HAL open science

Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la torsade de pointe

Rémi Coutin-Rizzitelli

To cite this version:

Rémi Coutin-Rizzitelli. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la torsade de pointe. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03377711

HAL Id: dumas-03377711

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03377711v1

Submitted on 14 Oct 2021

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 2 JUILLET 2021

PAR

M. COUTIN-RIZZITELLI Rémi

Né le 13/02/1994 à Marseille (13008)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la torsade de pointe

JURY :

Président : Mme Marie-Anne ESTEVE, Maître de conférences

Membres : M. Edouard LAMY, Maître de conférences

Mme Hélène CHARRUEY, Docteur en pharmacie

Mme Marion DEMIRO, Docteur en pharmacie

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 – France

Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

LISTE EXHAUSTIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu je tiens à remercier M. Edouard LAMY qui a accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie de m'avoir accordé de votre temps pour la réalisation de ce travail ainsi que pour les conseils que vous m'avez apportés.

Je tiens également à adresser mes remerciements à Mme Marie-Anne ESTEVE pour avoir rapidement accepté de présider mon jury de thèse.

Hélène et Marion, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury ainsi que pour les bons moments que nous avons pu passer à la pharmacie. Vous m'avez beaucoup apporté et je vous en remercie profondément.

J'ai également une pensée pour les différents professeurs de la faculté de pharmacie que j'ai pu rencontrer, vous m'avez donné l'amour de ce métier.

Merci à Claire et Thomas Le Nai de m'avoir accepté dans l'équipe de leur pharmacie il y a déjà trois ans. Vous m'avez mis le pied à l'étrier et j'ai beaucoup appris au sein de votre officine. Je remercie au passage toute l'équipe de la pharmacie pour les bons moments que nous avons pu passer ensemble.

Bien évidemment, je remercie mes parents qui m'ont accompagné durant toutes mes études et qui m'ont permis de faire ce métier qui me plait. Maman, merci d'avoir lu de nombreuses fois mon travail et corrigé mes tournures de phrases parfois étranges.

Merci aux autres membres de ma famille et de ma belle-famille pour tous les bons moments que nous avons partagés.

Pour terminer, je remercie la femme qui partage ma vie. Merci pour ton soutien au quotidien, ton amour et tous les moments que nous avons pu passer ensemble.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Introduction 14
Première partie : Physiologie cardiaque 16
I. Le cœur 16
I.a) Anatomie 16
Etude anatomique du cœur 16
Structure de la paroi cardiaque 17
Les cellules cardiaques 18
I.b) Conduction cardiaque 20
I.c) Couplage Excitation–Contraction 22
I.d) Cycle cardiaque 23
II. Electrocardiogramme 25
II.a) Notions essentielles 25
II.b) Tracé ECG 26
II.c) Intervalle QT 27
Mesure de l'intervalle QT 28
Calcul manuel 29
Calcul automatique 30
II.d) Onde T 31
II.e) Onde U 31
Deuxième partie : Torsades de pointes 32
I. Histoire de la maladie 32
I.a) Découverte 32
I.b) Symptômes et gravité 32
I.c) Evolution de l'ECG 33
II. Mécanismes physiopathologiques de survenue de TdP 34
II.a) Les réentrées 35
II.b) Les post-dépolarisations 36
II.c) Mécanisme cardiaque 38
III. Epidémiologie des torsades de pointes et des médicaments torsadogènes 38
III.a) Incidence des TdP 38
III.b) Incidence des médicaments impliqués 40
IV. Facteurs de risques 40
IV.a) Syndromes du QT long 41
Syndrome du QT long acquis 41

Syndrome du QT long congénital 41
IV.b) Sexe 45
IV.c) Âge 46
IV.d) Molécules à risque 46
Méthode d'évaluation des molécules 47
Antiarythmiques 55
Neuroleptiques 56
Antibiotiques 57
Antidépresseurs 58
Antinéoplasiques 59
Hydroxyzine 60
Antiviraux 60
Antifongiques 61
Antiparasitaires 61
Opioïdes 62
Bradycardisants 63
Hypokaliémiants 64
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 64
V. Diagnostic 65
VI. Traitement des torsades de pointes 66
VI.a) Prise en charge 66
VI.b) Perspectives 68
Troisième partie : Prévention de la survenue de torsades de pointes à l'officine 69
I. Etudes mises en œuvre 69
I.a) Compte rendu de l'étude officinale 69
I.b) Compte rendu de l'étude hospitalière 73
II. Systèmes de minimisation des risques 74
II.a) Système d'alertes déjà existant 74
Système d'alertes lors de la prescription 74
Système d'alertes lors de la délivrance à l'officine 75
II.b) Elaboration d'un « Score pro-QTc » 75
II.c) Proposition d'un système de prévention adapté à la pratique officinale 78
II.d) Intervention pharmaceutique 82
II.e) Création d'une liste de substitution 83
III. Communication entre les différentes parties 84

III.a) Communication orale avec le (ou les) prescripteur(s) 84
III.b) Communication écrite avec le (ou les) prescripteur(s) 85
III.c) Communication avec le patient 85
Conclusion 86
Bibliographie 88

Introduction

En 2014, la Caisse primaire d'Assurance Maladie du Rhône (CPAM) informait les médecins via une communication sur son site Ameli.fr de la surreprésentation d'associations médicamenteuses formellement contre-indiquées (AFCI) exposant à un risque de torsades de pointes[1].

Ce risque étant loin d'être négligeable (en effet, 96.2% de ces AFCI concernaient directement des risques de développement de torsades de pointes), la CPAM a jugé nécessaire de sensibiliser les médecins aux risques liés à la prescription de certaines molécules (escitalopram et citalopram en tête puis cyamémazine, dompéridone, amiodarone et sotalol notamment) et à la recherche de facteurs de risques complémentaires pour leurs patients.

Bien que les interactions médicamenteuses soient facilement repérables par les logiciels d'aide à la prescription ou à la dispensation, il a été jugé indispensable de communiquer à nouveau sur ces risques, les alertes sur les TdP pouvant manquer de visibilité parmi les multiples autres alertes logicielles.[2], [3]

Depuis quelques années, le potentiel torsadogène de médicaments déjà sur le marché ainsi que de candidats-médicaments est régulièrement évalué et a pu conduire à l'apparition de nouvelles précautions d'emplois, de contre-indications voire de retrait du marché lorsque leurs utilisations présentaient un risque excessif. Or, au regard de la liste - déjà longue et qui ne cesse de croitre - de molécules potentiellement torsadogènes, et les prescripteurs pouvant difficilement toutes les mémoriser, des erreurs de prescription restent possibles.

De ce fait, il n'est pas si rare que les prescriptions comportent des interactions : la vigilance s'impose et le pharmacien a un fort rôle à jouer.[4]

En résumé, les TdP suscitent de nombreuses interrogations et posent question tant aux laboratoires pharmaceutiques, qu'au corps médical. Une meilleure compréhension des mécanismes aboutissant à leur survenue doit permettre une meilleure anticipation dans un souci constant de sécurité du patient. Ce point constituera la deuxième partie de ce travail, et fera suite à des rappels de la physiologie cardiaque indispensables à la compréhension de ce phénomène de TdP.

Enfin la dernière partie présentera un outil pédagogique et didactique à l'attention de l'ensemble de l'équipe officinale, l'objectif final de cette thèse étant de permettre à cette équipe de repérer les patients à risque et de minimiser le risque de survenue de torsade de pointes chez ceux-ci.

Première partie : Physiologie cardiaque

I. Le cœur

I.a) Anatomie

Etude anatomique du cœur

Le cœur est un organe situé dans la cage thoracique, en arrière du sternum. Il repose sur la coupole diaphragmatique dans un espace délimité latéralement par les poumons (médiastin). Il est enveloppé dans un sac fibreux : le péricarde.

L'apex du cœur est en avant et à gauche et sa base regarde en arrière et à droite.

Les deux tiers de cet organe sont situés à gauche de la ligne médiane du corps humain.[5]

Alimenté par un réseau total de cent mille kilomètres de vaisseaux sanguins, il est en capacité de pomper sept mille litres de sang par jour.[6]

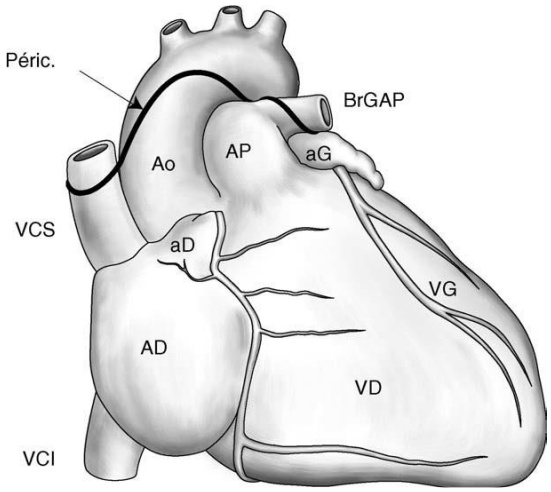

Figure 1 : vue antérieure du cœur[7]

Ao : aorte ascendante. AP : artère pulmonaire. BrGAP : branche gauche artère pulmonaire. VCS : veine cave supérieure. VCI : veine cave inférieure. AD : atrium droit. aD :auricule droit. aG auricule gauche. Péric : ligne de réflexion du péricarde. VD : ventricule droit. VG : ventricule gauche

Il se compose de quatre cavités (associées deux à deux, avec une oreillette et un ventricule) permettant de différencier ainsi un « cœur droit » et un « cœur gauche ». Les deux oreillettes sont séparées par le septum inter-auriculaire et les ventricules par le septum ventriculaire. Dans un état de fonctionnement normal, les oreillettes ne communiquent pas entre-elles et il en est de même pour les ventricules.

Du fait de sa structure, le cœur droit est adapté à un régime veineux à basse pression. A contrario le cœur gauche est structurellement adapté au régime artériel à haute pression. Ainsi l'oreillette droite reçoit le sang veineux désoxygéné des veines caves (supérieure et inférieure), le transmet au ventricule droit en traversant la valve tricuspide pour être éjecté, en franchissant la valve pulmonaire, dans l'artère pulmonaire afin d'être acheminé aux poumons et y être oxygéné. Le sang oxygéné revient au cœur par les quatre veines pulmonaires. Il arrive dans l'oreillette gauche passe dans le ventricule gauche en passant la valve mitrale puis est éjecté dans l'aorte (via la valve aortique) pour aller alimenter les autres organes.

Les quatre valves permettent la circulation unidirectionnelle du sang dans le cœur.

Structure de la paroi cardiaque

La paroi cardiaque est constituée de trois couches de cellules :

- L'endocarde : composé de cellules endocardiques qui tapissent la face interne du myocarde. Celui-ci se prolonge en dehors du cœur par la tunique interne des artères et des veines (l'intima).
- Le myocarde : c'est un muscle strié squelettique innervé par le système nerveux autonome. Il est composé de cardiomyocytes.
- Le péricarde : c'est une enveloppe composée de cellules péricardiques qui contient le cœur. Il se décompose en deux parties :
    - Le péricarde séreux (le plus interne) et ses deux feuillets, le feuillet viscéral (ou épicarde) qui tapisse le myocarde et le feuillet pariétal. Ces deux feuillets forment une cavité (virtuelle) permettant les mouvements du cœur.
    - Le péricarde fibreux qui enveloppe le tout

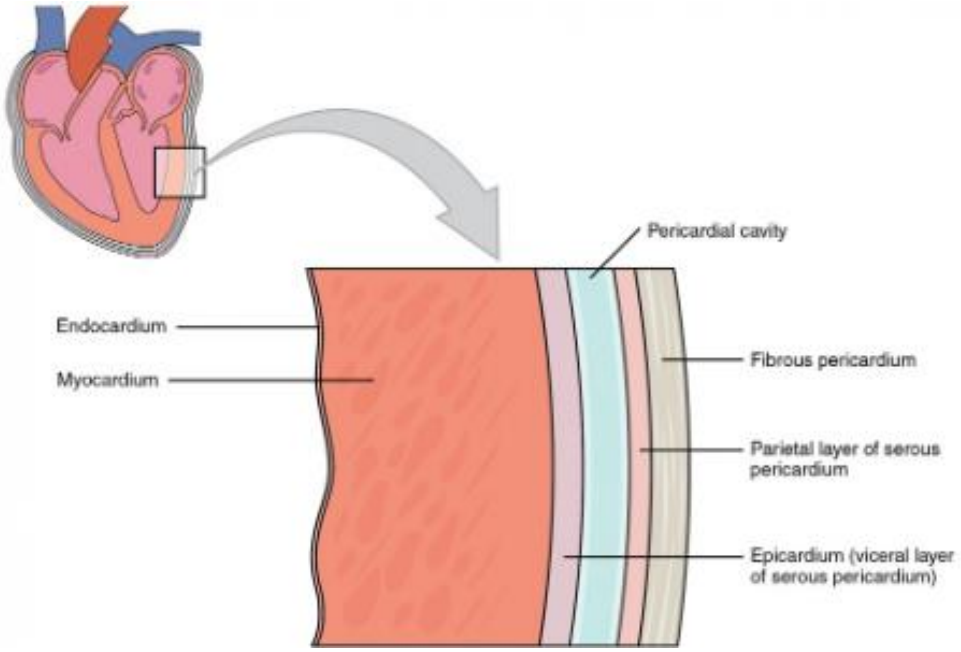

Figure 2 : Structure de la paroi du cœur[8]

Les cellules cardiaques

Le muscle cardiaque est composé de cellules appelées cardiomyocytes. La plus petite composante des cardiomyocytes est le sarcomère, qui, étudié au microscope, présente la particularité d'être strié de bandes sombres et claires alternées. Ces sarcomères sont reliés à la membrane plasmatique (sarcolemme) par des tubules transversaux (t-tubules) qui permettent une contraction sarcomérique coordonnée.

Les deux protéines contractiles les plus importantes dans les sarcomères sont la myosine et l'actine. Tandis que la myosine forme un filament épais et flexible, l'actine quant à elle forme un filament mince plus rigide. La myosine a une longue queue et une tête globulaire qui se lie à l'actine aussi bien qu'à l'adénosine triphosphate (ATP) nécessaire pour assurer le mouvement du muscle.

Les molécules contractiles d'actine sont liées au Disque Z, formant les bordures du sarcomère. Ces deux protéines contractiles (myosine et actine) forment les myofibrilles qui sont les structures moléculaires répétitives du sarcomère, indispensables à la contraction musculaire. La contraction se produit lorsque l'ATP se lie à la myosine, ce qui la sépare de l'actine, composante du myofibrille.[5]

La contraction entre les cardiomyocytes est coordonnée par la présence de disques intercalés, qui connectent les cardiomyocytes dans un syncytium fonctionnel. C'est ce syncytium qui favorise la propagation rapide des potentiels d'action pour synchroniser la contraction du myocarde dans son ensemble.[9]

Connectés entre eux, les cardiomyocytes forment un réseau soutenu par un tissu conjonctif (l'endomysium) dont le rôle est de fournir les nutriments nécessaires.

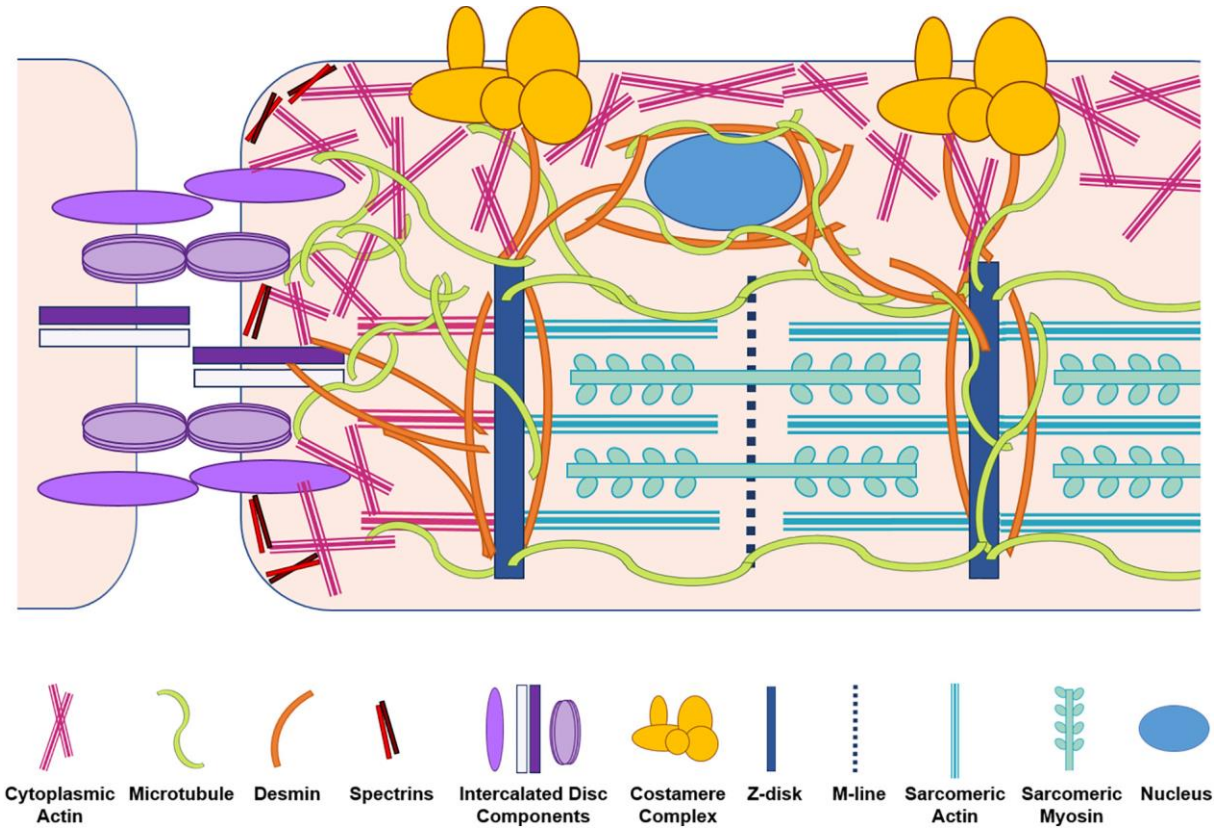

Figure 3 : Interactions et localisations des principales protéines du cytosquelette avec d'autres structures dans un cardiomyocyte[10]

Le fonctionnement cardiaque normal est complexe et influencé par de nombreux facteurs. Nous pouvons notamment citer des facteurs hormonaux, nerveux, l'apport de nutriments et d'oxygène par les coronaires.

Le système nerveux parasympathique aura, au repos, une fonction cardio modératrice via l'innervation des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire par les nerfs vagues tandis qu'en situation d'effort physique, en période d'émotion ou de stress intense le système nerveux

orthosympathique aura une fonction cardio accélératrice par l'innervation de ces mêmes nœuds via les nerfs cardiaques.[6]

I.b) Conduction cardiaque

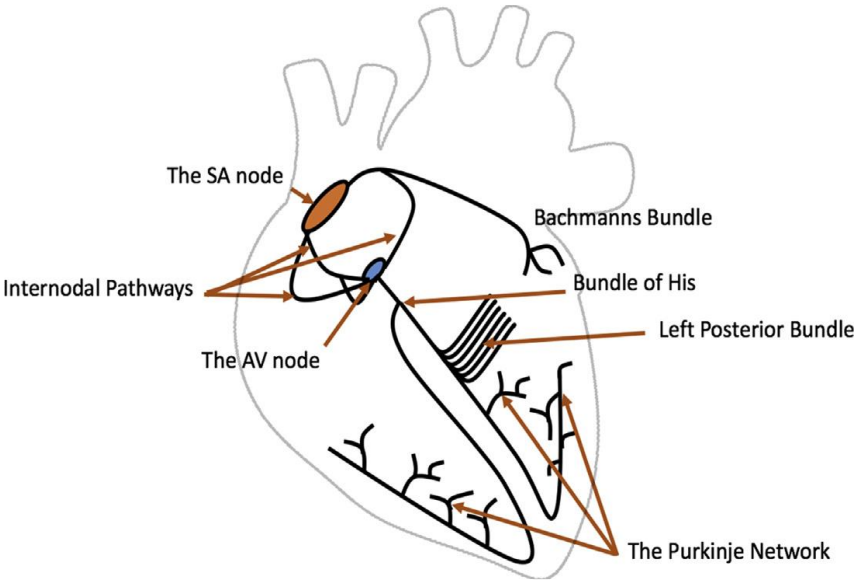

Figure 4 : le système de conduction cardiaque[11]

L'excitabilité des cellules cardiaques est principalement régie par le potentiel électrique de leurs membranes ainsi que par le type de canaux ioniques qui les composent. Ce potentiel membranaire est alimenté par l'afflux et l'efflux d'ions (Na^+, K^+, Ca^{2+}).

Dans le cœur, des cellules spécialisées (appelées cellules « pacemaker ») situées au niveau du nœud sinusal présentent des canaux ioniques (canaux Na^+, K^+, Ca^{2+}), elles sont responsables de la génération de l'impulsion cardiaque.

Le potentiel membranaire de repos de ces cellules est d'environ -60mV. Les canaux sodiques augmentent le potentiel membranaire, par une entrée d'ions sodium dans la cellule, jusqu'à ce qu'il atteigne le seuil (-40 à -30 mV). A partir de ce seuil, un influx d'ions Ca^{2+} est également observable et va permettre de finaliser la dépolarisation à environ 2mV. La repolarisation est essentiellement due à l'activation de canaux potassiques qui vont permettre la sortie d'ions K^+ de la cellule. Après repolarisation, les canaux sodiques sont réactivés et le cycle reprend. L'influx d'ions Na^+ étant plus important que l'efflux d'ions K^+, la dépolarisation démarre et le cycle continue ainsi de suite.[11], [12]

Les courants ioniques jouent un rôle clé dans le fonctionnement des cellules pacemaker et cette dépolarisation rythmique est responsable de la fonction automatique du cœur. La dépolarisation des cellules « pacemaker » se propage à travers les oreillettes gauches et droites provoquant leur contraction (contraction atriale) et l'activation du nœud auriculo-ventriculaire. Son activation déclenche le signal, au travers du faisceau de His situé dans le septum interventriculaire, causant la contraction coordonnée des ventricules de l'apex à la base du cœur.[13]

Les cellules « pacemaker » ne se contractent pas réellement et n'ont donc pas de phase de plateau dans leur potentiel d'action[14]. On les retrouve dans trois zones : le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire et dans le faisceau de His.

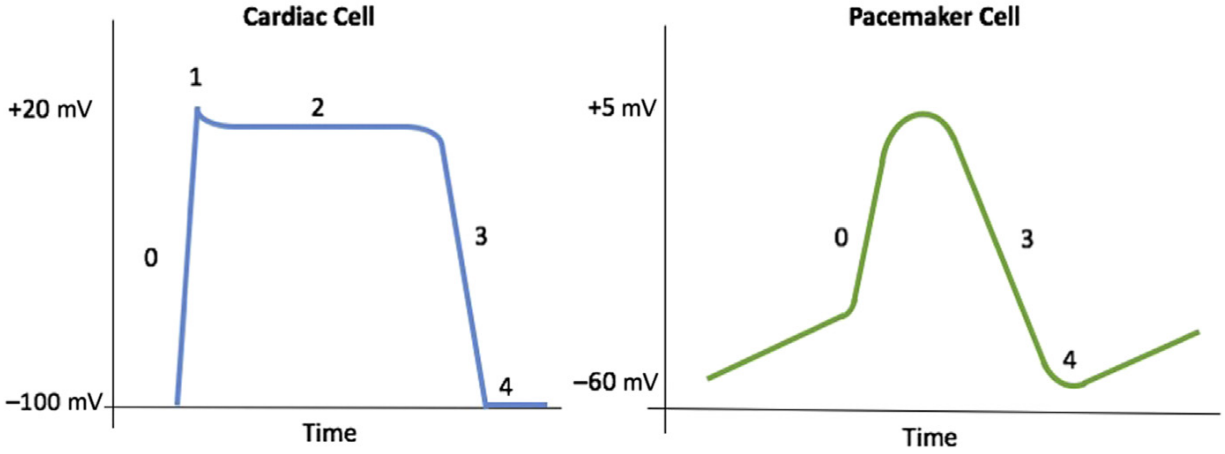

Figure 5 : Potentiel d'action normal d'un cardiomyocyte et potentiel d'action d'une cellule pacemaker. Le potentiel d'action d'une cellule pacemaker n'inclut pas de phase de plateau, permettant une contraction bien plus rapide de la cellule.[11]

Un potentiel d'action est un bref changement de la tension à travers la membrane cellulaire d'un muscle ou cellule nerveuse lorsqu'une stimulation adéquate est appliquée. Le potentiel d'action cardiaque est décrit en 5 phases principales (de 0 à 4).

Contrairement aux cellules « pacemaker », les cardiomyocytes ont un potentiel de membrane au repos d'environ -90 mV. Les potentiels d'action des cellules voisines peuvent dépolariser les cardiomyocytes jusqu'au seuil déclenchant un afflux rapide de Na^+ par les canaux sodiques rapides (phase 0, phase de dépolarisation, de -90mV à +20mV).

Cette dépolarisation rapide initiale est suivie d'une très brève repolarisation causée par l'ouverture de canaux potassiques vers l'extérieur (phase 1). Cette phase se produit en même

temps que l'afflux lent de Ca^{2+} par les canaux calciques de type lent, provoquant une phase de plateau (phase 2, phase de plateau à environ +10mV).

Cette phase de plateau est considérée comme un mécanisme intégré pour empêcher les dépolarisations aléatoires de se produire pendant la période réfractaire absolue, elle est aidée par l'inactivation des canaux Na^{+} rapides. À mesure que les canaux calciques lents se ferment, les canaux potassiques s'ouvrent et les ions K^{+} entrent alors (phase 3), ce qui entraîne une repolarisation de la cellule vers le potentiel de membrane au repos (phase 4).

Une fois qu'un cardiomyocyte éprouve un potentiel d'action, celui-ci si propage rapidement de cellule en cellule. Ce cycle se répète à chaque cycle cardiaque[15]**.**

Après la phase de dépolarisation (phase 0), la cellule est dépolarisée et devient réfractaire pendant une courte période. Cela signifie essentiellement que la cellule ne peut pas être stimulée à nouveau jusqu'à ce qu'elle atteigne son état de repos. Il y a 2 étapes à la période réfractaire :

1. la phase réfractaire absolue pendant laquelle aucune stimulation, quelle que soit sa puissance, n'entrainera la contraction de la cellule
2. la phase réfractaire relative ou seul un courant électrique suffisamment important provoquera la contraction de la cellule

Ces périodes réfractaires préviennent des contractions excessives et rapides d'un cardiomyocyte et permettent une propagation stable et continue du courant électrique sur l'ensemble du myocarde.[11]

I.c) Couplage Excitation–Contraction

Cette conversion de la dépolarisation électrique des cardiomyocytes via le potentiel d'action en contraction cellulaire et syncytiale est appelée couplage excitation-contraction. L'existence d'un système complexe de t-tubules, qui sont des invaginations de la membrane des cardiomyocytes conçue pour propager efficacement le potentiel d'action, est essentiel à la conduction rapide et coordonnée de ce signal à l'intérieur de chaque cellule.

Pendant que le potentiel d'action est transmis à chaque cardiomyocyte, les ions calcium pénètrent dans le cytoplasme par des canaux calciques de type L pendant la phase 2 du potentiel d'action. Les ions Ca^{2+} se lient aux récepteurs de la ryanodine au niveau du réticulum

sarcoplasmique pour induire la libération rapide des réserves de calcium pour porter la concentration intracellulaire en Ca^{2+} d'environ 10^{-7} à 10^{-5} mol/L.

Le calcium cytosolique se lie ensuite à la troponine-C sur les filaments minces d'actine pour commencer la contraction des myocytes. La liaison de Ca^{2+} à la troponine-C initie un changement conformationnel dans le complexe de troponine qui dissocie la troponine-I du site de liaison de myosine sur l'actine. La tête de myosine se lie alors à l'actine pour induire la puissance pour raccourcir le sarcomère, ayant pour résultat la contraction systolique de myocyte.

Cette impulsion de courant utilise l'hydrolyse d'ATP comme source d'énergie. Le relâchement de la contraction est causé par le retour du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique via un récepteur membranaire : le réticulum sarcoplasmique calcium-ATPase aussi appelé SERCA. Le calcium est également retiré du cytosol (dans une moindre mesure) par la membrane plasmatique via un échangeur Na^{+}/Ca^{2+} ATPase.

La diminution du calcium intracellulaire le retire de la troponine C pour permettre la jonction de la troponine I au site de liaison de la myosine sur l'actine, ayant pour résultat l'allongement, ou le relâchement du sarcomère à son état basique non contracté.[5]

I.d) Cycle cardiaque

L'effet du couplage excitation-contraction est la contraction coordonnée des myocytes ce qui entraîne l'éjection du sang du cœur pendant la contraction systolique et le remplissage ultérieur des cavités cardiaques pendant le relâchement diastolique.[5]

Il existe ainsi des systoles et diastoles auriculaires et ventriculaires gauches et droites quasi simultanées. En revanche, les activités auriculaires et ventriculaires ne sont pas simultanées, les activités auriculaires précédant de quelques fractions de secondes les ventriculaires.[16]

Le cycle cardiaque se décompose en quatre temps qui sont :

1. La contraction iso-volumique (C à D)
2. L'éjection ventriculaire (D à A)
3. La relaxation iso-volumique (A à B)
4. Le remplissage ventriculaire (B à C)

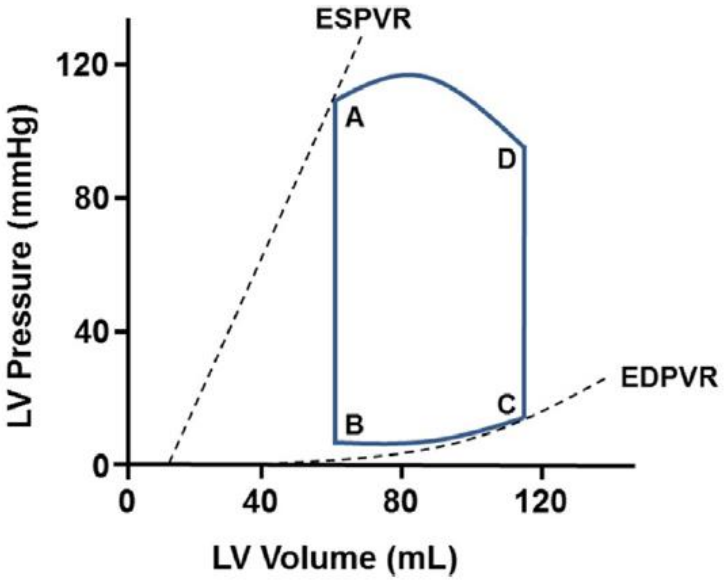

Figure 6 : Courbe pression-volume dans le ventricule gauche[5]

LV : Ventricule gauche. ESPVR : End systolic pressure-volume relationship. EDPVR : End diastolic pressure-volume relationship

L'onde de stimulation myocardique franchit (à la suite de la dépolarisation auriculaire) le nœud auriculo-ventriculaire et se propage dans la masse ventriculaire et la dépolarise provoquant sa contraction (début de la systole ventriculaire). Le sang intraventriculaire est comprimé, la pression intra-ventriculaire augmente rapidement et dépasse la pression qui règne dans l'oreillette ; elle ferme alors les valves auriculo-ventriculaires empêchant tout reflux. Il faut un certain temps pour que la pression intraventriculaire gauche atteigne puis dépasse la pression aortique et ouvre les sigmoïdes. De ce fait, pendant les premiers centièmes de seconde de la systole ventriculaire, le volume de sang emprisonné dans le ventricule par la fermeture de la valve mitrale ne peut pas sortir par l'aorte. C'est la phase de contraction isovolumétrique.

Une fois que la pression dans le ventricule dépasse celle dans l'aorte ou l'artère pulmonaire les valves les séparant s'ouvrent et le sang est expulsé hors des ventricules. C'est la phase d'éjection ventriculaire.

Les valves aortiques et pulmonaires se referment, le sang ne peut plus ni pénétrer ni sortir des ventricules où la pression chute. Elle reste ainsi quelques centièmes de seconde supérieure à la

pression intra-auriculaire. C'est la phase de relaxation iso-volumétrique et le premier temps de la diastole ventriculaire.

La pression intra-ventriculaire continue de diminuer jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à la pression auriculaire et permette l'ouverture des valves auriculo-ventriculaires. Le sang accumulé dans les oreillettes passe dans les ventricules puis les oreillettes vont se contracter (à la fin de de la diastole ventriculaire, le nœud sinusal décharge et va déclencher la dépolarisation des oreillettes) pour éjecter une fraction supplémentaire de sang dans les ventricules. C'est la phase de remplissage ventriculaire.

II. Electrocardiogramme

II.a) Notions essentielles

L'ECG est un outil d'aide au diagnostic, de pronostic ou de surveillance. C'est une méthode non invasive reflétant la fonction électrique du cœur. Pour sa réalisation, le professionnel de santé place dix électrodes sur le patient :

- Quatre électrodes sont placées sur les membres du patient (membres inférieurs droit et gauche et supérieurs droit et gauche) permettant d'obtenir 6 dérivations périphériques. On analyse l'activité électrique du cœur sur un plan frontal.
    - Trois dérivations unipolaires : AVR, AVL, AVF représentant la différence de potentiel entre le cœur et les membres (pour Augmented Vector Right, Left et Foot)
    - Trois dérivations bipolaires : DI, DII, DIII qui correspondant à la différence de potentiel entre deux membres. La dérivation DII est celle qui est principalement utilisée pour illustrer les ECG (électrodes jambe gauche-bras droit)
    - On peut également calculer l'axe électrique du cœur et donc visualiser l'état du cœur
- Six électrodes sur le thorax du patient permettant d'obtenir 6 dérivations précordiales. On explore grâce à elles des parties spécifiques du cœur telles que les ventricules. On analyse ainsi l'activité électrique cardiaque sur un plan horizontal.[17]

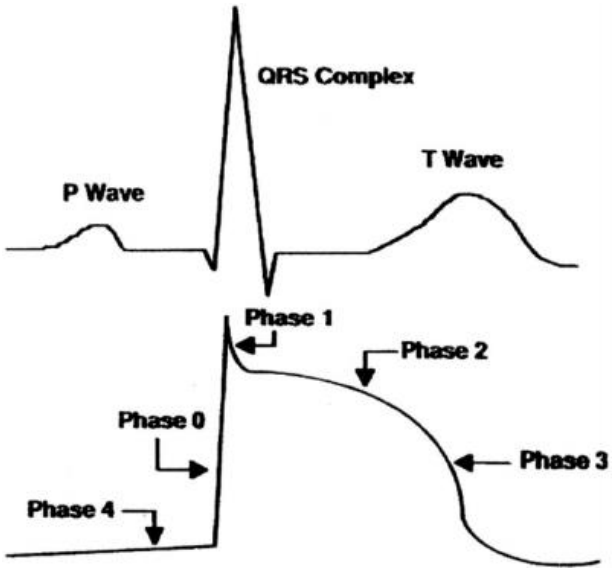

Figure 7 : Relation entre l'électrocardiogramme et le potentiel d'action ventriculaire[5], [11]

II.b) Tracé ECG

Les altérations cycliques de l'activité électrique sont donc mesurées à l'aide d'un électrocardiogramme. La dépolarisation auriculaire est reflétée par l'onde P, qui est suivie par le complexe QRS, représentant la dépolarisation ventriculaire. Il est important de noter que l'ampleur électrique de la dépolarisation ventriculaire au complexe QRS masque la repolarisation auriculaire. L'onde T représente la repolarisation ventriculaire, et le cycle se répète à chaque cycle cardiaque.

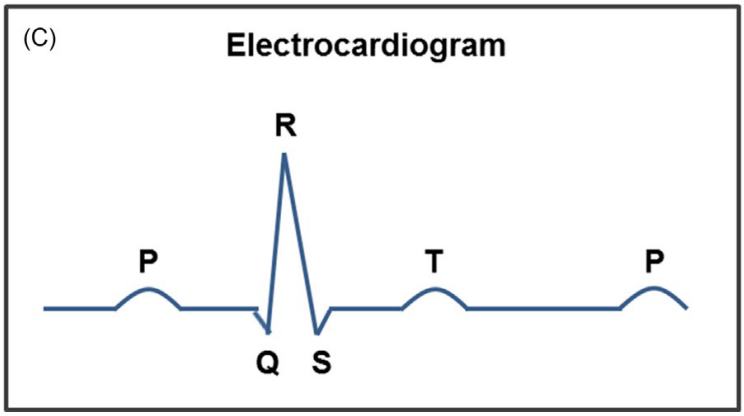

Figure 8 : Electrocardiogramme[5]

Pour analyser un ECG il convient de mesurer les temps qui s'écoulent entre ces ondes. Ces mesures sont communément appelées « intervalles ». Des modifications de ces intervalles sont des marqueurs d'anomalie du fonctionnement cardiaque.

	Limites de durée normales
Onde P	120 ms
Espace PR	220 ms
Complexe QRS	120 ms
Onde Q	40 ms
QTc (homme)	450 ms
QTc (femme)	460 ms

Tableau 1 : Résumé des valeurs normales de l'ECG.[18], [19]

En résumé, sur un tracé d'ECG on distingue :

- L'onde P qui rend donc compte de la dépolarisation auriculaire
- Le complexe QRS, la dépolarisation ventriculaire
- L'onde T, la repolarisation ventriculaire
- L'onde Q, l'activation électrique des ventricules
- L'intervalle PR, la conduction auriculo-ventriculaire
- L'intervalle QT, la dépolarisation et la repolarisation des ventricules soit la systole ventriculaire

II.c) Intervalle QT

L'intervalle QT correspond au temps séparant le début de la dépolarisation du myocarde (début du complexe QRS) et la fin de la repolarisation (fin de l'onde T) et il définit ainsi la systole électrique du ventricule. C'est un marqueur fondamental en électrophysiologie et en pharmacologie en raison des liens entre la durée et la dispersion du QT et la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales.[20]

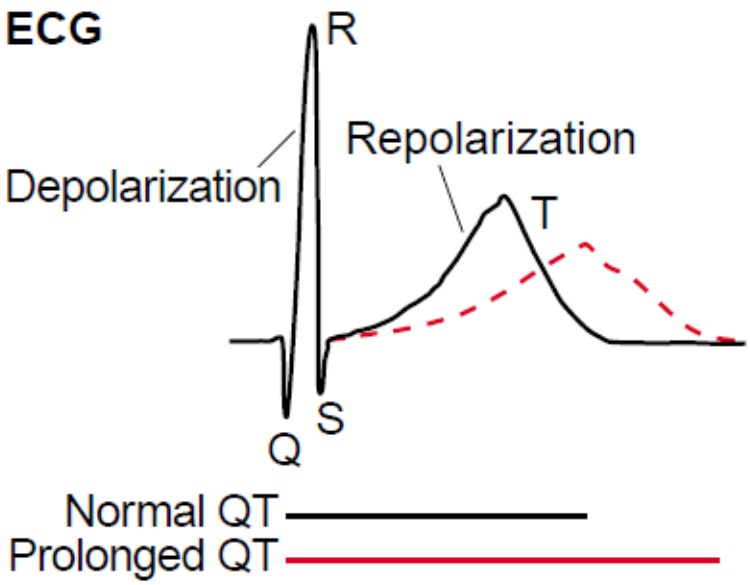

Figure 9 : Différences d'intervalles QT sur un ECG[21]

Sa valeur est régie par différentes composantes que nous verrons plus en détail ultérieurement (notamment l'âge, le sexe, la fréquence cardiaque, la présence de pathologies cardiaques, la prise de certains médicaments).

Dans les cas de survenue de torsades de pointes, l'allongement de cet intervalle QT se fait principalement à partir de la fin du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T.

Mesure de l'intervalle QT

Pour pouvoir l'interpréter il faut donc comparer les mesures observées à des valeurs observées à une fréquence cardiaque similaire.

Pour ce faire plusieurs méthodes ont été développées :

- comparer le QT mesuré au QT théorique donné par les réglettes en fonction de la fréquence du patient. Une valeur supérieure à 12% du QT théorique doit donner l'alarme.
- utiliser la correspondance entre le QT mesuré et les valeurs obtenues avec les 5000 patients de la population de Framingham.
- utiliser une formule qui ajuste le QT en fonction de la fréquence cardiaque.[22]

La mesure optimale de l'intervalle Q-T pose problème par absence de standardisation. Elle est délicate car la durée du QT varie selon les dérivations (d'environ 50 ms), la fréquence cardiaque et le tonus adrénergique. La reproductibilité n'est pas excellente, surtout en cas de QT pathologique.[23]

La mesure s'effectue au repos, dans un état physiologique stable, sur plusieurs cycles, en gardant la valeur la plus longue. Elle s'effectue dans la dérivation où le QT est le plus long et la fin de l'onde T la plus visible (généralement DII ou parfois V5/V6). La dérivation choisie doit éviter une onde T plate ou une surimposition de T avec une onde U. Si une onde U superposée est inévitable, la fin de l'onde T peut être précisée par la tangente entre la pente terminale de l'onde T (descendante si T positive ou ascendante si T négative) et la ligne isoélectrique (ligne T-P). Si l'onde U est ample et fusionne avec l'onde T, la fin de l'onde U doit être considérée comme la fin approximative de l'intervalle Q-T.

En cas d'arythmie temporaire, il faut attendre si possible plusieurs complexes QRS réguliers, car la durée de la repolarisation ne s'ajuste pas immédiatement à la fréquence cardiaque. En cas d'arythmie complète, il faut moyenner une dizaine de QT à des fréquences variables ou seulement deux extrêmes et calculer le QTc en fonction de chacun des intervalles R-R respectifs.

Calcul manuel

La méthode manuelle de calcul d'un QTc est complexe :

On commence par mesurer l'intervalle QT dans la dérivation où il est le plus long et où la fin de l'onde T est la plus nette.

Ensuite, pour passer du QT au QTc il faut rapporter l'intervalle QT mesuré à l'intervalle R-R précédent pour obtenir la valeur du QT que le patient aurait si sa fréquence cardiaque était de 60 battements par minute ; il est nécessaire de répéter plusieurs fois cette mesure sur 3 complexes QRS-T consécutives sans arythmie sinusale prononcée et calculer la moyenne.

Voici les principales formules qui ont été élaborées pour calculer ce QT corrigé (QTc) :

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \text{ ou } QTc = \frac{QT}{\sqrt{\frac{60}{f}}}$$

La formule de Bazett (la plus utilisée) avec RR représentant l'intervalle entre deux R exprimé en secondes et f représente la fréquence ventriculaire par minute (moins précis). L'inconvénient de cette formule est qu'elle surestime les valeurs de l'intervalle QT dans les fréquences cardiaques rapides et sous-estime ces valeurs dans les fréquences cardiaques lentes.

Pour des fréquences cardiaques rapides ou basses les formules de Fridericia, Framingham, ou Hodges (avec l'intervalle RR en millisecondes) seront préférentiellement utilisées. Dans l'ordre :

$$QTc = \frac{QT}{RR^{0.33}}$$

$$QTc = QT + 0{,}154(1000 - RR)$$

$$QTc = QT + 105(\frac{1}{RR} - 1)$$

L'American Heart Association recommande d'ailleurs l'utilisation de la formule de Framigham.

Il existe également des sites (gratuits), comme « The calculator » ou « Medicalcul » par exemple permettant de calculer le QTc.[24]

Calcul automatique

Des ordinateurs permettent de calculer automatiquement le QTc (à partir de la médiane des QTc tout en supprimant les extrêmes). Les valeurs affichées sont généralement fiables, mais doivent être impérativement validées par la mesure manuelle du QT (surtout si le rythme est irrégulier, les QRS larges ou si l'activité atriale ou l'onde U masque la fin de l'onde T). En effet, des experts de l'intervalle QT ont pu observer qu'il y a plus d'erreurs lorsque le QTc est calculé par un algorithme plutôt que par une mesure manuelle précise.[20] La valeur retenue de QTc dans les études cliniques de pharmacologie est généralement la moyenne de trois ECG consécutifs.

<u>Remarque</u> : La méthode « Half the QT » est simple et permet de repérer les QT longs d'un coup d'œil dans les valeurs normales à haute de fréquence cardiaque (> 60 /min) : le QT est considéré

long s'il est plus grand que la moitié de l'intervalle RR. Mais cette règle sous-estime le nombre de vrais positifs de QT long (tout comme la formule de Bazett) quand la fréquence cardiaque est basse (< 60/min) ce qui peut conduire à une sous-évaluation du risque d'arythmie ventriculaire.[24]

II.d) Onde T

Cette onde correspond à la phase de repolarisation rapide des deux ventricules. Le temps séparant le début du complexe QRS et le sommet de l'onde T correspond à la période réfractaire. La deuxième moitié de cette onde correspond à la période réfractaire relative aussi appelée période vulnérable.

L'amplitude de cette onde varie physiologiquement en fonction de divers facteurs : l'âge, le sexe, la taille du complexe QRS qui la précède. Sa durée moyenne avoisine les 0,20 secondes.

Au niveau de la morphologie de cette onde : le contour de l'onde T doit être arrondi et asymétrique. Le début de cette onde doit être difficilement identifiable.

L'étude de la morphologie de l'onde T peut permettre d'identifier des pathologies telles que l'ischémie coronaire, l'hypertrophie ventriculaire ou le syndrome du QT long.[25]

Cette onde peut être suivie par une onde plus courte appelée onde U.

II.e) Onde U

Cette onde survient après l'onde T ou peut même fusionner avec.

Son origine pourrait être :

- la repolarisation des cellules de Purkinje (onde T de ces cellules)
- la repolarisation tardive des cellules du myocarde moyen
- des post-dépolarisations tardives

Elle est plus facilement détectable dans les dérivations V2 et V3 surtout si la fréquence cardiaque est basse. Dans des situations pathologiques, elle peut fusionner avec la fin de l'onde T et prolonger l'intervalle QT.[26]

Deuxième partie : Torsades de pointes

I. Histoire de la maladie

I.a) Découverte

Le phénomène de torsade de pointe (TdP) a été décrit et défini pour la première fois en 1966 par François Dessertenne, physicien français qui a été le premier à décrire une forme particulière de tachycardie ventriculaire. Elle sera connue sous le nom de torsades de pointes. Cette arythmie a été ainsi appelée car il s'agit d'une forme d'ECG composé de complexes QRS dont la morphologie changeant en continu ressemble à une torsion autour d'une ligne imaginaire.[27]

I.b) Symptômes et gravité

Les TdP correspondent donc à un type particulier de tachycardie ventriculaire, associée à un allongement de l'intervalle QT. Les tachycardies ventriculaires polymorphes non associées à de longs intervalles QT ne sont donc pas des torsades de pointes.[28]

Elles ont pour effet d'augmenter le rythme cardiaque jusqu'à atteindre entre 200 et 250 battements par minute.

Les TdP sont du ressort de la médecine d'urgence et se traduisent cliniquement par une inefficacité circulatoire. Les manifestations sont similaires à celles d'un arrêt cardiaque mais contrairement aux apparences le cœur ne s'arrête pas mais fonctionne de manière anarchique. Cette possible confusion avec un arrêt cardiaque peut entrainer d'importantes erreurs d'ordre diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Il s'agit donc d'un événement indésirable grave, mettant en péril la vie du patient : or, plus d'une centaine de molécules commercialisées en France sont potentiellement à risque de provoquer des torsades de pointes.

Les causes peuvent être multiples et des facteurs, tels que l'hypokaliémie, la bradycardie et le prise de certains médicaments peuvent amplifier le risque de survenue de ces TdP.

Lorsqu'une TdP survient, le malade est pris d'un malaise intense et soudain. Il peut éprouver différents autres symptômes, notamment :

- des palpitations
- une chute de la tension
- des angoisses
- pâleur, transpiration, nausées

Ces différents symptômes peuvent le conduire à une perte de connaissance, une chute et un état de mort apparente.[19]

I.c) Evolution de l'ECG

L'ECG met en évidence la désynchronisation diffuse de la repolarisation ventriculaire qui entraîne l'allongement global des périodes réfractaires. La représentation électrocardiographique de cette perturbation électrique se traduit en un agrandissement de l'intervalle QT par augmentation de la durée de sa composante ST qui correspond à la durée de la repolarisation ventriculaire. Par conséquence, l'onde T elle-même s'élargit au niveau de son sommet.

Chez un individu sain, la période dite « vulnérable » (période se situant au niveau de l'onde T pendant laquelle une stimulation électrique serait susceptible de donner lieu à un phénomène d'hyper excitabilité se traduisant par une réponse disproportionnée) se trouve sur une distance minime. La probabilité qu'un phénomène d'hyper excitabilité se produise est alors infime compte tenu de la brièveté de cette période.

Lorsque cet intervalle ST se retrouve prolongé, comme dans une situation pathologique, l'apex de l'onde T se retrouve prolongé et le risque qu'une stimulation électrique se produise au cours de la période vulnérable augmente. Dans l'hypothèse de la survenue d'une extra-systole dans cette zone, le cœur perd quasi immédiatement son rôle de pompe ce qui engendre l'arrêt de la circulation : il s'agit de la conséquence fulgurante d'un accès de torsades de pointes.

En réalisant un ECG pendant une crise, il est possible de constater que les complexes QRS sont méconnaissables. Le tracé va prendre un aspect de montagnes russes : il s'agit de la conséquence de leur élargissement et du fait qu'ils se succèdent rapidement en dessinant des fuseaux alternativement situés de part et d'autre de la ligne isoélectrique.[19]

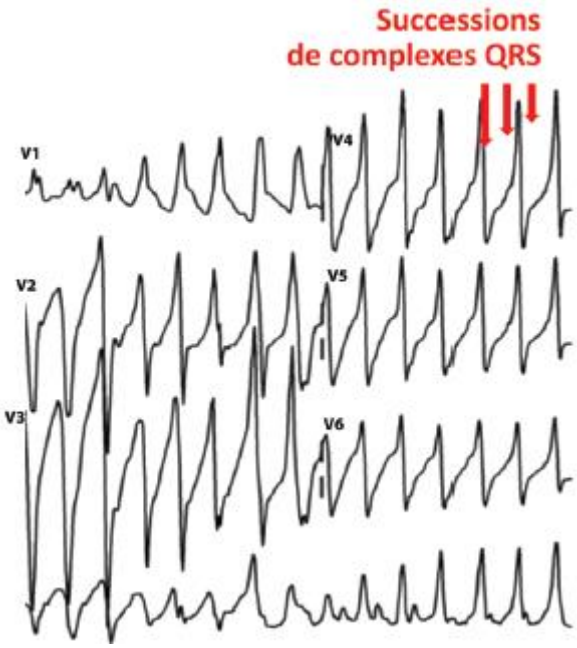

Figure 10 : Electrocardiogramme pathologique avec torsades de pointe dans différentes dérivations.[19]

II. Mécanismes physiopathologiques de survenue de TdP

La survenue d'une arythmie cardiaque ne relève en général pas d'un seul mais de différents mécanismes (modulés par le système nerveux autonome)[29], [30]. Il s'agit d'un phénomène complexe, encore incomplètement élucidé[31].

Schématiquement se distinguent :

- les anomalies de la conduction de l'influx (responsables des mécanismes de réentrée)
- les anomalies de l'excitabilité parmi lesquelles :
    - l'automatisme anormal
    - les activités déclenchées (faisant suite à des phénomènes de post-dépolarisations)

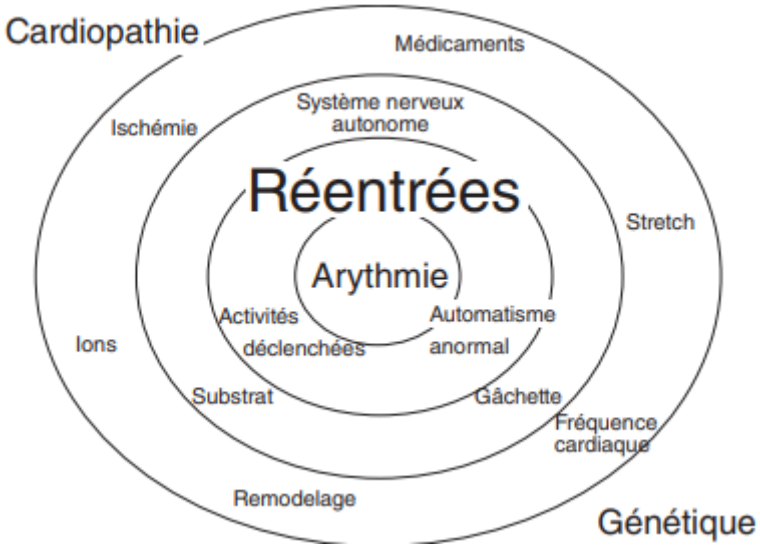

Figure 11 : Les différents facteurs impliqués dans la survenue d'une arythmie[31]

II.a) Les réentrées

Dans la plupart des cas d'arythmies atriales ou ventriculaires, un ou des phénomènes de réentrées sont indispensables au caractère soutenu de l'arythmie.

Ce phénomène peut être résumé de la façon suivante : il s'agit d'une pérennisation de la propagation sans nouvelle stimulation. On peut distinguer deux types principaux de réentrée :

- les réentrées anatomiques (par exemple en post infarctus du myocarde sur un myocarde cicatriciel)
- les réentrées fonctionnelles (par exemple en phase aigüe d'infarctus du myocarde du fait de troubles ioniques locaux notamment l'hyperkaliémie).

Parmi les réentrées fonctionnelles, se distinguent trois sous-catégories : les réentrées principalement dépendantes des propriétés de propagation, celles dépendantes des propriétés de la repolarisation et, enfin, celles résultant d'interactions dynamiques entre propagation et repolarisation. La distinction de ces différentes catégories reste floue car divers mécanismes peuvent interagir pour participer à un phénomène de réentrée mais elle est fondée sur la chronologie des découvertes successives qui ont permis la compréhension de ces phénomènes.[31]

Le myocarde présente de façon physiologique une certaine hétérogénéité spatiale de ses périodes réfractaires. Ainsi, au niveau ventriculaire, les durées des potentiels d'action, et donc des périodes réfractaires, sont différentes entre l'apex et la base ou encore dans l'épaisseur du

myocarde entre l'endocarde et l'épicarde. Ces hétérogénéités sont la conséquence de différences topographiques de densité des différents courants ioniques repolarisants et génèrent des gradients de voltage à l'origine de la présence de l'onde T sur l'ECG de surface.

La majoration de ces hétérogénéités spatiales des périodes réfractaires par des causes anatomiques ou fonctionnelles peut causer une ré-excitation d'une région du cœur par un influx qui revient à un point antérieur par une boucle plus ou moins longue.

Certaines conditions doivent être remplies pour qu'un phénomène de réentrée se produise :

- un obstacle à la conduction normale créant deux voies qui se rejoignent distalement.
- l'une de ces deux voies doit présenter un bloc de conduction unidirectionnel, c'est-à-dire une propagation dans une direction donnée alors que la conduction dans la direction opposée est bloquée. Cette propriété repose sur une disparité des périodes réfractaires entre les deux voies.
- la durée pour parcourir une boucle créée doit être supérieure à la période réfractaire en tout point du circuit. Ainsi, un temps suffisamment long s'écoule pour permettre à la zone siège de ce bloc unidirectionnel de récupérer une excitabilité complète.

Le lien entre une majoration de l'hétérogénéité spatiale de la repolarisation et la survenue d'arythmies a été montré dans de nombreuses situations pathologiques, comme l'infarctus du myocarde, différents types du syndrome du QT congénital, le QT long acquis, le syndrome du QT court, ou encore l'insuffisance cardiaque.[31]

Cette dispersion de la repolarisation ventriculaire se définit comme la différence des durées des intervalles QT sur un ECG à douze dérivations. L'augmentation de la différence de mesure entre l'intervalle QT le plus court et le plus long est un facteur de risque arythmogène.

II.b) Les post-dépolarisations

Les post-dépolarisations sont des oscillations du potentiel de membrane survenant au-delà de la phase de dépolarisation de la cellule (phase 0 du potentiel d'action). Deux types de post-dépolarisations sont identifiables :

- les post-dépolarisations précoces
- les post-dépolarisations tardives

Les Post-Dépolarisations Précoces (PDP), ou en anglais EAD (pour Early-After Depolarisation), ont été identifiées comme le premier mécanisme impliqué dans l'induction de torsades de pointes[32]. Ces dépolarisations surviennent après la phase de dépolarisation du potentiel d'action :

- soit à la fin du plateau (phase 2, alors que le potentiel de membrane est d'environ -40 mV), elles sont alors portées par le courant calcique lent (de type L)
- soit au cours de la phase rapide de repolarisation du potentiel d'action (phase 3, le potentiel de membrane est alors d'environ -70 mV) et sont cette fois portées principalement par le courant de l'échangeur Na/Ca, le courant sodique et par le courant entrant non spécifique activé par le calcium.

Si l'amplitude de l'EAD est suffisamment importante, un nouveau potentiel d'action se créé (activité déclenchée) alors que la repolarisation de la cellule n'est pas terminée. La création de potentiels d'actions en série donne lieu à une tachycardie polymorphe.[29] Ces PDP sont sensibles à l'hétérogénéité tissulaire.[33]

Ces PDP sont souvent associées à un potentiel d'action anormalement long associé à une bradycardie ou dus à la présence d'un ou plusieurs médicaments induisant une prolongation de la durée du potentiel d'action.

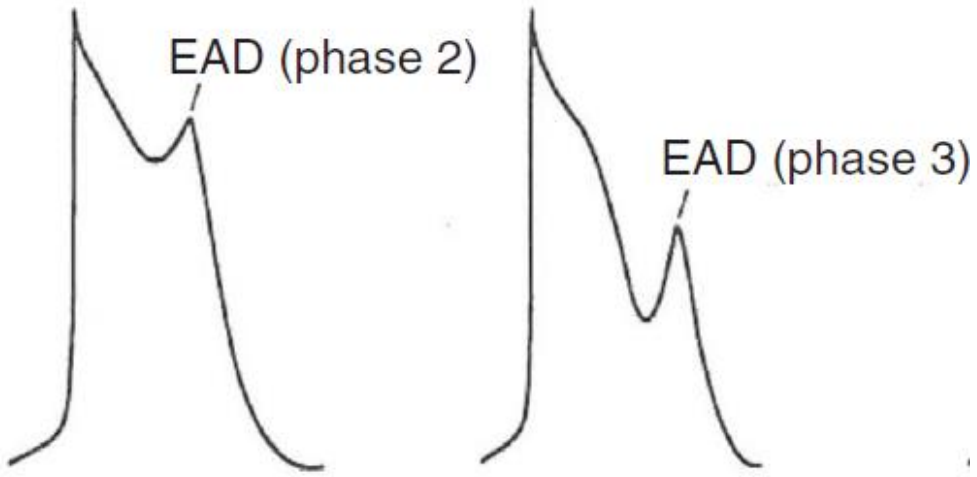

Figure 12 : Schéma des post dépolarisations précoces[29]

II.c) Mécanisme cardiaque

Comme expliqué précédemment, l'anomalie fonctionnelle est de nature électrique.

Un dysfonctionnement des canaux ioniques des cellules myocardiques entraine un excès de charges positives à l'intérieur de la cellule. Il en résulte un allongement du potentiel d'action et un retard de la polarisation entrainant un allongement de l'intervalle QT et favorisant la survenue de PDP.

Des conséquences au niveau cardiaque résultent de cet asynchronisme diffus de repolarisation consécutif à la dispersion temporelle de la période réfractaire. Les cellules composants les différentes fibres ventriculaires ne sont plus en phase à cause de l'asynchronie de la repolarisation. Cela entraine que des fibres, bien que voisines, soient dans un stade de déroulement du potentiel d'action différent et sont soit :

- dépolarisées (et donc excitées)
- en cours de repolarisation (donc inexcitables, si elles sont toujours en période réfractaire)
- en fin de repolarisation ou sorties de cette phase (redevenues excitables, même prématurément, d'où la perte de régularité du rythme)

La commande électrique du cœur est devenue totalement anarchique. Il s'ensuit une perte de coordination mécanique consécutive à cette désynchronisation électrique.

Les cellules réagissent de manière désordonnée : contraction pour certaines, relaxation pour d'autres. Cet état de désorganisation entraine une perturbation mécanique qui impacte directement la pompe cardiaque qui dysfonctionne ce que entraine une perte de débit.[19]

III. Epidémiologie des torsades de pointes et des médicaments torsadogènes

III.a) Incidence des TdP

Il est difficile de définir l'incidence des TdP pour des médicaments spécifiques. A cause de cela, l'incidence globale des TdP dans une population donnée dépend des médicaments prescrits et de leur fréquence d'utilisation (par exemple les patients suivis en cardiologie ont probablement une fréquence de survenue de TdP supérieure à une population ambulatoire du fait d'une prescription forcément supérieure d'antiarythmiques dans cette population).

La difficulté de déterminer l'incidence globale des TdP induites par des médicaments réside dans le fait que l'arythmie est souvent transitoire et que le diagnostic nécessite de réaliser un ECG pendant l'épisode arythmique.[33]

Le tableau suivant (Tableau 2) regroupe les déclarations concernant la survenue de TdP ou de LQTs faites à divers centres de pharmacovigilance européens.

Pays	TdP	LQTs
France	4.2	3.9
Belgique	2	2.8
Allemagne	1.3	1.3
Suède	12	/
Espagne	0.75	0.95
Italie	0.11	0.66

Tableau 2 : Taux de déclaration annuels relatifs au torsades de pointes et au syndrome du QT long (LQTs) pour 10 millions de personnes.[34]

Voici quelques études qui ont rapporté des chiffres sur la survenue de TdP.

Une étude rétrospective réalisée dans le sud-ouest de la France a mis en évidence une incidence globale de 10,9 personnes par million et par an ayant été victime de TdP parmi les morts subites cardiaques d'origine médicamenteuse. De plus, entre 5% et 7% des cas rapportés de tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou de mort subite cardiaque seraient en réalité des TdP ou des LQTS induits par des médicaments.[34]

Une autre étude établie à Berlin a calculé l'incidence des cas de TdP d'origine médicamenteuse sur la base d'un programme de surveillance active. Une incidence de 2,5 par million par an chez les hommes et de 4 par million par an chez les femmes a ainsi été signalée.[35]

Une étude suédoise, en 2001, a estimé à 4 cas de TdP par million de personnes annuellement.[36]

Aux États-Unis, 300 000 décès cardiaques soudains surviennent en moyenne chaque année, mais la véritable incidence des torsades de pointes est largement inconnue.[37]

III.b) Incidence des médicaments impliqués

Une étude réalisée en 2017 dans un hôpital (Hôpital de Louvain en Belgique) a montré que les médicaments prolongeant le QTc les plus fréquemment impliqués étaient l'amiodarone, le sotalol et le furosémide.[38]

Une autre étude menée aux États-Unis auprès de près de cinq millions de patients indique que les antibiotiques et les antipsychotiques sont les médicaments les plus fréquemment prescrits qui entraînent un allongement de l'intervalle QT.[21]

L'incidence ou la prévalence de longs intervalles QT dus à des médicaments dans une population générale n'a donc pas été déterminée de façon précise. De nombreuses personnes ont fait ou feront l'expérience d'un intervalle QT prolongé causé par la prise d'un ou plusieurs médicaments mais à moins d'être branché à un ECG en permanence, cela ne sera pas détecté.[39]

Selon une étude, environ 1% seulement des effets indésirables graves liés aux médicaments sont signalés aux agences. Une sous-estimation du nombre de survenue de torsades de pointes induites par les médicaments est donc fortement probable.[27] Et parce que les cas de TdP ne sont souvent pas reconnus ou signalés, il est difficile de donner un nombre précis de l'incidence de TdP.

IV. Facteurs de risques

Un certain nombre de facteurs de risque de précipitation des torsades de pointes ont été identifiés parmi lesquels :

- L'âge
- Le sexe
- une maladie cardiaque préexistante
- un déséquilibre électrolytique : le risque de torsade de pointes augmente avec l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie
- une altération de la fonction hépatique ou rénale

- l’association de médicaments présentant un potentiel connu pour des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques[27]
- une bradycardie sévère
- un allongement de l’intervalle QT préexistant ou acquis

Les autres affections connues pour prédisposer aux torsades de pointe incluent l’intoxication par des composés organophosphorés, les hémorragies intracrâniennes, l’encéphalographie aérienne, l’hypothyroïdie et l’anorexie mentale.[19]

Les paragraphes suivants explorent plus en détail certains de ces différents facteurs de risque.

IV.a) Syndromes du QT long

Le syndrome du QT long (SQTL) représente une famille hétérogène de troubles électrophysiologiques cardiaques caractérisés par un allongement du QT et des anomalies des ondes T sur l'électrocardiogramme. Il est généralement associé à la syncope, cependant, une mort cardiaque subite peut survenir en raison de la survenue de torsades de pointes. Le SQTL est un diagnostic clinique et doit être suspecté chez les individus sur la base de la présentation clinique, des antécédents familiaux et des caractéristiques de l'ECG.

Deux types généraux d'allongement de l'intervalle QTc ont été identifiés : le syndrome du QT long congénital (SQTLc) et le syndrome du QT long acquis (SQTLa). Il est à noter que ces deux syndromes (SQTL) ne s’excluent pas mutuellement.[27]

Syndrome du QT long acquis

À l'heure actuelle, des médicaments cardiaques et non cardiaques et de nombreux autres facteurs de risque spécifiques au patient (par exemple l'âge, les comorbidités cardiaques et autres, les troubles électrolytiques) ont été liés à la survenue de SQTLa.[38]

Syndrome du QT long congénital

Le syndrome du QT long congénital (SQTLc) est une maladie relativement rare. Sa prévalence est d'environ 1/2000 à 1/2500 nouveaux-nés[40].

Dans la plupart des cas il s'agit d'une anomalie de canaux ioniques. Les patients présentent généralement :

- un allongement de l'intervalle QT
- des anomalies de l'onde T[41]

Chez ces patients atteints de SQTLc s'observent plus facilement certaines complications :

- des torsades de pointes
- des tachycardies ventriculaires ou fibrillations ventriculaires (FV)
- un risque élevé de mort cardiaque subite

Diagnostic

Les SQTLc sont diagnostiqués par étude des signes cliniques, des antécédents familiaux (antécédents de : syncope, crise d'hypoxie, mesure ambulatoire de la pression artérielle, SQTL, arrêt cardiaque avant 30 ans).

Le diagnostic se fait donc à l'aide d'un électrocardiogramme couplé à une étude génétique. Cependant, une partie de ces patients présente un intervalle QT tout à fait normal qui ne s'allongera que lors d'une exposition à un stress ou à d'autres stimuli spécifiques.[42], [43]

Pour aider au diagnostic de ces SQTL, un système a été mis en œuvre et est présenté dans la figure suivante (Figure 13).

	Points
Electrocardiographic findings	
A	
QT_C[a]	
≥ 480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 ms (male)	1
B	
QT_C[a]—4th minute of recovery from exercise stress test ≥ 480 ms	1
C	
Torsade de Pointes[b]	2
D	
T-wave alternans	1
E	
Notched T-wave in 3 leads[c]	1
F	
Low heart rate for age	0.5
Clinical history	
A	
Syncope[b]	
With stress	2
Without stress	1
B	
Congenital deafness	0.5
Family history	
A	
Family members with definite LQTS[d]	1
B	
Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members[d]	0.5

Figure 13 : Critères de diagnostic de SQTL[44]

- Un score inférieur ou égal à un révèle un risque faible de SQTL
- Un score compris entre 1.5 et 3 un risque intermédiaire
- Un score supérieur ou égal à 5 une haute probabilité de LQTS

Enfin, le séquençage génétique du patient et des membres de sa famille permet de confirmer le diagnostic mais aussi d'identifier les individus asymptomatiques qui pourraient voir leur pathologie s'exprimer en cas d'exposition à d'autres facteurs exogènes (y compris les médicaments).

Le schéma suivant résume la démarche suivie pour établir un diagnostic de SQTL chez un patient suspecté de présenter ce syndrome.

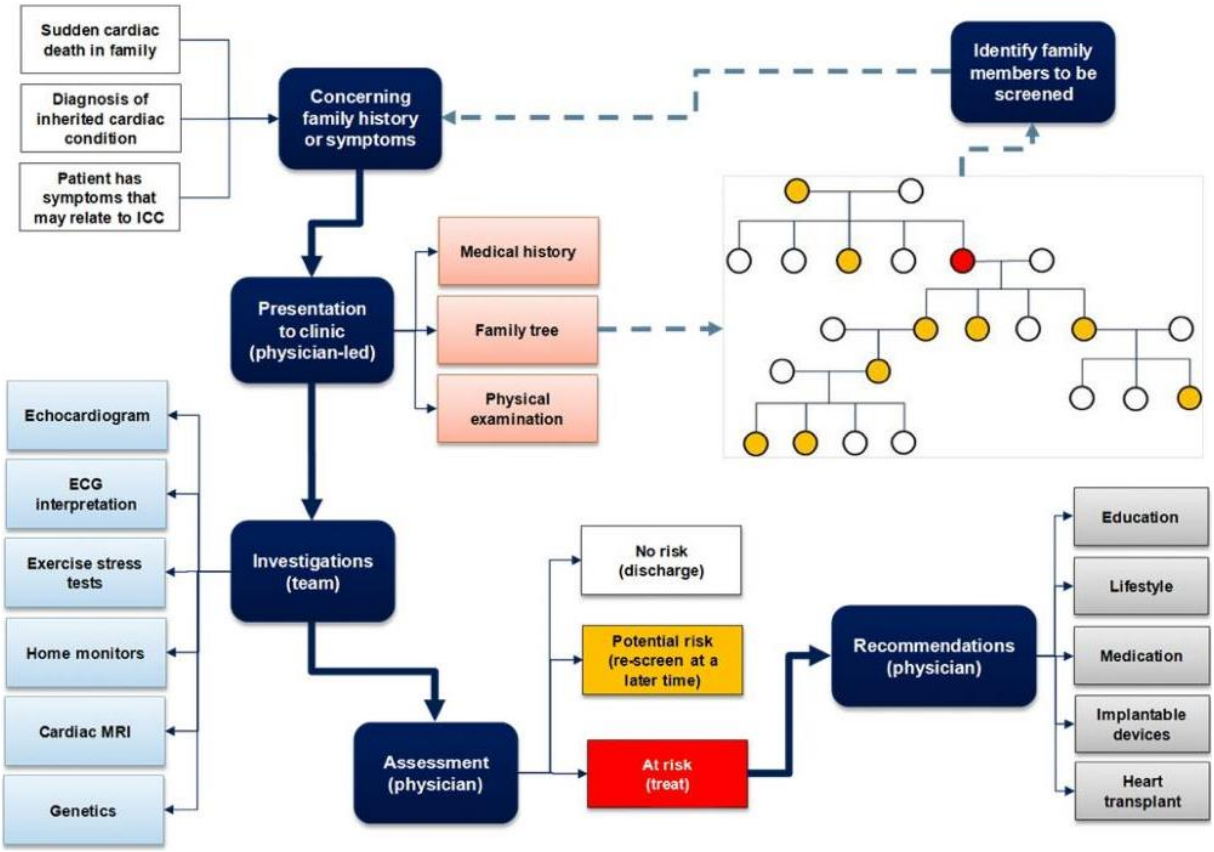

Figure 14 : Démarche diagnostique pour l'étude d'un patient suspecté de présenter un SQTL[44]

Mutations génétiques

Les SQTLc sont classés dans 17 sous-catégories en fonction des mutations retrouvées sur 15 gènes, codant ou régulant les canaux ioniques potassium, sodium et calcium. Parmi ces 17 sous-types ont été identifiés les sous-types LQT1, LQT2 et LQT3 qui sont les plus fréquents et sont responsables à eux seul d'environ 90% de ces SQTLc.[41], [44]

LQT1, le sous-type le plus fréquemment rencontré, porte une modification au gène KCNQ1 codant pour la sous-unité alpha du canal potassique voltage dépendant $K_V7.1$ exprimé au niveau de la membrane cellulaire des cardiomyocytes. Ce canal régule le courant I_{Ks} qui joue un rôle dans la repolarisation membranaire (phase 3 du potentiel d'action). Il résulte donc, de cette situation pathologique, une perte de fonction de ce canal.

Le sous-type LQT2, deuxième sous-type le plus fréquent, porte sur le gène KCNH2 (ou hERG) codant pour la sous-unité alpha du canal potassique voltage-dépendant $K_V11.1$. Ce canal est également impliqué dans la repolarisation membranaire et génère le courant I_{Kr}. Ces mutations se caractérisent par une perte de fonction du canal et donc une perte d'amplitude du courant I_{Kr} et une prolongation de la repolarisation cardiaque.

Le troisième et dernier sous-type que nous évoquerons est le sous-type LQT3, portant sur le gène SCN5A codant pour la sous-unité alpha du canal sodique $Na_V1.5$. Mais cette mutation, contrairement aux mutations précédentes, va accroitre les fonctions de ce canal et ce dernier va permettre un influx continu d'ions sodium pendant la phase de plateau. De ceci résulte un retardement de la repolarisation ventriculaire et une prolongation de l'intervalle QT.[44]

Traitement

La prise en charge classique de ces LQT1, LQT2 et LQT3 inclut des bétabloquants non cardiosélectifs, idéalement du nadolol, qui atténue théoriquement la stimulation adrénergique du cœur. Ces bétabloquants ont prouvé leur efficacité dans la prévention de la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles ainsi que le risque de mort subite chez les patients SQTL.

Dans le cas des LQT2, on utilise, en plus des bétabloquants, du potassium ou des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone) pour augmenter le taux sérique de potassium et diminuer la durée de l'intervalle QTc.[45]

Plus récemment, le Lumecaftor, un traitement expérimental de la prise en charge de la mucoviscidose, a montré un intérêt dans la prise en charge des patients souffrants de SQTL dont le canal codé par hERG et donc le courant I_{Kr} est défectueux.[46]

La thérapie génique pourrait également être une piste prometteuse pour ces patients via l'utilisation d'ARN interférent[47] ou le système CRISPR/Cas9.[44]

IV.b) Sexe

Les femmes sont deux à trois fois plus susceptibles de développer des torsades de pointe induites par un médicament. L'incidence plus élevée chez les femmes n'est pas simplement liée à leur morphologie (plus petite que les hommes en moyenne) et à la dose du médicament ;

l'intervalle QT initial est plus long chez les femmes et varie en fonction du cycle menstruel, étant plus long pendant les règles et l'ovulation.[27]

Cette différence au niveau de l'intervalle QT n'est pas présente chez les jeunes filles et les jeunes garçons. Après la puberté, l'intervalle QTc s'allonge chez la femme alors qu'il a tendance à se rétrécir chez l'homme. Ceci concorde avec les observations cliniques d'un risque supérieur de survenue de TdP chez les femmes. Les modifications hormonales à la puberté pourraient être à l'origine de cette différence :

- des taux élevés de testostérone seraient associés à de plus courts intervalles QT (corrélation inversement proportionnelle)
- l'estradiol pourrait prolonger l'intervalle QT alors que la progestérone pourrait le réduire

L'effet de ces hormones sur l'intervalle QT pourrait s'expliquer par leur capacité de réguler les courants ioniques et notamment le courant I_{Kr}.[48]

IV.c) Âge

De nombreuses études s'accordent à dire que les individus âgés de 65 ans et plus sont considérés comme plus à risque de développer des torsades de pointes. Plus le patient est dans un âge avancé et plus ce risque est élevé.[4], [19]

Cela pourrait s'expliquer par :

- les changements physiologiques qui s'opèrent avec l'âge et qui peuvent modifier la pharmacocinétique des médicaments : diminution des fonctions rénales et hépatiques, diminution du volume de distribution
- la polymédication, plus présente dans ces populations

IV.d) Molécules à risque

Les médicaments susceptibles de provoquer la survenue de TdP ont certaines caractéristiques communes comme leur capacité à :

- bloquer le courant I_{Kr} (courant intervenant pendant la phase de repolarisation du potentiel d'action cardiaque) ou perturber la synthèse de nouvelles protéines jouant un rôle dans la conduction de ce courant[49]

- créer des désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie)
- créer des hypothyroïdies, hypothermies, de la bradycardie
- allonger l'intervalle QT
- accroitre la dispersion de la repolarisation
- permettre le développement d'EAD
- bloquer ou perturber le canal potassique hERG. Le canal hERG a été décrit la première fois en 1994 et sa relation avec la prolongation de l'intervalle QT l'année suivante[50]
- augmenter le courant calcique lent

Les médicaments connus pour avoir une action au niveau des cytochromes P450 (ensemble d'enzymes impliqués dans le métabolisme de nombreux médicaments) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments torsadogènes et majorer le risque de survenue de TdP. Il s'agit essentiellement d'inhibiteurs enzymatiques (le tableau 3 présente les principaux médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4).

Méthode d'évaluation des molécules

La prolongation de l'intervalle QT n'est pas une propriété pharmacologique propre aux agents antiarythmiques. Malheureusement, l'allongement de l'intervalle QT est un effet courant, bien que secondaire à l'effet recherché, de nombreux autres médicaments de classes pharmacologiques variées.[21]

Le nombre de médicaments connus pour causer des torsades de pointes a augmenté ces dernières années. Désormais, ce risque de TdP est l'une des principales raisons des demandes de retrait du marché de médicaments.[51] En 2005, le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) a adopté des directives pour évaluer le risque de prolongation de l'intervalle QT faisant suite à un traitement médicamenteux. Cela fait suite à l'augmentation des déclarations de prolongation du QT pour des molécules non-antiarythmiques. Ce suivi post marketing est essentiel pour réévaluer le rapport bénéfice/risque de la molécule étudiée.[50]

Le site Web CredibleMeds.org est une source indispensable pour tous ceux qui cherchent des informations fiables concernant les nombreux médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et causer les TdP, l'arythmie potentiellement mortelle.[52]

Depuis son lancement il y a un peu plus de 20 ans, le site Web est passé d'une simple énumération des médicaments qui causent les TdP à une ressource clinique et de recherche précieuse pour les patients, les professionnels de la santé et les chercheurs.

Le site a été créé par l'AZCERT, un centre du réseau des 14 Centres d'éducation et de recherche thérapeutique (CERT) financés par le gouvernement fédéral américain, créé pour améliorer les résultats thérapeutiques sur le plan de la santé.

Initialement basé à l'Université de l'Arizona, AZCERT a mis l'accent sur l'identification des médicaments et des interactions médicamenteuses qui sont responsables de la prolongation du QT et des TdP. En 2012, l'AZCERT, programme universitaire à ses débuts, a évolué vers un statut de société à but non lucratif indépendant et est désormais financé par la Food and Drug Administration des États-Unis, par des subventions de recherche ainsi que par des contributions caritatives.

L'AZCERT et son site Web CredibleMeds sont reconnus au niveau international pour ses informations fiables, actualisées en permanence et indépendantes sur les médicaments, et en particulier ceux associés à la prolongation de QT et/ou au TdP.

Afin d'éviter les biais réels ou perçus dans l'évaluation de la causalité des médicaments dans l'allongement de l'intervalle QT ou la survenue de TdP, L'AZCERT n'accepte pas le financement des entreprises qui ont un intérêt commercial dans les médicaments.

L'AZCERT publie sur la liste du site Web CredibleMeds les médicaments en fonction de leur risque de TdP. La liste des « médicaments QT» comprend tous les médicaments qui peuvent affecter l'intervalle QT chez l'homme et qui présentent donc un certain risque de TdP.[52]

Pour catégoriser et évaluer les médicaments qui présentent un risque de provoquer des TdP, un processus a été créé : l'ADECA (pour Adverse Drug Event Causality Analysis).

Ce processus se base sur les critères de Bradford Hill pour étudier les médicaments concernés grâce à une analyse systématique des preuves mises en évidence en laboratoire et cliniques. De plus, le processus comprend la collecte et l'analyse continue de toute nouvelle preuve émergente

permettant, lorsque cela se justifie, des modifications d'affectations des médicaments (les preuves évoluant avec le temps).

Premièrement, tous les nouveaux médicaments enregistrés mis sur les marchés (Européen, Américain, …) mais aussi les anciens médicaments dont la réévaluation mentionne un risque de prolongation de l'intervalle QT (ou ont provoqué des cas de TdP) rentrent dans le processus de l'ADECA.

Seront également étudiés :

- tous les rapports de cas ou demandes de renseignements sur un médicament envoyés par courrier électronique à l'AZCERT
- toute littérature scientifique (trouvée sur PubMed) rapportant le blocage des canaux ioniques hERG ou des courant potassiques cardiaques (I_{kr}), ou une prolongation de l'intervalle QT, ou des torsades de pointes, ou une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par des médicaments

Ensuite, pour évaluer les preuves, les critères de Bradford Hill suivants sont utilisés :

- La Force, c'est-à-dire le nombre de fois qu'un médicament est cité dans la littérature ou rapporté à l'OMS (Vigibase) ou à la FDA (FAERS) pour avoir provoqué ces effets
- La Cohérence fait référence au fait que les rapports concluent dans le même sens
- La Plausibilité évalue la pertinence d'un médicament à avoir une action pharmacologique pouvant provoquer des TdP
- La Relation Dose-Effet
- Les Preuves Expérimentales retrouvées dans les données *in vitro*, les essais cliniques, et les expériences CDR (challenge/dechallenge/rechallenge)
- La Temporalité évalue l'intervalle de temps séparant l'exposition au médicament et l'apparition des effets indésirables
- La Stabilité, les preuves retrouvées dans la littérature se répètent dans le temps
- La Spécificité des facteurs connus prédisposent à la survenue de TdP
- L'Analogie compare les effets de la molécule étudiée à ceux de molécules ayant des propriétés chimiques, pharmacologiques ou toxiques similaires

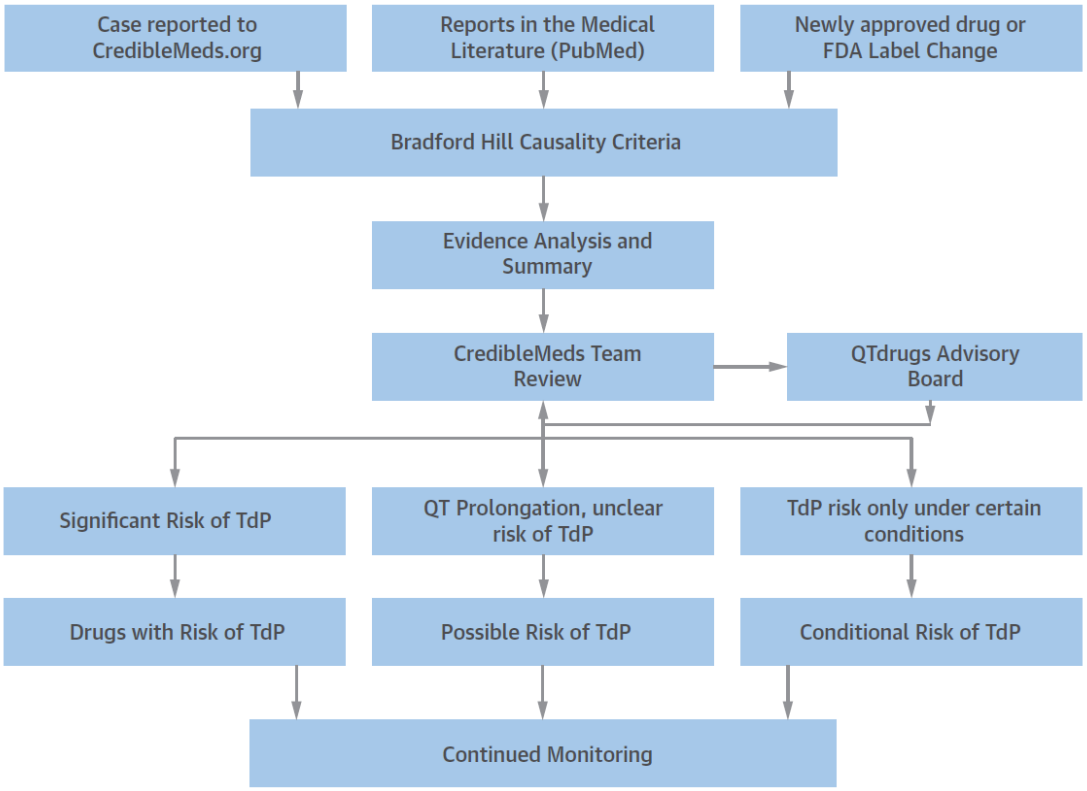

Figure 15 : Schéma d'analyse de la sécurité relative des médicaments[33]

Deux méthodes statistiques ont été utilisées par les scientifiques pour étudier les informations des bases de données.

La première est utilisée pour déterminer des associations fréquentes et inattendues entre un effet indésirable et un médicament. Elle utilise l'EBGM (Empirical Bayesian Geometric Mean) pour déterminer, avec un intervalle de confiance de 90%, s'il y a effectivement un lien entre ces deux données. L'analyse se concentre sur le lien médicament-effet indésirable : dans cette analyse le médicament en question a été répertorié comme suspect lors d'une déclaration dans les bases de données (FAERS ou WHO).

La seconde approche est utilisée pour évaluer les interactions entre médicaments susceptibles de provoquer (ou de contribuer à) la prolongation de l'intervalle QT ou la survenue de TdP. Un score est calculé (Interaction Signal Score, INTSS) permettant d'interpréter le lien entre un effet indésirable et une association médicamenteuse.

Une fois que toutes les ressources documentaires ont été analysées et que les preuves sont suffisantes, les médicaments sont séparés en trois catégories :

- Les médicaments présentant un risque connu de TdP (KR), si des preuves substantielles étayent la conclusion que ces médicaments peuvent prolonger l'intervalle QT et sont associés aux TdP
- Les médicaments présentant un risque possible de TdP (PR), si les preuves aboutissent à la conclusion que ces médicaments peuvent prolonger le QT mais qu'il n'y a pas suffisamment de preuves à l'instant T que leur utilisation est associée aux TdP
- Les médicaments présentant un risque éventuel de TdP (CR), si des preuves amènent à la conclusion que ces médicaments sont associés aux TdP mais :
    - uniquement dans les conditions ou les circonstances de leur utilisation (par exemple, une dose excessive ou lorsqu'ils sont administrés à des patients souffrant d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie ou lorsqu'ils sont pris avec d'autres médicaments
    - ou parce que le médicament a démontré sa capacité à créer une ou plusieurs conditions qui facilitent l'induction de TdP (par exemple, en inhibant le métabolisme des médicaments allongeant l'intervalle QT ou en provoquant une perturbation électrolytique qui induit des TdP)

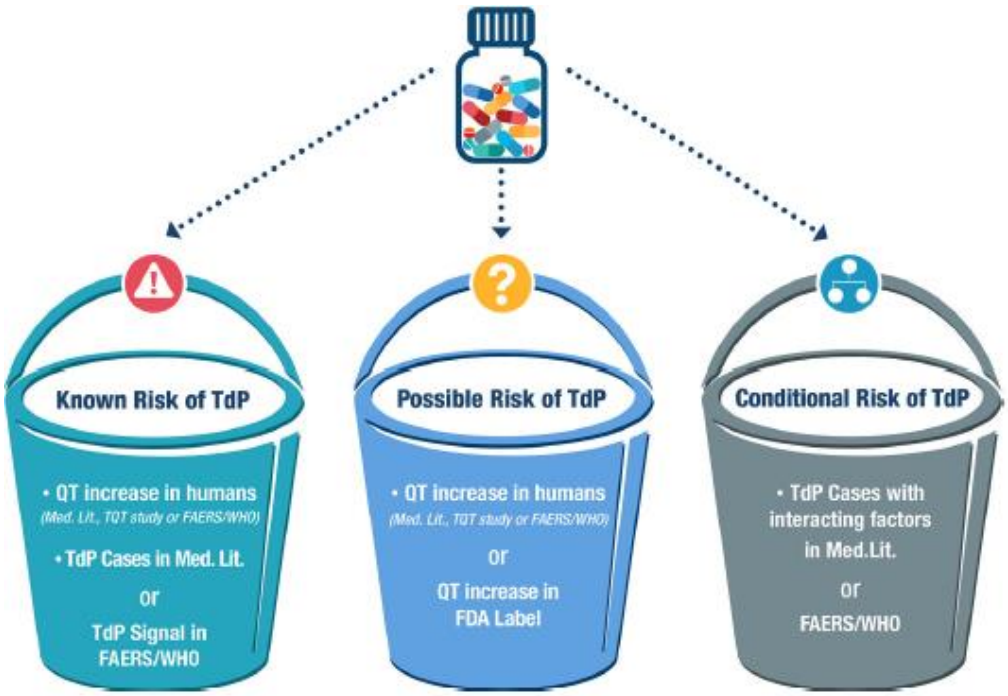

Figure 16 : Trois catégories de risque et les preuves nécessaires à la classification des médicaments qui prolongent l'intervalle QT ou causent des TdP[53]

Une autre liste existe également, celle des médicaments à éviter chez les patients atteints du syndrome de QT long congénital (SQTLc), qui comprend tous les médicaments sur la liste des médicaments QT ainsi que des médicaments supplémentaires qui ont un risque spécifique pour les patients présentant ce facteur de risque supplémentaire.[52] Cette liste comprend également des stimulants du système nerveux central et des stimulants adrénergiques qui sont connus pour augmenter le risque de TdP chez les patients SQTLc, même s'ils ne prolongent pas l'intervalle QT d'eux-mêmes. Communément connue sous le nom de liste de médicaments à éviter, elle est souvent recommandée comme ressource pour les patients atteints de SQTLc ainsi que pour les familles ayant des antécédents de mort subite d'origine médicamenteuse.

Sources of evidence for assessing a drug's risk of torsades de pointes (TdP)	Known risk (KR)	Possible risk (PR)	Conditional risk (CR)
Clinical evidence of TdP: cases reported without interacting factors	RA		
Clinical evidence of TdP: cases reported with interacting factors	S	S	RA
Evidence of QT increase in humans: cases reported without interacting factors	R	RA	
Evidence of QT increase in humans: cases reported with interacting factors	S	S	S
Positive thorough QT study	S	RA	S
FAERS/WHO TdP signal ($EB_{05} \leq 2$): cases reported without interacting factors	RA	S	
FAERS/WHO TdP signal ($EB_{05} \leq 2$): cases reported with interacting factors	S	S	RA
FAERS/WHO QT prolongation signal ($EB_{05} \leq 2$)	S	RA	S
Laboratory evidence of plausibility of TdP (e.g., animal TdP model)	S	S	S
Laboratory evidence of plausibility of ↑QT (e.g., hERG block, ↑ I_{NaL} or ↑ QT)	S	S	S
TdP mentioned in official drug label: observed when drug used as directed (not class action)	S		S
↑QT mentioned in official label: observed when drug used as directed (not class action)	S	RA	S
Drug has ancillary pharmacologic action(s) that facilitate TdP (e.g., drug induces hypokalemia)		S	S
Positive interaction score (≥1.0 in FAERS/WHO with KR drug(s) or TdP risk factors			S
Reports of TdP in which clearance of drug of interest is impaired	S		S
Reports of TdP in which drug of interest inhibits metabolism of KR, PR, or CR drugs			S

The types of evidence that are required or used to support placement of a drug into one of the risk categories for QT prolongation and/or TdP. Interacting factors include concomitant use with KR, PR or CR drugs, metabolic inhibitors, hypokalemia, hypomagnesemia, bradycardia, excessive dose or use in congenital Long QT syndrome

ADECA Adverse Drug Event Causality Analysis, EB_{05} lower 5% credible interval for the empirical Bayesian geometric mean, *FAERS/WHO* FDA's Adverse Event Reporting System/World Health Organization's Vigibase System, I_{NaL} late sodium current, *R* required, *RA* required with an alternative, *S* supportive, ↑ increase

Figure 17 : Conditions nécessaires pour catégoriser les médicaments selon l'ADECA[53]

R : preuve requise pour intégrer cette catégorie

S : preuve favorable pour intégrer cette catégorie

RA : alternative requise si une autre preuve n'est pas remplie

La figure suivante (Figure 18) classe les molécules retrouvées sur le site web Crediblemeds en fonction de leur sphère d'utilisation thérapeutique et permet de distinguer celles qui sont les plus représentées :

- Maladies cardiovasculaires : principalement des antiarythmiques de classe Ia et III
- Psychoses : phénothiazines et butyrophénones
- Antibiotiques : essentiellement des macrolides et fluoroquinolones
- Antidépresseurs : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ces médicaments seront étudiés plus en détail dans les paragraphes suivants.

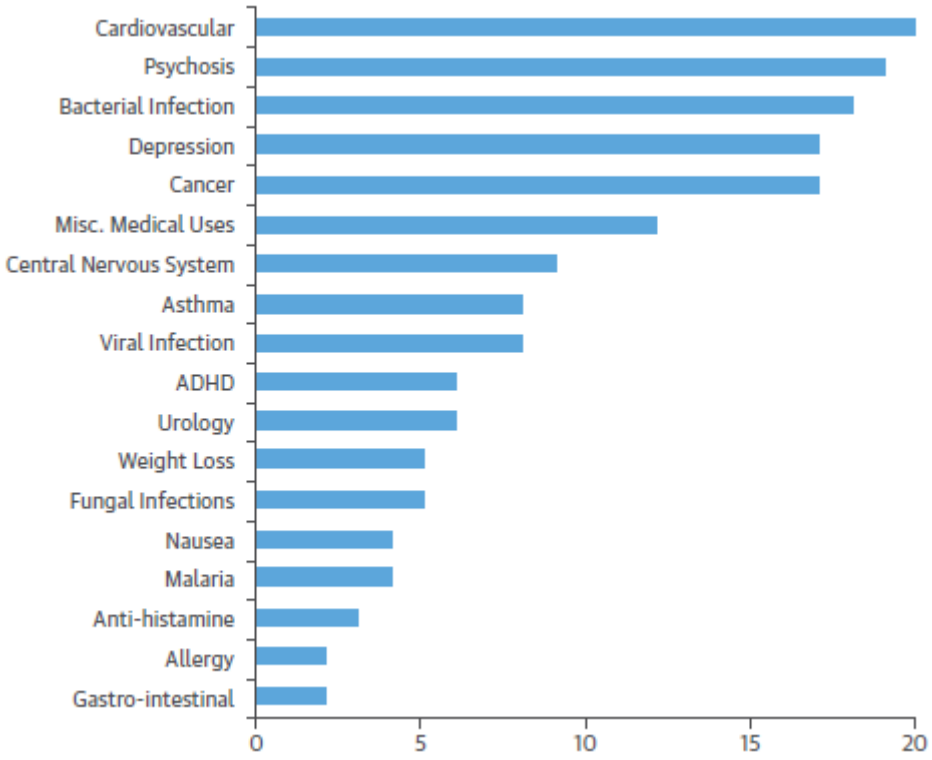

Figure 18 : Répartition des aires thérapeutiques des médicaments classés sur le site Crediblemeds.org en juillet 2015[33]

Le thésaurus de l'ANSM présente une liste de médicaments torsadogènes : amiodarone, citalopram, cocaine, disopyramide, domperidone, dronedarone, erythromycine, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, mequitazine, moxifloxacine, pipéraquine, quinidine, sotalol, spiramycine, toremifene, vandétanib, vincamine.

Il fournit également une liste de substances susceptibles de donner des torsades de pointes : amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaine, crizotinib, cyamemazine, disopyramide, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquine, pipotiazine, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol.

A ces molécules il faut ajouter les médicaments hypokaliémiants, bradycardisants, les inhibiteurs de cytochrome (notamment le CYP450 3A4) qui peuvent faire apparaitre ou aggraver des facteurs favorisants l'apparition de ces troubles.

L'association de deux médicaments torsadogènes est généralement contre-indiquée. Exception à cette règle, les antiparasitaires (chloroquine, luméfantrine, pentamidine), l'arsénieux, l'hydroxychloroquine, la méthadone, le crizotinib, le cotrimoxazole et les neuroleptiques.

Il est à noter que le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne sont pas concernés par cet assouplissement et sont systématiquement contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

En annexe 1 se trouve la liste des médicaments à risque de provoquer un allongement de l'intervalle QT ou des TdP retrouvée sur le site Crediblemeds.org qui possèdent également une AMM en France. L'annexe comprend également une colonne indiquant si, sur le thésaurus de l'ANSM, le principe actif est décrit comme étant à risque de provoquer des torsades de pointes ou non. Pour cela les mots clés « torsade » et « QT » ont été cherchés dans tout le thésaurus de l'ANSM. La réalisation de ce travail de croisement de données, dans le cadre de cette thèse, permet d'obtenir une liste plus exhaustive des médicaments potentiellement à risque commercialisés sur le marché français.

Antiarythmiques

Antiarythmiques de classe Ia

Les antiarythmiques de classe Ia agissent en bloquant les canaux Na^+ voltage-dépendants des cellules cardiaques ainsi que les courants potassiques. La durée du potentiel d'action (phase 0) et la période réfractaire s'allongent ainsi que l'intervalle QT.

Cette classe comprend l'hydroquinidine, le disopyramide, la quinidine et la procaïnamide mais cette dernière n'est plus commercialisée en France. Ces molécules diminuent la contractilité myocardique et peuvent entrainer une exacerbation de l'insuffisance cardiaque. Le N-acétylprocaïnamide, métabolite de la procaïnamide, provoque un allongement de l'intervalle

QT et est responsable de la survenue d'épisodes de TdP.[54] Leurs effets sur la mortalité est controversée (au mieux neutre) et leur utilisation devient de plus en plus rare.[55]

Les autres antiarythmiques de classe I ne sont pas considérés comme à risque de développer des TdP.[56]

Antiarythmiques de classe III

Les antiarythmiques de classe III ralentissent la repolarisation (phase 3) et prolongent le PA et la période réfractaire dans tout le tissu cardiaque en bloquant les canaux potassiques (donc le courant I_{Kr}). L'amiodarone, la dronédarone et le sotalol sont des représentants de cette classe.

L'amiodarone est un antiarythmique connu pour prolonger l'intervalle QT. Cette molécule va prolonger le potentiel d'action en ralentissant seulement la phase de plateau et la repolarisation ne s'en retrouve pas affectée. Puisque l'amiodarone réduit la durée de la période réfractaire, le taux d'incidence de TdP sous amiodarone est plus faible (0,3%) qu'avec d'autres antiarythmiques de classe Ia ou III. Par conséquent le risque de développement de PDP est peu probable (ni le risque de survenue de TdP par suite) lorsqu'elle est utilisée seule sans autre facteurs de risques.[57], [58]

En revanche, associée à d'autres médicaments torsadogènes, des inhibiteurs du CYP3A4 ou chez un patient présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, ce risque existe.[59] C'est pour cela que l'amiodarone est classée dans les molécules torsadogènes.[56]

Neuroleptiques

Douze molécules de cette catégorie sont classées comme susceptibles de provoquer des TdP : amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, tiapride et zuclopenthixol.

Leur association avec des substances susceptibles d'entrainer des torsades de pointes sera déconseillée sauf avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraquine avec lesquels elle sera contre-indiquée.[56]

Leur potentiel arythmogène est lié à des prolongations de l'intervalle QT et des anomalies de repolarisation. Ce risque arythmogène serait dose-dépendant.[60]

De manière générale, les études suggèrent que les antipsychotiques typiques (amisulpride, sulpiride, tiapride) augmentent modérément (< 5 ms) mais significativement l'intervalle QT par rapport à une population non traitée.[61], [62]

Parmi les neuroleptiques de première génération (typiques), seuls la chlorpromazine, le dropéridol, l'halopéridol, la lévomépromazine et le pimozide sont notés dans la catégorie 1 (risque connu) de TdP.

Antibiotiques

Macrolides

Les macrolides sont connus pour provoquer des torsades de pointes par blocage du courant I_{Kr}[63] en se liant au canal hERG qu'ils inhibent ainsi.[60] Cette classe d'antibiotique présente le ratio survenue de TdP/prolongement de l'intervalle QT le plus élevé des antibiotiques.[64]

L'érythromycine, la roxithromycine, la clarithromycine, l'azithromycine et la spiramycine sont des molécules listées comme à risque de développer des TdP.[56], [60] La molécule ayant le plus d'effet sur la repolarisation étant l'érythromycine, en particulier à des doses élevées lors d'une administration par voie intraveineuse. Une étude datant de l'année 2000 a évalué le potentiel de prolongation de l'intervalle QT de quatre macrolides et a abouti au classement suivant : érythromycine > clarithromycine > roxithromycine > azithromycine.[65] Les deux molécules en tête de ce classement ne se contentent pas d'allonger l'intervalle QT mais augmentent également la dispersion de la repolarisation. En plus de cela, l'érythromycine et la clarithromycine sont de puissant inhibiteurs enzymatiques (au niveau du cytochrome P450 3A4).

Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à risque de prolonger l'intervalle QT par blocage du courant I_{Kr}. La moxifloxacine serait la molécule la plus à risque d'allonger l'intervalle QT parmi toutes les quinolones disponibles et doit donc être utilisée particulièrement avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques de TdP. Bien que l'utilisation de la lévofloxacine, de la norfloxacine, de l'ofloxacine ou de la ciprofloxacine soit associée à un risque plus faible d'allongement du QT par rapport à la moxifloxacine, il convient tout de même de d'évaluer le bénéfice de leur utilisation chez un patient à risque.[66] Ce moindre risque

viendrait du fait que pour celles-ci, le blocage du courant I_{Kr} ne soit possible qu'avec des doses supra-thérapeutiques. Le blocage se fait au niveau du canal hERG et cette inhibition est réversible, voltage dépendant et concentration dépendante. Le classement des fluoroquinolones par leur capacité à bloquer ce courant I_{Kr} nous donnerait : moxifloxacine > lévofloxacine > ciprofloxacine > ofloxacine.

Cette tendance se confirme dans le thésaurus de l'ANSM dans lequel seule la moxifloxacine est classée dans les torsadogènes. L'association de la lévofloxacine, de la norfloxacine ou de la ciprofloxacine avec des substances pouvant donner des TdP est qualifiée en précaution d'emploi et l'utilisation de l'ofloxacine avec ces substances n'aboutit pas à une interaction médicamenteuse.[56]

En revanche sur le site CredibleMeds, mis à part l'ofloxacine et le norfloxacine qui sont catégorisées comme « à risque possible » de TdP, les trois autres sont classées comme « à risque avéré ».[67]

L'utilisation des macrolides et des fluoroquinolones chez les patients présentant un SQTL (acquis ou congénital) ou d'autres facteurs de risques devrait être évitée ou soumise à une surveillance par ECG.

Antidépresseurs

De manière générale, les antidépresseurs tricycliques peuvent allonger l'intervalle QT, mais essentiellement à des doses supra-thérapeutiques. Ils ont la capacité de bloquer les canaux potassiques hERG et donc inhiber le courant I_{Kr}. Ils peuvent également s'opposer à l'ouverture des canaux sodiques lors de la phase de dépolarisation du potentiel d'action.[60]

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont tous un lien plus ou moins important dans la survenue de TdP.[67] Le citalopram et l'escitalopram ont été jugé les plus à risque et sont systématiquement contre-indiqués avec tous les torsadogènes.[56] Le risque torsadogène de ces deux molécules augmente avec leur concentration. Une étude a montré une augmentation moyenne de 7,8ms de l'intervalle QT pour des doses de 10 à 20mg de citalopram contre une augmentation moyenne de 10,3ms pour des dosages de 20 à 40mg. Une autre étude chez des patients de plus de 60 ans traités avec une dose journalière de 20mg de citalopram a démontré un allongement d'en moyenne 15,5ms.[62] Il en va de même pour l'escitalopram. La revue

Prescrire a d'ailleurs publié un article pour mettre en garde les prescripteurs sur l'utilisation de ces molécules.[68]

La venlafaxine, agent inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, pourrait également prolonger l'intervalle QT. Le fait qu'elle ne soit pas notifiée dans le thésaurus de l'ANSM pourrait être dû au fait que cette prolongation ne survienne apparemment que dans des situations de surdosage.[69]

La duloxétine, quant à elle, n'a pas semblé avoir d'effet sur l'intervalle QT mais ses propriétés pharmacocinétiques (inhibiteur modéré du CYP 2D6) exigent de rester prudent lors de son association avec d'autres molécules.[69]

Selon les études, la mirtazapine et les autres antidépresseurs n'ont pas encore montré de preuve d'action sur l'intervalle QT et sont donc jugés à risque faible comparé aux autres antidépresseurs.[70]

Il en va de même pour les antidépresseurs plus récents comme la vortioxetine et agomélatine pour lesquels aucun lien n'a été établi avec une prolongation du QT.[71], [72]

Antinéoplasiques

Selon le thésaurus de l'ANSM, les molécules de cette catégorie sont jugées à risque de générer des TdP : l'anagrelide (seulement une précaution d'emploi avec les substances susceptibles de donner des TdP), l'arsenic trioxyde, le crizotinib et le vandétanib.[56]

L'administration répétée d'arsenic trioxyde a montré, lors d'une étude, une prolongation de l'intervalle QT ainsi qu'une augmentation du risque de survenue de TdP.[73] Ceci est dû à un blocage du canal hERG.[74]

Une étude récente a comparé deux populations, une traitée par inhibiteur de tyrosine kinase et l'autre non, et a montré un risque quatre fois supérieur d'allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par rapport à celle qui ne l'était pas.[60]

Seul le vandétanib est donc référencé dans le thésaurus de l'ANSM mais le site Crediblemeds en mentionne un plus grand nombre dans sa catégorie « risque possible » de TdP (voir tableau en annexe 1). Le vandétanib et le sunitinib sont les seuls à avoir montré une augmentation significative du risque d'allongement du QT, ce risque augmentant avec la dose. Plusieurs cas de TdP et de mort soudaine d'origine cardiaque ont été référencés chez des patients traités par

vandétanib, ce qui explique qu'il soit le seul référencé dans le thésaurus et également classifié comme à « risque connu » de développer des TdP sur le site Crediblemeds.[60], [67]

Hydroxyzine

L'hydroxyzine est un antihistaminique de première génération indiqué dans la prise en charge de l'anxiété, des insomnies d'endormissement, des urticaires et en prémédication avant anesthésie.

Plusieurs publications ont montré que l'hydroxyzine était un puissant bloqueur du canal hERG. L'IC_{50} (concentration nécessaire pour inhiber 50% du courant hERG) se situerait entre 0,16 et 0,62 µM, vraisemblablement vers 0,39 µM. Son action sur l'intervalle QT viendrait également de sa capacité à inhiber la sous-unité alpha (Nav1.5) d'un canal sodique voltage-dépendant ainsi que la sous-unité alpha 1C (Cav1.2) du canal calcique de type-L.[50], [75], [76]

Il a été démontré qu'une administration d'un milligramme par kilogramme par voie intraveineuse prolonge l'intervalle QT.[77]

L'hydroxyzine est commercialisée depuis 1955 en France et il faut attendre l'année 2015 pour que l'EMA puis l'ANSM alerte sur des effets possibles sur le muscle cardiaque (risque de QT long). Les dosages usuels ont été revus ainsi que ses modalités d'utilisation : son utilisation doit être brève et à dose minimale efficace (100mg par jour maximum remplacent les 300mg par jour maximum anciennement recommandés).[78]

A ce jour l'hydroxyzine est considérée comme molécule torsadogène dans le thésaurus de l'ANSM[56] et comme à « risque conditionnel de TdP » sur le site Crediblemeds. Les études récentes suggèrent qu'en effet chez un patient sans autre facteur de risque la probabilité de survenue d'un effet indésirable cardiaque est faible lorsque l'hydroxyzine est utilisée aux doses recommandées.[50]

Antiviraux

Le lopinavir et le ritonavir bloquent hERG de manière dose-dépendante.[79] Il en va de même pour l'atazanavir.[80] Mais il semble que la survenue de TdP chez les patients traités provienne plus de la présence de plusieurs facteurs de risques que de la seule présence de ces molécules.

Le Ritonavir est un inhibiteur de protéases mais son utilisation est principalement dédiée à sa forte capacité à inhiber le cytochrome p450 3A4.[81], [82] Cette particularité renforce encore sa capacité à être impliqué dans la survenue de torsades de pointes.

Antifongiques

Cinq antifongiques azolés sont retrouvés et jugés à risque : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole. Seul le fluconazole est classé dans la catégorie 1 sur Crediblemeds (risque avéré de TdP) et les autres dans la catégorie 3 (risque conditionnel de TdP). Dans le thésaurus de l'ANSM, l'utilisation de ces antifongiques est contre-indiquée en association avec le pimozide pour majoration du risque de survenue de TdP (également avec la quinidine pour le voriconazole et la dompéridone pour le fluconazole) mais l'association avec les autres substances susceptibles de donner des TdP n'entraine pas systématiquement d'interaction médicamenteuse.

Ces antifongiques sont des inhibiteurs plus ou moins puissants du CYP3A4 (modérément pour le fluconazole et fortement pour les autres). Leur utilisation concomitante avec des molécules connues pour allonger l'intervalle QT ou causer des TdP qui sont métabolisées par ce cytochrome peut provoquer une élévation de leur concentration sérique. Il peut en résulter un risque d'allongement l'intervalle QT ou de voir apparaitre un épisode de TdP.[83]

Outre leur capacité à inhiber le CYP 3A4, les antifongiques azolés peuvent d'eux-mêmes prolonger le QT par blocage du canal potassique codé par hERG. L'utilisation de ces agents antifongiques est donc à surveiller et particulièrement chez les sujets à risque et notamment pendant la première semaine de traitement.[83]

Antiparasitaires

La pipéraquine, la pentamidine, la luméfantrine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des antipaludéens indiqués en traitement et en prophylaxie du paludisme. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont indiqués également en rhumatologie dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et en dermatologie dans la prise en charge des lupus érythémateux et systémiques ainsi que des lucites.

Pour l'artémether, un autre antiparasitaire, les valeurs de l'intervalle QTc qui sont retrouvées lors de son utilisation sont en deçà du seuil considéré comme pathologique : c'est pour cela que

ce type d'effet indésirable n'est pas retrouvé et qu'elles ne sont pas référencées dans la catégorie des antiparasitaire susceptibles de donner des torsades de pointes.

Le blocage du courant I_{Kr} a également été observé avec la luméfantrine[84] et la pipéraquine (par blocage là encore du canal hERG). Ces deux molécules prolongent de façon significative l'intervalle QTc. Pour la pipéraquine cet allongement du QTc est largement fonction du moment de prise (à jeun ou au cours d'un repas) mais le risque de survenue de TdP semble faible. La prudence reste toutefois la règle première et son administration doit se faire de préférence à jeun et sous surveillance adéquate.[85]

Les résultats de 19 études sur les effets cardiaques de l'utilisation de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 ont confirmé une augmentation de la survenue de TdP, de tachycardies ventriculaires ou d'arrêts cardiaques dans ces population traitées.[86] L'utilisation de ces antipaludéen dans leurs indications (ou en dehors de ces indications) nécessite donc bien une surveillance adéquate. La chloroquine peut bloquer des canaux sodiques mais l'allongement de l'intervalle QT survient essentiellement à des doses supra-thérapeutiques.

La pentamidine est utilisée en infectiologie comme traitement et prévention des infections à P.jirovecii chez le sujet immunodéprimé, traitement des leishmanioses viscérales et/ou cutanées et de la maladie du sommeil. Cette molécule est capable de bloquer le canal potassique codé par hERG et donc provoquer un allongement de l'intervalle QT.[87] Cette inhibition est dose dépendante. L'administration répétée de pentamidine inhibe la maturation des protéines codées par le gène hERG et réduit donc l'expression de ces protéines au niveau de la membrane des cardiomyocytes. Le mécanisme par lequel la pentamidine arrête la maturation de ces protéines n'est pas totalement élucidé.[88]

Opioïdes

Quatre molécules de cette catégorie sont identifiables sur le marché français : la buprénorphine, le lopéramide, la méthadone et le tramadol.

La méthadone et la buprénorphine ont la capacité de bloquer le canal potassique hERG. De nombreuses études se sont portées sur les dangers de l'utilisation de la buprénorphine mais toutes aboutissent à la conclusion que, lors d'une utilisation à des doses conventionnelles, elle ne semble significativement pas provoquer de prolongation de l'intervalle QT et

d'arythmies.[89] Une étude rétrospective portant sur les effets indésirables déclarés entre 1967 et 2011 a confirmé ce constat et a montré que la buprénorphine présentait un moindre risque d'arythmies cardiaques, de prolongation de l'intervalle QT et de survenue de TdP que pour la méthadone avec des prévalences respectives de 1,8%/0,3%/0,1% pour la buprénorphine contre 11,6/2,6%/1,7% pour la méthadone.[90]

La méthadone est le traitement de dépendance aux opiacés le plus utilisé. Mais un des principaux effets indésirables grave de son utilisation est la prolongation de l'intervalle QT et la survenue de TdP.

Des dosages quotidiens de 5mg à 1100mg de méthadone auraient la capacité de provoquer ce type d'effet indésirable grave (la posologie habituellement utilisée se situe entre 60 et 100mg/jour[91]). La prolongation de l'intervalle QT serait d'autant plus grande que le dosage de méthadone utilisé est important, mais cette hypothèse n'a pas été totalement démontrée.[92]–[94]

Une étude datant de 2012 a évalué le potentiel du tramadol à prolonger l'intervalle QT. Un quart de la population présentait cet effet indésirable et celui-ci serait probablement causé par un blocage du canal potassique.[95] En 2016, un étude a confirmé l'augmentation significative de cet intervalle après un traitement par tramadol.[96] Le tramadol est référencé en catégorie des molécules à « risque possible » sur Crédiblemeds, au même titre que la buprénorphine, mais n'est pas mentionné sur le thésaurus de l'ANSM.[89]

Il y a quatre ans une étude de cas a montré le potentiel arythmogène d'un surdosage en lopéramide (400mg par jour) lors d'un abus d'opiacés. Dans de telles conditions, le lopéramide aurait allongé l'intervalle QT et provoqué une tachycardie ventriculaire.[97]

Bradycardisants

De nombreux médicaments sur le marché ont la capacité d'entrainer une bradycardie. C'est notamment le cas de :

- Antiarythmiques de classe Ia : disopyramide, hydroquinidine
- β-bloquants : acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, cartéolol, carvédilol, céliprolol, esmolol, labetalol, levobunolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, pindolol, propranolol, sotalol, tertatolol, timolol
- Certains antiarythmiques de classe III : amiodarone, dronédarone

- Antihypertenseur d'action centrale : clonidine
- Certains inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil
- La digoxine
- La pilocarpine
- Des anticholinestérasiques : donépezil, galantamine, rivastigmine
- Autres : ambenonium, crizotinib, fampridine, fingolimod, ivabradine, mefloquine, midodrine, neostigmine, pyridostigmine, quinidine, thalidomide

L'association de ces substances bradycardisantes avec des substances susceptibles de donner des TdP est notifiée comme « précaution d'emploi ».

Hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un des facteurs favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque notamment les torsades de pointes. De fait, ces molécules sont impliquées dans un grand nombre d'interactions médicamenteuses. Parmi les médicaments responsables d'hypokaliémies, se distinguent des molécules de classes variées :

- Diurétiques hypokaliémiants : altizide, bendrofluméthiazide, bumétanide, ciclétanine, furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide, methylclothiazide, pirétanide
- Glucocorticoïdes : bétaméthasone, cortisone, dexaméthasone, fludrocortisone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone
- Antifongique : Amphotéricine B par voie IV
- Laxatifs stimulants : bisacodyl
- Tétracosactide
- Certaines plantes : Boldo, bourdaine, cascara, réglisse, rhubarbe, ricin, séné

L'association de ces molécules hypokaliémiantes et de substances susceptibles de donner des torsades de pointes est classifiée comme « précaution d'emploi ».[56]

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4

Le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) est une des principales enzymes entrant en jeu dans le métabolisme des médicaments. Il est retrouvé principalement au niveau du foie. Le CYP 3A4 est le cytochrome le plus impliqué dans la métabolisation des médicaments.

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement ce CYP3A4. En inhibant l'activité de cette enzyme, elle n'est plus en mesure d'exercer son rôle et le médicament va donc s'accumuler. Plus le médicament s'accumule et plus le risque d'observer un effet indésirable ou une interaction cliniquement significative augmente.

Principaux médicaments inhibiteurs du CYP 3A4	
Antifongiques azolés	Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole
Inhibiteurs de protéases	Ritonavir
Certains macrolides	Clarithromycine Erythromycine

Tableau 3 : Récapitulatif des principaux médicaments inhibiteurs du CYP3A4[56]

V. Diagnostic

Un des marqueurs permettant d'évaluer le risque de TdP est l'apparition sur l'électrocardiogramme d'une prolongation de l'intervalle QTc, et particulièrement lorsque cet intervalle est supérieur à 500 ms.

Un épisode de TdP peut se terminer spontanément. Toutefois, dans environ un cas sur cinq, la TdP pourra évoluer en fibrillation ventriculaire et entraîner une mort soudaine.[38]

Etant donné qu'il faut être branché à un ECG, le diagnostic en routine s'avère donc complexe.

L'allongement de l'intervalle QT reste le meilleur marqueur pour évaluer le risque de survenue de TdP bien que son évaluation soit soumise à controverse. La dispersion du QT (différence entre le plus long, QTmax, et le plus court, QTmin, intervalle QT dans un ECG à 12 dérivations) a été considérée comme un élément prometteur et est désormais considéré comme un faible indicateur pour juger les risques de survenue de TdP.[98] En effet, peu de preuves sont finalement retrouvables d'une augmentation de la dispersion du QT chez des patients présentant un SQTLa ou un intervalle QT prolongé.[99], [100]

L'association entre la présence d'une prolongation de l'intervalle QT et la survenue de TdP n'est pas non plus un marqueur déterminant. De nouveaux marqueurs visibles sur un ECG ont été recherchés pour identifier les personnes à risque et notamment la relation entre la

morphologie de l'onde T et la repolarisation.[101] L'utilisation de la morphologie de cette onde T comme complément à la prolongation de l'intervalle QT pourrait être une piste prometteuse[102] mais, pour le moment dans les études cliniques, peu de mesures de la morphologie de cette onde T peuvent être interprétées. Des systèmes comme le MCS (Morphology combination score), sont en développement pour évaluer la morphologie de l'onde T et le risque de mortalité.[103]

En revanche, il convient d'établir un diagnostic différentiel lors d'un doute sur la survenue d'un épisode de torsade de pointes[104] :

- Tachycardie ventriculaire polymorphique ou monomorphique
- Tachycardie auriculaire
- Syncope
- Insuffisance rénale
- Fibrillation ventriculaire
- Mort subite cardiaque

VI. Traitement des torsades de pointes

VI.a) Prise en charge

Le but de la thérapie des TdP est de corriger le trouble électrophysiologique.

Le magnésium intraveineux a été utilisé pour la première fois pour traiter un épisode de TdP presque par « accident ». Les effets du magnésium sur un type d'arythmies étaient étudiés quand un épisode de TdP est survenu chez un patient. L'administration de sulfate de magnésium ($MgSO_4$) par voie intra-veineuse a eu un effet résolutif sur la crise. Il est à noter tout de même que l'intervalle QT en revanche n'a pas diminué.[105], [106] Le magnésium agirait en supprimant les PDP déclenchant les TdP. Cette suppression a été attribué à ses effets de blocage des canaux calciques mais peut également être attribuée à la réduction de la composante tardive du courant sodique (I_{Na-L}).[107] Un des avantages de l'utilisation du magnésium réside également dans le fait qu'il n'aggravera pas une arythmie quel qu'en soit son type.[105]

L'utilisation de certains antiarythmiques a également été étudié. Il en est ressorti que l'utilisation de la lidocaïne ou du procaïnamide est non seulement inefficace mais peut en plus

être délétère lors de la survenue d'une TdP.[105] Le vérapamil, antiarythmique de classe IV inhibant des canaux calciques de type L, s'est révélé efficace pour faire décroitre l'intervalle QT, supprimer les PDP et traiter les TdP chez des patients présentant un SQTLa ou SQTLc. Des études plus larges restent nécessaires car le vérapamil est également un bloqueur du courant I_{kr} qui pourrait engendrer des effets proarythmique.[107]–[109]

Les TdP induites par les médicaments commencent après un ralentissement soudain de la fréquence cardiaque. Cette observation a conduit à l'utilisation, soit d'isoprotérénol, soit d'une stimulation cardiaque temporaire pour prévenir les TdP. La perfusion d'isoprotérénol est généralement un traitement réussi pour les TdP mais, même si son utilisation se révèle efficace, ce n'est pas sans risques. En effet, l'isoprotérénol augmente la demande d'oxygène myocardique et peut lui-même être arythmogène.[110]

Les recommandations les plus récentes en termes de prise en charge des torsades de pointes comprennent ce qui suit :

1. Bien entendu l'arrêt du médicament supposé être à l'origine du problème
2. L'administration de magnésium intraveineux et/ou
3. L'administration d'isoprotérénol intraveineux ou une stimulation cardiaque temporaire
4. Supplémentation en potassium si présence d'une hypokaliémie

La première étape est évidente, cependant, lorsque l'allongement de l'intervalle QT induit par le médicament est d'une ampleur suffisante pour provoquer le TdP, l'effet de ce médicament sur l'intervalle QT peut persister pendant un temps non négligeable (variable ne fonction du temps de demi-vie de la molécule impliquée). Ce temps d'allongement peut même être prolongé lorsque la molécule responsable ne se contente pas de bloquer le courant I_{Kr} mais perturbe également l'acheminement de nouveaux canaux ioniques au niveau de la membrane cellulaire.

En réalité, hormis ceux absolument indispensables, chaque médicament est arrêté. En effet chaque molécule pourrait être responsable soit d'un blocage de canaux ioniques, soit d'interactions métaboliques avec le médicament responsable.[107]

VI.b) Perspectives

Une étude récente a rapporté l'expérience favorable de l'utilisation de la mexilétine dans le traitement de TdP d'origine médicamenteuse avec un raccourcissement de l'intervalle QT et de l'intervalle T_{peak}-T_{end} (reflétant la dispersion globale de la repolarisation[111]) ainsi que pour prévenir la récurrence d'épisodes de TdP.[112]

Les bêtabloquants sont, chez la plupart des patients, très efficaces pour prévenir la survenue d'arythmies potentiellement mortelles chez les patients présentant un SQTLc. Ils sont donc restés utilisés en première intention ces quarante dernières années. Malgré cette efficacité, ils peuvent en réalité être dangereux chez les patients présentant un intervalle QT particulièrement prolongé associé à un fréquence cardiaque lente. Pour ces patients, la mexiletine s'est révélée très efficace en bloquant les canaux sodiques et en modifiant la cinétique de repolarisation membranaire.[41]

Enfin, la dihydrobenzoxazepinone (ou GS-6615), inhibiteur plus sélectifs du courant sodique lent, semble être une piste prometteuse pour traiter ces syndromes.[113]

Le traitement d'un épisode de TdP ne peut donc se faire dans un contexte officinal. En revanche, le pharmacien possède un rôle dans la prévention de ce risque.

Troisième partie : Prévention de la survenue de torsades de pointes à l'officine

I. Etudes mises en œuvre

I.a) Compte rendu de l'étude officinale

N'ayant pas trouvé d'étude réalisée au sein d'une officine, j'ai effectué une collecte d'informations sur une période de six mois (de décembre 2018 à mai 2019). Cette étude avait pour objectif principal de déterminer quels étaient les médicaments principalement impliqués dans la survenue de cet évènement indésirable grave.

Pour ce faire, l'équipe officinale a donc imprimé toutes les interactions conduisant à un allongement de l'intervalle QT ou à des torsades de pointes fournies par le logiciel d'aide à la dispensation. Le médecin prescripteur était ensuite systématiquement appelé pour convenir de la stratégie à adopter et donc de la délivrance ou non de l'ordonnance.

Les résultats qui en sont sortis sont rapatriées dans un tableau (voir Annexe 3) indiquant les médicaments impliqués, le niveau de l'interaction, le nombre de prescripteurs concernés ainsi que leur spécialité et la solution proposée par le médecin.

Cette étude exclue donc de fait toutes les ventes directes, sans ordonnance, sur des produits de conseils qui ont pu être réalisées au sein de l'officine ainsi que la prise en compte des facteurs de risques individuels.

Il est à noter également que, de fait, les interactions et donc les médicaments impliqués qui ont été identifiés sont issus du « thésaurus de l'ANSM »[56] sans prendre en compte la « QT drug list ».[67]

En revanche, cette étude a permis de faire ressortir :

- 18 patients concernés
- Un total de 24 interactions concernant les torsades de pointes pendant cette période a été trouvé, dont 21 contre-indications et 3 associations déconseillées
- Chez 3 patients, 3 principes actifs à risque de provoquer des torsades de pointes ou de provoquer un allongement de l'intervalle QT étaient prescrits simultanément
- Les médecins impliqués étaient principalement des médecins généralistes et des psychiatres

- Les médicaments qui étaient les plus souvent impliqués sont l'escitalopram et l'hydroxyzine
- Dans la majorité des cas, après appel du médecin, le traitement n'a pas été modifié

Les figures 19 et 20 décrivent respectivement les molécules retrouvées ainsi que leur occurrence pendant cette étude ; et la décision finale retenue.

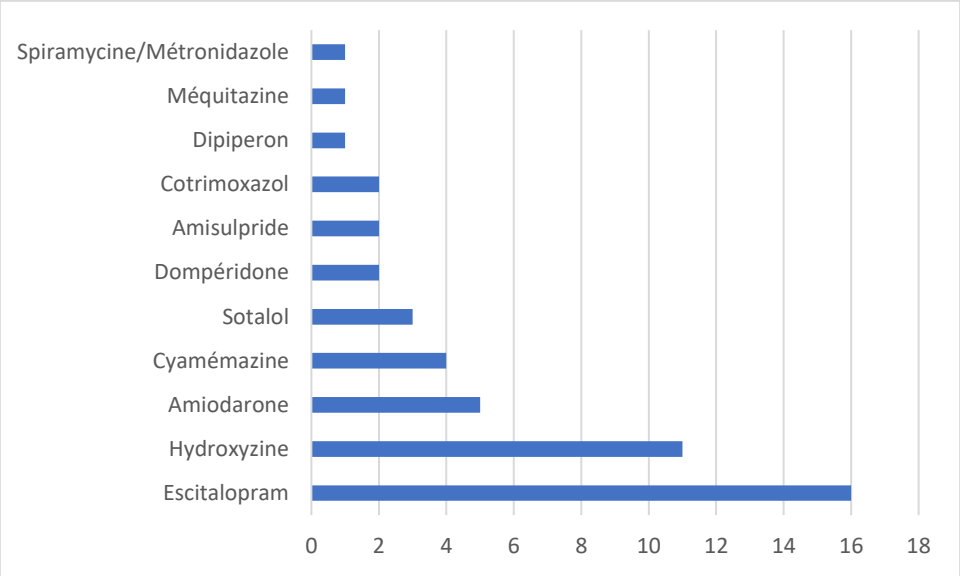

Figure 19 : Occurrence des différentes molécules retrouvées

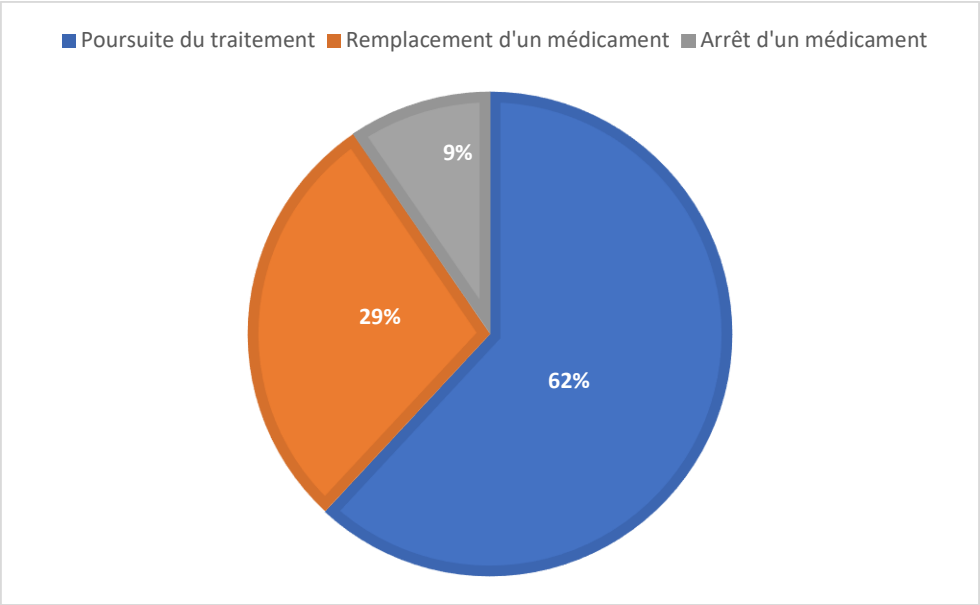

Figure 20 : Décision mise en place faisant suite à l'appel du médecin

Petit rappel : Définition de l'ANSM :

Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de :

- provoquer ou majorer des effets indésirables,
- ou entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements

Niveau de contrainte	Définition
Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc…).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Tableau 4 : Les différents niveaux d'interaction médicamenteuses[114]

Définition d'effet indésirable grave selon article r5121-152 du code de la Santé Publique : « un effet indésirable grave 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 ».[115]

Consécutivement à l'appel du médecin, les antibiotiques impliqués (ici les associations spiramycine/métronidazone et sulfaméthoxazole/triméthoprime) ont pu systématiquement être remplacé par un autre antibiotique efficace. Il en va de même :

- pour la méquitazine qui a été remplacée par un antihistaminique H1 de deuxième génération, la lévocétirizine présentant beaucoup moins de propriétés anticholinergiques
- la dompéridone qui a été remplacée par un autre antiémétique : la métopimazine

L'hydroxyzine, quant à elle, a pu être arrêtée, poursuivie ou remplacée par le bromazépam notamment. Une des principales raisons invoquées quant à sa poursuite était la prise de manière discontinue du traitement.

Il est à noter que la prescription d'escitalopram, bien que son risque soit avéré, n'a dans cette étude jamais été modifiée.

Quant à son caractère « incontournable », la substitution de l'amiodarone ou du sotalol n'était jamais envisagé.

Après la réalisation de cette étude officinale et en s'inspirant du tableau 6 que nous étudierons plus bas, un tableau répertoriant les alternatives possibles a été créé (tableau 5).

Occurrence	Molécule torsadogène	Alternative possible
4,17%	Dompéridone	Métoclopramide ou métopimazine
2,08%	Méquitazine	Antihistaminique non-anticholinergique
2,08%	Spiramycine	Autre antibiotique (selon antibiogramme)
4,17%	Cotrimoxazole	
22.92%	Hydroxyzine	Benzodiazépine à demi-vie courte à demi-dose (oxazépam, alprazolam)[116]
33,33%	Escitalopram	Sertraline, paroxétine, fluoxétine
8,33%	Cyamémazine	Selon balance bénéfice/risque, patient +/- équilibré
4,17%	Amisulpride	
2,08%	Dipipéron	
6,25%	Sotalol	/
10,42%	Amiodarone	

Tableau 5 : Alternatives-type proposées lors de l'étude officinale

I.b) Compte rendu de l'étude hospitalière

L'étude officinale fait suite à une étude précédemment réalisée au sein de l'hôpital interarmées de Laveran portant sur les TdP.[117] Celle-ci avait pour objectifs :

1. Identifier les médicaments les plus à risque de provoquer cet effet indésirable grave
2. Analyser les interventions pharmaceutiques (IP) émises en rapport avec les TdP
3. Proposer une liste d'alternatives et d'IP « type » pour les médicaments signalés

Les médicaments torsadogènes avaient également été identifiés à l'aide du Thésaurus de l'ANSM et de la liste retrouvée sur le site Crediblemeds.org. Toutes les interventions pharmaceutiques mentionnant les mots « torsade » ou « TdP » rédigées pendant la période d'octobre 2015 à novembre 2016 avaient été étudiées. Parmi les 133 IP relatives aux interactions médicamenteuses à type de TdP (soit 31% des IP relatives à des interactions médicamenteuses émises sur cette période), 94% étaient des contre-indications.

Les médicaments les plus fréquemment retrouvés étaient l'hydroxyzine (24,3%), l'escitalopram (19,5%), l'amiodarone (16,1%) et enfin la cyamémazine (9,7%).

Un tableau des alternatives et interventions pharmaceutiques types avait été mis en place et validé par des médecins des services de cardiologie et de psychiatrie de l'hôpital. Ce tableau regroupe les molécules retrouvées dans cette étude et qui ont été impliquées dans des « associations déconseillées » ou des « contre-indications » (Tableau 6).

Priorisation de substitution

Occurrence	Molécule torsadogène (A)	Alternative non torsadogène (B)
3,8%	Dropéridol	Métoclopramide ou Métopimazine
5,2%	Dompéridone	Métoclopramide ou Métopimazine
24,3%	Hydroxyzine	Benzodiazépine à demi-vie courte à demi dose (ex : Oxazépam, Alprazolam)
1,1%	Pipéraquine/Arténimol	Atovaquone/Proguanil
0,4%	Chloroquine	Artésunate
1,9%	Erythromycine IV	Métoclopramide IV (si effet prokinétique recherché)
19,5%	Escitalopram	Sertraline ou Paroxétine ou Fluoxétine
1,5%	Citalopram	Sertraline ou Paroxétine ou Fluoxétine
0,4%	Fluconazole	Selon antifongigramme et recommandations
9,7%	Cyamémazine	Selon balance bénéfice/risque, patient +/- équilibré Cf. Remarques
1,1%	Lévomépromazine	
6,4%	Tiapride	
1,1%	Amisulpride	
0,4%	Sulpiride	
2,2%	Halopéridol	
1,5%	Méthadone	/
3,4%	Sotalol	
16,1%	Amiodarone	

Tableau 6 : Alternatives et interventions pharmaceutiques types[117]

Lors de l'analyse des prescriptions, le pharmacien pouvait alors ajouter des « IP types » :

- Cas n°1 : « Conseillons de substituer (A) par (B) et renforcer la surveillance cardiaque : fréquence cardiaque, ECG, kaliémie »
- Cas n°2 (si substitution/arrêt impossible) : « Conseillons de renforcer la surveillance cardiaque : fréquence cardiaque, ECG, Kaliémie »

Ces IP étaient transmises informatiquement au médecin prescripteur et la délivrance mise en attente avant d'avoir son retour.

Bien entendu, la décision de modifier le traitement s'adaptait systématiquement à chaque patient en fonction entre autres de la balance bénéfices/risques, de son bilan biologique ou du résultat d'un antibiogramme.

II. Systèmes de minimisation des risques

II.a) Système d'alertes déjà existant

Système d'alertes lors de la prescription

Un système d'alerte évaluant les décisions cliniques a été mise en place et intégré dans le logiciel de prescription hospitalier. Des alertes électroniques surviennent lorsqu'un praticien essaie de prescrire plusieurs médicaments potentiellement torsadogènes chez des patients présentant une prolongation de l'intervalle QT.

Cette étude a démontré que la mise en œuvre de ce système a été associé à une réduction de 16,8% de la proportion des prescriptions terminées présentant un risque de TdP pour ces patients à risque, soit la modification par le prescripteur d'une prescription sur six. D'un autre côté, dans 77% des cas, le médicament a tout de même été prescrit.

Ce taux de dérogation élevé ne doit pas être considéré comme un échec du système pour arrêter une prescription. Au contraire, il existe plusieurs circonstances cliniques qui justifient l'utilisation de ces médicaments en fonction du jugement clinique, même pour les patients à risque (absence de médicament alternatif approprié, patient soumis à une surveillance et/ou une tolérance antérieure connue sans complications).[118]

Système d'alertes lors de la délivrance à l'officine

Un système d'alerte existe également en pratique officinale. Les logiciels d'aide à la dispensation intégrant un système de ce genre, alertant le pharmacien (ou le préparateur) lorsque des médicaments prescrits simultanément pourraient interagir. Ces interactions sont classées selon 4 niveaux de contrainte comme vu précédemment (« contre-indication », « association déconseillée », « précaution d'emploi », « à prendre en compte »). Il convient alors au professionnel de santé de réagir de façon adéquate.

Il faut noter tout de même que ces logiciels se concentrent sur les interactions entre les médicaments mais présentent certaines limites :

- Ils ne prennent pas en compte d'autre facteurs individuels (sauf l'âge dans certains cas)
- Ils ne sont pas infaillibles

De cela découle la vigilance nécessaire lors de la délivrance et le rôle du professionnel de santé.

II.b) Elaboration d'un « Score pro-QTc »

Une étude rétrospective, menée par la Mayo Clinic et l'université de l'Indiana, a été effectuée afin de mettre en place un « score pro-QTc ». Ce score prend en compte certains paramètres et facteurs d'allongement de l'intervalle QT :

- Le sexe féminin
- Les médicaments présents sur les listes CredibleMeds
- Des pathologies diagnostiquées allongeant l'intervalle QT
- Des modifications de paramètres électrolytiques

Les patients présentant un QTc supérieur à 500 millisecondes auraient un taux de mortalité près de 4 fois plus élevé que les autres. Parmi ces patients possédant un QTc élevé, le taux de mortalité augmente également quand le score pro-QTc augmente. Les médicaments et les anomalies électrolytiques étaient les principaux facteurs contribuant à l'augmentation de ce score.

Cet outil permettrait de détecter les patients présentant un risque de mortalité supérieure afin de pouvoir agir en conséquence, notamment en modifiant les médicaments jugés à risque.[119]

Les probabilités d'observer un allongement de l'intervalle QT augmente exponentiellement avec le nombre de facteurs de risque. Chaque allongement de 10ms de cet intervalle accroit le risque de survenue de TdP de 5 à 7%.

Un autre système informatique a été mis en place pour évaluer le risque potentiel de chaque patient, le « Risk Score for QTc Interval Prolongation ». Il classe ainsi les patients en 3 catégories en fonction de leur risque d'allongement de l'intervalle QT : risque faible, modérée ou élevée.[120] Le prescripteur peut alors déterminer si le médicament jugé à risque est nécessaire ou si un médicament alternatif présentant un risque plus faible (ou nul) d'allongement de l'intervalle QTc pourrait être utilisé. Il peut également entreprendre de mettre en œuvre une stratégie de minimisation des risques avec une surveillance accrue des patients jugés les plus à risques (ECG plus fréquents, contrôle de la kaliémie et de la magnésémie plus fréquents).[120]

Le tableau 7 reprend les facteurs de risques pris en compte pour la réalisation de ce score ainsi que les points qui leurs ont respectivement été attribués. La répartition de ces points s'est faite après la réalisation d'études statistiques - sur les variables individuelles (facteurs de risques) retrouvées chez les 900 patients de l'étude – et a permis d'attribuer un, deux ou trois points à chaque facteur de risque.

Facteurs de risques	**Points attribués**
Age ≥ 68 ans	1
Sexe féminin	1
Diurétique de l'anse	1
Kaliémie ≤ 3,5 mmol/L	2
QTc initial ≥ 450 ms	2
Infarctus aigu du myocarde	2
Présence d'au moins 2 médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc	3
Septicémie	3
Insuffisance cardiaque	3
Présence d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc	3
Score Maximal	21

Tableau 7 : Facteurs de risque pris en compte lors du développement du « Risk Score for QTc Interval Prolongation »[120]

La figure 21 résume quant à elle les résultats faisant suite à la mise en place de ce système, sur une nouvelle population de 300 patients. Pour obtenir un score de risque pour la prolongation de l'intervalle QTc, la somme de tous les points a été calculée pour chaque patient. Les patients ont ainsi pu être classés en trois catégories :

- Risque faible : score < 7
- Risque modéré : $7 \leq$ score ≤ 10
- Risque élevé : score ≥ 11

L'utilisation de ce score de risque confirme la présence d'une part plus importante de patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc lorsque ce score augmente. L'utilisation de ce « Risk Score for QTc Interval Prolongation » permettrait alors de faciliter la prise en charge des patients en identifiant plus facilement ceux qui sont les plus à risque de développer une prolongation de l'intervalle QTc avant que celle-ci n'arrive et donc prévenir l'apparition de TdP. Coupler ce score à un système d'alerte lors de la prescription de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT permettrait par exemple au prescripteur de renforcer la surveillance d'un patient ou de réévaluer la prise en charge médicamenteuse.

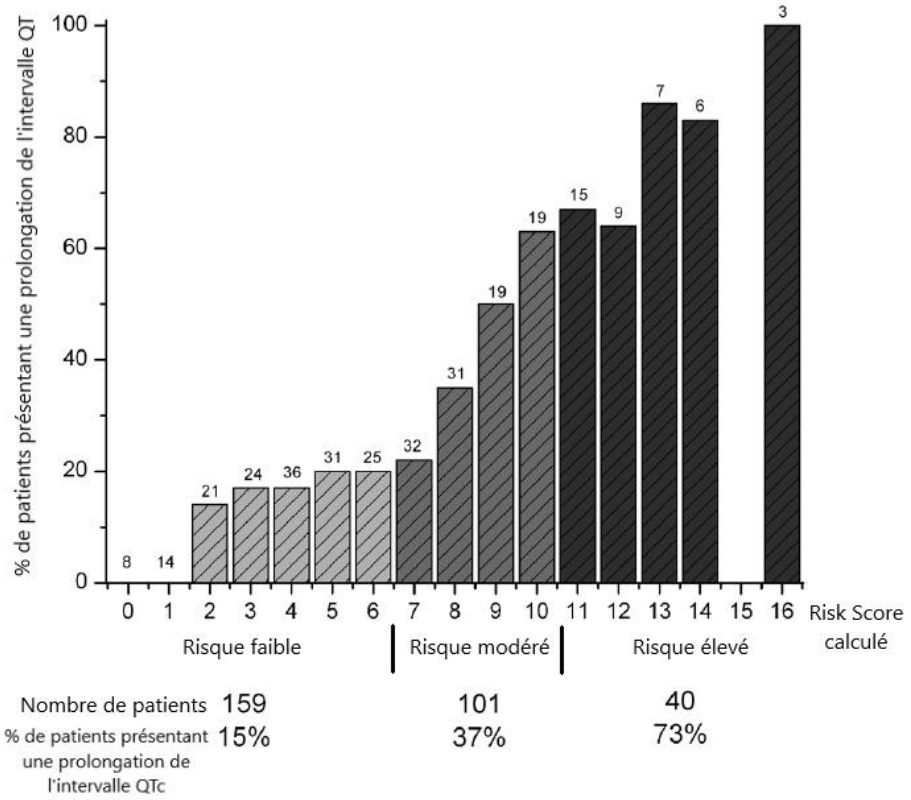

Figure 21 : Incidence de l'allongement de l'intervalle QTc chez des patients classés en fonction du "Risk Score for QTc Interval Prolongation"[120]

Comme vu précédemment, une des caractéristiques retrouvée chez certains médicaments présentant un risque torsadogène est leur capacité à bloquer les canaux hERG et/ou de prolonger l'intervalle QT.[121] Les études *in vitro* visant à classer les molécules en fonction de leurs effets sur les paramètres précédemment cités ne se sont pas toujours avérés concluantes. Cette absence de corrélation entre le potentiel à bloquer hERG ou générer un allongement de l'intervalle QT et le risque torsadogène d'une molécule[122] peut s'expliquer par la présence de facteurs interindividuels (comme la dose, le métabolisme du médicament, la voie d'administration).[33]

Une étude plus récente portant sur les interactions entre différents types cellulaires (endocardiques, épicardiques et cellules de Purkinje) après différents degrés de blocage du courant I_{Kr} a permis de modéliser des simulateurs « exposition – réponse » multifactoriels. Cette étude souligne l'importance de la modélisation du cœur dans son ensemble et peut expliquer pourquoi les études courantes, se focalisant sur le degré de blocage du canal potassique et la longueur de l'intervalle QT, ne parviennent pas à évaluer avec précision le risque pro-arythmique d'un médicament. En plus de permettre une évaluation plus globale des médicaments existants, ces simulateurs permettraient d'évaluer les conséquences de l'administration concomitante de plusieurs médicaments mais aussi d'orienter la conception de médicaments plus sûrs.[37]

Les stratégies de prévention doivent tenir compte non seulement de la toxicité potentielle du médicament, mais aussi de sa voie et de sa fréquence d'administration, de la dose et des interactions avec d'autres médicaments coadministrés. Ces liens ne sont pas toujours bien définis lors du développement clinique du médicament.[33]

II.c) Proposition d'un système de prévention adapté à la pratique officinale

Pour minimiser le risque de survenue de TdP, il est nécessaire de réduire les facteurs de risques :

- Contrôler les valeurs biologiques : notamment l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie
    - Valeurs normales kaliémie : 3,5 à 4,5 mmol/L soit
    - Valeurs normales magnésémie : 0,75 à 1,00 mmol/L soit 18 à 24 mg/L[123]
- Eviter l'administration de médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes notamment chez :
    - La femme

- L’insuffisant hépatique et/ou rénal
- Le patient SQTLc
- L’homme s’il présente un QTc > 450ms
- Les patients avec des antécédents de maladies cardiaques
- Les patients âgés polymédiqués
- Les patients traités par des médicaments hypokaliémiants, bradycardisants ou toute autre molécule susceptible de provoquer des torsades de pointes

Mais en réalité, dans un contexte de pratique officinale, que peuvent faire les membres de l’équipe officinale pour prévenir et diminuer ce risque ?

Lorsqu’un patient se présente au comptoir muni d’une ordonnance et de sa carte vitale, le pharmacien a rapidement accès à diverses informations importantes pour la suite de la prise en charge notamment :

- Son sexe
- Son âge
- Un historique de ses traitements (plus ou moins complet si le patient est un patient régulier de la pharmacie ou s’il a activé son dossier pharmaceutique)

D’autres données, comme un bilan biologique (kaliémie, créatininémie, magnésiemie) ou d’ECG, sont très pertinentes mais en pratique courante

- elles ne sont que rarement existantes ou
- le patient ne les a pas sur lui lorsqu’il se présente au comptoir

Pour aider les officinaux dans leur pratique courante, un outil pratique sous forme d’organigramme a été créé (Figure 22). En suivant cet arbre décisionnel, il est possible de prévenir et de minimiser le risque de survenu de cet évènement cardiaque grave. Le pharmacien reste tout de même décisionnaire et doit s’adapter au cas par cas, chaque patient présentant une histoire propre.

On initie la démarche par une collecte de données du patient. Ceci va permettre de distinguer rapidement 3 catégories de patients :

- Le patient présentant un risque faible soit :
    - il présente un ou deux facteurs de risques sans qu'un médicament potentiellement torsadogène ne lui soit prescrit
    - il n'a pas de facteur de risque mais - au maximum - un médicament torsadogène lui est prescrit
- Le patient présentant un risque modéré pour lequel une réflexion plus approfondie sera nécessaire notamment :
    - Les patients comportant des facteurs de risques (au moins 1) associés à la prescription d'un seul médicament potentiellement torsadogène
    - Les patients avec peu ou pas de facteurs de risques (au maximum 1) mais avec une prescription concomitante de médicaments potentiellement torsadogènes (à l'exclusion des associations contre-indiquées)
- Le patient présentant un risque élevé :
    - Présence d'interactions médicamenteuses contre-indiquées à risque de majorer la survenue de torsade de pointe associées ou non à la présence de facteurs de risques

Pour le patient jugé à risque faible, le professionnel de santé procèdera classiquement, c'est-à-dire délivrance de l'ordonnance après analyse pharmaceutique, explication et informations sur les effets indésirables potentiels ou conduites à tenir particulières.

La prescription de médicaments dont la prise concomitante a démontré un risque de majoration de survenue de torsade de pointes chez le patient (interactions contre-indiquées) doit systématiquement conduire à une intervention pharmaceutique. Le pharmacien informe le patient et le traitement ne doit pas être délivré avant d'avoir discutée avec le (ou les) prescripteur(s) impliqué(s) (bien souvent une alternative moins risquée est possible). Une fois la balance bénéfices/risques réévaluée, le médecin décidera de modifier sa prescription ou de la confirmer et le pharmacien pourra alors délivrer l'ordonnance, ou refuser de délivrer s'il juge la prescription trop à risque.

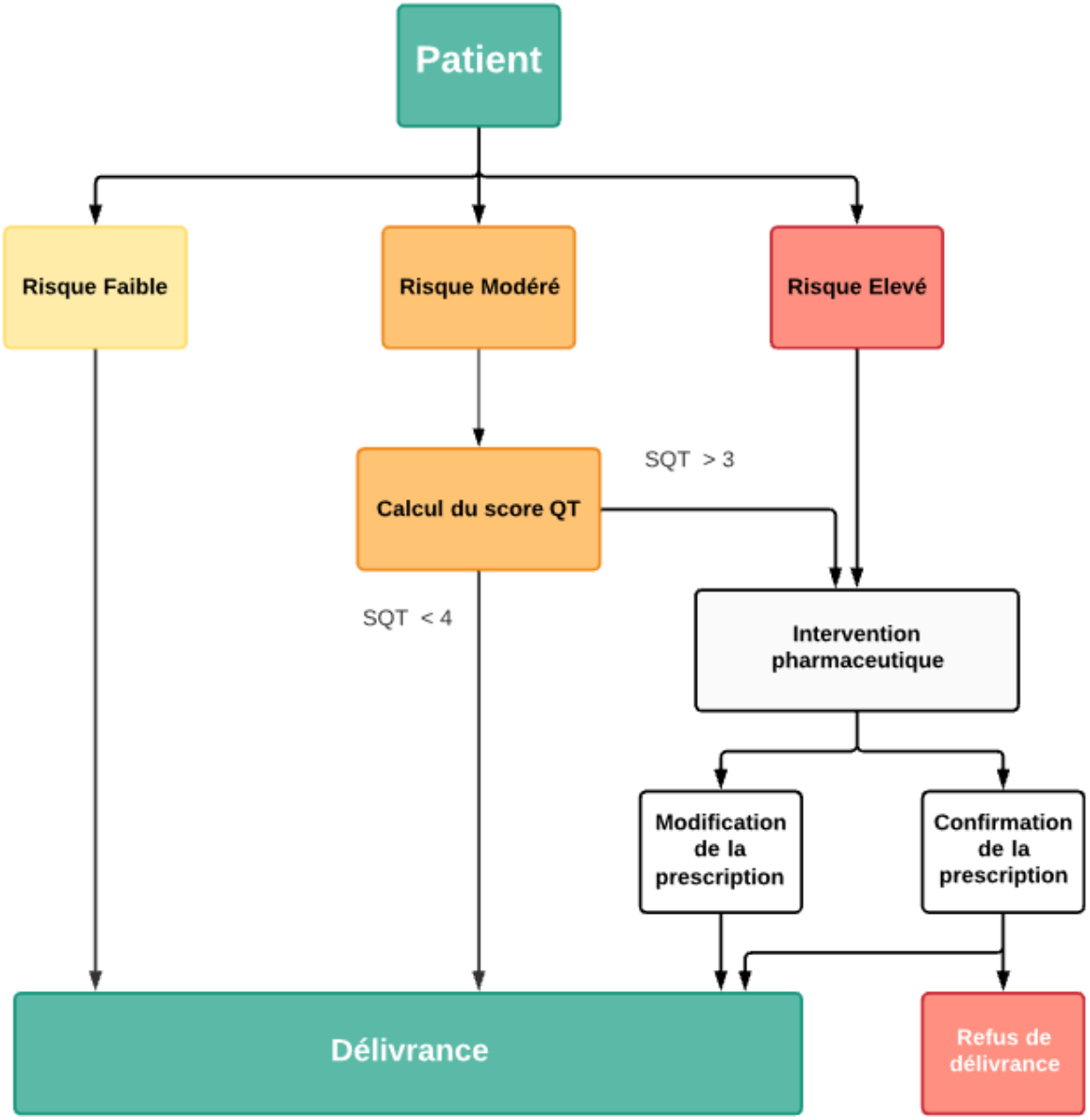

Figure 22 : Arbre décisionnel destiné à la pratique officinale

Pour guider le pharmacien dans la délivrance d'une ordonnance chez un patient à risque modéré, j'ai élaboré un « Score QT » pour l'aiguiller dans sa décision (Tableau 8). Il s'inspire des scores précédemment étudiés et notamment du « Risk Score for QTc Interval Prolongation ». Il n'y a pas de gradation des différents facteurs de risques, l'idée ici étant d'orienter la décision du professionnel de santé sur la conduite à tenir la plus appropriée pour garantir la sécurité de son patient.

Il s'agit d'une aide qui ne se substituera évidemment pas au raisonnement du pharmacien qui s'adaptera, au cas par cas, au contexte et aux spécificités propres à son patient.

Facteurs de risques	Points attribués
Age ≥ 65 ans	1
Sexe féminin	1
Pathologie cardiaque pré-existante	1
Présence d'un médicament hypokaliémiant	1
Présence d'un médicament bradycardisant	1
Présence d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QT	2
Score maximal	7

Tableau 8 : Score QT

II.d) Intervention pharmaceutique

Ici, l'intervention pharmaceutique sous-entend l'action du professionnel de santé d'interrompre la délivrance du traitement avant concertation avec le médecin prescripteur (communication détaillée plus loin) mais également « l'intervention pharmaceutique » également appelée « opinion pharmaceutique » qui rend l'acte pharmaceutique plus intelligible et lui assure :

- une lisibilité : préciser la réflexion qui a mené à cette intervention
- une mémoire : assurer le témoignage de l'acte et le suivi du patient
- une traçabilité : retrouver l'auteur de l'intervention, de la prescription, le patient et les médicaments impliqués
- une opposabilité : justifier l'acte auprès du patient, du médecin, des juridictions

Cette intervention pharmaceutique rend compte du questionnement nécessaire à la dispensation, de l'analyse scientifique et de la décision qui en découle. Elle devra être conservée sur le fichier informatique du patient.

« L'opinion pharmaceutique 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. »[124]

En pratique officinale cette IP sera suivie, le plus souvent, d'un échange téléphonique avec le prescripteur. Le développement de ces IP dans les officines de ville est particulièrement limité

du fait de leur caractère fastidieux et bien souvent l'IP s'arrête après appel du médecin sans traçabilité autre que ce qui peut être reporté sur l'ordonnance ou sur le fichier informatique du patient.

En annexe 2 un modèle vierge d'intervention pharmaceutique est présenté.

II.e) Création d'une liste de substitution

En suivant les tableaux des alternatives thérapeutiques vus précédemment (Tableaux 5 et 6), un tableau récapitulatif a été imaginé (Tableau 9).

Classe pharmacologique	Alternatives non torsadogènes proposée
Antiémétique	Métoclopramide ou métopimazine
Antihistaminique	Antihistaminique non-anticholinergique
Antibactériens	Autre antibiotique non torsadogène (selon antibiogramme)[120]
Antipaludéens	Atovaquone/Proguanil
Anxiolytique	Benzodiazépine à demi-vie courte à demi-dose (alprazolam, lorazépam, oxazépam, clotiazépam)[116]
Antidépresseurs	Sertraline, paroxétine, fluoxétine[125]
Neuroleptiques	Selon balance bénéfice/risque, patient +/- équilibré
Antiarythmiques	/

Tableau 9 : Alternatives non torsadogènes

Dans de nombreux cas, les agents antibactériens susceptibles de prolonger l'intervalle QT peuvent être remplacés par des anti-infectieux ne présentant pas cet effet indésirable.[120]

Rappel : en annexe 1 un tableau liste toutes les molécules commercialisées en France qui pourraient avoir un rôle dans la survenue de torsades de pointes selon le thésaurus de l'ANSM[56] et le site Crediblemeds.[67]

III. Communication entre les différentes parties

Une communication efficace entre les professionnels de santé contribue à des soins sûrs et efficaces pour les patients tandis qu'une mauvaise communication peut entrainer des résultats délétères pour les patients. Cette communication doit être perçue de façon positive, elle permet d'instaurer une relation entre professionnels de santé au profit du patient.

Cette communication pharmacien-médecin peut parfois s'avérer difficile et ce pour diverses raisons :

- le numéro de téléphone du médecin n'est pas systématiquement renseigné, de même que le mail ou le fax
- le praticien n'est pas forcément à son cabinet lorsque le patient se présente à l'officine
- joindre un praticien hospitalier implique de passer par plusieurs interlocuteurs, ce qui rend la démarche fastidieuse
- les cabinets de médecine de ville se dotent de secrétariats qui n'ont pas forcément de lien direct avec le médecin
- la non indication claire du prescripteur sur l'ordonnance

III.a) Communication orale avec le (ou les) prescripteur(s)

La communication orale consiste essentiellement en la communication téléphonique, le dialogue direct avec le prescripteur étant beaucoup moins fréquent (hormis dans les maisons de santé par exemple).

La communication téléphonique est rapide et accessible pour peu que les bonnes informations soient renseignées sur l'ordonnance ou sur internet. Elle nécessite tout de même que les deux professionnels soient disponibles en même temps.

Cette voie de communication est donc dépendante de l'accessibilité du médecin mais également de son attitude et son ouverture vis-à-vis de la demande. Le ton employé par le pharmacien, l'exposé de la problématique le sont tout autant.

Préparer son échange est très important. Il faut avoir les éléments utiles à portée de main, savoir cerner les éléments indispensables à discuter, respecter l'autonomie et les limites de l'autre professionnel, être prêt à faire face à un refus mais être en mesure d'offrir une alternative.

Certains facteurs facilitent la communication entre professionnels de santé :

- ils se connaissent personnellement
- ils communiquent régulièrement
- ils travaillent à proximité
- ils ont confiance dans les compétences de l'autre
- des solutions sont proposées
- le bien être du patient est la problématique centrale

La communication téléphonique peut être efficace sur le moment mais elle aboutit rarement à une trace écrite.

III.b) Communication écrite avec le (ou les) prescripteur(s)

Il s'agit d'une forme de communication entre professionnels moins utilisée. Son utilisation se cantonne généralement à la transmission d'ordonnances de la part des prescripteurs.

Cette forme de communication semble plus distante, détachée. Pourtant elle permet de transmettre des données et/ou des documents et d'en garder une trace écrite. Le pharmacien peut pourtant se servir de cette voie de communication pour faire parvenir au prescripteur ses interrogations, ses remarques non urgentes sur un patient mais également les interventions pharmaceutiques ou la synthèse d'un appel téléphonique.

III.c) Communication avec le patient

L'information du patient est bien entendu essentielle. D'une part pour la compréhension globale de son traitement et d'autre part pour qu'il se sente acteur et impliqué dans son parcours de soin. Une non-communication ou une mauvaise communication avec le patient peut être délétère pour lui. Il peut alors percevoir l'intervention du pharmacien comme une remise en question du prescripteur et faire douter le patient.

Le but est toujours de préserver la confiance du patient envers les professionnels de santé qui le suivent.

Conclusion

La répartition géographique et l'accessibilité du réseau officinal font de l'officine un lieu privilégié pour les patients où ils peuvent s'attendre à recevoir des conseils et un suivi rigoureux de leurs traitements. Le contexte de vieillissement de la population est associé à une augmentation de la prévalence des pathologies chroniques et des polypathologies. Ce constat a favorisé le développement de nouvelles missions pour le pharmacien d'officine (entretiens thérapeutiques du patient, bilans médicamenteux optimisés, dépistage, vaccination…). Bien que la survenue de torsades de pointes reste un évènement très rare, 30% des cas de survenue de torsades de pointes seraient associés à la prescription simultanée de plusieurs médicaments potentiellement torsadogènes retrouvés dans la liste 1 déterminée par CredibleMeds.[38] A cela s'ajoute la forte probabilité de la non distinction de tous les cas avérés de torsades de pointes. Il semble donc bien nécessaire d'améliorer la situation et le pharmacien a un rôle prépondérant à jouer dans l'amélioration de la prise en charge des patients.

Comme nous l'avons vu, les médicaments incriminés ne sont pas seulement des médicaments pour traiter la sphère cardiaque mais appartiennent à différentes classes, notamment : antiarythmiques, antipsychotiques, antidépresseurs. Parmi ces classes, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (l'escitalopram notamment) et l'hydroxyzine se retrouvent en tête des médicaments les plus concernés.[126] La revue française indépendante sur les drogues « Prescrire International » publie également chaque année une liste de « médicaments à éviter » commercialisés sur le marché français et parmi eux se trouvent plusieurs médicaments responsables de la prolongation de l'intervalle QT.[68], [127]

Au même titre, le site crediblemeds.org propose aux professionnels de santé (aux patients également) des ressources documentaires comme une liste de molécules catégorisées en fonction de leur potentiel à provoquer des torsades de pointes ou à prolonger l'intervalle QT.

Un grand nombre de molécules sont donc concernées et de ce fait tous les patients peuvent un jour se retrouver dans une situation à risque de développer cet évènement indésirable grave. Le pharmacien doit donc s'assurer que les patients comprennent leur traitement mais doit également être capable d'évaluer les patients à risque afin de pouvoir intervenir en coordination avec le médecin si nécessaire.

Le but de cette thèse est de permettre à l'équipe officinale de comprendre les enjeux de cette problématique et le rôle qu'elle a à jouer dans la prévention de sa survenue : mécanismes de survenue, médicaments impliqués, évaluation du risque torsadogène, intervention pharmaceutique et communication avec le prescripteur. Les outils développés (arbre décisionnel au comptoir et les propositions de substitutions de molécules jugées à risque) peuvent permettre de faciliter et d'accompagner l'équipe officinale dans leur démarche et permettre au pharmacien de s'inscrire un peu plus dans les nouvelles missions qui lui sont confiées.

Bibliographie

[1] J.-B. Clerc et E. Guillot, « En direct médecins ». CPAM du Rhône, avr. 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/EDM-32-Isere.pdf

[2] S. Schächtele, T. Tümena, K.-G. Gaßmann, M. F. Fromm, et R. Maas, « Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients », *PLOS ONE*, vol. 11, nº 5, p. e0155649, mai 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0155649.

[3] P. Haueis, W. Greil, M. Huber, R. Grohmann, G. A. Kullak-Ublick, et S. Russmann, « Evaluation of drug interactions in a large sample of psychiatric inpatients: a data interface for mass analysis with clinical decision support software », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 90, nº 4, p. 588-596, oct. 2011, doi: 10.1038/clpt.2011.150.

[4] J. E. Tisdale, « Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management », *Can. Pharm. J. CPJ Rev. Pharm. Can. RPC*, vol. 149, nº 3, p. 139-152, mai 2016, doi: 10.1177/1715163516641136.

[5] K. N. Hor et A. J. Trask, « Cardiac Anatomy, Physiology, and Pathophysiology », in *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*, Elsevier, 2018, p. 373-383. doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99827-2.

[6] M. Dulac, L. Zimmer, et E. Sanandedji, *Cardiologie et neurologie*, 1re édition. deboeck, 2019.

[7] C. Latrémouille et F. Lintz, « Anatomie du cœur », *EMC - Cardiol.-Angéiologie*, vol. 2, nº 3, p. 231-251, août 2005, doi: 10.1016/j.emcaa.2005.07.005.

[8] « Heart Anatomy | Anatomy and Physiology II ». https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/heart-anatomy/ (consulté le avr. 29, 2020).

[9] S. Brandenburg, E. C. Arakel, B. Schwappach, et S. E. Lehnart, « The molecular and functional identities of atrial cardiomyocytes in health and disease », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.*, vol. 1863, nº 7, p. 1882-1893, juill. 2016, doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.025.

[10] K. M. Grimes, V. Prasad, et J. W. McNamara, « Supporting the heart: Functions of the cardiomyocyte's non-sarcomeric cytoskeleton », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 131, p. 187-196, 2019, doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.002.

[11] A. Kennedy, D. D. Finlay, D. Guldenring, R. Bond, K. Moran, et J. McLaughlin, « The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse », *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, vol. 28, nº 3, p. 269-279, sept. 2016, doi: 10.1016/j.cnc.2016.04.001.

[12] A. O. Grant, « Cardiac ion channels », *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, vol. 2, nº 2, p. 185-194, avr. 2009, doi: 10.1161/CIRCEP.108.789081.

[13] M. Sampson et A. McGrath, « Understanding the ECG. Part 1: Anatomy and physiology », *Br. J. Card. Nurs.*, vol. 10, nº 11, p. 548-554, nov. 2015, doi: 10.12968/bjca.2015.10.11.548.

[14] P. Jevon, *ECGs for Nurses*, 2nd Edition., vol. 14. Wiley-Blackwell, 2019.

[15] D. DiFrancesco, « Pacemaker mechanisms in cardiac tissue », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 55, p. 455-472, 1993, doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.002323.

[16] M.-C. Aumont *et al.*, « Le cycle cardiaque », *Campus de Cardiologie et maladies vasculaires*, 2009. http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_1/site/html/2_2.html#23 (consulté le avr. 29, 2020).

[17] « Dérivations frontales - Einthoven », *e-cardiogram*, nov. 18, 2019. https://www.e-cardiogram.com/derivations-frontales-ou-standards/ (consulté le mai 16, 2021).

[18] J. R. Hampton, *L'ECG facile*. Elsevier Masson, 2015.
[19] J. Buxeraud, S. Faure, et N. Picard, « Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe », *Actual. Pharm.*, vol. 55, nº 554, p. 23-27, mars 2016, doi: 10.1016/j.actpha.2015.12.010.
[20] S. M. Al-Khatib, N. M. A. LaPointe, J. M. Kramer, et R. M. Califf, « What clinicians should know about the QT interval », *JAMA*, vol. 289, nº 16, p. 2120-2127, avr. 2003, doi: 10.1001/jama.289.16.2120.
[21] « Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes », *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 24, nº 12, p. 619-625, déc. 2003, doi: 10.1016/j.tips.2003.10.002.
[22] P. Taboulet, « Intervalle QT. 1. Mesure », *e-cardiogram*, nov. 18, 2019. https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-1-generalites/ (consulté le avr. 30, 2020).
[23] Vink Arja Suzanne *et al.*, « Determination and Interpretation of the QT Interval », *Circulation*, vol. 138, nº 21, p. 2345-2358, nov. 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943.
[24] P. Taboulet, « Intervalle QT. 2. QT corrigé (QTc) », *e-cardiogram*, nov. 18, 2019. https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-3a-qt-corrige-qtc/ (consulté le avr. 30, 2020).
[25] « Onde T : e-cardiogram ». https://www.e-cardiogram.com/onde-t/ (consulté le mai 10, 2021).
[26] P. Taboulet, « Onde U », *e-cardiogram*, nov. 18, 2019. https://www.e-cardiogram.com/onde-u/ (consulté le mai 10, 2021).
[27] « Torsade de pointes: the clinical considerations », *Int. J. Cardiol.*, vol. 96, nº 1, p. 1-6, juill. 2004, doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.055.
[28] R. J. Myerburg, « Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge », *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, nº 3, p. 369-381, mars 2001, doi: 10.1046/j.1540-8167.2001.00369.x.
[29] A. Leenhardt *et al.*, « Les post-dépolarisations », *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.*, vol. 3, nº 3, p. 189-194, déc. 2011, doi: 10.1016/S1878-6480(11)70389-5.
[30] M. Dulac, L. Zimmer, et E. Sanandedji, « Physiologie cardiovasculaire », in *Cardiologie et neurologie*, 1re édition., deboeck supérieur, 2019, p. 16-17.
[31] « Les réentrées », *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.*, vol. 3, nº 3, p. 207-216, déc. 2011, doi: 10.1016/S1878-6480(11)70391-3.
[32] B. Christophe, « Simulation of early after-depolarisation in non-failing human ventricular myocytes: Can this help cardiac safety pharmacology? », *Pharmacol. Rep.*, vol. 65, nº 5, p. 1281-1293, sept. 2013, doi: 10.1016/S1734-1140(13)71486-5.
[33] « Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, nº 13, p. 1639-1650, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
[34] M. Molokhia, A. Pathak, M. Lapeyre-Mestre, L. Caturla, J. L. Montastruc, et P. McKeigue, « Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 66, nº 3, p. 386-395, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x.
[35] G. Sarganas, E. Garbe, A. Klimpel, R. C. Hering, E. Bronder, et W. Haverkamp, « Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany », *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.*, vol. 16, nº 1, p. 101-108, janv. 2014, doi: 10.1093/europace/eut214.
[36] « Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes | European Heart Journal Supplements | Oxford Academic ».

https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/3/suppl_K/K70/369468 (consulté le sept. 27, 2020).
[37] « Predicting critical drug concentrations and torsadogenic risk using a multiscale exposure-response simulator », *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2018.10.003.
[38] « Incidence of Torsade de Pointes in a tertiary hospital population », *Int. J. Cardiol.*, vol. 243, p. 511-515, sept. 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.072.
[39] « CredibleMeds :: FAQs for Professionals ». https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/professionalfaq (consulté le avr. 30, 2020).
[40] Y. R. Persia-Paulino, J. Rozado-Castano, M. Vigil-Escalera-Diaz, J. Rodriguez-Reguero, D. Garcia-Iglesias, et J. M. Rubin-Lopez, « Congenital long QT syndrome: Should citric fruits be avoided? A case report of a cLQTS type 1 with unusual QTc prolongation with citric juices », *J. Cardiol. Cases*, vol. 22, nº 3, p. 125-127, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jccase.2020.06.001.
[41] G. Li et L. Zhang, « The role of mexiletine in the management of long QT syndrome », *J. Electrocardiol.*, vol. 51, nº 6, p. 1061-1065, nov. 2018, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.035.
[42] S.-L. Chang, C.-T. Chang, W.-T. Hung, et L.-K. Chen, « A case of congenital long QT syndrome, type 8, undergoing laparoscopic hysterectomy with general anesthesia », *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 58, nº 4, p. 552-556, juill. 2019, doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.031.
[43] C. J. MacIntyre, R. K. Rohatgi, A. M. Sugrue, J. M. Bos, et M. J. Ackerman, « Intentional nontherapy in long QT syndrome », *Heart Rhythm*, vol. 17, nº 7, p. 1147-1150, juill. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.02.017.
[44] E. Wallace *et al.*, « Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective », *Pediatr. Cardiol.*, vol. 40, nº 7, p. 1419-1430, oct. 2019, doi: 10.1007/s00246-019-02151-x.
[45] « A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations - PubMed ». https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642687/ (consulté le avr. 20, 2021).
[46] A. Mehta *et al.*, « Identification of a targeted and testable antiarrhythmic therapy for long-QT syndrome type 2 using a patient-specific cellular model », *Eur. Heart J.*, vol. 39, nº 16, p. 1446-1455, avr. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx394.
[47] X. Lu *et al.*, « RNA interference targeting E637K mutation rescues hERG channel currents and restores its kinetic properties », *Heart Rhythm*, vol. 10, nº 1, p. 128-136, janv. 2013, doi: 10.1016/j.hrthm.2012.09.124.
[48] J. Huo, F. Wei, C. Cai, B. Lyn-Cook, et L. Pang, « Sex-Related Differences in Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes: A New Model System with Human iPSC-CMs », *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 167, nº 2, p. 360-374, févr. 2019, doi: 10.1093/toxsci/kfy239.
[49] L. L. Eckhardt, S. Rajamani, et C. T. January, « Protein trafficking abnormalities: a new mechanism in drug-induced long QT syndrome », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 145, nº 1, p. 3-4, mai 2005, doi: 10.1038/sj.bjp.0706143.
[50] A.-F. Schlit *et al.*, « Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug », *Pharmacol. Res. Perspect.*, vol. 5, nº 3, p. e00309, 2017, doi: https://doi.org/10.1002/prp2.309.
[51] D. M. Roden, « Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes », *J. Physiol.*, vol. 594, nº 9, p. 2459-2468, mai 2016, doi: 10.1113/JP270526.
[52] « CredibleMeds.org: What does it offer? », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 28, nº 2, p. 94-99, févr. 2018, doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.010.

[53] R. L. Woosley *et al.*, « Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death », *Drug Saf.*, vol. 40, nº 6, p. 465-474, juin 2017, doi: 10.1007/s40264-017-0519-0.
[54] « The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology », *Circulation*, vol. 84, nº 4, p. 1831-1851, oct. 1991, doi: 10.1161/01.cir.84.4.1831.
[55] P. Mankad et G. Kalahasty, « Antiarrhythmic Drugs: Risks and Benefits », *Med. Clin. North Am.*, vol. 103, nº 5, p. 821-834, sept. 2019, doi: 10.1016/j.mcna.2019.05.004.
[56] ANSM, « Thésaurus des interactions médicamenteuses ». sept. 2019. Consulté le: oct. 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0
[57] K. P. Letsas, G. S. Filippatos, S. P. Kounas, M. Efremidis, A. Sideris, et F. Kardaras, « QT interval prolongation and Torsades de Pointes in a patient receiving zolpidem and amiodarone », *Cardiology*, vol. 105, nº 3, p. 146-147, 2006, doi: 10.1159/000091201.
[58] N. Mujović, D. Dobrev, M. Marinković, V. Russo, et T. S. Potpara, « The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias », *Pharmacol. Res.*, vol. 151, p. 104521, janv. 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
[59] « Torsade de pointes induced by amiodarone in a patient with heart failure », *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 30, nº 2, p. 108-109, févr. 2014, doi: 10.1016/j.kjms.2013.02.004.
[60] L. X. Cubeddu, « Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias », *Curr. Cardiol. Rev.*, vol. 12, nº 2, p. 141-154, 2016, doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
[61] G. Carrà *et al.*, « First-generation antipsychotics and QTc: any role for mediating variables? », *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 31, nº 4, p. 313-318, juill. 2016, doi: 10.1002/hup.2540.
[62] « QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update », *Psychosomatics*, vol. 59, nº 2, p. 105-122, mars 2018, doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009.
[63] E. Abo-Salem *et al.*, « Antibiotic-induced cardiac arrhythmias », *Cardiovasc. Ther.*, vol. 32, nº 1, p. 19-25, févr. 2014, doi: 10.1111/1755-5922.12054.
[64] C. Teng, E. A. Walter, D. K. S. Gaspar, O. O. Obodozie-Ofoegbu, et C. R. Frei, « Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System », *Int. J. Med. Sci.*, vol. 16, nº 7, p. 1018-1022, 2019, doi: 10.7150/ijms.34141.
[65] H. Ohtani *et al.*, « Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, nº 10, p. 2630-2637, oct. 2000, doi: 10.1128/aac.44.10.2630-2637.2000.
[66] A. Briasoulis, V. Agarwal, et W. J. Pierce, « QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications », *Cardiology*, vol. 120, nº 2, p. 103-110, 2011, doi: 10.1159/000334441.
[67] « CredibleMeds :: QTDrugs Lists ». https://www.crediblemeds.org/index.php/?cID=328 (consulté le oct. 11, 2020).
[68] « Escitalopram (Seroplex° ou autre) - un médicament à écarter des soins ». https://www.prescrire.org/Fr/202/1844/56023/0/PositionDetails.aspx (consulté le févr. 02, 2021).

[69] N. M. Jasiak et J. R. Bostwick, « Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants », *Ann. Pharmacother.*, vol. 48, nº 12, p. 1620-1628, déc. 2014, doi: 10.1177/1060028014550645.
[70] C. J. Spindelegger *et al.*, « Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010 », *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, vol. 18, nº 4, oct. 2014, doi: 10.1093/ijnp/pyu080.
[71] Y. Wang *et al.*, « Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study », *Clin. Pharmacol. Drug Dev.*, vol. 2, nº 4, p. 298-309, oct. 2013, doi: 10.1002/cpdd.51.
[72] « PRIME PubMed | Evaluation of the effects of therapeutic and supratherapeutic doses of agomelatine on the QT/QTc interval: a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, crossover thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers ». https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/24977347/Evaluation_of_the_effects_of_therapeutic_and_supratherapeutic_doses_of_agomelatine_on_the_QT/QTc_interval:_a_phase_I_randomized_double_blind_placebo_controlled_and_positive_controlled_crossover_thorough_QT/QTc_study_conducted_in_healthy_volunteers_ (consulté le mars 15, 2021).
[73] K. Ohnishi *et al.*, « Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia », *Ann. Intern. Med.*, vol. 133, nº 11, p. 881-885, déc. 2000, doi: 10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00012.
[74] E. Ficker *et al.*, « Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization », *Mol. Pharmacol.*, vol. 66, nº 1, p. 33-44, juill. 2004, doi: 10.1124/mol.66.1.33.
[75] A. Delaunois, A. Colomar, C. Peters, A.-F. Schlit, et J.-P. Valentin, « Recent cardiac ion channel data helped to better understand the QT prolongation/Torsades de Pointes risk of hydroxyzine (Atarax®), a first generation antihistamine », *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 81, p. 354, sept. 2016, doi: 10.1016/j.vascn.2016.02.064.
[76] « Hydroxyzine, a First Generation H1-Receptor Antagonist, Inhibits Human Ether-a-go-go–Related Gene (HERG) Current and Causes Syncope in a Patient With the HERG Mutation », *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 108, nº 4, p. 462-471, janv. 2008, doi: 10.1254/jphs.08178FP.
[77] « The Conventional Antihistamine Drug Cyproheptadine Lacks QT-interval–Prolonging Action in Halothane-Anesthetized Guinea Pigs: Comparison With Hydroxyzine », *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 124, nº 1, p. 92-98, janv. 2014, doi: 10.1254/jphs.13159FP.
[78] « PRAC recommends new measures to minimise known heart risks of hydroxyzine-containing medicines », p. 2.
[79] K. Hunt, C. A. Hughes, et C. Hills-Nieminen, « Protease inhibitor-associated QT interval prolongation », *Ann. Pharmacother.*, vol. 45, nº 12, p. 1544-1550, déc. 2011, doi: 10.1345/aph.1Q422.
[80] S. Han, X. Sun, Z. Zhang, et L. Zhang, « The protease inhibitor atazanavir blocks hERG K(+) channels expressed in HEK293 cells and obstructs hERG protein transport to cell membrane », *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 36, nº 4, p. 454-462, avr. 2015, doi: 10.1038/aps.2014.165.
[81] « Ritonavir : substance active à effet thérapeutique », *VIDAL*. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ritonavir-17246.html (consulté le juin 08, 2021).

[82] « Le ritonavir (Norvir) ». https://www.catie.ca/fr/feuillets-info/inhibiteurs-protease/ritonavir-norvir (consulté le juin 08, 2021).
[83] M. Salem, T. Reichlin, D. Fasel, et A. Leuppi-Taegtmeyer, « Torsade de pointes and systemic azole antifungal agents: Analysis of global spontaneous safety reports », *Glob. Cardiol. Sci. Pract.*, vol. 2017, nº 2, p. 11, juin 2017, doi: 10.21542/gcsp.2017.11.
[84] M. Traebert, B. Dumotier, L. Meister, P. Hoffmann, M. Dominguez-Estevez, et W. Suter, « Inhibition of hERG K+ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 484, nº 1, p. 41-48, janv. 2004, doi: 10.1016/j.ejphar.2003.11.003.
[85] C. Funck-Brentano *et al.*, « Effects of Dihydroartemisinin-Piperaquine Phosphate and Artemether-Lumefantrine on QTc Interval Prolongation », *Sci. Rep.*, vol. 9, janv. 2019, doi: 10.1038/s41598-018-37112-6.
[86] I. M. Tleyjeh *et al.*, « Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-regression Analysis », *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*, vol. 5, nº 1, p. 137-150, févr. 2021, doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.10.005.
[87] Y. A. Kuryshev *et al.*, « Pentamidine-induced long QT syndrome and block of hERG trafficking », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 312, nº 1, p. 316-323, janv. 2005, doi: 10.1124/jpet.104.073692.
[88] Y. Asahi *et al.*, « Electrophysiological evaluation of pentamidine and 17-AAG in human stem cell-derived cardiomyocytes for safety assessment », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 842, p. 221-230, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.10.046.
[89] M. Behzadi, S. Joukar, et A. Beik, « Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review », *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.*, vol. 27, nº 5, p. 401-414, 2018, doi: 10.1159/000492616.
[90] D. P. Kao, M. C. Haigney, P. S. Mehler, et M. J. Krantz, « Arrhythmia Associated with Buprenorphine and Methadone Reported to the Food and Drug Administration », *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 110, nº 9, p. 1468-1475, sept. 2015, doi: 10.1111/add.13013.
[91] HAS, « Avis de la Comission de la Transparence ». déc. 19, 2007.
[92] E. C. Pearson et R. L. Woosley, « QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system », *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 14, nº 11, p. 747-753, nov. 2005, doi: 10.1002/pds.1112.
[93] S. Fanoe, C. Hvidt, P. Ege, et G. B. Jensen, « Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 93, nº 9, p. 1051-1055, sept. 2007, doi: 10.1136/hrt.2006.100180.
[94] J. K. McNamara, N. Shinkazh, F. Rim, R. Sunga, et A. Cristian, « Methadone-Associated Prolongation of the QTc Interval at Doses Used for Chronic Pain », *P T Peer-Rev. J. Formul. Manag.*, vol. 36, nº 2, p. 78-107, févr. 2011.
[95] M. Emamhadi, H. Sanaei-Zadeh, M. Nikniya, N. Zamani, et R. C. Dart, « Electrocardiographic manifestations of tramadol toxicity with special reference to their ability for prediction of seizures », *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 30, nº 8, p. 1481-1485, oct. 2012, doi: 10.1016/j.ajem.2011.12.009.
[96] G. A. Keller *et al.*, « Drug-Induced QTc Interval Prolongation: A Multicenter Study to Detect Drugs and Clinical Factors Involved in Every Day Practice », *Curr. Drug Saf.*, vol. 11, nº 1, p. 86-98, 2016, doi: 10.2174/1574886311207040262.
[97] S. Rasla *et al.*, « Unexpected Serious Cardiac Arrhythmias in the Setting of Loperamide Abuse », *R. I. Med. J. 2013*, vol. 100, nº 4, p. 33-36, avr. 2017.

[98] R. R. Shah, « Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? », *J. Electrocardiol.*, vol. 38, nº 1, p. 10-18, janv. 2005, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2004.09.001.
[99] M. Yamaguchi *et al.*, « T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity », *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, vol. 105, nº 6, p. 671-676, déc. 2003, doi: 10.1042/CS20030010.
[100] P. Chevalier *et al.*, « Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: evidence for multiple arrhythmogenic substrates », *Cardiovasc. Res.*, vol. 50, nº 2, p. 386-398, mai 2001, doi: 10.1016/s0008-6363(01)00263-2.
[101] A. Sugrue *et al.*, « Electrocardiographic Predictors of Torsadogenic Risk During Dofetilide or Sotalol Initiation: Utility of a Novel T Wave Analysis Program », *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 29, nº 5, p. 433-441, 2015, doi: 10.1007/s10557-015-6619-0.
[102] J.-P. Couderc et W. Zareba, « T-Wave Morphology in LQTS Patients: Challenges and Hopes∗ », *JACC Clin. Electrophysiol.*, vol. 3, nº 4, p. 382-383, avr. 2017, doi: 10.1016/j.jacep.2016.12.019.
[103] J. L. Isaksen *et al.*, « Electrocardiographic T-wave morphology and risk of mortality », *Int. J. Cardiol.*, vol. 328, p. 199-205, avr. 2021, doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.016.
[104] « Torsade de Pointes: Overview, Pathophysiology, Etiology of Torsade », juill. 2020, Consulté le: sept. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://emedicine.medscape.com/article/1950863-overview#a6
[105] « Magnesium therapy for torsades de pointes », *Am. J. Cardiol.*, vol. 53, nº 4, p. 528-530, févr. 1984, doi: 10.1016/0002-9149(84)90025-0.
[106] « Torsades de pointes: Atypical rhythm, atypical treatment », *Ann. Emerg. Med.*, vol. 16, nº 8, p. 878-884, août 1987, doi: 10.1016/S0196-0644(87)80526-7.
[107] « Call “the Cleaners”: How to Treat Drug-Induced Torsades de Pointes », *JACC Clin. Electrophysiol.*, vol. 1, nº 4, p. 323-325, août 2015, doi: 10.1016/j.jacep.2015.07.002.
[108] F. G. Cosio, A. Goicolea, M. López Gil, C. Kallmeyer, et J. L. Barroso, « Suppression of Torsades de Pointes with verapamil in patients with atrio-ventricular block », *Eur. Heart J.*, vol. 12, nº 5, p. 635-638, mai 1991, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059952.
[109] T. Aiba *et al.*, « Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 45, nº 2, p. 300-307, janv. 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.069.
[110] G. N. Kay, V. J. Plumb, J. G. Arciniegas, R. W. Henthorn, et A. L. Waldo, « Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 2, nº 5, p. 806-817, nov. 1983, doi: 10.1016/s0735-1097(83)80226-5.
[111] N. V. Arteyeva, S. L. Goshka, K. A. Sedova, O. G. Bernikova, et J. E. Azarov, « What does the Tpeak-Tend interval reflect? An experimental and model study », *J. Electrocardiol.*, vol. 46, nº 4, p. 296.e1-296.e8, juill. 2013, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.02.001.
[112] M. Badri *et al.*, « Mexiletine Prevents Recurrent Torsades de Pointes in Acquired Long QT Syndrome Refractory to Conventional Measures », *JACC Clin. Electrophysiol.*, vol. 1, nº 4, p. 315-322, août 2015, doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
[113] C. Antzelevitch, V. Nesterenko, J. C. Shryock, S. Rajamani, Y. Song, et L. Belardinelli, « The Role of Late INa in Development of Cardiac Arrhythmias », *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 221, p. 137-168, 2014, doi: 10.1007/978-3-642-41588-3_7.

[114] « Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0 (consulté le juill. 21, 2020).
[115] « Sous-section 1 : Dispositions générales. (Articles R5121-150 à R5121-152) - Code de la Santé Publique ».
[116] O. Hanon et C. Jeandel, *Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées (Le guide P.A.P.A)*, FRISON-ROCHE.
[117] R. Rizzitelli, P. Le Garlantezec, et S. Le Tohic, « Interactions médicamenteuses torsadogènes : évaluation des interventions pharmaceutiques et mise au point d'outils pratiques. Communication affichée en e-poster au 65ème congrès francophone de pharmacie hospitalière HOPIPHARM », Nancy, mai 10, 2017.
[118] A. Sorita, J. M. Bos, B. W. Morlan, R. F. Tarrell, M. J. Ackerman, et P. J. Caraballo, « Impact of clinical decision support preventing the use of QT-prolonging medications for patients at risk for torsade de pointes », *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA*, vol. 22, nº e1, p. e21-27, avr. 2015, doi: 10.1136/amiajnl-2014-002896.
[119] K. H. Haugaa, J. M. Bos, R. F. Tarrell, B. W. Morlan, P. J. Caraballo, et M. J. Ackerman, « Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, nº 4, p. 315-325, avr. 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.013.
[120] J. E. Tisdale *et al.*, « Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients », *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 6, nº 4, p. 479-487, juill. 2013, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
[121] J. E. Tisdale *et al.*, « Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients », *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 7, nº 3, p. 381-390, mai 2014, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000651.
[122] C. E. Leonard *et al.*, « Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and Dually-Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States », *J. Clin. Exp. Cardiol.*, vol. Suppl 10, nº 6, p. 1-9, 2013, doi: 10.4172/2155-9880.S10-006.
[123] E. Masson, « Annexe : valeurs biologiques usuelles chez l'adulte », *EM-Consulte*. https://www.em-consulte.com/article/294091 (consulté le sept. 27, 2020).
[124] « Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage ». https://cpcms.fr/ (consulté le mai 02, 2021).
[125] « Citalopram et escitalopram : préférer d'autres antidépresseurs IRS ». https://www.prescrire.org/fr/3/31/51928/0/NewsDetails.aspx (consulté le févr. 02, 2021).
[126] « Torsade de Pointes: The tip of the iceberg », *Int. J. Cardiol.*, vol. 257, p. 115, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.011.
[127] « Médicaments à écarter pour mieux soigner - bilan 2021 ». https://www.prescrire.org/Fr/202/1834/55640/0/PositionDetails.aspx (consulté le mai 01, 2021).

Annexe 1 : Liste des médicaments torsadogènes

DCI	Classe pharmacologique	CredibleMeds	Thésaurus ANSM
Abiraterone	Inhibiteur de synthèse des androgènes	3	NON
Alfuzosine	α-bloquant	2	NON
Alimemazine	Antihistaminique H1	2	NON
Amantadine	Antiparkinsonien dopaminergique - antiviral	3	NON
Amiodarone	Antiarythmique classe III	1	OUI (CI)
Amisulpride	Neuroleptique (benzamides)	3	OUI (CI)
Amitriptyline	Antidépresseur (imipraminique)	3	NON
Amphotericine B	Antifongique/Antiparasitaire	3	NON
Amsacrine	Antinéoplasique (anti-topo-isomérases II)	3	NON
Anagrelide	Antinéoplasique (autres)	1	OUI (PE)
Apomorphine	Antiparkinsonien dopaminergique	2	NON
Aripiprazole	Neuroleptique (autres)	2	NON
Arsenic trioxyde	Antinéoplasique (autres)	1	OUI (CI)
Atazanavir	Antiviral inhibiteur de protéase	3	NON (sauf avec la Quinidine)
Azithromycine	Antibactérien (macrolide)	1	OUI (PE)
Bedaquiline	Antituberculeux	2	NON
Bendamustine	Antinéoplasique (agent alkylant)	2	NON
Bendroflumethiazide	Diurétique (thiazidique)	3	NON
Bisoprolol	β-bloquant	0	OUI (PE)
Bortezomib	Antinéoplasique (inhibiteur de protéasome)	2	NON
Bosutinib	Antinéoplasique (inhibiteur des tyrosine kinases)	2	NON

Buprenorphine	Agoniste-antagoniste morphinique	2	NON
Cabozantinib	Antinéoplasique (inhiniteur des tyrosine kinases)	2	NON
Capecitabine	Antinéoplasique (cytotoxique) - Analogue de la pyrimidine	2	NON
Carvedilol	β-bloquant	0	OUI (PE)
Ceritinib	Antinéoplasique (inhibiteur des tyrosine kinases)	2	NON
Chloroquine	Antipaludéen	1	OUI (CI)
Chlorpromazine	Neuroleptique (phénothiazine)	1	OUI (CI)
Cimetidine	Antisécrétoire gastrique (antihistaminique H2)	3	NON
Ciprofloxacine	Antibactérien (fluoroquinolone)	1	OUI (PE)
Citalopram	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	1	OUI (CI)
Clarithromycine	Antibactérien (macrolide)	1	OUI (CI)
Clofazimine	Antiparasitaire (antilépreux)	2	NON
Clomipramine	Antidépresseur (imipraminique)	2	NON
Clozapine	Neuroleptique (atypique)	2	NON
Cobicistat	Antiviral	1	OUI (CI)
Cobimetinib	Antinéoplasique (inhibiteur de protéine kinase activée par mitogène)	2	NON
Cocaïne	Anesthésique local	1	OUI (CI)
Crizotinib	Antinéoplasique (inhibiteur de proteine kinase)	2	OUI (CI)
Cyamémazine	Neuroleptique (phénothiazine)	2	OUI (CI)
Dabrafenib	Antinéoplasique (inhibiteur de proteine kinase)	2	NON
Darunavir	Antiviral inhibiteur de protéase	0	NON (sauf avec la Quinidine)
Dasatinib	Antinéoplasique (inhibiteur de proteine kinase)	2	NON

Degarelix	Antinéoplasique (antihormone)	2	NON
Delamanid	Antituberculeux	2	OUI (CI)
Dexmedetomidine	Sédatif	2	NON
Diphenhydramine	Antihistaminique H1	3	NON
Disopyramide	Antiarythmique (classe Ia)	1	OUI (CI)
Dobutamine	Sympathomimétique	4	NON
Domperidone	Antiémétique (antagoniste de la dopamine)	1	OUI (CI)
Donepezil	Anticholinestérasique	1	NON
Dopamine	Sympathomimétique	4	NON
Doxepine	Antidépresseur (imipraminique)	3	NON
Dronedarone	Antiarythmique (classe III)	1	OUI (CI)
Droperidol	Neuroleptique - antiémétique	1	OUI (CI)
Efavirenz	Antiviral	2	NON (sauf avec le Pimozide)
Eliglustat	Inhibiteur puissant de la glucosylceramide synthase	2	NON
Ephedrine	Sympathomimétique	4	NON
Epinephrine	Stimulant cardiaque	4	NON
Epirubicine	Antinéoplasique (anti-topo-isomérases II)	2	NON
Eribuline	Antinéoplasique (cytotoxique)	2	NON
Erythromycine	Antibactérien (macrolide)	1	OUI (CI) IV seule
Escitalopram	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	1	OUI (CI)
Esomeprazole	Antisécrétoire gastrique (inhibiteur de la pompre à protons)	3	NON
Famotidine	Antisécrétoire gastrique (antihistaminique H2)	3	NON

Felbamate	Antiépileptique	2	NON
Fenoterol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Fingolimod	Immunosuppresseur	2	NON
Flecainide	Antiarythmique (classe Ic)	1	NON
Fluconazole	Antifongique (azolé)	1	OUI (CI)
Fluorouracil (5 FU)	Antinéoplasique (antimitotique)	2	NON
Fluoxetine	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	3	NON (sauf avec le Pimozide)
Flupentixol	Neuroleptique (dérivé du thioxanthène)	2	OUI (CI)
Fluphenazine	Neuroleptique	0	OUI (CI)
Fluvoxamine	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	3	OUI (PE)
Formoterol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Fosamprenavir	Antiviral inhibiteur de protéase	0	NON (sauf avec la Quinidine)
Furosemide	Diurétique de l'anse	3	NON
Galantamine	Anticholinestérasique	3	NON
Granisetron	Antiémétique (antagoniste de la sérotonine)	2	NON
Haloperidol	Neuroleptique (dérive de la butyrophénone)	1	OUI (CI)
Hydrochlorothiazide	Diurétique (thiazidique)	3	NON
Hydroquinidine	Antiarythmique (classe Ia)	1	OUI (CI)
Hydroxychloroquine	Antipaludéen	3	OUI (CI)
Hydroxyzine	Anxiolytique – Antihistaminique H1	3	OUI (CI)
Imipramine	Antidépresseur (imipraminique)	2	NON
Indacaterol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON

Indapamide	Diurétique (thiazidique)	3	OUI (PE)
Inotuzumab ozogamicin	Antinéoplasique (anticorps-monoclonaux)	2	NON
Isradipine	Antihypertenseur (inhibiteur calcique)	2	NON
Itraconazole	Antifongique (azolé)	3	OUI (CI)
Ivabradine	Antiangoreux	3	OUI (PE)
Ketoconazole	Antifongique (imidazolé)	3	OUI (CI)
Lansoprazole	Antisécrétoire gastrique (inhibiteur de la pompre à protons)	3	NON
Lapatinib	Antinéoplasique (inhibiteur de tyrosine kinases)	2	NON
Lenvatinib	Antinéoplasique (inhibiteur de tyrosine kinases)	2	NON
Leuproreline	Analogue de la GnRH	2	NON
Levofloxacine	Antibactérien (fluoroquinolone)	1	OUI (PE)
Levomepromazine	Neuroleptique (phénothiazine)	1	OUI (CI)
Lithium	Normothymique	2	NON
Loperamide	Ralentisseur de la motricité intestinale	3	NON
Lopinavir	Antiviral inhibiteur de protéase	2	OUI (CI)
Lumefantrine	Antipaludéen	2	OUI (CI)
Maprotiline	Antidépresseur (imipraminique)	2	NON
Memantine	Antagoniste des récepteurs NMDA	2	NON
Méquitazine	Antihistaminique H1	0	OUI (CI)
Methadone	Agoniste des opioïdes	1	OUI (CI)
Methylphenidate	Psychostimulant (sympathomimétique)	4	NON
Metoclopramide	Antiémétique (antagoniste de la dopamine)	3	NON

Metoprolol	β-bloquant	0	OUI (PE)
Metronidazole	Antibactérien (dérivé imidazolé)	3	NON
Mianserine	Antidépresseur (autre)	2	NON
Midodrine	Sympathomométique α	4	OUI (PE)
Midostaurine	Antinéoplasique (inhibiteur des protéines kinases FLT3)	2	NON
Mifepristone	Modulateur des récepteurs à la progestérone	2	NON
Mirabegron	Antispasmodique urinaire	2	NON
Mirtazapine	Antidépresseur (autre)	2	NON
Moxifloxacine	Antibactérien (fluoroquinolone)	1	OUI (CI)
Nebivolol	β-bloquant	0	OUI (PE)
Nicardipine	Antihypertenseur (inhibiteur calcique)	2	NON
Nilotinib	Antinéoplasique (inhibiteur des tyrosine kinases)	2	NON
Norepinephrine	Sympathomimétique	4	NON
Norfloxacine	Antibactérien (quinolone de 2ème génération)	2	OUI (PE)
Ofloxacine	Antibactérien (fluoroquinolone)	2	NON
Olanzapine	Neuroleptique atypique	3	NON
Olodaterol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Omeprazole	Antisécrétoire gastrique (inhibiteur de la pompre à protons)	3	NON
Ondansetron	Antiémétique (antagoniste de la sérotonine)	1	OUI (PE)
Osimertinib	Antinéoplasique (inhibiteur des tyrosine kinases)	2	NON
Oxaliplatine	Antinéoplasique (alkylant)	1	NON
Oxymetazoline	Sympathomimétique	4	NON

Oxytocine	Hormone de la post hypophyse	2	NON
Paliperidone	Neuroleptique (atypique)	2	NON
Pantoprazole	Antisécrétoire gastrique (inhibiteur de la pompre à protons)	3	NON
Papaverine	Antispasmodique musculotrope	1	NON
Paroxetine	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	3	NON (sauf avec le Pimozide)
Pasireotide	Inhibiteur de la sécrétion de l'hormone de croissance	2	OUI (PE)
Pazopanib	Antinéoplasique (inhibiteur des protéines kinases)	2	NON
Pentamidine	Antiparasitaire	1	OUI (CI)
Phenylephrine	Sympathomimétique	4	NON
Pimozide	Neuroleptique (autre)	1	OUI (CI)
Pipamperone	Neuroleptique (butyrophénone)	2	OUI (CI)
Piperacilline / Tazobactam	Antibactérien (penicillines)	3	NON
Piperaquine	Antipaludéen	2	OUI (CI)
Pipotiazine	Neuroleptique (phénothiazine)	0	OUI (CI)
Pitolisant	Antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine	2	NON
Posaconazole	Antifongique (azolé)	3	OUI (CI)
Primaquine	Antipaludéen	2	NON
Promethazine	Antihistaminique H1	2	NON
Propafenone	Antiarythmique (classe Ic)	3	NON
Propofol	Anesthésique	1	NON
Pseudoephedrine	Sympathomimétique	4	NON
Quetiapine	Neuroleptique atypique	3	NON

Quinidine	Antiarythmique (classe Ia)	1	OUI (CI)
Quinine	Antipaludéen	3	NON
Ribociclib	Antinéoplasique (inhibiteur des kinases cycline-dépendantes)	2	NON
Rilpivirine	Antiviral	2	NON
Risperidone	Neuroleptique atypique	3	NON
Ritonavir	Antiviral inhibiteur de protéase	2	OUI (CI)
Roxithromycine	Antibactérien (macrolide)	1	OUI (PE)
Salbutamol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Salmeterol	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Sertraline	Antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)	3	NON (sauf avec le Pimozide)
Sevoflurane	Anesthésique	1	NON
Solifenacine	Anticholinergique	3	NON
Sorafenib	Antinéoplasique (inhibiteur de proteine kinase)	2	NON
Sotalol	Antiarythmique (classe II)	1	OUI (CI)
Spiramycine	Antibactérien (macrolide)	0	OUI (CI)
Sulpiride	Neuroleptique (benzamides)	1	OUI (CI)
Sunitinib	Antinéoplasique (inhibiteur de proteine kinase)	2	NON
Tacrolimus	Immunosupresseur	2	NON
Tamoxifene	Antiestrogène	2	NON
Terbutaline	Bronchodilatateur β2-stimulant	4	NON
Terlipressine	Hormone de la post hypophyse	1	NON
Tetrabenazine	Agent de déplétion des monoamines	2	NON

Tiapride	Neuroleptique (benzamides)	2	OUI (CI)
Tipiracil / Trifluridine	Antineoplasique (antimétabolites)	2	NON
Tipranavir	Antiviral inhibiteur de protéase	0	NON (sauf avec la Quinidine)
Tizanidine	Myorelaxant	2	NON
Tolterodine	Antagoniste muscarinique	2	NON
Toremifene	Antiestrogène	2	OUI (CI)
Tramadol	Antalgique opioïde	2	NON
Trimethoprime / Sulfamethoxazole	Antibactérien (sulfamides)	**4**	OUI (ASDEC)
Trimipramine	Antidépresseur (imipraminique)	2	NON
Vandetanib	Antinéoplasique (inhibiteur des tyrosine kinases)	1	OUI (CI)
Vardenafil	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5	2	NON
Vemurafenib	Antinéoplasique (inhibiteur de protéine kinase)	2	NON
Venlafaxine	Antidépresseur (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	2	NON
Voriconazole	Antifongique (azolé)	3	OUI (CI)
Zuclopenthixol	Neuroleptique (thioxanthène)	2	OUI (CI)

Annexe 2 : Modèle d’opinion pharmaceutique manuscrite

OPINION PHARMACEUTIQUE

Document protégé par le Secret Professionnel

Date : .../.../..... Rédacteur de l'opinion pharmaceutique : .....
fonction : .....

Patient

N° identification : .....
Nom : .....
Prénom : .....
Date de naissance : ...../...../..... .ou âge :.....
sexe : ..... taille : .....poids : .....

Prescripteur

Nom : .....
Fonction :.....
Service :.....
Unité fonctionnelle : .....

Objet

- ❑ Traitement médicamenteux qu'avait le malade à son arrivée.
- ❑ Traitement en cours d'instauration, le : ...../...../.....
- ❑ Traitement prescrit pour la sortie du patient, le : ...../...../.....

Relevé des médicaments prescrits et posologie

1 -	6-
2-	7-
3-	8-
4-	9-
5-	10-

Nature du problème*

	Médicaments concernés
Interactions médicamenteuses	
Contre-indications	
Anomalies de posologie	
Effets indésirables	
Interactions hors AMM	

***Pathologie impliquées** :.....
.....
.....
.....

Tournez SVP ➪

Opinion pharmaceutique

Arguments :

.....

.....

Proposition :

.....

.....

.....

Références bibliographiques

❑ Dictionnaire (*type Vidal* (nom et édition).....

❑ Banque de données (nom et édition) : .....

❑ Autres : .....

❑ Consultation Centre Régional de Pharmacovigilance : Date ...../……..../.....

Décision et arguments médicaux

❑ Arrêt du traitement
❑ Changement de classe thérapeutique
❑ Adaptation de posologie
❑ Maintien du traitement
❑ Aménagement du traitement
❑ Déclaration au centre de pharmacovigilance faite le...../...../.....

Arguments médicaux :

.....

.....

.....

**Validation :

date : …./…/… **Nom du pharmacien :** ..... fonction ..... Signature

date : …./…/… **Nom du prescripteur :** ..... fonction : ..... Signature

** Ce document ne pourra être inséré au dossier du patient qu'après validation

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).

Annexe II - CHRU de Tours / Collège d'enseignement hospitalo-universitaire.
Version n° 3.

Annexe 3 : Tableau résumant les résultats trouvés lors de l'étude officinale

Patient	Sexe	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Niveau d'interaction	Solution proposée par le médecin	Nb d'ordonnace et médecin(s) prescripteur(s)
BA/R	F	Hydroxyzine	Escitalopram		1 Contre-indication	Arrêt Hydroxyzine	1, généraliste
BA/M	M	Amiodarone	Escitalopram		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	2, généraliste
BE/O	F	Amiodarone	Hydroxyzine		1 Contre-indication	Poursuite du traitement (prise non continue de l'hydroxyzine)	1, cardiologue + 1, généraliste
BO/L	M	Amiodarone	Escitalopram		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, généraliste + 1, psychiatre
BR/A	M	Hydroxyzine	Escitalopram		1 Contre-indication	Poursuite du traitement (prise non continue de l'hydroxyzine)	1, généraliste
DE/F	M	Hydroxyzine	Sotalol		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, généraliste
FA/P	F	Hydroxyzine	Spiramycine/Métronidazole		1 Contre-indication	Remplacement de l'antibiotique	1, généraliste
KA/S	F	Hydroxyzine	Escitalopram		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	2, généraliste
LA/M	F	Hydroxyzine	Escitalopram		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, généraliste
LE/R	M	Amiodarone	Escitalopram	Cotrimoxazol	1 Contre-indication et 2 Associations Déconseillées	Remplacement de l'antibiotique mais poursuite du reste du traitement	2, généraliste
LO/F	M	Hydroxyzine	Escitalopram	Cyamémazine	3 Contre-indications	Arrêt Hydroxyzine mais poursuite du reste du traitement	1, psychiatre
LO/A	M	Escitalopram	Dipiperon		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, psychiatre
MA/P	F	Escitalopram	Cyamémazine		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, psychiatre
MA/K	F	Escitalopram	Dompéridone		1 Contre-indication	Remplacement Dompéridone par Metopimazine	2, généraliste
MO/J	F	Escitalopram	Dompéridone		1 Contre-indication	Remplacement Dompéridone par Metopimazine	1, généraliste + 1, généraliste
PA/S	F	Escitalopram	Cyamémazine		1 Contre-indication	Poursuite du traitement	1, psychiatre
SA/A	F	Hydroxyzine	Amisulpride	Sotalol	2 Contre-indications et 1 Association Déconseillée	Hydroxyzine remplacée par Bromazepam, poursuite du reste du traitement	1, cardiologue et 1, psychiatre
TH/V	M	Escitalopram	Méquitazine		1 Contre-indication	Méquitazine remplacé par Lévocétirizine	2, généraliste

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- *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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.