et membre du jury. De par votre vision du métier et votre contribution à l'évolution des pratiques actuelles, vous avez su me montrer qu'un titulaire d'officine n'est pas seulement un chef d'entreprise mais aussi un véritable professionnel de santé.

Bien évidemment, je remercie mes amis et ma famille. Un individu se construit grâce aux personnes qui l'entourent. Vous avez fait de ces années universitaires un moment inoubliable.

## **AVANT-PROPOS**

---

*« Exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et (de) respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement. »*

Tel est l'un des paragraphes du serment de Galien. La thèse d'exercice est l'aboutissement de six ans d'études au sein d'un UFR des sciences pharmaceutiques. De par la diversité des enseignements dispensés (en galénique, pharmacologie, physiologie et de nombreux autres domaines scientifiques), l'étudiant en pharmacie, dès lors qu'il obtient sa thèse d'exercice, est un docteur en pharmacie, un spécialiste du médicament.

Après son inscription à l'Ordre des pharmaciens, il devient finalement pharmacien et professionnel de santé. Il assure le bon usage du médicament et devient un acteur de santé publique.

Le pharmacien, lorsqu'il devient dispensateur, se doit d'être le dernier rempart entre le médicament et le patient. Les scandales sanitaires de ces dernières années ont renforcé son rôle dans la détection et la prévention des effets indésirables graves. Ceci est primordial afin d'assurer le relais de l'information auprès des autorités compétentes.

*Primum non nocere*

## **TABLE DES MATIERES**

---



<b>Remerciements.....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux et figures.....</b>	<b>12</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>Partie I - Physiologie : le cœur et les torsades de pointes.....</b>	<b>18</b>
<b>Le Cœur.....</b>	<b>19</b>
Rappels anatomiques et physiologiques.....	19
La conduction cardiaque et les courants ioniques.....	21
L'électrocardiogramme.....	27
<b>Un type particulier d'arythmie ventriculaires : les torsades de pointes .....</b>	<b>32</b>
L'intervalle QT et sa mesure.....	32
Torsades de pointes : définition, mécanismes physiopathologiques et conséquences cliniques .....	34
<b>Partie II – Etiologie : Les médicaments torsadogènes, les facteurs de risque et le syndrome du QT long.....</b>	<b>41</b>
<b>Médicaments torsadogènes.....</b>	<b>42</b>
Epidémiologie .....	42
Les médicaments connus pour être à risque de Torsades de pointes (Torsadogènes).....	42
<b>Les facteurs de risque.....</b>	<b>44</b>
Facteurs liés à la molécule.....	44
Potentiel proarythmique d'une molécule : le concept de TRIaD .....	45
Les facteurs indépendants liés à l'environnement .....	47
Liste des principaux facteurs de risque des torsades de pointes d'origine médicamenteuses.....	48
<b>Le syndrome du QT long, un facteur de risque d'arythmie ventriculaire .....</b>	<b>52</b>
Le syndrome du QT long congénital.....	52
Le syndrome du QT long acquis.....	53
<b>Partie III – Prise en charge par le pharmacien d'officine : Prévention et intervention pharmaceutique .....</b>	<b>55</b>
<b>Prévention des Torsades de pointes .....</b>	<b>56</b>
Prévention des torsades de pointes induites par les médicaments .....	56
proposition d'un Arbre decisionnel pour le pharmacien d'officine .....	57
<b>Communication avec le prescripteur : l'opinion pharmaceutique .....</b>	<b>63</b>
L'intervention pharmaceutique ou opinion pharmaceutique.....	63
Applicabilité pratique.....	64
<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe 1 : Liste des médicaments torsadogènes.....</b>	<b>75</b>
<b>Annexe 2 : Tableaux des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et Pgp .....</b>	<b>79</b>
<b>Annexe 3 : Modèle d'opinion pharmaceutique .....</b>	<b>82</b>
<b>Annexe 4 : Outil de codification des interventions pharmaceutique en officine ...</b>	<b>84</b>

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

---

<b>FIGURE 1</b> : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA STRUCTURE DU CŒUR : ANATOMIE DE SURFACE.....	19
<b>FIGURE 2</b> : SCHEMA DU PERICARDE ET DES TUNIQUES DU COEUR. ....	20
<b>FIGURE 3</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU SYSTEME DE CONDUCTION DU CŒUR.....	23
<b>FIGURE 4</b> : LE POTENTIEL D'ACTION CARDIAQUE DANS UN MYOCYTE CONTRACTILE VENTRICULAIRE ET LA RELATION AVEC LES CONDUCTANCES IONIQUES .....	26
<b>FIGURE 5</b> : SCHEMA SIMPLIFIE DES POTENTIELS D'ACTION DES DIFFERENTES STRUCTURES CARDIAQUES : LE TISSU ELECTROGENIQUE ET LES CELLULES MUSCULAIRES AURICULAIRES ET VENTRICULAIRES.....	27
<b>FIGURE 6</b> : LES DERIVATIONS FRONTALES ET UNIPOLAIRES DES MEMBRES .....	29
<b>FIGURE 7</b> : LES DERIVATIONS PRECORDIALES DE L'ECG .....	29
<b>FIGURE 8</b> : TRACE D'UN ELECTROCARDIOGRAMME NORMAL EN DERIVATION D2.....	30
<b>TABLEAU 1</b> : LES VALEURS NORMALES DE L'ECG (COLLEGE FRANÇAIS DE CARDIOLOGIE) .....	31
<b>FIGURE 9</b> : L'INTERVALLE QT SUR L'ECG.....	32
<b>FIGURE 10</b> : EXEMPLE DE TORSADES DE POINTES SUR UN ECG (DERIVATIONS FRONTALES).....	35
<b>FIGURE 11</b> : COMPLEXE COURT-LONG-COURT QUI PRECEDE LES TORSADES DE POINTES .....	36
<b>FIGURE 12</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES SURVENANT LORS DE LA PHASE 2 ET/OU 3 DU POTENTIEL D'ACTION D'UNE CELLULE VENTRICULAIRE .....	37
<b>FIGURE 13</b> : SCHEMA SIMPLIFIE DE L'AUGMENTATION DE LA DISPERSION DE LA REPOLARISATION LORS D'UNE BRADYCARDIE ET ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT .....	38
<b>FIGURE 14</b> : STRUCTURES CHIMIQUES DE DEUX MOLECULES DONT LE RISQUE DE TORSADES DE POINTES EST CONNU : L'ESCITALOPRAM ET L'ERYTHROMYCINE.....	44
<b>FIGURE 15</b> : STRUCTURE CHIMIQUE D'UNE MOLECULE D'AMIODARONE.....	46
<b>FIGURE 16</b> : PROPOSITION D'UN ARBRE DECISIONNEL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....	58

## **ABBREVIATIONS**

---

**ANSM** : Agence Nationale de Sûreté du Médicament

**AzCERT** : Arizona Center for Education and Research on Therapeutics

**bpm** : battements par minute

**EAD ou PDP** : *Early after depolarization* ou Post-Dépolarisation Précoce

**ECG** : Electrocardiogramme

**ESV** : Extrasystole ventriculaire

**EIG** : Effet Indésirable Grave

**HERG** : *Human ether a-gogo related gene*

**I<sub>k</sub>** : courant potassique « sortant rectifiant retardé »

**I<sub>kr</sub>** : composante rapide du courant potassique « sortant rectifiant retardé »

**I<sub>ks</sub>** : composante lente du courant potassique « sortant rectifiant retardé »

**IP** : Intervention Pharmaceutique

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

**ms** : millisecondes

**mV** : millivolt

**OP** : Opinion Pharmaceutique

**OTC** : *Over-The-Counter*

**PA** : Potentiel d'Action

**QT** : Intervalle QT sur l'électrocardiogramme

**QTc** : Mesure de l'intervalle QT corrigée

**QTd** : Dispersion du QT sur l'électrocardiogramme

**TdP** : Torsades de Pointes

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**TRIad** : *Triangulation, Reverse use dependence, electrical Instability, and Dispersion*

## **INTRODUCTION**

---

Aux Etats-Unis, malgré les fameuses *black box warning* et les *dear doctor letters*, l'utilisation de cisapride a été associée au 31 décembre 1999 à 341 rapports d'anomalie du rythme cardiaque et 80 décès ont été recensés<sup>(1)(2)</sup>. Dans le même sens, la revue *Prescrire* a lancé une controverse autour de la dompéridone, un antagoniste de la dopamine utilisé comme antiémétique<sup>(3)</sup>. Pour la seule année 2012, la revue estimait que 25 à 120 morts prématurées d'origine cardiaque étaient imputables à ce médicament. Ces résultats ont cependant suscité de nombreuses réactions sur la méthodologie de l'étude<sup>(4)</sup>. Plus récemment et faisant suite à cette polémique, une autre étude est parue en 2015 dans la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Cette dernière a réévalué à la hausse les chiffres avancés par la revue *Prescrire* à 231 morts pour cette même année 2012<sup>(5)</sup>.

Ces deux exemples mettent en avant la nécessité de faire le point sur un effet indésirable grave : les torsades de pointes induites par les médicaments, qui correspondent à un type particulier d'arythmie ventriculaire. La grande diversité des médicaments connus pour être torsadogènes peut être un obstacle pour certains praticiens dans le choix de leur thérapeutique. Néanmoins, la compréhension physiopathologique de ce processus permet de ne pas priver les patients de traitements pouvant leur être utiles, tout en gardant à l'esprit ce risque potentiellement mortel, bien que relativement faible.

Ce travail est conçu comme un outil pédagogique à destination du pharmacien d'officine. La première partie est constituée de rappels physiologiques pour comprendre et expliquer les mécanismes électrophysiologiques des torsades de pointes. Les médicaments impliqués ainsi que les facteurs de risque associés à ce phénomène seront décrits dans la deuxième partie. Finalement, la troisième partie concerne la gestion de ce risque par le pharmacien d'officine. L'objectif est de répondre à la problématique suivante : comment ce professionnel de santé peut-il contribuer à cibler les patients à risque et prévenir les torsades de pointes d'origine médicamenteuse ?

**PARTIE I - PHYSIOLOGIE : LE CŒUR ET LES  
TORSADES DE POINTES**

---



# LE CŒUR

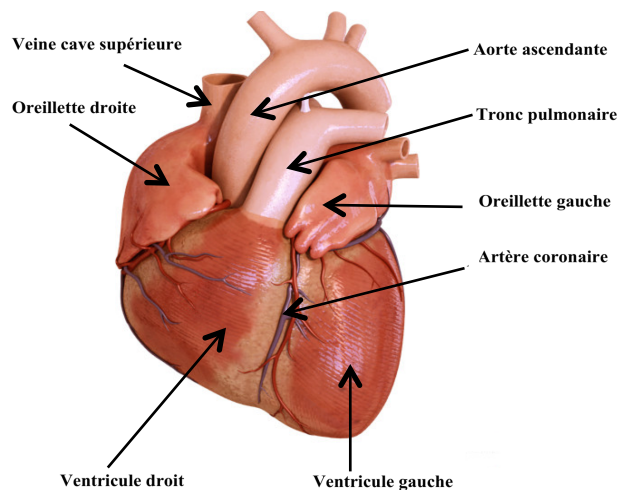
---

## *RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES<sup>(6)</sup>*

Le cœur est un organe contractile, il s'agit de la pompe permettant au sang de circuler dans l'organisme. Le sang doit être constamment propulsé dans les vaisseaux sanguins pour qu'il puisse atteindre les cellules et échanger avec elles. Ceci permet d'assurer l'homéostasie des divers systèmes du corps. De la taille d'un poing fermé, cet organe repose sur le diaphragme. Il est situé près du centre de la cavité thoracique dans une région appelée médiastin. Deux tiers de sa masse se trouvent à gauche du plan médian du corps.

Le cœur possède quatre cavités : deux oreillettes dans sa partie supérieure et deux ventricules dans sa partie inférieure. C'est une double pompe. Le cœur droit reçoit le sang veineux systémique par les veines caves supérieure et inférieure. Il envoie ce sang vers les poumons via l'artère pulmonaire. Le cœur gauche reçoit le sang oxygéné des poumons par les veines pulmonaires et l'envoie vers les autres organes par l'aorte. La *figure 1* représente ces diverses structures anatomiques.

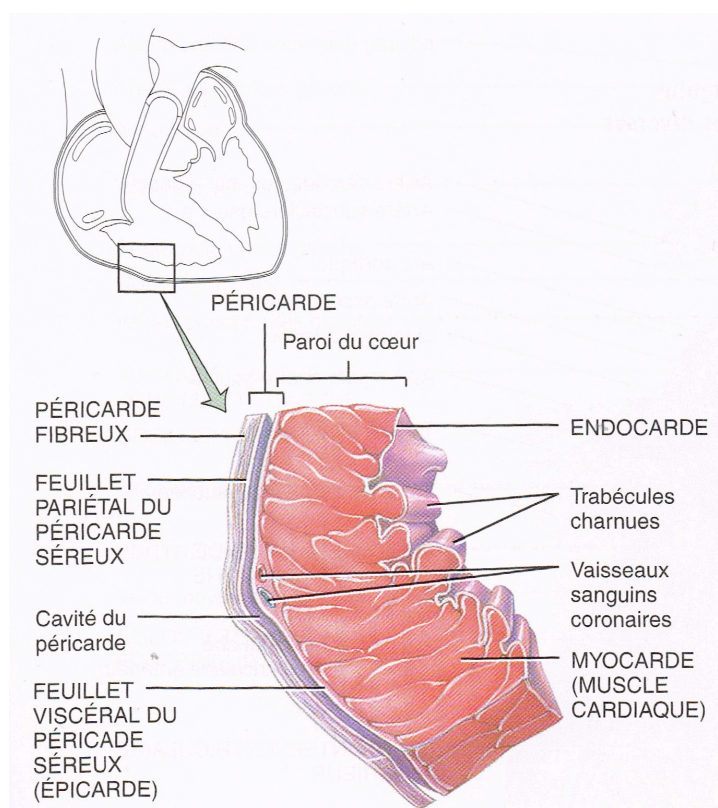
*Figure 1 : Schéma simplifié de la structure du cœur : anatomie de surface*



*Figure 1* : L'oreillette droite et le ventricule droit forment le cœur droit. Quant à eux, l'oreillette gauche et le ventricule gauche composent le cœur gauche. La veine cave supérieure débouche dans l'oreillette droite et transporte du sang désoxygéné depuis la circulation systémique. Le Tronc pulmonaire, transporte le sang désoxygéné du ventricule droit vers la circulation pulmonaire. L'aorte ascendante transporte le sang oxygéné du ventricule gauche vers la circulation systémique. Pour finir, les artères coronaires font partie de la circulation coronarienne, elles vascularisent cet organe.

Cet organe est composé de plusieurs couches tissulaires et il est recouvert d'une membrane, le péricarde qui l'entoure et le protège. Le péricarde se divise en péricarde fibreux (enveloppe externe) et en péricarde séreux (enveloppe interne). Ce dernier est lui-même composé de deux feuillets : pariétal et viscéral (aussi appelé épicarde). La cavité péricardique est un espace rempli de liquide se trouvant entre ces deux feuillets. Elle facilite les mouvements du cœur en favorisant le glissement entre les feuillets. La *figure 2* représente le péricarde et la paroi du cœur composée de trois couches : l'épicarde, le myocarde et l'endocarde.

**Figure 2 : Schéma du péricarde et des tuniques du cœur. (Tiré de [6])**



**Figure 2 :** les structures anatomiques telles que le péricarde et les trois couches de la paroi du cœur sont visibles sur cette coupe frontale d'une partie du ventricule droit.

L'**épicarde** est le feuillet viscéral du péricarde séreux (composé de mésothélium et de tissu conjonctif).

Le **myocarde** est un muscle strié dont la contraction est indépendante de notre volonté. Ce tissu musculaire constitue l'essentiel de la masse du cœur et est responsable de sa fonction de pompe. Les myocytes, cellules musculaires spécifiques du tissu cardiaque, sont disposés en faisceaux qui décrivent une spirale en diagonale. Cette organisation leur permet une contraction particulièrement efficace.

L'**endocarde** est un endothélium qui recouvre la face interne du myocarde et des valves cardiaques.

Le tissu musculaire cardiaque possède deux propriétés intéressantes pour la compréhension de son fonctionnement : l'excitabilité électrique et la contractilité. L'excitabilité fait l'objet de la prochaine partie. La contractilité est l'aptitude du tissu musculaire à se contracter avec force après le déclenchement du potentiel d'action musculaire.

## ***LA CONDUCTION CARDIAQUE ET LES COURANTS IONIQUES***

### ***Activation rythmique de la contraction cardiaque, le tissu électrogénique***

Le cœur est doté d'un tissu électrogénique qui va générer des impulsions électriques et les transmettre à l'ensemble des structures cardiaques<sup>(7)</sup>. Les cellules qui le composent ont la capacité de s'exciter automatiquement. Ceci se traduit par une dépolarisation spontanée. S'en suit une contraction de ces cellules appelées myocytes autorythmiques. On parle alors d'automaticité cardiaque.

Les cellules qui forment ce tissu, aussi appelées cellules cardionectrices<sup>(7)</sup> jouent le rôle d'un centre rythmogène formant ainsi le système de conduction cardiaque. Elles assurent la propagation de chaque cycle d'excitation à travers le cœur. Elles coordonnent aussi l'activité contractile du myocarde assurant donc l'efficacité de la pompe cardiaque. Ce tissu est sous l'influence du système nerveux autonome (systèmes nerveux sympathique et parasympathique).

La *figure 3* représente schématiquement le système de conduction du cœur. Il se compose des structures suivantes :

**Le nœud sinusal** est le pacemaker du cœur. Il s'agit d'une petite bande musculaire à proximité du sinus coronaire. Ce sont des cellules deux fois plus petites que les cellules musculaires du reste des oreillettes. Elles sont quasiment dépourvues de myofilaments contractiles. Au sein du tissu électrogénique, le nœud sinusal possède la fréquence d'automaticité la plus élevée.

Cette fréquence, de 100/minutes, permet de déclencher les potentiels d'action des fibres automatiques sous-jacentes qui sont plus longues à se dépolariser spontanément.

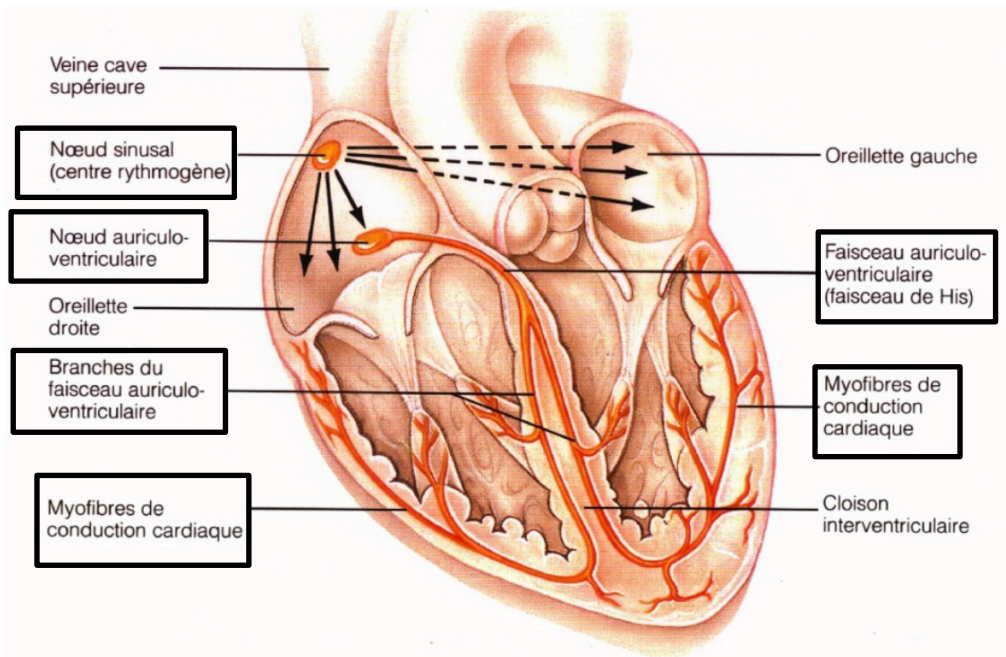
Dans des conditions physiologiques normales, cette particularité fait de lui le centre rythmogène du cœur. Il est le point de départ de l'impulsion électrique.

**Les fibres inter-nodales auriculaires** ou faisceaux de conduction inter-nodaux, font le lien entre le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire. Elles permettent de transmettre très rapidement l'impulsion générée par le nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire. Cette impulsion va aussi se propager dans les cellules musculaires des oreillettes.

**Le nœud auriculo-ventriculaire** agit comme un frein dans le système de conduction. A ce niveau, il y a un donc ralentissement. La conséquence mécanique est une contraction différée des oreillettes et des ventricules, ce qui permet le bon déroulement du cycle cardiaque.

Les cellules du **faisceau de His** possèdent la vitesse la plus rapide du tissu de conduction. La transmission est instantanée dans les deux ventricules. Ce faisceau se divise en un réseau de fibres plus petites appelées **fibres de Purkinje**, lesquelles se situent dans la région sous-endocardique et entrent en contact étroit avec les fibres musculaires myocardiques. Le ventricule gauche étant plus gros que le ventricule droit, il va nécessiter un plus grand nombre de cellules de conduction. Le réseau de Purkinje est par conséquent plus important dans le ventricule gauche.

**Figure 3 : Représentation schématique du système de conduction du cœur. (Tiré de [7])**



**Figure 3 :** les fibres inter-nodales correspondent aux flèches pleines dans l'oreillette droite. De plus, on peut noter qu'il n'y a pas de structure anatomique qui assure la conduction entre les oreillettes. Les impulsions sont donc transmises via les cellules musculaires des oreillettes (flèches en pointillées). Les myofibres de conduction cardiaque correspondent aux fibres de Purkinje.

L'automatisme et la conduction sont donc deux des propriétés fondamentales de ce tissu électrogénique.

En conditions physiologiques normales, l'impulsion électrique suit un parcours bien défini. Quand on suit ce parcours, la compréhension de la contraction du cœur devient logique : l'impulsion électrique se propage dans le tissu cardiaque en partant des oreillettes (nœud sinusal) et se poursuit dans les ventricules (faisceau de His), après une pause au niveau du nœud auriculo-ventriculaire.

Ainsi, les oreillettes se contractent, expulsant le sang dans les ventricules. La contraction différée des ventricules permet alors d'éjecter le sang dans les circulations pulmonaire et générale. Le cycle cardiaque est la succession des phases de contraction, les systoles, et des phases de relaxation, les diastoles. En conditions physiologiques normales, le bon déroulement d'un cycle est finalement assuré par un phénomène électrique bien organisé.

## ***Du stimulus électrique à la contraction mécanique***

Les myocytes contractiles sont des cellules excitables. Elles sont polarisées. En effet, la membrane de ces cellules, lorsqu'il n'y a pas de stimulus, a un potentiel de repos stable à environ -90mV. L'intérieur de la cellule est négatif par rapport à l'extérieur. Ce potentiel de repos négatif est dû aux propriétés de perméabilité de la membrane cellulaire et au fait que le milieu intra et extracellulaire présentent des concentrations différentes en ions sodium ( $\text{Na}^+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ) et calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Ces ions sont les principaux impliqués dans la polarisation des cellules cardiaques. De fait, le liquide extracellulaire est riche en ions sodium. Dans le cytosol en revanche, le principal cation est le potassium.

La différence de concentration de certains ions entre les compartiments intra et extracellulaire va permettre à la cellule de se contracter et de se relâcher via des flux d'ions à travers la membrane.

Le courant électrique généré par le tissu électrogénique va entraîner une dépolarisation membranaire qui engendre une contraction. On parle de couplage excitation/contraction.

### ***Au niveau cellulaire, comment se déroule ce phénomène ?***

Les impulsions électriques générées par les cellules du tissu électrogénique vont entraîner des modifications électrophysiologiques au sein de la cellule cardiaque (courants ioniques). Le potentiel de repos va donc évoluer vers des valeurs moins négatives.

L'ouverture et la fermeture des différents canaux ioniques de la membrane vont créer des modifications du potentiel membranaire. Ceci va se traduire physiologiquement par une dépolarisation ou une repolarisation des cellules et donc une alternance de contraction et de relaxation. Ainsi lorsque les cellules des oreillettes se dépolarisent, une contraction se produit. Le sang passe donc de l'oreillette au ventricule, qui lui est en relaxation (repolarisation).

Le potentiel d'action cardiaque, c'est à dire le changement brusque et rapide du potentiel de repos des cellules myocardiques (cellules excitables), se décompose en cinq phases (*figure 3*).

Il est utile de noter que les termes canal rapide ou lent font référence à la vitesse d'ouverture des canaux. La conductance est la quantité de courant générée par l'ouverture des canaux. Ces canaux ne peuvent s'ouvrir que lorsque le potentiel de membrane atteint certaines valeurs. Par souci de simplification, seuls les principaux courants ioniques intervenant dans le potentiel d'action sont abordés.

**Phase 0 :** Dépolarisation rapide. Les myocytes contractiles ont un potentiel de repos stable à environ -90mV. Lorsque le potentiel d'action des myocytes avoisinant amène un myocyte contractile à son seuil d'excitation (-65mV), les canaux sodiques rapides sensibles au voltage s'ouvrent (courant  $I_{Na}$ ).

Les canaux potassiques se ferment conjointement. Cette ouverture rapide est responsable de la phase ascendante du potentiel d'action. Le potentiel membranaire devient alors positif.

**Phase 1 :** Phase de repolarisation rapide. Elle est créée par la fermeture rapide des canaux sodiques et le début d'ouverture des canaux calciques. Cette étape est très courte.

**Phase 2 :** Phase de plateau. Ce stade résulte de la balance entre un courant entrant d'ions calcium ( $I_{Ca}$ ) et un courant sortant repolarisant d'ions potassium. L'ouverture des canaux calciques est plus lente mais plus prolongée que celle des canaux sodiques. Cela entraîne la formation d'un plateau caractéristique du PA des cardiomyocytes.

**Phase 3 :** Phase de repolarisation lente. Elle est caractérisée par la fermeture des canaux calciques et l'ouverture encore plus prononcée des canaux potassiques. Le courant potassique « sortant rectificatif retardé »  $I_k$ , est divisé en deux composantes : l'une rapide ( $I_{kr}$ ) et l'autre lente ( $I_{ks}$ ).

Le canal potassique qui contrôle le courant  $I_{kr}$  est aussi appelé canal HERG (*human ether a-gogo related gene*). Quant à lui, le courant  $I_{ks}$  est codé par un canal potassique appelé canal KCNQ/KCNE1. C'est canaux font partis de la famille des canaux potassiques « voltage-dépendants »<sup>(8)</sup>.

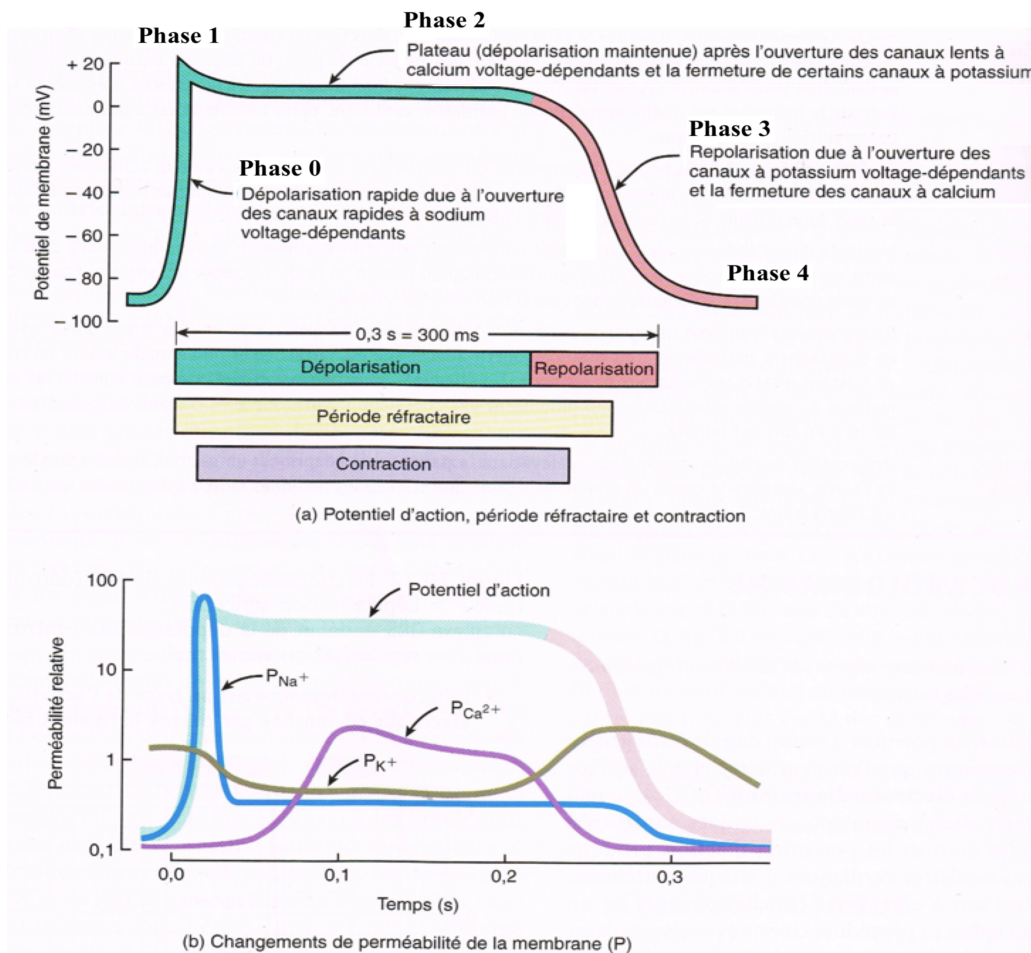
**Phase 4 :** Potentiel de repos. Le potentiel est maintenu par un courant sortant d'ions  $K^+$  ( $I_{k1}$ ). Il y a donc une perméabilité membranaire potassique au repos.



Des modifications pharmacologique ou génétique du fonctionnement de ces canaux ioniques peuvent donc avoir des propriétés cardiaques délétères.

Sur la *figure 4*, l'augmentation de la conductance sodique se traduit par une dépolarisation membranaire. L'augmentation de la conductance potassique quant à elle se traduit par une repolarisation membranaire. En effet, lorsque les canaux sodiques s'ouvrent, les ions sodium entrent dans la cellule ; tandis que l'ouverture des canaux potassiques fait sortir les ions potassium de la cellule. Dans les deux cas, les ions se déplacent selon leur gradient de concentration.

**Figure 4 : Le potentiel d'action cardiaque dans un myocyte contractile ventriculaire et la relation avec les conductances ioniques. (Adapté de [6])**



**Figure 4 :** sur ce schéma, la période réfractaire correspond à l'intervalle pendant lequel une deuxième contraction ne peut être déclenchée (les canaux sodiques sont inactifs). De plus, les changements de perméabilité de la membrane (P) correspondent aux conductances ioniques. Les ions suivent leur gradient de concentration. Les changements de perméabilité de la membrane (P) sont liés à l'ouverture et la fermeture des différents canaux ioniques : le canal sodique rapide pour  $P_{Na^+}$ , le canal calcique lent pour  $P_{Ca^{2+}}$  et le canal potassique lent pour  $P_{K^+}$ .



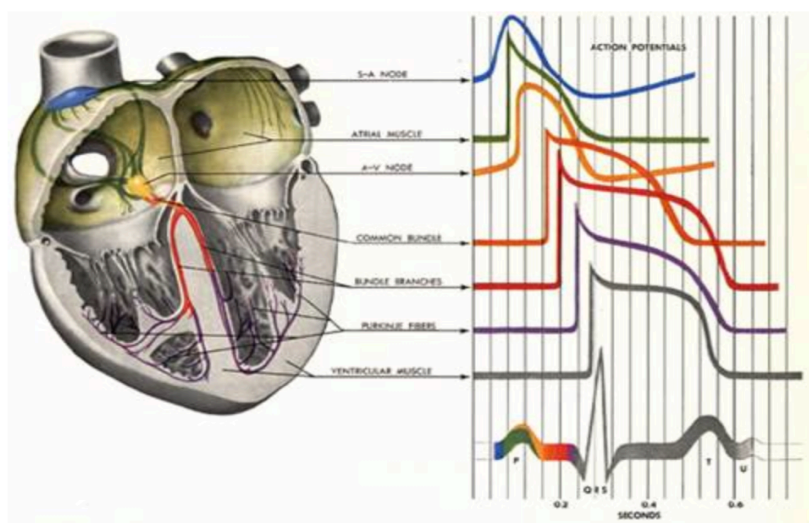
La compréhension du système de conduction du cœur et des différents courants ioniques impliqués permet de comprendre le principe de l'électrocardiogramme.

## ***L'ELECTROCARDIOGRAMME***

La propagation des potentiels d'action dans le cœur génère des courants électriques qui peuvent être détectés à la surface du corps. La somme de tous les potentiels d'action des cellules musculaires cardiaques et des cellules du tissu électrogénique peut être enregistrée à l'aide d'un électrocardiographe. Le tracé des changements électriques enregistrés est appelé électrocardiogramme (ECG).

L'ECG est donc l'enregistrement extra-cellulaire de la somme des milliards de potentiels d'action qui se propagent dans le cœur. La *figure 5* illustre les différents potentiels d'action des cellules cardiaques suivant leur localisation et le tracé ECG obtenu.

***Figure 5 : Schéma simplifié des potentiels d'action des différentes structures cardiaques : le tissu électrogénique et les cellules musculaires auriculaires et ventriculaires. (Tiré de [9])***



***Figure 5 : la sommation des différents potentiels d'action donne le tracé de l'électrocardiogramme observé dans le bas du schéma.***

L'ECG est une méthode non invasive qui consiste à placer quatre électrodes sur les bras et les jambes et six électrodes sur la poitrine. L'enregistrement se fait sur un sujet en décubitus dorsal et au repos. Toute activité musculaire volontaire ou involontaire parasite le tracé. Tout tremblement musculaire doit donc être évité.

Le tracé est enregistré sur papier millimétré composé de carrés de 5 millimètres (mm) de côté, à la vitesse de 25mm par seconde (1mm = 0,04 secondes). L'étalonnage standard

de l'électrocardiogramme enregistre en ordonnée une déflexion de 10 mm pour un voltage de 1 millivolt.

L'électrocardiographe amplifie les signaux électriques du cœur et donne douze tracés, appelés dérivations, correspondants aux diverses combinaisons d'électrodes placées sur les membres et la poitrine. Chaque électrode enregistre une activité électrique légèrement différente des autres positions, suivant sa situation par rapport au cœur. On enregistre le courant qui passe entre deux électrodes dont une est positive et l'autre négative.

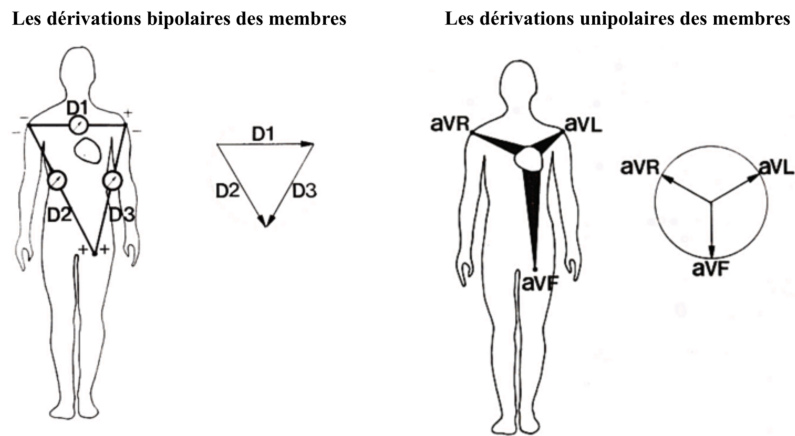
Les dérivations standards ou bipolaire (D1, D2 et D3) correspondent à la différence de potentiel entre deux membres (*figure 6*). Par exemple, pour la dérivation DII, une électrode est placée à la jambe gauche (électrode positive) et une autre est placée au bras droit (électrode négative). Cette dérivation D2 est celle qui est souvent utilisée pour illustrer l'électrocardiogramme en physiologie (*figure 7*). Les dérivations standards sont aussi appelées dérivations frontales.

Les dérivations unipolaires des membres (aVR, aVL et aVF) correspondent à la différence de potentiel entre le cœur et les membres (« R » pour bras droit, « L » pour bras gauche et « F » pour la jambe gauche) (*figure 6*).

Enfin, les dérivations précordiales (V1 à V6) correspondent à des électrodes placées spécifiquement sur la surface du thorax (*figure 7*). Ces dérivations permettent d'explorer plus précisément, d'après leurs positions, certaines parties anatomiques du cœur. Par exemple V1 et V2 permettent d'explorer le ventricule droit et V5 et V6 le ventricule gauche.

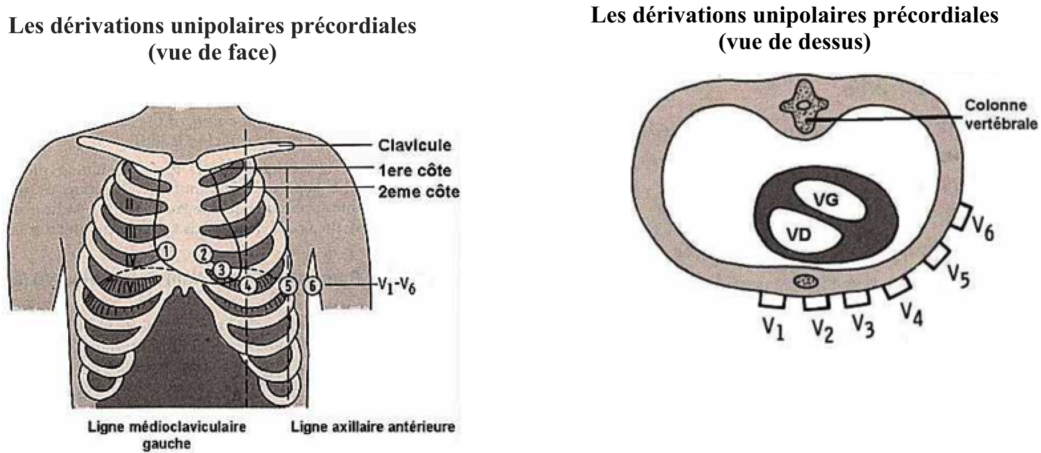
De plus, le parcours de l'impulsion électrique dans le cœur se déroule selon un axe général qui part du nœud sinusal pour terminer à l'apex des ventricules. Six dérivations (D1 à D3 et les dérivations unipolaires des membres) permettent de calculer l'axe électrique du cœur et donc de visualiser l'état du muscle cardiaque (ex : hypertrophie ventriculaire, nécrose).

**Figure 6 : Les dérivation frontales et unipolaires des membres. (Tiré de [10])**



**Figure 6 :** sur le schéma de gauche, le triangle représente les différences de potentiels entre les membres. D1 est une dérivation horizontale qui mesure la différence de potentiel entre le bras gauche et le bras droit. D2 est la dérivation entre le bras droit et la jambe gauche et D3 la dérivation entre le bras gauche et la jambe gauche. Sur le schéma de droite, les dérivation unipolaires des membres aVR, aVL et aVF correspondent à la différence de potentiel entre le cœur et les membres.

**Figure 7 : Les dérivation précordiales de l'ECG. (Tiré de [10])**

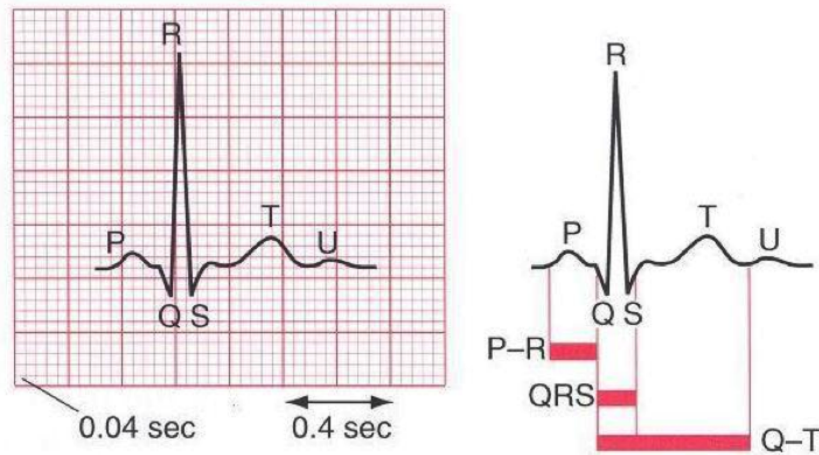


**Figure 7 :** position des électrodes précordiales vue de face sur le schéma de gauche et vu de dessus sur celui de droite

## Les ondes de l'ECG

Sur un électrocardiogramme normal en dérivation II, on distingue facilement trois ondes accompagnant chaque battement cardiaque (figure 8).

**Figure 8 : Tracé d'un électrocardiogramme normal en dérivation D2. (Adapté de [10])**



**Figure 8 :** le tracé d'un ECG normal en dérivation D2 est représenté à gauche avec les différentes ondes correspondantes. À droite, les différents intervalles de l'électrocardiogramme sont représentés.

L'**onde P** est une légère dérivation ascendante. Elle correspond à la phase de dépolarisation auriculaire qui survient juste avant la contraction de l'oreillette.

La deuxième onde visible est le **complexe QRS**. Il représente la dépolarisation ventriculaire rapide pendant laquelle le potentiel d'action se propage dans les myocytes contractiles ventriculaires. La phase de dépolarisation ventriculaire précède la contraction du ventricule et le complexe QRS masque la repolarisation auriculaire.

L'**onde T**, dérivation ascendante en forme de dôme correspond à la repolarisation ventriculaire qui survient juste avant la relaxation des ventricules. Cette repolarisation se déroule plus lentement que la dépolarisation ventriculaire. Parfois, une onde U peut suivre l'onde T mais elle n'est spécifique d'aucune pathologie cardiaque.

L'analyse d'un ECG comprend également la mesure du temps qui s'écoule entre les ondes appelée « intervalle » ou « segment » (*figure 7*). Les valeurs normales sont résumées dans le *tableau 1*. Les valeurs en gras représentent les segments de l'ECG.

*Tableau 1 : Les valeurs normales de l'ECG (Collège français de cardiologie)*

<b>Onde, intervalle</b>	<b>Valeurs normales</b>
Fréquence cardiaque	60-100 battements par minute (bpm)
<b>Onde P</b>	<b>&lt; 120ms</b>
Axe de P	60°
Amplitude de P	< 2,5mm (DII)
<b>Intervalle PR</b>	<b>120-200ms</b>
<b>QRS</b>	<b>80-120ms</b>
Axe de QRS	-45° à +110° (-30° à +90° en pratique)
<b>Onde Q</b>	<b>1/3 amplitude QRS et &lt;40ms de durée</b>
<b>Intervalle QT</b>	<b>&lt; 440ms à 60bpm</b>

Ainsi, la lecture de l'électrocardiogramme permet de déceler un certain nombre d'anomalies marquées par la modification des ondes et des intervalles.

# UN TYPE PARTICULIER D'ARYTHMIE

## VENTRICULAIRES : LES TORSADES DE POINTES

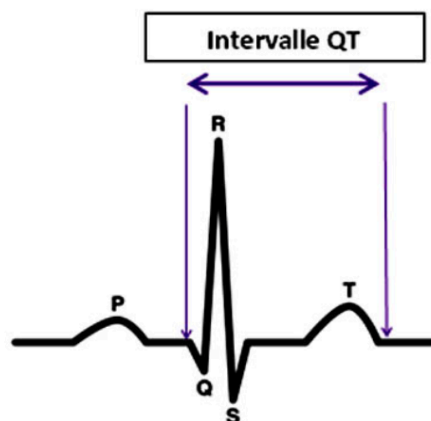
---

### *L'INTERVALLE QT ET SA MESURE*

La compréhension physiologique de l'intervalle QT et sa mesure sont utiles pour comprendre la physiopathologie des torsades de pointes.

Cet intervalle va du début de l'onde Q à la fin de l'onde T (*figure 9*). Il représente le temps qui sépare le début de la dépolarisation ventriculaire située au début du complexe QRS à la fin de la repolarisation ventriculaire modélisée par la fin de l'onde T. L'intervalle QT s'exprime en millisecondes (ms).

*Figure 9 : L'intervalle QT sur l'ECG. (Adapté de [11])*



*Figure 9 : Sur cette représentation d'un électrocardiogramme en dérivation D2, l'intervalle QT va du début de l'onde Q à la fin de l'onde T*

La valeur théorique du QT dépend du sexe, de l'âge et de la fréquence cardiaque<sup>(12)</sup>. Le QT est généralement plus long chez la femme et augmente légèrement avec l'âge. Il se raccourcit quand la fréquence cardiaque augmente.

La mesure s'effectue au repos, sur plusieurs cycles, en gardant la valeur la plus longue. Elle s'effectue dans la dérivation où le QT est le plus long et où la fin de l'onde T est la plus visible<sup>(12)</sup>. Généralement il s'agit de DII, V2 ou V3.

Cette mesure ne fait l'objet d'aucun consensus<sup>(12)(13)</sup>. Elle peut cependant s'effectuer selon quatre lignes directrices<sup>(14)</sup> :

1. L'intervalle QT devrait être mesuré à la main, de préférence sur la dérivation qui montre le mieux la fin de l'onde T.
2. Il devrait être mesuré du début du complexe QRS à la fin de l'onde T avec une moyenne faite sur trois à cinq battements cardiaques. L'onde U ne doit être incluse que si elle est suffisamment large pour fusionner avec l'onde T.
3. Si le patient prend un médicament connu pour allonger l'intervalle QT, l'intervalle devrait être mesuré pendant le pic plasmatique de ce médicament.
4. L'intervalle QT devrait être ajusté à la fréquence cardiaque.

Une correction couramment utilisée tient compte de la fréquence cardiaque. Il s'agit de l'intervalle QT corrigé (QTc) également exprimé en millisecondes (ms).

### ***Méthodes de calcul de l'intervalle QTc par rapport à la fréquence cardiaque(15)***

*Dans ces formules :*

*QTc = QT corrigé par rapport à la fréquence cardiaque*

*QT = QT mesuré sur l'ECG en ms*

*RR (distance entre deux ondes R) = 60/f où f est la fréquence cardiaque en battements par minute (bpm)*

- **Avec une règle à ECG :** le QT mesuré est comparé au QT théorique donné par les règles en fonction de la fréquence du patient. Une valeur supérieure à 10% du QT théorique doit donner l'alarme.

- **Avec la formule de Bazett (la plus fréquemment utilisée) :**

$$QTc = (QT)/\sqrt{(RR)}$$

- **Formule de Fridericia :** Cette formule doit être préférée à celle de Bazett dans les situations où la FC est inférieure à 60 bpm ou supérieure à 100 bpm car elle devient plus précise<sup>(15)(16)</sup>.

$$QTc = (QT)/\sqrt[3]{(RR)}$$

- **Formule de Framingham** : Cette correction linéaire du QT est très performante.

$$QTc = QT \text{ mesuré} + 0,154 (1 - RR)$$

La durée normale du QTc chez un sujet sain est estimée à environ 400 msec. L'intervalle QTc est considéré comme anormal lorsqu'il est de plus de 450 msec chez l'homme et de plus de 470 msec chez la femme<sup>(14)</sup>. Le QT est alors décrit comme long (QT long). En pratique, un QTc supérieur à 500ms est considéré comme pathologique et doit alerter le praticien<sup>(17)</sup>.

### ***TORSADES DE POINTES : DEFINITION, MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET CONSEQUENCES CLINIQUES***

#### ***Définition des torsades de pointes***

Les torsades de pointes (TdP) sont des tachycardies ventriculaires polymorphes non soutenues<sup>(18)</sup>. Une tachycardie ventriculaire est une tachycardie dont l'origine se situe en dessous de la bifurcation du faisceau de His dans le système de conduction cardiaque. Le terme « polymorphe » désigne une succession de complexes QRS de formes différentes tandis que « non soutenues » indique une durée assez courte, généralement quelques dizaines de secondes.

Les TdP surviennent lors d'un allongement anormal du segment QT sur l'électrocardiogramme<sup>(18)</sup>. Cette prolongation peut être congénitale ou acquise. Les médicaments sont la cause la plus fréquente des torsades de pointes « acquises »<sup>(19)</sup>. Les épisodes de TdP sont habituellement de courte durée et se terminent spontanément. Néanmoins, la plupart des patients subissent de multiples épisodes d'arythmie qui peuvent se succéder rapidement et potentiellement dégénérer en fibrillation ventriculaire causant un arrêt circulatoire et une mort subite.

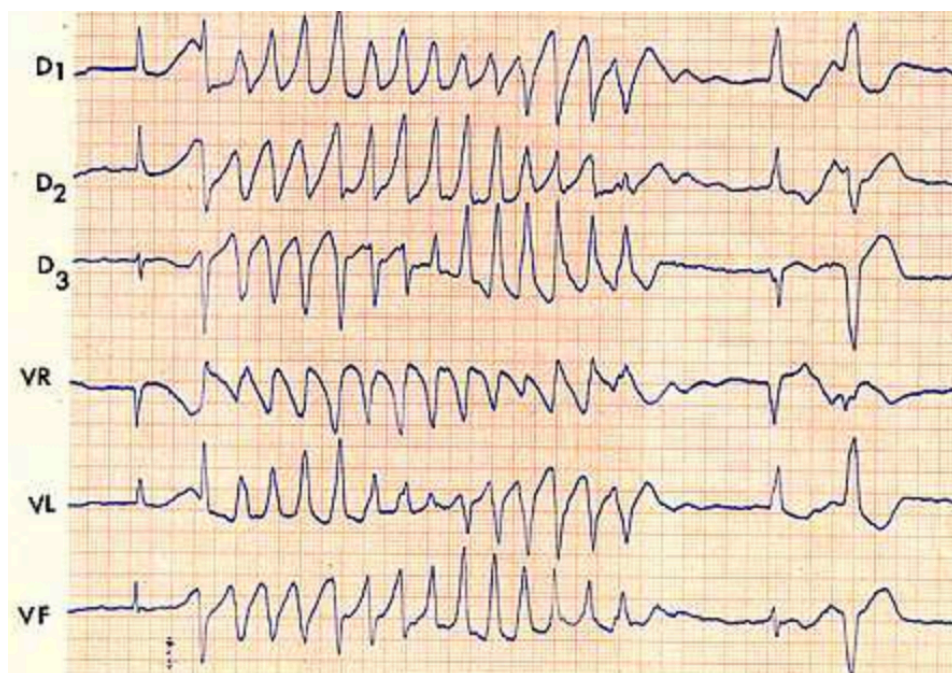


## Conséquences sur l'ECG

Les Tdp sont caractérisées sur l'ECG par des complexes QRS larges dont l'amplitude varie au bout de quelques complexes avec un changement d'axe électrique (aspect de torsion ou hélicoïdal)<sup>(18)</sup>. Une succession de plus de cinq complexes anormaux est nécessaire afin d'observer cet aspect de torsion.

La fréquence de ces complexes varie de 150 à 300 bpm<sup>(18)(20)(21)</sup>. La *figure 10* représente une torsade de pointe sur un ECG en dérivations frontales.

*Figure 10 : Exemple de torsades de pointes sur un ECG (dérivations frontales)<sup>(22)</sup>*

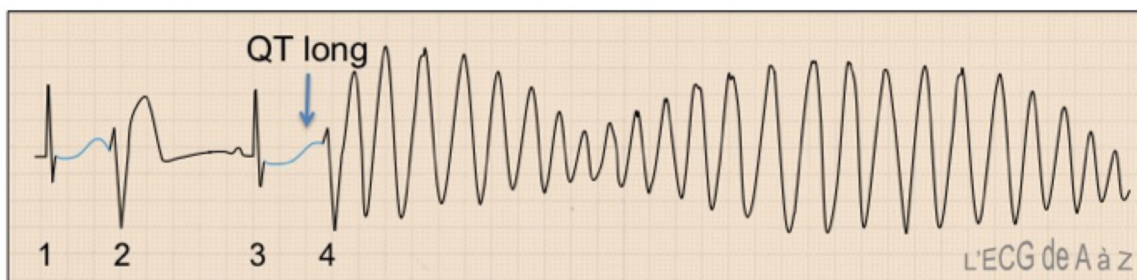


*Figure 10 : Cet exemple de TdP montre l'aspect hélicoïdal des complexes QRS retrouvé dans ce type d'arythmie ventriculaire.*

Les TdP d'origine médicamenteuse sont parfois appelées TdP « pause-dépendantes ». Typiquement, elle débute avec une activité ventriculaire prématurée : une extrasystole ventriculaire (ESV) à couplage court, suivie d'une pause de repos compensateur qui précède un complexe sinusal à couplage long. Cette séquence initiatrice s'appelle complexe « court-long-court » ou « short-long-short »<sup>(18)(20)</sup>. La *figure 11* illustre cette notion.

*Nota bene : Lors d'une ESV, il existe un foyer ectopique d'hyperexcitabilité ventriculaire (activité déclenchée) aboutissant à un battement cardiaque prématuré. Le degré de prématurité d'une ESV s'exprime par son temps de couplage avec le complexe qui la précède (intervalle R-R'). Ce couplage est dit « court » lorsque le complexe extrasystolique survient pendant ou immédiatement après la repolarisation du complexe précédent (onde T). Le couplage est dit « long » lorsque l'ESV survient à distance de l'onde T précédente.*

**Figure 11 : Complexe court-long-court qui précède les torsades de pointes<sup>(20)</sup>**



**Figure 11 :** Un complexe QRS sinusal (1) est associé à une ESV à couplage court (2). Suivent, un repos compensateur (2-3) et un allongement du QT (déjà long de base) du complexe sinusale suivant (3-4). Cet allongement du  $Q_t$  favorise la torsade qui survient lorsqu'une autre ESV (4) tombe au sommet de l'onde T.

### **Mécanismes physiopathologiques**

Les Tdp semblent être liées à deux mécanismes intervenants dans les troubles du rythme cardiaque : une anomalie de la genèse de l'influx (activité déclenchée) et une anomalie de la propagation de l'influx qui va entretenir le phénomène de Tdp (mouvements de réentrée)<sup>(13)(18)(20)(23)</sup>.

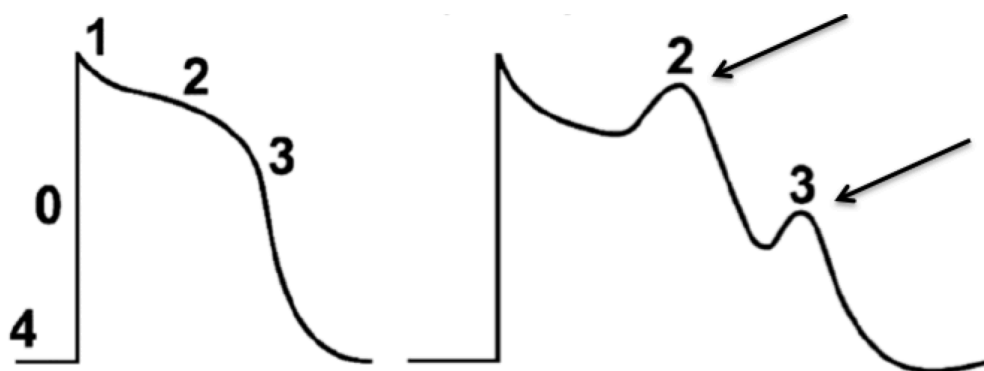
- **Activité déclenchée et Tdp : les Post-Dépolarisations Précoces (PDP) ou « Early-After depolarisation » (EAD)**

Les EAD, ou PDP, sont des anomalies de la genèse de l'influx. Un automatisme anormal intervient sur des cellules ou des fibres habituellement dépourvues d'automatisme. Elles se traduisent physiologiquement par des oscillations du potentiel de la membrane survenant après un PA. Celles-ci peuvent générer une ESV aboutissant à un auto-entretien de l'activité électrique anormale du myocarde<sup>(13)(18)</sup>. Ces anomalies électriques surviennent sur un PA d'apparition normale mais qui comporte une repolarisation prolongée (phases 2 et 3 du PA). Les EAD dites « de phase 2 » surviennent

pendant le plateau du PA et celles de « phase 3 » arrivent lors de la repolarisation<sup>(13)(15)</sup>. Elles peuvent être le résultat d'une diminution du courant sortant (courant potassique) ou d'une augmentation du courant entrant (calcique et sodique).

Plusieurs circonstances semblent favoriser l'émergence d'EAD : un potentiel d'action long, la bradycardie, l'hypokaliémie, l'hypoxie, l'acidose ou encore l'action de certains médicaments<sup>(15)</sup>. La *figure 12* représente de façon schématique des EAD sur le potentiel d'action d'une cellule myocardique.

**Figure 12 : Représentation schématique de post-dépolarisations précoces survenant lors de la phase 2 et/ou 3 du potentiel d'action d'une cellule ventriculaire**



*Figure 12 : le PA représenté à gauche est normal. Celui de droite représente la survenue d'EAD pendant la phase 2 et 3 du PA (flèches). L'apparition du PA est normale mais une augmentation de la durée de la repolarisation favorise l'émergence d'EAD lors de la phase 2 et/ou 3 du PA de la cellule ventriculaire.*

- **Phénomènes de réentrée : dispersion de la repolarisation ou « dispersion of refractoriness »**

Il s'agit d'une anomalie de la conduction qui s'initie et se pérennise par des mouvements de réentrées complexes. Ceux-ci sont rendus possibles grâce à la dispersion de la repolarisation ventriculaire au sein du myocarde.

La dispersion de la repolarisation correspond à une inhomogénéité au niveau de repolarisation ou de la récupération de l'excitabilité dans une région du myocarde. Il en découle une variation du potentiel d'action des différentes cellules ventriculaires (épicrodiques, cellules M et endocardiennes). Les cellules M, une population spécifique de cellules du myocarde, semblent davantage impliquées dans ce phénomène.

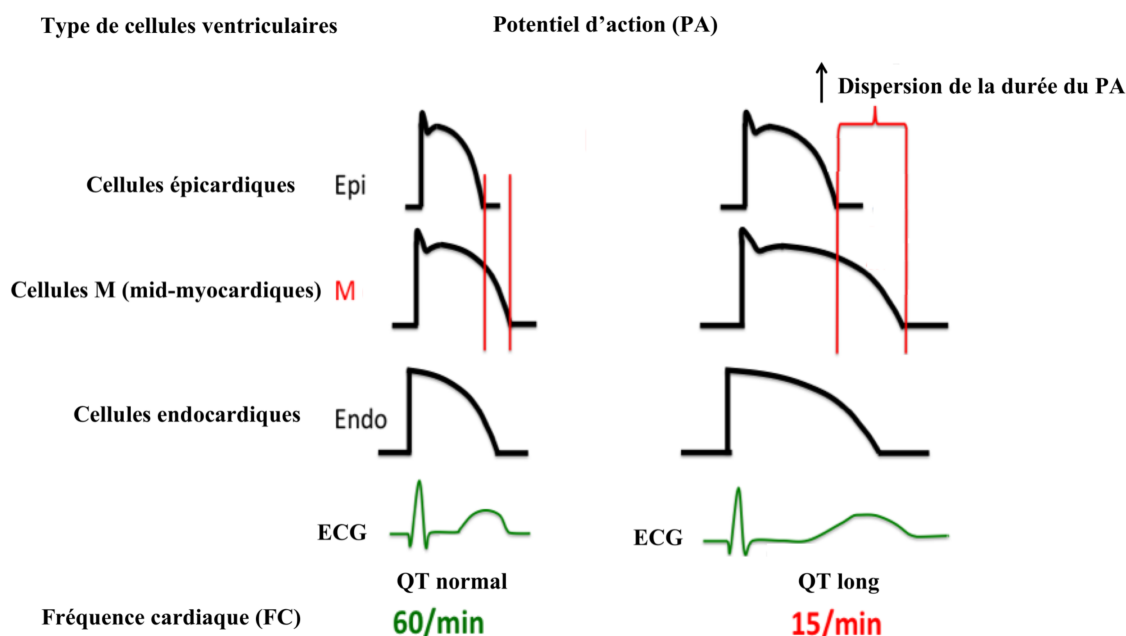
Par conséquent, si le potentiel d'action se prolonge dans les cellules M, mais pas dans le myocarde environnant, il en résulte un bloc fonctionnel. Ceci fournit alors le milieu nécessaire pour le développement d'une arythmie réentrante.

La dispersion physiologique de la repolarisation est accentuée par des mutations portant sur les différents gènes des canaux ioniques, par certains médicaments qui bloquent le courant  $I_{kr}$  mais aussi par la bradycardie<sup>(15)(18)</sup>.

La dispersion de la repolarisation ventriculaire peut être définie par la différence entre les intervalles QT (le plus long et le plus court) sur un ECG à douze dérivations. Cette mesure est appelée QTd. Habituellement, le QTd est de l'ordre de 20 ms chez un sujet sain. L'augmentation de ce QTd est un facteur de risque arythmogène. Il peut atteindre 80ms chez des sujets possédants un QT long congénital<sup>(13)</sup>.

La *figure 13* représente schématiquement la dispersion de la repolarisation au sein des différentes cellules du myocarde.

**Figure 13 : Schéma simplifié de l'augmentation de la dispersion de la repolarisation lors d'une bradycardie et allongement de l'intervalle QT**



**Figure 13 :** lors d'une fréquence cardiaque normale, la dispersion de la repolarisation est physiologique. Si la fréquence cardiaque ralentie (ici valeur théorique de 15 bpm), une hétérogénéité dans la durée de la repolarisation des différentes cellules des couches tissulaire est observée, notamment au niveau des cellules M.

La stimulation adrénérgique peut aussi jouer un rôle dans les TdP, favorisant dans certaines situations la dispersion de la repolarisation au sein du myocarde mais aussi la survenue d'EAD.

Ainsi, deux mécanismes semblent intervenir dans la genèse des Tdp : Une anomalie de la genèse de l'influx électrique appelée « activité déclenchée » et une anomalie de la conduction appelée « réentrée ».

### ***Que se passe-t-il au niveau cellulaire ?***

L'activité électrique du cœur est médiée par des canaux ioniques, qui sont des structures moléculaires complexes au sein de la membrane des myocytes. Ces canaux régulent les flux d'ions à travers la membrane. Les courants entrants d'ions chargés positivement (sodium et calcium) entraînent la dépolarisation normale du myocarde. Lorsque ce courant entrant est dépassé par le courant sortant de potassium, la repolarisation commence. Une dysfonction de ces canaux ioniques mène à un excès de charge positive à l'intérieur de la cellule. Ceci est la conséquence d'un courant sortant potassique inadéquat ou d'un excès d'ions sodium entrant. Cet excès de charges positives allonge le PA et entraîne un retard de polarisation. Cela se traduit par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG et favorise la survenue des post-dépolarisations précoces (PDP).

### ***Conséquences cliniques***

Cliniquement, les torsades de pointes peuvent se manifester par des épisodes récurrents de palpitations, d'étourdissements et parfois de syncopes<sup>(18)</sup>. Cependant, une mort subite peut survenir dès le premier épisode de Tdp. Des symptômes non spécifiques peuvent aussi survenir : nausées, souffle court et douleurs thoraciques. Cette symptomatologie peut être retrouvée dans toutes les formes de tachyarythmies<sup>(21)</sup>.

## ***Diagnostics différentiels***

La liste suivante synthétise les diagnostics différentiels à évoquer devant une suspicion de TdP.

### **Diagnostics différentiels des torsades de pointes<sup>(18)(21)</sup>**

- Tachycardie sinusale
- Fibrillation ventriculaire
- Flutter auriculaire
- Tachycardie ventriculaire monomorphique
- Autre tachycardie ventriculaire polymorphique (idiopathique, catécholaminergique)
- Tachycardie auriculo-ventriculaire de réentrée nodale
- Syncope

### ***Prise en charge des Torsades de pointes<sup>(18)(24)</sup>***

Pour les patients stables sur le plan hémodynamique, la prise en charge d'un épisode de TdP se fait essentiellement par l'administration de potassium puis de magnésium par voie intraveineuse (même si les concentrations plasmatiques sont normales). De plus une accélération de la fréquence cardiaque peut être envisagée. Elle permet de raccourcir l'intervalle QT. Le rythme cardiaque est accéléré par entraînement électrosystolique par voie endocavitaire (EEV) ou transthoracique. A défaut, l'administration continue d'un sympathomimétique (isoprénaline) par voie intraveineuse peut être envisagée. Tout traitement médicamenteux torsadogène doit aussi être cessé.

L'échec d'un traitement médicamenteux peut amener à la pause d'un défibrillateur implantable. Seuls les patients instables sur le plan hémodynamique devraient être traité par un choc électrique externe.

**PARTIE II – ÉTIOLOGIE : LES MÉDICAMENTS  
TORSADOGENES, LES FACTEURS DE RISQUE ET LE  
SYNDROME DU QT LONG**

---

# MEDICAMENTS TORSADOGENES

---

## ***EPIDEMIOLOGIE***

L'incidence des TdP médicamenteuses semble relativement faible malgré le peu de données à ce sujet. Une étude conduite dans le sud-ouest de la France faite en collaboration avec les centres de pharmacovigilance estime à environ 5-7% les cas de Tdp parmi les cas de tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et les morts subites d'origine cardiaque<sup>(25)</sup>. Cette étude rétrospective à été réalisée sur cinq établissements : une clinique privée, un service d'urgences cardiologiques et trois établissements hospitaliers. Les auteurs estiment que l'incidence des TdP survenant dans le contexte d'un QT long acquis est de 10,9 cas par million d'habitants par an<sup>(25)</sup>.

## ***LES MEDICAMENTS CONNUS POUR ETRE A RISQUE DE TORSADES DE POINTES (TORSADOGENES)***

Les TdP induites par les médicaments sont l'exemple même d'un effet indésirable grave (EIG). D'après le code de la santé publique (Article R5121-52)<sup>(26)</sup>, un EIG est « *un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.* » .

Les principaux médicaments torsadogènes sont des antiarythmiques (principalement classe I et III), des antibiotiques (macrolides et fluoroquinolones), des antihistaminiques H1, des antidépresseurs (ISRS), des antipsychotiques (notamment ceux de la famille des phénothiazines et des butyrophénones) et des antipaludéens. Cependant, de nombreux autres médicaments sont susceptibles de provoquer des TdP.

Dans le thésaurus des interactions médicamenteuses<sup>(27)</sup>, l'Agence Nationale de Sureté du Médicament (ANSM) propose une liste des «médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes». De plus, Un site gratuit développé par l'AzCERT aux Etats-Unis (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics), propose une liste des médicaments connus pour leur risque de torsades de pointes et/ou pour allonger l'intervalle QT<sup>(28)</sup>.



L'AzCert a classé les molécules en 4 groupes :

1. **Risque connu de Tdp** (*Know risk of TdP*) : Ces médicaments sont clairement associés à un risque de Tdp même lors de l'utilisation selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP).
2. **Risque possible de Tdp** (*Possible risk of TdP*) : Ces médicaments peuvent causer l'allongement de QT, mais le niveau de preuves est insuffisant quand à leur risque torsadogène lors d'une utilisation selon les RCP (par exemple : Norfloxacin, fingolimod, mirtazapine)
3. **Risque potentiel de Tdp** (*conditional risk of TdP*) : ces médicaments sont associés à un risque de torsades de pointes mais seulement sous certaines conditions : doses supratherapeutiques, hypokaliémie, QT long congénital ou lors d'une interaction médicamenteuse (par exemple : furosémide, metoclopramide, hydroxyzine).
4. **Médicaments à éviter chez un patient atteint d'un allongement congénital de l'intervalle QT** (*Drug to avoid in congenital long QT*) : ces médicaments présentent un risque de Tdp pour les patients atteints du syndrome du QT long congénital. Ces molécules sont celles des trois catégories précédentes ainsi que d'autres médicaments qui ne prolongent pas l'intervalle QT en soi. Néanmoins, ils ont un risque théorique de provoquer une arythmie. Ce risque est basé sur leur action stimulante connue sur le cœur (par exemple : amphétamine, dopamine, formotérol).

L'**Annexe 1** est une liste des médicaments torsadogènes. Elle reprend les données du Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, celles de la liste des médicaments à risque connu de Tdp de l'université d'Arizona et celles d'un ouvrage de référence le *drug induced disease* de Tisdale et al<sup>(29)</sup>. Seules les molécules disponibles sur le marché officinal français sont incluses. La liste des médicaments torsadogènes varie d'une source à l'autre.

## LES FACTEURS DE RISQUE

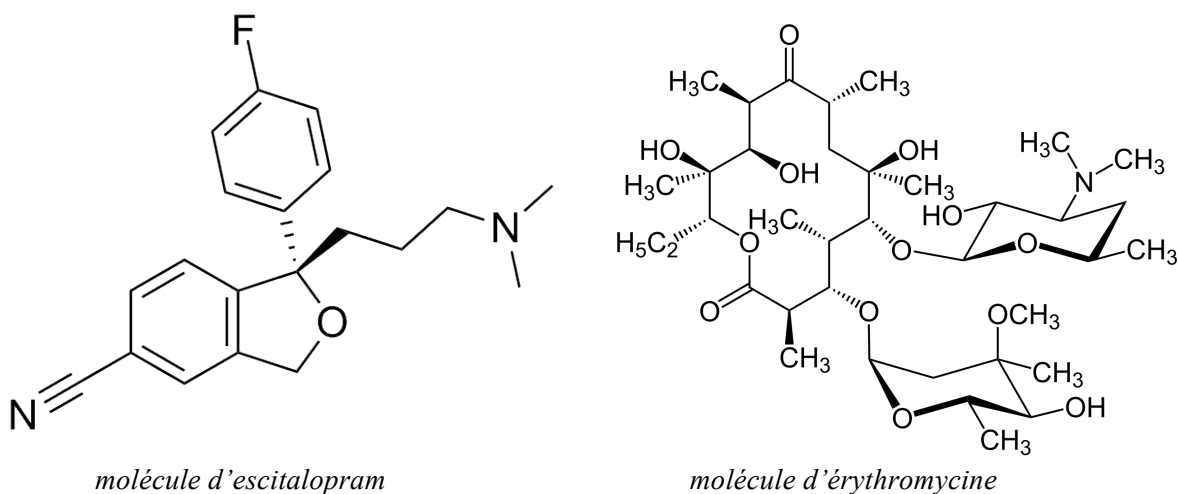
---

Les arythmies ventriculaires induites par les médicaments paraissent liées à plusieurs facteurs, liés à la molécule elle-même et liés à l'environnement.

### *FACTEURS LIÉS À LA MOLECULE*

Le mécanisme exact est encore mal connu. Les facteurs liés à la molécule seraient la capacité d'inhibition du courant potassique « sortant rectifiant retardé »  $I_k$ , notamment la composante rapide  $I_{kr}$ <sup>(18)(30)</sup> et à moindre mesure la composante lente  $I_{ks}$ . Cette capacité est liée à la structure chimique de la molécule via le blocage de la cavité du canal HERG<sup>(17)</sup>. Mais il est déroutant de voir l'extrême diversité des structures chimiques des médicaments impliqués (*figure 14*), qui génèrent pourtant le même blocage de ces canaux.

*Figure 14 : Structures chimiques de deux molécules dont le risque de torsades de pointes est connu : l'escitalopram et l'érythromycine*



De surcroît, un autre facteur lié à la molécule est son affinité pour le tissu myocardique<sup>(31)</sup>. Pour les médicaments fortement fixés dans le myocarde, toute situation amenant à une augmentation des concentrations plasmatiques va fortement augmenter le risque torsadogène.

Les TdP associées aux molécules administrées par voie intraveineuse coïncident généralement avec le pic plasmatique de l'agent en cause<sup>(18)</sup>. Pour les molécules administrées par voie orale, le délai est plus variable, parfois moins de 72h à plus de 30 jours<sup>(32)</sup>.

## ***POTENTIEL PROARYTHMIQUE D'UNE MOLECULE : LE CONCEPT DE TRIAD***

L'inhibition du courant  $I_{kr}$ , qui entraîne une prolongation de la repolarisation ventriculaire et donc de l'intervalle QT sur L'ECG, ne semblerait pas suffisant pour le développement d'une arythmie<sup>(33)(34)</sup>. En effet, de nombreux médicaments sont des bloqueurs du courant  $I_{kr}$ , ils prolongent l'intervalle QT sur l'ECG mais ils ne sont pas tous torsadogènes. Le vérapamil est un bloqueur de ce courant repolarisant qui ne cause pas de torsades de pointes. L'amiodarone, un autre exemple, est un cas particulier qui sera développé plus loin dans cette partie.

Une explication pour ce phénomène serait le concept de TRIAD<sup>(33)</sup>:

*Triangulation, Reverse use dependence, electrical Instability, and Dispersion (TRIAD).*

La ***Triangulation*** est un paramètre qui définit les changements morphologiques du potentiel d'action par certaines molécules. Ces dernières tendent à donner forme triangulaire au PA. La *triangulation* du PA est définie par le ratio de la durée du PA à 30% de la repolarisation sur la durée à 90%. Plus ce ratio augmente, plus le PA prend une forme triangulaire<sup>(18)</sup>. Ceci favoriserait l'émergence d'EAD et donc de TdP.

La ***reverse use dependence*** est un paramètre qui reflète la capacité de certaines molécules à retarder la repolarisation cardiaque avec une efficacité d'autant plus grande que la fréquence cardiaque est faible<sup>(34)</sup>. Avec ces molécules, la possibilité de survenues d'EAD sera plus importante lors d'une bradycardie. Ce paramètre est spécifique des médicaments qui inhibent le courant  $I_{kr}$ <sup>(34)(35)</sup>. En effet, un rythme cardiaque bas résulte d'une baisse du taux extracellulaire de potassium. Ceci renforce le degré d'inhibition du courant  $I_{kr}$  qui est inversement proportionnel à la fréquence cardiaque et au taux de potassium extracellulaire. Il y a donc une prolongation de l'intervalle QT<sup>(34)</sup>.

L'***electrical instability***, aussi appelée *beat to beat variability*<sup>(35)</sup>, correspond à des fluctuations rapides dans la durée de deux PA successifs<sup>(18)</sup>. Elle est présente physiologiquement mais de façon négligeable. Ceci serait plus prédictif du risque de TdP que l'allongement du QT<sup>(35)</sup>.

Enfin, la **dispersion** qui correspond à la dispersion de la repolarisation a été évoquée plus haut dans ce travail.

Ainsi, l'ensemble de ces paramètres englobés dans le concept de TRIaD constituent pour chacun, un substrat potentiel pour le déclenchement de TdP.

### ***Le cas particulier de l'amiodarone<sup>(36)(37)</sup>***

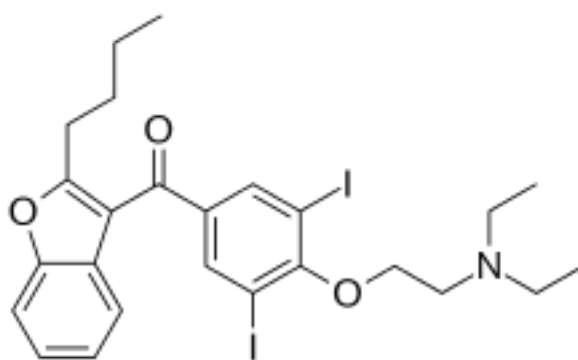
L'amiodarone (*figure 15*), un antiarythmique de classe III, est connue pour prolonger de façon marquée l'intervalle QT (souvent au dessus de 500ms)<sup>(17)</sup>. En revanche, elle est rarement associée à des TdP, excepté lors de l'association avec d'autres médicaments torsadogènes ou lors d'une hypokaliémie. L'incidence des TdP associées à l'amiodarone est estimée à moins de 1%.

Plusieurs facteurs semblent contribuer à ce faible potentiel arythmogène :

- Une dispersion de la repolarisation moins prononcée
- L'inhibition concomitante des canaux calciques et sodiques
- Pas d'effet de *reverse-use-dependence*

Néanmoins, les mécanismes exacts expliquant ce faible potentiel arythmogène restent encore à élucider.

***Figure 15 : Structure chimique d'une molécule d'amiodarone***



*molécule d'amiodarone*

## ***LES FACTEURS INDEPENDANTS LIES A L'ENVIRONNEMENT***

Ceux-ci augmentent le risque de TdP indépendamment du médicament considéré. Il peut s'agir d'un syndrome de QT long congénital ou de situations pathologiques favorisant la survenue d'arythmies (hypokaliémie, bradycardie, ischémie myocardique...etc.). Ces facteurs peuvent s'associer entre eux<sup>(31)</sup>.

Zeltser et Al (2004) ont analysé 144 articles publiés décrivant des cas de TdP chez 249 patients ayant reçu des médicaments à visée non cardiaque<sup>(32)</sup>. Il en est ressorti que :

- 71% des patients étaient des femmes
- 41% avaient une pathologie cardiaque préexistante (infarctus du myocarde, valvulopathie ou cardiomyopathie)
- 28% présentaient une hypokaliémie (kaliémie définie comme inférieure à 3,5 mmol/L)
- 39% d'entre eux se sont vus administrer deux médicaments, ou plus, connus pour allonger le QT
- 35% présentaient une interaction pharmacocinétique avec le médicament en cause
- 19% d'entre eux avaient des doses suprathérapeutiques ou une absence d'ajustement lors d'une insuffisance rénale ou hépatique
- 18% avaient un historique familial de QT long, avaient déjà présentés des épisodes de TdP ou avaient préalablement un syndrome du QT long.

Il en est aussi ressorti que 100% des patients présentaient au moins un facteur de risque et 71% deux ou plus.

Cette étude est représentative des principaux facteurs de risque retrouvés dans la littérature<sup>(17)(18)(21)(38)</sup>. Ces épisodes d'arythmie ventriculaire semblent ne se produire que très rarement sans facteurs de risque concomitants<sup>(18)(32)</sup>.

## ***LISTE DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DES TORSADES DE POINTES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSES<sup>(17)(18)(21)(32) (38)</sup>***

- Intervalle QTc > 500ms
- Augmentation QTc > 60ms par rapport à ECG pré-thérapeutique
- Age > 65 ans
- Sexe féminin
- Pathologies cardiaques notamment insuffisance ventriculaire gauche, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, valvulopathie, cardiomyopathie, bloc de branche
- Hypokaliémie
- Hypomagnésémie
- Bradycardie
- Association de médicaments connus pour allonger le QT
- Antécédents de torsades de pointes induites par les médicaments
- Augmentation des taux plasmatiques de médicaments connus pour allonger le QT par interactions pharmacocinétiques ou non adaptation de la posologie si insuffisance rénale ou hépatique

### ***Sexe et âge***

Le sexe féminin est un facteur de risque majeur de TdP induites par les médicaments<sup>(39)(40)</sup>. Ceci semblerait lié au fait que le QT est habituellement plus long chez la femme et qu'elle posséderait une « réserve de repolarisation » qui serait moins importante que l'homme<sup>(41)</sup>. Le rôle des hormones reste encore à établir<sup>(18)</sup>.

Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer des Tdp<sup>(14)(29)</sup>. En effet, la polymédication et les changements physiologiques (diminution du volume de distribution des médicaments, diminution de l'albumine sérique, diminution de la fonction hépatique et rénale) peuvent entraîner des modifications dans la pharmacocinétique des médicaments impliqués.

### ***Désordres électrolytiques : hypokaliémie et hypomagnésémie***

Les désordres électrolytiques sont aussi des facteurs favorisant qui, associés à des médicaments torsadogènes ou allongeant le QT, peuvent entraîner des épisodes de TdP.

Lorsque l'étiologie n'est pas pathologique (par exemple : pertes digestives importantes), il est utile de surveiller les médicaments susceptibles d'entraîner des troubles électrolytiques. L'hypokaliémie est connue pour augmenter l'excitabilité cardiaque. De plus, l'hypomagnésémie entraîne une hypokaliémie.

- Les principaux médicaments hypokaliémisants sont<sup>(42)</sup> :
  - **Les médicaments augmentant les pertes urinaires de potassium** : certains diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazidiques, acétazolamide), certains antibiotiques tels que les aminosides.
  - **Les médicaments augmentant les pertes digestives de potassium** (laxatifs stimulants).
  - **Les médicaments qui entraînent une augmentation du potassium intracellulaire** : corticoïdes, bêta-2 stimulants, théophylline, insuline, certains immunosuppresseurs (sirolimus, leflunomide, temsirolimus). La réglisse peut aussi entraîner des hypokaliémies.

### ***Bradycardie***

La bradycardie est un facteur de risque de survenue d'EAD et amplifie aussi la dispersion de la repolarisation. En outre, elle favorise le phénomène de *reverse use dependence* observé avec les médicaments qui inhibent le courant  $I_{kr}$ <sup>(34)(35)</sup>. L'association de médicaments bradycardisants peut aussi majorer le risque de TdP.

- Les principaux médicaments bradycardisants sont<sup>(42)</sup>:
  - Des antiarythmiques (classe I et III)
  - Des bêta-bloquants (antiarythmiques classe II)
  - Le Vérapamil et le diltiazem, des inhibiteurs calciques (antiarythmiques de classe IV)
  - La digoxine
  - L'ivabradine, un inhibiteur spécifique du courant pacemaker If
  - Des anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'alzheimer
  - Un antiagrégant plaquettaire : le ticagrélor
  - Un stabilisateur de l'humeur : le lithium
  - Des opioïdes (la méthadone, le fentanyl)
  - Le Fungolimod

### ***Interaction pharmacodynamique : l'association de médicaments torsadogènes***

Dans les RCP, il est généralement contre-indiqué d'associer deux médicaments torsadogènes. Cependant certaines associations sont seulement déconseillées du fait du caractère incontournable de certains médicaments (antipsychotiques, antiparasitaires et méthadone).

Un exemple de contre-indication absolue est l'association d'escitalopram avec un autre médicament susceptible d'entraîner des TdP comme le mizolastine. Il y a un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de TdP<sup>(27)</sup>. Ce type d'association est une interaction pharmacodynamique par addition d'effet. L'administration de deux molécules allongeant le QT et/ou torsadogènes accroît le risque de TdP.

Il est établi que le site d'action commun des médicaments torsadogènes qui inhibent le courant I<sub>Kr</sub> est le canal HERG<sup>(43)</sup>. Lors de l'association de deux médicaments inhibant ce courant, on pourrait s'attendre, à partir d'une certaine dose, à une compétition au niveau de ce site d'action commun et donc pas nécessairement à une potentialisation de l'allongement de la repolarisation. Il s'agit alors d'additivité partielle. En revanche, lorsque l'on associe deux molécules qui inhibent un courant différent (I<sub>Kr</sub> et I<sub>Ks</sub>), cette additivité pourrait être effective et prédisposerait à un risque majoré de TdP.



Or, en pratique, il est assez compliqué de faire une recherche exhaustive lorsque ce type d'interaction intervient. La prudence est donc de règle. Il est préférable d'envisager, si possible, une autre option thérapeutique.

### ***Interactions pharmacocinétiques***

Les interactions pharmacocinétiques associées au TdP tiennent une place importante dans la littérature<sup>(16)(18)(27)(38)(42)(43)(44)(45)</sup>. Toute situation amenant à l'augmentation de la concentration plasmatique d'un médicament torsadogène est en effet un facteur de risque supplémentaire d'arythmie ventriculaire.

Les cytochromes P450, un système enzymatique fondamental impliqué dans le métabolisme de nombreuses molécules, sont à l'origine de la plupart des interactions rapportées.

Généralement, il s'agit de l'inhibition d'une ou de plusieurs isoenzymes. Les principales sont : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

La diminution de l'élimination de certains médicaments torsadogènes par inhibition enzymatique entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de ce médicament, éventuellement un surdosage et donc la majoration du risque de TdP.

- Plusieurs outils sont disponibles pour aider le pharmacien dans la détection de ces interactions :
  - **Les tableaux des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et Pgp (Annexe 2)** développés par le Centre des thérapeutiques et de pharmacovigilance des hôpitaux universitaires de Genève.
  - **Le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM(27)**

# LE SYNDROME DU QT LONG, UN FACTEUR DE RISQUE D'ARYTHMIE VENTRICULAIRE

---

Le syndrome du QT long (SQTL ou *LQTS*) est un trouble de la repolarisation myocardique caractérisé par un intervalle QT prolongé sur l'électrocardiogramme. Cet allongement peut être congénital ou acquis.

## ***LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL<sup>(46)(12)</sup>***

Le SQTL congénital ou familial (SQTL congénital) est une maladie cardiaque héréditaire causée par des mutations des gènes codant pour les canaux cardiaques potassiques ou sodiques. Cette pathologie génétique se retrouve notamment chez les enfants et les jeunes adultes. Ces mutations entraînent une prolongation de la durée du potentiel d'action et un allongement de la repolarisation des cardiomyocytes. Ceci se caractérise sur l'ECG par un allongement de l'intervalle QT et des anomalies de l'onde T. L'intervalle QT est généralement supérieur à 460ms. Ce défaut de repolarisation favorise la survenue de TdP, souvent dans le contexte d'une activité adrénergique importante (par exemple : stress physique ou émotionnel).

Les mutations concernent des gènes codant pour les sous-unités des canaux ioniques cardiaques ou pour des gènes codant les protéines interagissant avec ces canaux. Plus de 200 mutations ont été découvertes et il en existe probablement encore d'autres, méconnues(15). Les deux symptômes principaux du SQTL sont des épisodes de syncope et un allongement de l'intervalle QT. Des anomalies de l'onde T sont aussi retrouvées sur l'électrocardiogramme.

L'historique familial est un élément important dans le diagnostic du SQTL congénital. Cependant, des mutations spontanées peuvent se produire et les parents affectés ne présentent pas tous un intervalle QT allongé sur l'ECG.

Le SQTL congénital est divisé en sous-types génétiquement distincts (LQT1 à 6). La classification se fait selon les gènes impliqués. Le LQT1 est la forme la plus fréquente.

Ce syndrome est causé par des mutations du gène KCNQ1, sur le chromosome 11, qui code la sous-unité alpha (KvLQT1) du canal  $I_{ks}$ . La mutation du gène KCNH2 situé sur le chromosome 7 est responsable du LQT2. Ce gène aussi appelé HERG (*human ether-a-go-go-related gene*), code pour la principale sous-unité alpha du canal  $I_{kr}$ .

Pour plus d'information sur les différents phénotypes de ce syndrome, il est recommandé de consulter le site [\*www.Orphanet.fr\*](http://www.Orphanet.fr)<sup>(46)</sup>. Ce site est mené par un consortium d'une quarantaine de pays et coordonné par une équipe française de l'INSERM.

La compréhension du SQTl congénital a permis de mieux comprendre les SQTl acquis.

### ***LE SYNDROME DU QT LONG ACQUIS***

Les canalopathies acquises ont de nombreuses étiologies : exposition à un médicament, des immunoglobulines ou encore des toxines qui vont inhiber ou activer les canaux ioniques. L'étiologie médicamenteuse semble avoir une place importante dans la fréquence des SQTl acquis.

Pour les médicaments, le mécanisme moléculaire de l'allongement de la repolarisation des cardiomyocytes est partiellement connu. L'augmentation du QT est en général dose-dépendante mais une prolongation de la repolarisation peut apparaître avec un taux plasmatique normal.

Le mécanisme principale implique une inhibition de la composante rapide du courant potassique rectifiant retardé  $I_{kr}$ . Comme il a été vu dans la partie concernant les facteurs de risque de TdP, l'altération de ce canal HERG entraîne une accumulation de potassium à l'intérieur de la cellule et donc un retard de la repolarisation. L'inhibition de ce courant est donc un facteur important d'arythmie ventriculaire. En effet, la complication la plus redoutée d'un SQTl acquis est l'arrêt cardiaque survenant au décours d'un épisode de TdP.

Il est cependant important de noter que cette distinction entre QT long congénital et acquis est dans la réalité moins nette que dans la théorie. Il semblerait que ce phénomène implique le plus souvent une interaction entre les gènes et l'environnement.

Entre 5 et 10% des patients qui développent des TdP lors de la prise d'un médicament connu pour allonger le QT seraient atteints d'une forme fruste de SQTL congénital<sup>(17)</sup>. Certains patients seraient donc prédisposés génétiquement. Des anomalies seraient présentes au sein des canaux ioniques mais sans entraîner de SQTL. Cette prédisposition génétique suscite donc une plus grande sensibilité aux médicaments allongeant le QT. Le terme employé est « réserve de la repolarisation »<sup>(47)</sup>. Ce phénomène expliquerait pourquoi il y a une différence de sensibilité interindividuelle dans le SQTL acquis.

Ainsi, certains patients développent un allongement du QT avec ou sans TdP et d'autres non, lors de la prise de certains médicaments allongeant le QT. Cependant, on ne peut exclure à l'heure actuelle que tous les patients présentant des épisodes de TdP soient atteints d'une mutation génétique les prédisposant aux arythmies.

**PARTIE III – PRISE EN CHARGE PAR LE PHARMACIEN**  
**D’OFFICINE : PREVENTION ET INTERVENTION**  
**PHARMACEUTIQUE**

---

# PREVENTION DES TORSADES DE POINTES

---

## ***PREVENTION DES TORSADES DE POINTES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS***

Pour prévenir le risque de TdP, le pharmacien peut se baser sur les recommandations listées ci-après. Celles-ci sont adaptées d'un ouvrage de référence le *drug induced disease* de Tisdale et al<sup>(18)</sup>. Elles sont basées sur la minimisation des facteurs de risque de TdP.

- Eviter l'utilisation de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT si le QTc pré-thérapeutique est supérieur à 450ms
- Cesser tout médicament connu comme étant torsadogène si QTc > 500ms
- Réduire la dose ou cesser les médicaments torsadogènes si une augmentation du QTc de plus de 60ms est observée par rapport à un ECG précédant.
- Maintenir les concentrations plasmatiques de potassium et de magnésium dans les valeurs normales (kaliémie supérieure à 4 mmol/l et magnésémie supérieure à 18 mg/l)
- Eviter l'administration de médicaments torsadogènes chez les femmes, notamment polymédicamentées et âgées
- Eviter l'administration de médicaments torsadogènes chez les patients ayant une dysfonction systolique ventriculaire gauche (notamment si FEVG < 20%)
- Ajuster les doses des médicaments torsadogènes éliminés par voie rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale
- Eviter les médicaments à métabolisation hépatique lors de pathologies hépatiques avancées (exemple : cirrhose)
- Eviter les interactions médicamenteuses (notamment via les cytochromes P450)
- Eviter d'associer plusieurs médicaments torsadogènes ou connus pour allonger l'intervalle QT

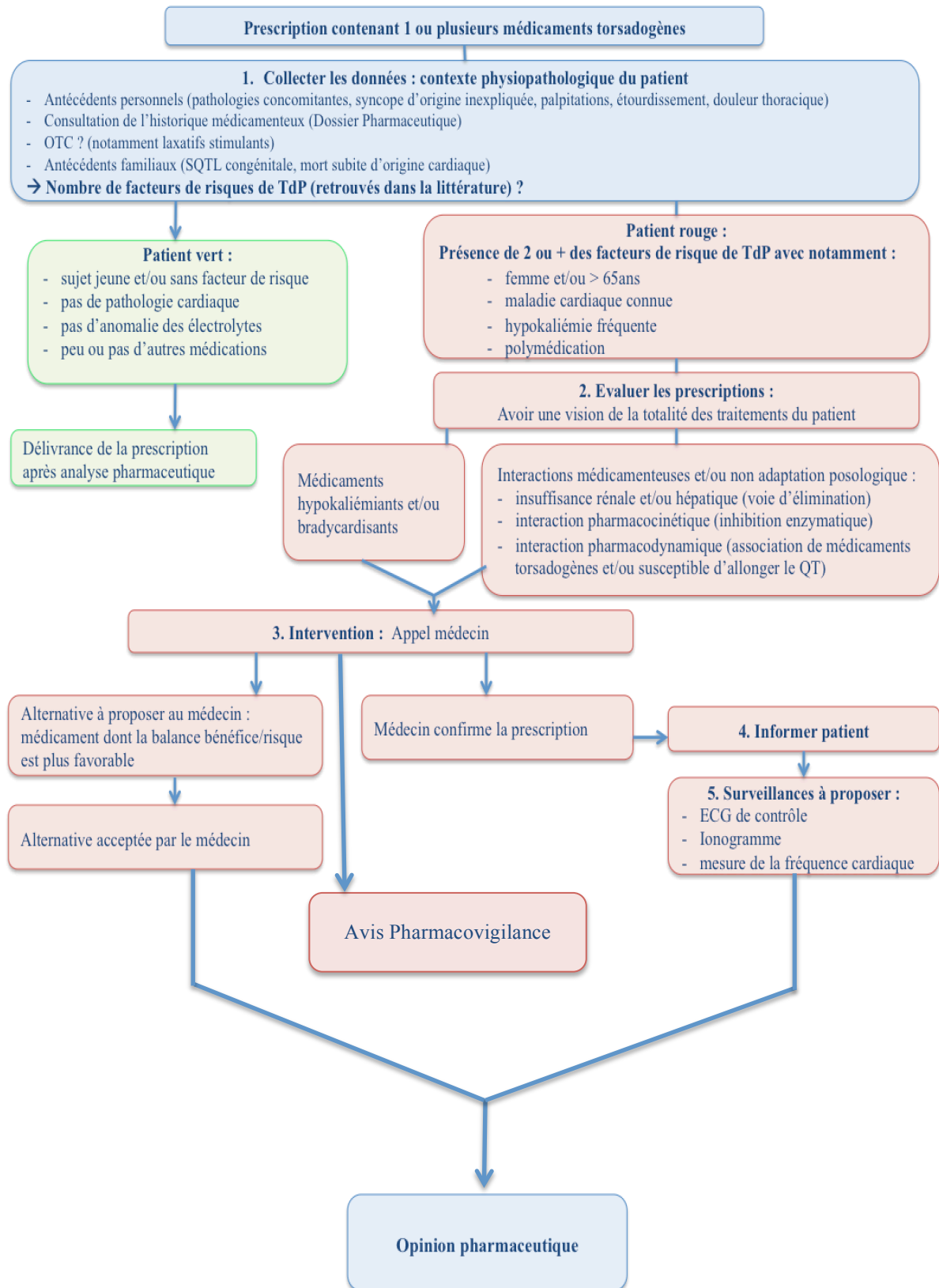
## ***PROPOSITION D'UN ARBRE DECISIONNEL POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE***

Qu'en est-il de la prise en charge en officine des prescriptions contenant des médicaments connus pour leur risque de TdP ?

Un outil pratique pour la gestion du risque de TdP en officine est proposé sous la forme d'un arbre décisionnel (*figure 16*). Celui ci est le résultat d'une démarche analytique regroupant les données actuelles sur la physiopathologie et les facteurs de risque associés aux TdP. Lors de la dispensation de médicaments torsadogènes, le pharmacien a la possibilité de suivre ce raisonnement simple afin de prévenir et minimiser cet EIG. Ce risque étant spécifique à chaque patient, le jugement du professionnel de santé devra alors s'adapter au cas par cas.

Cette démarche peut débiter au comptoir avec le patient et se terminer plus tard. Le pharmacien a la possibilité d'interrompre l'acte de dispensation tant qu'une communication avec le prescripteur n'a pas été établie.

Figure 16 : Proposition d'un arbre décisionnel pour le pharmacien d'officine





Dans cet arbre décisionnel, l'acte de dispensation d'un médicament torsadogène se fait en six étapes :

### 1- Collecter les données

La collecte des données peut se faire simplement. L'utilisation du dossier-pharmaceutique et/ou l'historique des dispensations fournissent déjà de nombreuses informations (pathologies chroniques, observance, traitements médicamenteux en cours).

De plus, la notion d'un SQTL congénital ou de prédispositions génétiques peut se faire en posant des questions simples :

- Avez-vous déjà eu des malaises non expliqués qui n'ont pas abouti à une consultation médicale ?
- Avez-vous déjà eu des épisodes de palpitations, des douleurs thoraciques, des vertiges ou des étourdissements n'ayant pas entraîné une consultation médicale ?
- Avez-vous connaissance de problèmes particuliers d'origine cardiaque dans votre famille proche ? Avez-vous, dans votre famille, des antécédents de morts subites d'origine cardiaque, notamment avant l'âge de 40 ans ?

La collecte des données va aussi permettre de juger du nombre de facteurs de risque de TdP pour chaque patient afin de les classer suivant deux catégories :

- ***patient VERT*** : Sujet jeune et/ou sans facteur de risque de TdP, notamment sans antécédents cardiaque, avec peu de médicaments prescrits et un risque de troubles électrolytiques faible.
- ***patient ROUGE*** : **Sujet > 65ans et/ou présence de 2 ou + facteurs de risque de TdP**  
Le patient est généralement polymédicamenté avec un risque élevé de troubles électrolytiques et/ou de bradycardie.

De fait, si un patient est classé rouge, une communication avec le prescripteur est fortement conseillée afin de discuter de la balance bénéfices-risques du traitement.

## 2- Evaluer la et/ou les prescriptions

Cette étape permet d'analyser le dossier dans sa globalité (co-prescriptions, poly-prescripteurs). Une vision d'ensemble du dossier pharmaco-thérapeutique permet de préciser le niveau de risque de TdP et de construire un argumentaire qui sera présenté par la suite au prescripteur.

Le pharmacien détecte les situations suivantes :

- Association avec des médicaments bradycardisants et/ou hypokaliémiants
- Interactions médicamenteuses (pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique)
- Médicaments torsadogènes faisant l'objet d'une adaptation à la fonction rénale et/ou hépatique
- Associations de médicaments torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QT

Ces facteurs de risque développés dans la deuxième partie de ce travail, sont des paramètres modifiables, ils peuvent être évités. Le pharmacien d'officine de par son rôle de dispensateur et son analyse du dossier a donc la possibilité de détecter et de prévenir ces situations iatrogènes.

## 3- Intervention pharmaceutique si nécessaire

Si le pharmacien juge que le traitement entraîne un risque d'arythmie ventriculaire pour le patient (**patient ROUGE**), il peut interrompre l'acte de dispensation et prendre contact avec le prescripteur. Son argumentation doit être scientifique, réfléchie et appuyée par des sources fiables.

En cas de doute persistant, le professionnel de santé peut se référer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Cette instance permet d'obtenir un avis pharmacologique supplémentaire qui pourra par la suite être communiqué au prescripteur.

L'intervention pharmaceutique se fait préférentiellement par téléphone et s'articule autour des points suivants :

- demander l'accès à la mesure du QTc sur l'électrocardiogramme.
- argumenter sur les facteurs de risque de TdP ainsi que sur les autres problèmes préalablement détectés (*collecte des données et évaluation de la prescription*)
- discuter de la balance bénéfices-risques du traitement
- proposer une alternative thérapeutique si besoin\*
- envisager un suivi biologique et clinique

*\*si la balance bénéfices-risques est jugée défavorable, une alternative peut être proposée au médecin. Par exemple, le pharmacien suggère un médicament de la même classe pharmacologique qui n'est cependant pas connu pour entraîner des torsades de pointes.*

La finalité du contact avec le prescripteur amène à une confirmation ou une modification de l'ordonnance considérée comme dangereuse.

Il arrive que le prescripteur ne soit pas joignable. Dans ce cas, le pharmacien transmet une opinion pharmaceutique (**Annexe 3**) par télécopieur s'il estime que le risque de TdP est peu important mais qu'il nécessite tout de même un suivi pharmaco-thérapeutique ou une précision de la part du médecin.

#### **4- Informer le patient**

Lorsque la dispensation d'un médicament torsadogène a lieu en officine, les patients devraient être informés que ce traitement est susceptible d'accélérer la fréquence cardiaque.

Il est important d'éduquer le patient pour qu'il signale à son médecin ou son pharmacien la survenue des symptômes suivants<sup>(18)</sup> :

- fréquence cardiaque > 100 battements par minute
- palpitations, étourdissements, vertiges, douleurs thoraciques ou encore essoufflements anormaux.

De plus, la mise en garde vis-à-vis des médicaments de vente libre est primordiale. Le pharmacien doit inciter le patient à spécifier ses traitements en cours et à alimenter son dossier pharmaceutique lors de la prise de médicaments *Over The Counter* (OTC).

## **5- Suivi pharmaco-thérapeutique**

Dans le cadre de la dispensation d'un médicament torsadogène, le pharmacien peut suggérer au prescripteur, lorsqu'il est nécessaire, la mise en place d'une surveillance biologique et clinique.

Celle-ci devrait s'articuler autour du suivi des mesures suivantes :

- Ionogramme sanguin (kaliémie, éventuellement magnésémie)\*
- ECG de contrôle
- Prise du pouls

*\* Le taux de potassium plasmatique devrait être maintenu au-dessus de 4mmol/l ; la magnésémie au-dessus de 18mg/l.*

Dans l'idéal, cette surveillance devrait s'effectuer tous les trois mois avec un premier ECG à une semaine de la mise en route du traitement. Actuellement, il n'existe pas de consensus pour la fréquence de ce suivi.

## **6- Rédaction d'opinion pharmaceutique**

La rédaction d'une opinion pharmaceutique (**Annexe 3**) retranscrit toute décision prise en commun avec le prescripteur (suivi pharmaco-thérapeutique, alternative médicamenteuse, interaction médicamenteuse...etc.). Elle est classée dans le dossier pharmaco-thérapeutique du patient. Elle fait l'objet de la prochaine partie de ce travail.

# COMMUNICATION AVEC LE PRESCRIPTEUR :

## L'OPINION PHARMACEUTIQUE

---

### *L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE OU OPINION PHARMACEUTIQUE*

L'opinion pharmaceutique (OP) ou intervention pharmaceutique (IP) est un moyen de formaliser et de tracer toute intervention du pharmacien<sup>(48)</sup>. L'ordre des Pharmaciens définit l'OP comme suit<sup>(49)</sup> :

*« L'OP est une décision motivée, fondée sur l'historique pharmaco-thérapeutique connu d'un patient, dressée sous l'autorité d'un pharmacien, portant sur la pertinence pharmaceutique d'un traitement ou d'un ensemble de traitements le concernant. Consignée dans l'officine, elle est communiquée sur un document normalisé au prescripteur et/ou au patient lorsqu'elle invite à modifier ou à réviser le traitement médicamenteux ».*

Elle instaure une relation prescripteur-dispensateur au profit du patient. Il s'agit d'une recommandation faite au prescripteur. Celle-ci peut viser à expliquer un refus de dispensation, à signaler une contre-indication, une interaction médicamenteuse, un problème d'observance, une posologie inadaptée, notifier un effet indésirable ou une allergie. En outre, l'OP peut aussi viser à modifier ou interrompre un traitement prescrit ainsi qu'à suggérer, s'il y a lieu, un suivi pharmaco-thérapeutique. Toute action visant à sécuriser et/ou améliorer la prise en charge pharmaco-thérapeutique du patient peut donc faire l'objet d'une OP.

Dans l'arbre décisionnel proposé plus haut (*figure 5*), l'étape indispensable pour conclure l'acte de dispensation (patient ROUGE) est l'OP. Le pharmacien après contact avec le prescripteur va rédiger une OP afin de laisser une trace écrite de cette communication.

Tout échange avec le prescripteur devrait donc se terminer par la rédaction d'une OP. Celle-ci sera par la suite communiquée au médecin et devrait être consignée dans le dossier pharmaco-thérapeutique du patient. A défaut, elle peut être numérisée et classée avec les pièces administratives du patient (attestation de mutuelle par exemple).

L'**Annexe 3** est un modèle d'opinion pharmaceutique proposé pour la communication avec le prescripteur. Ce modèle d'inspiration québécoise laisse libre-champs aux suggestions du pharmacien face aux problèmes rencontrés.

L'**Annexe 4** est un outil de codification des interventions pharmaceutique adapté à l'officine. Cette fiche a été élaborée par le groupe de travail Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Si le pharmacien utilise cet outil, suite à la communication avec le prescripteur, cette fiche devrait être classée dans le dossier de suivi pharmacothérapeutique.

## ***APPLICABILITE PRATIQUE***

### ***Problèmes rencontrés avec les patients***

Une problématique rencontrée avec les patients est la méconnaissance du métier de pharmacien. Le pharmacien est parfois vu comme un exécutant de la prescription du médecin. Le patient peut alors ne pas comprendre la démarche d'intervention pharmaceutique.

Un doute sur la prescription peut aussi être vu comme une remise en question des compétences du prescripteur. Le pharmacien est donc tenu de procéder avec tact afin de préserver la confiance du patient envers ce dernier.

De surcroît, une meilleure communication sur le rôle des pharmaciens est envisageable. L'Ordre national des pharmaciens peut contribuer à promouvoir l'image du professionnel de santé et son rôle de santé publique. Des campagnes de sensibilisation « grand public » pourraient être envisagées.

Le manque d'information sur les traitements concomitants peut aussi être problématique dans la pratique du pharmacien. Certains patients ne donnent pas toutes les informations nécessaires à l'acte de dispensation (prise de médicaments OTC, antécédents médicaux, traitements chroniques ou ponctuels, observance). L'intérêt du dossier-pharmaceutique prend alors tout son sens. Il est utile de créer un climat de confiance avec le patient afin de pouvoir recueillir toutes les informations nécessaires et promouvoir l'utilisation du dossier-pharmaceutique. Ceci est valable lors de la dispensation de médicament sur prescription mais aussi lors d'un conseil pharmaceutique.

De plus, il semblerait que les patients se détournent de plus en plus de l'allopathie. Dans un contexte où la naturopathie et les médecines alternatives sont de plus en plus présentes, il devient compliqué de commencer à expliquer à un patient qu'un médicament d'utilisation courante peut provoquer, dans de rares cas, des troubles du rythme cardiaque. Les scandales sanitaires de ces dernières années, avec notamment « l'affaire médiateur » et les débats sur l'aluminium dans certains vaccins, sont autant de facteurs qui décrédibilisent le corps médical.

### ***Communication avec les prescripteurs***

La communication dispensateur-prescripteur peut parfois s'avérer difficile. Il est souvent compliqué de joindre les prescripteurs hospitaliers. La rotation des internes, le manque de ligne directe, la rédaction des prescriptions sous le nom du chef de service...etc. Ces exemples sont autant de freins pour la mise en place d'une communication efficace. Joindre un service hospitalier est souvent un parcours laborieux. De plus, certains médecins généralistes faisant appel à des cabinets de secrétariat extérieurs, deviennent de plus en plus difficile à joindre. Les horaires d'ouverture du secrétariat ne coïncident pas forcément avec la présence du médecin. La mise en place de lignes directes entre professionnels de santé permettrait de faciliter ces échanges.

### ***Qu'en est-il de la communication écrite entre les différentes parties ?***

Outre la prescription papier qui fait le lien entre le prescripteur et le dispensateur, la communication par fax n'est pas pratique courante. En effet, les numéros de télécopieur des prescripteurs sont généralement absents des prescriptions. Ce mode de communication pourtant simple, rapide et efficace devrait se développer davantage et pourrait permettre une traçabilité des communications téléphoniques. Un autre exemple serait la possibilité pour le pharmacien de rédiger une « ordonnance verbale » dictée par le médecin qui faciliterait la communication et permettrait de simplifier l'échange avec le prescripteur. Ceci est déjà couramment utilisé au Canada<sup>(50)</sup>.

Une étude réalisée de février à mars 2014, auprès de 76 médecins généralistes exerçant principalement dans le bassin grenoblois, a montré que<sup>(51)</sup> :

- Toutes les interventions pharmaceutiques sont faites par téléphone
- 23 médecins n'ont aucun retour après ces communications téléphoniques
- 2 médecins seulement reçoivent des télécopies de confirmation post-intervention

*Nota bene : sur cet item de l'étude, 28 médecins interrogés ne se sont pas prononcés.*

Ceci est donc révélateur du manque de traçabilité des interventions pharmaceutiques et du problème de communication écrite qui est quasi inexistante entre le dispensateur et le prescripteur.

La mise en route d'une communication dispensateur-prescripteur devrait donc être formalisée au sein des officines, afin que celle ci devienne un acte courant dans la pratique officinale. De plus, une réelle coopération entre les prescripteurs et les pharmaciens devrait être établie dès le début de leur cursus universitaire afin que la notion de prise en charge pluridisciplinaire soit établie en pratique courante<sup>(51)</sup>.

### ***Le dossier pharmaco-thérapeutique***

La traçabilité des interventions pharmaceutiques est aussi un point non négligeable. Les dossiers de suivi pharmaco-thérapeutiques ne font pas partie des procédures habituelles de toutes les pharmacies et les logiciels de gestion officinale ne permettent pas de créer un suivi pour les patients (notes, numérisation des OP, surveillances mises en place). Ces logiciels devraient tendre à évoluer en parallèle de l'évolution de la pratique officinale.



## **CONCLUSION**

---

Les torsades de pointes (TdP) induites par les médicaments représentent un type particulier d'arythmie ventriculaire potentiellement mortelle. Cet effet indésirable grave (EIG) est commun à de nombreux médicaments de classes pharmacologiques très différentes.

L'utilisation de cet outil pédagogique peut être avantageux lors de la dispensation de médicaments torsadogènes en officine. Il permet de faciliter la compréhension des multiples mises en garde émises par les différentes instances gouvernementales à ce sujet.

La connaissance des mécanismes impliqués dans la genèse de cette arythmie, des facteurs de risque associés et des molécules connues pour entraîner des TdP donne la possibilité de cibler les patients à risque. L'intervention pharmaceutique, la mise en place d'un suivi clinique et biologique et l'éducation du patient vont permettre de minimiser le risque de TdP et de contribuer à prévenir cet EIG. Le rôle du pharmacien est donc déterminant dans la gestion des TdP d'origine iatrogène.

Un arbre décisionnel décrivant l'acte de dispensation d'un médicament torsadogène a été proposé. Cependant, il possède certaines limites : les TdP induites par les médicaments sont rares et imprévisibles. De plus, les mécanismes exacts de cet EIG tendent encore à être approfondis. C'est pourquoi il est difficile de faire des recommandations générales sachant que cet effet indésirable est patient-dépendant. Certains problèmes rencontrés dans la pratique courante peuvent également perturber la mise en place d'une telle démarche.

Qu'en est-il de la mise en place d'une telle approche au sein des officines ?

A l'heure actuelle, la rémunération du pharmacien est en train de changer. L'honoraire de dispensation valorise le rôle d'analyse pharmaceutique de ce professionnel de santé. Néanmoins, ce dernier n'est pas rémunéré lors de la rédaction d'une opinion pharmaceutique. Le temps nécessaire pour cet acte ainsi que l'organisation du suivi pharmaco-thérapeutique entraîne un coût non négligeable pour les pharmaciens titulaires, pouvant être un frein à la mise en place d'une telle démarche.

La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » parue au Journal Officiel le 22 juillet 2009 appuie cette notion de « coût » pour ces chefs d'entreprise. Elle reconnaît aux pharmaciens d'officine la possibilité d'exercer de nouvelles missions. Après plus de cinq années d'existence, son application reste à discuter. Ces nouvelles missions n'étant pas

rémunérées ou très peu pour certaines, la plupart des pharmaciens titulaires n'ont pas développé ces actions au sein de leur officine.

Au Québec, la rédaction d'une opinion pharmaceutique est considérée comme un service pharmaceutique et donne droit, dans de nombreuses situations, à un paiement par la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ).

Pour conclure, la mise en place de cet outil pour la gestion d'un EIG mais aussi, de façon plus large, pour la formalisation des opinions pharmaceutique permet de faire ressortir une problématique d'actualité : Comment les pharmaciens d'officine peuvent-ils s'organiser pour faire évoluer leur pratique professionnelle dans le contexte économique actuel ?

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 30/06/2015

**LE DOYEN**



**Pr. Christophe RIBUOT**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Pr. Christophe RIBUOT**

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Safety Alerts for Human Medical Products. Propulsid (cisapride) Dear Healthcare Professional Letter Avril 2000. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175000.htm> (consulté le 10.06.2015)
2. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M, et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. JAMA. 2000;284(23):3036–9.
3. Dompéridone : une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace. Document Prescrire. Février 2014; 1-3
4. Dompéridone et morts subites en France (suite). Prescrire en questions. Rev Prescrire 2014;34(369) : 555-1 à 555-11.
5. Hill C, Nicot P, Piette C, Le Gleut K, Durand G, Toussaint B. Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(5) : 543–7.
6. Tortora GJ, Derrickson B, Forest M, Martin L. Chapitre 20 - Système cardiovasculaire : le coeur. Principes d'anatomie et de physiologie. 4e édition. Bruxelles : De Boeck ; 2007. p. 748–89.
7. Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport. Activation rythmique de la contraction cardiaque, Christophe Ribuot. [http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble\\_1112/ribuot\\_christophe/ribuot\\_christophe\\_p01/index.htm](http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/ribuot_christophe/ribuot_christophe_p01/index.htm) (consulté le 10/05/2015)
8. Moha ou maati H. Mise au point et validation d'un modèle cellulaire exprimant de façon stable le canal KCNQ1 / KCNE1. Implication du courant IKs dans les mécanismes pro-arythmiques cardiaques. Thèse de recherche : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie : Université de Poitiers ; 2009
9. Service de cardiologie de Besançon. Système de conduction intracardiaque. <http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch01/ch01-conduction2.htm> (consulté le 10.06.2015)
10. Service de cardiologie de Besançon. Ch.03 l'électrocardiogramme normal. <http://www.besancon-cardio.org/cardiologie/stud-multimedia-video.php> (consulté le 11.06.2015)
11. Mervoyer E. L'électrocardiogramme de repos normal. [http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/electrocardiogramme/site/html/5\\_4.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/electrocardiogramme/site/html/5_4.html) (consulté le 08.06.2015)
12. Taboulet P. Terminologie - Intervalle QT - Intervalle QTc. [http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique\\_theme.php?id\\_th=3&id\\_lex=253](http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_theme.php?id_th=3&id_lex=253) (consulté le 05/06/2015)

13. Lande, Gilles. Le syndrome du QT long acquis. Thèse d'exercice : Médecine : Université de Nantes; 2007
14. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289(16):2120–7.
15. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of drug induced QT interval prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):44–53.
16. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart Br Card Soc*. 2003;89(11):1363–72.
17. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1013–22.
18. Tisdale JE. Chapter 26 : Ventricular arrhythmias. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2ème édition. Bethesda, Md : American Society of Health-System Pharmacists ; 2010. p. 491–515.
19. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(1):39–43.
20. Taboulet P. Terminologie - Torsades de pointes. [http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique\\_alpha.php?terme\\_lex=t&id\\_lex=442](http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=t&id_lex=442) (consulté le 04.06.2015)
21. Medscape. Torsade de Pointes. <http://emedicine.medscape.com/article/1950863-overview> (consulté le 25/06/2015)
22. Service de cardiologie de Besançon. Exemple de torsade de pointe chez un patient avec prolongation congénitale de l'intervalle QT. <http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch34/ch34-ecg8.htm> (consulté le 01/06/2015)
23. Poelzing S, Rosenbaum DS. Cellular mechanisms of Torsade de Pointes. *Novartis Found Symp*. 2005;266:204–24.
24. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):247–346.
25. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL, L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):386–95.
26. Article R5121-152 du code de la santé publique.

27. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf) (consulté le 25/06/2015)
28. Crediblemeds. QTDrugs list. <https://www.crediblemeds.org/index.php/?cID=328> (consulté le 20/06/2015)
29. Tisdale JE. Chapter 26 : Ventricular arrhythmias. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2ème édition. Bethesda, Md : American Society of Health-System Pharmacists ; 2010. p. 491–515.
30. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):16–23.
31. M. Dumoulin KM. Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération. *Allerg*. 2006;(4):392–401.
32. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):282–90.
33. Hondeghem LM. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability). *Novartis Found Symp*. 2005;266:235–50.
34. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation*. 1996;93(3):407–11.
35. Grant AO, Tranquillo J. Action potential and QT prolongation not sufficient to cause Torsade de Pointes: role of action potential triangulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2):204–5.
36. 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*. 2001;104(22):2722–7.
37. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):529–35.
38. Santé Canada. Ligne directrice : Allongement de l'intervalle QT/QTc : Contenu des monographies de produit. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/qtqtc/qt\\_pm\\_mp-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/qtqtc/qt_pm_mp-fra.php) (consulté le 02/06/2015)
39. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 1993;270(21):2590–7.
40. Varró A, Baczkó I. Cardiac ventricular repolarization reserve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol*. 2011;164(1):14–36.

41. James AF, Choisy SCM, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007;94(3):265–319.
42. Les torsades de pointes médicamenteuses en bref. *Prescrire*. 2011;(31):454–5.
43. Hreiche R, Turgeon J. Interactions médicamenteuse et risque de torsades de pointes. *Pharmactuel*. 2005;38(3):134–9.
44. Detectez les interaction médicamenteuses. *Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires* 2003;2495(Cahier formation n°94)
45. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289(16):2120–7.
46. Orphanet. Syndrome du QT long congénital. [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=658&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=syndrome-du-qt-long&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-du-QT-long-familial--Syndrome-du-QT-long-congenital-&title=Syndrome-du-QT-long-familial--Syndrome-du-QT-long-congenital-&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=658&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=syndrome-du-qt-long&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-du-QT-long-familial--Syndrome-du-QT-long-congenital-&title=Syndrome-du-QT-long-familial--Syndrome-du-QT-long-congenital-&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 09.06.2015)
47. Varró A, Baczkó I. Cardiac ventricular repolarization reserve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol*. 2011;164(1):14–36.
48. Blogue AQPP. L'opinion pharmaceutique. <http://www.monpharmacien.ca/lopinion-pharmaceutique> (consulté le 02/06/2015)
49. Ordre national des pharmaciens. Dispensation des produits de santé. [www.ordre.pharmacien.fr/content/.../6/.../Guide\\_PH6\\_2015\\_partie2.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/.../6/.../Guide_PH6_2015_partie2.pdf) (consulté le 01.06.2015)
50. RAMQ. Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin. [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M\\_9/M9R25.HTM](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/M_9/M9R25.HTM) (consulté le 10.06.2015)
51. Beaume L. De la prescription à la dispensation : état des connaissances des prescripteurs, intérêt de la relation médecin-pharmacien, impact pour le patient et méthodes d'amélioration. Thèse d'exercice : Pharmacie : Université Grenoble 1 ; 2014



## **ANNEXE 1 : LISTE DES MEDICAMENTS TORSADOGENES**

---

Médicament	Classe pharmacologique / Caractéristique	Thésaurus Interactions médicamenteuses ANSM	Qt-drugs list AzCERT	Drug-induced diseases Tisdale et al.
Amantadine	Antiparkinsonien / dopaminergique	x	x	✓
Amiodarone	Anti arythmique / classe III	✓	✓	✓
Amitriptyline	Antidépresseur / Imipraminique	x	x	✓
Anagrélide	Antinéoplasique / Autres	x	✓	x
Atazanavir	Antiviral / Inhibiteur protéase	x	± Groupe 2	✓
Azythromycine	Antibactérien / Macrolide	x	✓	✓
Chlorpromazine	Antipsychotique / Phénothiazine	✓	✓	✓
Chloroquine	Antiparasitaire / Antipaludéen	x	✓	✓
Citalopram	Antidépresseur / ISRS	✓	✓	✓
Ciprofloxacine	Antibactérien / Fluoroquinolone	x	✓	✓
Clarythromycine	Antibactérien / Macrolide	x	✓	✓
Donézépil	Médicament contre la démence / Anticholinestérasique	x	✓	x
Dronédarone	Anti arythmique / classe III	✓	✓	x
Erythromycine	Antibactérien / Macrolide	✓*	✓	✓
Escitalopram	Antidépresseur / ISRS	✓	✓	x
Famotidine	Anti sécrétoire gastrique / Antihistaminique H2	x	± Groupe 2	✓
Flécainide	Anti arythmique / Classe Ic	x	✓	✓
Fluconazole	Antifongique / Dérivé azolé	x	✓	✓
Fluoxétine	Antidépresseur / ISRS	x	± Groupe 3	✓

\*voie intraveineuse seulement

Médicament	Classe pharmacologique / Caractéristique	Thésaurus Interactions médicamenteuses ANSM	Qt-drugs list AzCERT	Drug-induced diseases Tisdale et al.
Flupentixol	Antipsychotique / Dérivé du thioxanthène	✓	x	x
Fluphénazine	Antipsychotique / Phénothiazine	✓	x	x
Halofantrine	Antiparasitaire / Antipaludéen	✓	✓	✓
Halopéridol	Antipsychotique / Butyrophénone	✓	✓	✓
Hydroquinidine	Anti arythmique classe IA	✓	x	x
Impramine	Antidépresseurs / IMAO non sélectif	x	± Groupe 2	✓
Indapamide	Diurétique / sulfamidé non associé	x	± Groupe 3	✓
Kétoconazole	Antifongique / Dérivé imidazolé	x	± Groupe 3	✓
Lévofloxacine	Antibactérien / Fluoroquinolone	✓	✓	✓
Lévomepromazine	Antipsychotique / phénothiazine	✓	x	x
Loratadine	Anti Histaminique H1/ antihistaminique non cholinergique	x	x	✓
Luméfántrine	Antiparasitaire / antipaludéen	✓	x	x
Méquitazine	Anti H1 / antihistaminique non cholinergique)	✓	x	x
Méthadone	Traitement de substitution aux opiacés	✓	✓	✓
Métoclopramide	Stimulant motricité intestinale / Antagoniste dopamine	x	± Groupe 3	✓
Métronidazole	Antibactérien / dérivé imidazolé	x	± Groupe 3	✓
Mizolastine	Antihistaminique H1 / Antihistaminique non cholinergique	✓	x	x
Moxifloxacine	Antibactérien / Fluoroquinolone	✓	✓	✓
Ofloxacine	Antibactérien / Fluoroquinolone	x	x	✓

\*voie intraveineuse seulement

Médicament	Classe pharmacologique / Caractéristique	Thésaurus Interactions médicamenteuses ANSM	Qt-drugs list AzCERT	Drug-induced diseases Tisdale et al.
Ondansétron	Antiémétique / Antagoniste 5HT3	x	✓	✓
Pimozide	Antipsychotique / Dérivé de la diphénylbutylpipéridine	✓	✓	✓
Pipampérone	Antipsychotique / dérive de la butyrophénone	✓	x	x
Pipotiazine	Antipsychotique / Phénothiazines	✓	x	x
Propafénone	Anti arythmique / classe Ic	x	x	✓
Prucalopride	Médicament de la constipation / Agoniste de la sérotonine	✓	x	✓
Quinidine	Antiparasitaire/ antipaludéen	✓	✓	✓
Rispéridone	Antipsychotique / Autre	x	± Groupe 2	✓
Roxithromycine	Antibactérien / Macrolide	x	± Groupe 2	✓
Sertraline	Antidépresseur / ISRS	x	± Groupe 3	✓
Sotalol	Bétabloquant / Non sélectif	✓	✓	✓
Spiramycine	Antibactérien / Macrolide	✓*	x	✓
Sulpiride	Antipsychotiques / Benzamides	✓	✓	x
Tiapride	Antipsychotiques/ Benzamides	✓	x	x
Torémifène	Anti estrogène	✓	± Groupe 2	x
Vandétanib	Antinéoplasique / inhibiteur des protéines kinases	✓	✓	x
Zuclopenthixol	Antipsychotique / Dérivé du thioxanthène	✓	x	x
Zolpidem	Hypnotique et sédatif / Imidazopyridine	x	x	✓

\*voie intraveineuse seulement

**ANNEXE 2 : TABLEAUX DES INTERACTIONS  
MÉDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET PGP**

---

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
acénocoumarol										étoposide											paclitaxel										
acide méfénamique										étravirine												paroprazole									
acide valproïque										felbamate												paracétamol									
agomelatine										félopidine												paroxétine									
alfentanil										fentanyl												phénobarbital									
alprazolam										fexofénadine												phenprocoumone									
amiodarone										finastéride												phénytoïne									
amitriptyline										flécaïnide												pioglitazone									
amlodipine										fluoxétine												piroxicam									
apixaban										flurbiprofène												prasugrel									
aripiprazole										fluvastatine												prednisolone									
artéméthér										fluvoxamine												proguanil									
atazanavir										fosamprénavir												prométhazine									
atomoxétine										galantamine												propafénone									
atorvastatine										géfítinib												propofol									
bisoprolol										gestodène												propranolol									
bortézomib										glibenclamide												quétiapine									
bosentan										glicazide												quinidine									
bromocriptine										glimépiride												quinine									
buprénorphine										granisétron												ranitidine									
bupropion										halopéridol												rabéprazole									
caféine										hydrocodone												réboxétine									
cannabidiol										ibuprofène												répaglinide									
carbamazépine										ifosfamide												rifabutine									
carvédilol										imatinib												rilpivirine									
célécoxib										imipramine												rispéridone									
celiprolol										indinavir												ritonavir									
chlorphéniramine										irbésartan												rivaroxaban									
ciclosporine										isradipine												saquinavir									
citalopram										itraconazole												saxagliptine									
clarithromycine										kétoconazole												sertraline									
clobazam										lansoprazole												sildénafil									
clomipramine										letrozole												simvastatine									
clonazépam										lévomépromazine												sirolimus									
clodogrel										lidocaïne												sorafénib									
clozapine										lopéramide												sufentanil									
cobisistat										lopinavir												sulfaméthoxazole									
codéine										loratadine												sunitinib									
colchicine										losartan												tacrolimus									
cortisol										luméfantrine												tadalafil									
cyclophosphamide										maprotiline												tamoxifène									
dabigatran										maraviroc												tamsulosine									
darunavir										médroxyprogestérone												ténoxicam									
dasatinib										méfloquine												terbinafine									
delavirdine										méloxicam												terfenadine									
désogestrel										méthadone												testostérone									
dexaméthasone										méthylprednisolone												THC									
dextrométhorphan										métoclopramide												théophylline									
diazépam										métoprolol												ticagrelor									
diclofénac										miansérine												timolol									
dienogest										midazolam												tizanidine									
digoxine										mifépristone (RU486)												tolbutamide									
dihydrocodéine										mirtazapine												toltérodine									
dihydroergotamine										moclobémide												torasémide									
diltiazem										modafinil												tramadol									
diphényhydramine										montéukast												trazodone									
docétaxel										naproxène												triazolam									
dolutegravir										natéglinide												trimipramine									
donépézil										nébivolol												tipranavir (avec ritonavir)									
dronédarone										nelfinavir												tropisétron									
duloxétine										névirapine												vardénafil									
dutastéride										nifédipine												venlafaxine									
ecstasy (MDMA)										nilotinib												vérapamil									
efavirenz										nimodipine												vinblastine									
elvitavir										nitrendipine												vincristine									
ergotamine										noréthistérone												voriconazole									
erlotinib										nortriptyline												warfarine									
érythromycine										olanzapine												zafirlukast									
ésoméprazole										oméprazole												zolmitriptan									
éthanol										ondansétron												zolpidem									
éthynylestradiol										oxybutynine												zopiclone									
éthosuximide										oxycodone												zuclopenthixol									

voie conduisant à un métabolite actif



voie métabolique majeure



voie métabolique mineure



Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole												nelfinavir								
ananas										éthinyloestradiol												nifédipine								
atazanavir										étravirine												nilotinib								
bortézomib										felbamate												nitrendipine								
bupropion										flécaïnone												norfloxacine								
cannabidiol										fluconazole												oméprazole								
célécoxib										fluoxétine												pantoprazole								
chardon marie (silibinine)										fluvastatine												paroxétine								
chloroquine										fluvoxamine												prasugrel								
chlorthalidon										fosamprénavir												prométhazine								
ciclosporine										géfitinib												propafénone								
cimétidine										gemfibrozil												quétiapine								
ciprofloxacine										gestodène												quinidine								
citalopram										grapefruit, orange de Séville												réboxétine								
clarithromycine										halopéridol												réglisse								
clomipramine										imatinib												rilpivirine								
clopidogrel										indinavir												rispéridone								
cobisistat										irbésartan												ritonavir								
curcuma										isoniazide												roxithromycine								
darunavir										itraconazole												saquinavir								
dasatinib										kétoconazole												sertraline								
delavirdine										lansoprazole												simvastatine								
désogestrel										lévomépromazine												sorafénib								
dihydroalazine										lopinavir												sulphaméthoxazole								
diltiazem										losartan												terbinafine								
diphényhydramine										luméfantine												tiranavir (avec ritonavir)								
dipyridamole										méthadone												topiramate								
disulfirame										métoclopramide												triméthoprim								
doxycycline										métronidazole												venlafaxine								
dronédarone										miconazole												vérapamil								
duloxétine										moclobémide												vinblastine								
efavirenz										modafinil												voriconazole								
erlotinib										natéglidine												zafirlucast								

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant

inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
bosentan										isoniazide											phénobarbital										
carbamazépine										lansoprazole												phénytoïne									
cyclophosphamide										legumes (chou, brocoli)												primidone									
dexaméthasone										méprobamate												rifabutine									
efavirenz										métamizole												rifampicine									
elvitravirine										millepertuis												ritonavir									
éthanol										modafinil												tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine												topiramate									
felbamate										oméprazole																					
ifosfamide										oxcarbazépine																					

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant

inducteur modéré

**Inhibition**

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

**Induction**

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site [www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch), rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14

Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - [www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch) - Copyright SPTC - Genève, Octobre 2014

## **ANNEXE 3 : MODELE D'OPINION PHARMACEUTIQUE**

---



**COMMUNICATION IMPORTANTE AU MEDECIN  
- OPINION PHARMACEUTIQUE -**

Pharmacie :  
Titulaire :

Tél :  
Fax :

**A l'attention du Dr.** \_\_\_\_\_ **Fax :** \_\_\_\_\_

<b>Patient :</b>	Date de naissance :
<b>Situation</b>	<input type="checkbox"/> Allergie <input type="checkbox"/> Effet indésirable <input type="checkbox"/> Efficacité <input type="checkbox"/> Observance <input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Autre :
<b>Description</b>	
<b>Suggestion ou information complémentaire</b>	

**Réponse :** *Votre réponse reçue par fax sera considérée comme un document original. Veuillez conserver une copie dans vos dossiers.*

Dr. \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Pharmacien : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

**RETOURNER** \_\_\_\_\_ **PAR** \_\_\_\_\_ **FAX** \_\_\_\_\_ **AU :** \_\_\_\_\_

L'OP est une décisions motivé, fondée sur l'historique pharmaco-thérapeutique connu d'un patient, dressé sous l'autorité d'un pharmacien, portant sur la pertinence pharmaceutique d'un ou d'un ensemble de traitements le concernant. Consignée dans l'officine, elle est communiquée sur un document normalisé au prescripteur ou/et au patient lorsqu'il invite à modifier ou réviser le traitement médicamenteux. (Art L5125-23, R4235-48 & R4235-61 du CSP). Elle est couverte par le secret professionnel (art. R 4235-50 du C.S.P. et art. 226-13 du Code Pénal)

**ANNEXE 4 : OUTIL DE CODIFICATION DES  
INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUE EN OFFICINE**

---

TAMPON :	<b>Fiche Intervention Pharmaceutique</b>	
	Démarche assurance qualité	Page 1/3

\*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

Numéro d'enregistrement *		NOM		PRENOM	
Date :	Code CIP du médicament	N° Facture :	Age : ans ou mois	Sexe :	poids Kg
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
<b>1 - PROBLEME (1 choix) :</b>		<b>2 - PRESCRIPTEUR :</b>		<b>5 - ORDONNANCE :</b>	
1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="radio"/> A prendre en compte <input type="radio"/> Précaution d'emploi <input type="radio"/> Association déconseillée <input type="radio"/> Association contre-indiquée <input type="radio"/> Publiée 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="radio"/> Indisponibilité <input type="radio"/> Inobservance <input type="radio"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="radio"/> Support ou prescripteur <input type="radio"/> Manque d'information, de clarté <input type="radio"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		Nom Prénom :  2.1 <input type="checkbox"/> Médecin généraliste 2.2 <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste 2.3 <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier		5.1 <input type="checkbox"/> Classée 5.2 <input type="checkbox"/> Transmise au prescripteur  2.4 <input type="checkbox"/> Sage-femme, 2.5 <input type="checkbox"/> Dentiste, 2.6 <input type="checkbox"/> Infirmier	
		<b>3 - INTERVENTION (1 choix)</b>		<b>4 - DEVENIR DE L'INTERVENTION</b>	
		3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 3.6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament 3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer		4.1 <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur 4.2 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif 4.3 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif 4.4 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur 4.5 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur 4.6 <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) 4.7 <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient	

**DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE** préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

#### Contexte de l'intervention

#### Problème

#### Intervention

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	<p><b>Contre-indication ou Non conformité aux référentiels.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.</li> <li>- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus ou hors AMM : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. Médicament prescrit en dehors de son AMM.</li> </ul>
1.2	<p><b>Problème de posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous dosage ou surdosage: le médicament est utilisé à une dose trop faible ou trop élevée pour ce patient (dose par période de temps), non concordance avec le DP.</li> <li>- La durée de traitement est anormalement raccourcie : (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours).</li> <li>- Le rythme d'administration est trop distant ou trop rapproché (Ex : Haldol decanoas® prescrit tous les jours).</li> </ul>
1.3	<p><b>Interaction médicamenteuse</b></p> <p>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'après le Gtiam de l'ANSM : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée.</li> <li>- Interaction publiée mais non validée par le Gtiam de l'ANSM. (préciser les références bibliographiques).</li> </ul>
1.4	<p><b>Effet indésirable</b></p> <p>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</p>
1.5	<p><b>Oubli de prescription</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</li> <li>- Un médicament n'a pas été renouvelé, (présence dans le dossier pharmaceutique (DP), et le malade ne sait pas ce qui justifie l'absence de reconduction du traitement), un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</li> <li>- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</li> <li>- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</li> </ul>
1.6	<p><b>Traitement non reçu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indisponibilité</li> <li>• Inobservance</li> <li>• Incompatibilité physico-chimique</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non disponibilité de la spécialité: Arrêt de fabrication, suspension d'AMM, rupture de stock, pénurie</li> <li>- Problème d'observance</li> <li>- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments <i>injectables, aérosol, gouttes buvables...</i> : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration.</li> </ul>
1.7	<p><b>Prescription d'un médicament non justifié</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un médicament est prescrit sans indication justifiée (ex : le patient nous interpelle)</li> <li>- Ce médicament n'apparaît pas dans le DP ou historique du logiciel (ex : l'équipe et le patient doutent que le médicament prescrit soit à dispenser.)</li> <li>- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours pour une pathologie courante).</li> </ul>
1.8	<p><b>Redondance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Ixprim®).</li> <li>- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®).</li> </ul>
1.9	<p><b>Prescription non conforme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• support ou prescripteur,</li> <li>• manque d'information, de clarté</li> <li>• Voie d'administration inappropriée</li> </ul> <p>Le médicament choisi est correct mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le support d'ordonnance n'est pas conforme, le libellé est incomplet (absence de dosage...) ou incorrect, ou mauvaise lisibilité de l'ordonnance</li> <li>- le prescripteur est non habilité (médicament de prescription restreinte)</li> <li>- Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).</li> <li>- La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</li> <li>- Mauvais choix de galénique (forme solution si difficulté à déglutir ou éviter le cp effervescent sous corticoïde ou forme non compatible avec la Nutrition entérale à domicile)</li> </ul>
1.10	<p><b>Pharmacodépendance</b></p> <p>Abus de médicament (laxatifs) ou addiction suspectée ou avérée (anxiolytiques) ou usage détourné.</p>
1.11	<p><b>Monitoring à suivre</b></p> <p>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (INR, Hémoglobine glyquée, clairance de la créatinine, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</p>

Tableau 2 description des interventions : ne choisir qu'une intervention.(une feuille par intervention)

INTERVENTION		DESRIPTIF
3.1	Adaptation posologique	<p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</p> <p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i></p> <p>- <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i></p>
3.2	Choix de la voie d'administration plus adapté au patient	<i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient si difficulté à déglutir choix d'une voie rectale ou locale ...</i>
3.3	Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration	<p>- <i>Plan de prise :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie.</li> <li>• Conseils de prise optimale</li> </ul> <p>(Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...).</p> <p>- <i>Choix d'une ordonnance conforme à la réglementation, Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage, posologie...)</i></p> <p>(Ex : cp de biphosphonate à prendre debout avec un grand verre d'eau...).</p>
3.4	Suivi thérapeutique	- <i>Demande du dosage d'un médicament ou d'un suivi :</i> INR, Hémoglobine glyquée, auto mesure tensionnelle, poids, clairance de la créatinine, ECG, mesure de concentration d'un médicament...), suivi clinique, suivi cinétique...
3.5	Ajout (prescription nouvelle)	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient ou d'un dispositif pour l'administration du traitement :</i> Ex : chambre d'inhalation
3.6	Changement de médicament /mise en place d'une alternative thérapeutique	<i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i> - Il peut s'agir d'une substitution générique - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé ou après accord du prescripteur. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
3.7	Arrêt ou refus de délivrer	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans remplacement du médicament avec accord médical ou le pharmacien refuse de délivrer (cause en 1 problème)</i>

#### Glossaire :

Gtiam : Groupe de travail des interactions médicamenteuses de l'ANSM

DP : dossier pharmaceutique

DMP : dossier médical partagé

Monitoring : suivi approprié ou suffisant pour son traitement, suivi biologique ou cinétique ou clinique

INR : international normalized ratio

ECG : électrocardiogramme

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANSM : agence nationale sécurité du médicament

TAMPON :	<b>Fiche Intervention Pharmaceutique</b>	
	Démarche assurance qualité	Page 3/3

Tableau 2 description des interventions : ne choisir qu'une intervention (une feuille par intervention)

INTERVENTION		DESRIPTIF
3.1	<b>Adaptation posologique</b>	<p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</p> <p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i></p> <p>- <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i></p>
3.2	<b>Choix de la voie d'administration plus adapté au patient</b>	<i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient si difficulté à déglutir choix d'une voie rectale ou locale ...</i>
3.3	<b>Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration</b>	<p>- <i>Plan de prise :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie.</li> <li>• Conseils de prise optimale</li> </ul> <p>(Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...).</p> <p>- <i>Choix d'une ordonnance conforme à la réglementation, Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage, posologie...)</i></p> <p>(Ex : cp de biphosphonate à prendre debout avec un grand verre d'eau...).</p>
3.4	<b>Suivi thérapeutique</b>	<p>- <i>Demande du dosage d'un médicament ou d'un suivi :</i> INR, Hémoglobine glyquée, auto mesure tensionnelle, poids, clairance de la créatinine, ECG, mesure de concentration d'un médicament...), suivi clinique, suivi cinétique...</p>
3.5	<b>Ajout (prescription nouvelle)</b>	<p><i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient ou d'un dispositif pour l'administration du traitement :</i></p> <p>Ex : chambre d'inhalation</p>
3.6	<b>Changement de médicament /mise en place d'une alternative thérapeutique</b>	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il peut s'agir d'une substitution générique</li> <li>- L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé ou après accord du prescripteur.</li> <li>- L'alternative est mieux adaptée au patient.</li> </ul>
3.7	<b>Arrêt ou refus de délivrer</b>	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans remplacement du médicament avec accord médical ou le pharmacien refuse de délivrer (cause en 1 problème)</i>

#### Glossaire :

Gtiam : Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM

DP : dossier pharmaceutique

DMP : dossier médical partagé

Monitoring : suivi approprié ou suffisant pour son traitement, suivi biologique ou cinétique ou clinique

INR : international normalized ratio

ECG : électrocardiogramme

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANSM : agence nationale sécurité du médicament

---

## Torsades de pointes induites par les médicaments Outil pédagogique pour le pharmacien d'officine

---

Université Joseph Fourier – Faculté de Pharmacie de Grenoble

**Résumé :** Ce travail conçu comme un outil pédagogique pour le pharmacien traite d'un effet indésirable grave : les torsades de pointes d'origine médicamenteuse. Ce type particulier de tachycardie ventriculaire survient lors d'un allongement anormal de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans un premier temps, des rappels de physiologie cardiaque sont développés afin d'appréhender la physiopathologie de ce trouble du rythme. Les mécanismes semblent faire intervenir des anomalies dans la genèse de l'influx électrique et des troubles de la conduction cardiaque. Dans un second temps, une liste de médicaments torsadogènes est proposée. De plus, les facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont énoncés afin de comprendre les contextes favorisant la survenue de cet effet indésirable. Le syndrome du QT long, les troubles électrolytiques, le sexe féminin et la bradycardie sont autant de facteurs qui favorisent la survenue de cette arythmie potentiellement fatale. De surcroît, un arbre décisionnel destiné au pharmacien d'officine est proposé lors de la dispensation d'un ou de plusieurs médicaments torsadogènes. Cette démarche d'analyse permet de cibler les patients à risque et de détecter des situations potentiellement iatrogènes. Le pharmacien va alors classer les patients en deux catégories : Les patients VERTS sans facteur de risque et les patients ROUGES avec deux ou plus facteurs de risque. Pour ces derniers, une communication avec le prescripteur permet de discuter de la balance bénéfices-risques du traitement. La mise en place de ce dialogue et la rédaction d'une opinion pharmaceutique contribuent à gérer et minimiser la survenue de cet effet indésirable grave.

**Mots clés :** torsades de pointes, médicaments torsadogènes, tachycardie ventriculaire polymorphe, allongement intervalle QT, pharmacien, effets indésirables cardiovasculaire, opinion pharmaceutique, contre-indication absolue.

**Adresse :** 6 rue François Dauphin, 69002 Lyon.

**Mél :** mathieu.acquisto@gmail.com

**Filière :** Officine



*Faculté de Pharmacie,  
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



# **Serment de Galien**



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**



**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**



**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**



**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

