# Médicaments et long QT

#### Etienne Delacrétaz

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern

# Www.smf-cme.ch

# Quintessence

- De nombreux médicaments interfèrent avec la repolarisation cardiaque et peuvent être responsables du syndrome du long QT acquis (liste, cf. www.qtsyndrome.ch).
- Le diagnostic de long QT acquis peut être posé lorsque les trois conditions suivantes sont réunies:
- mesure d'un QT corrigé (QTc) de plus de 470 ms (femmes) et de plus de 450 ms (hommes);
- chez un patient prenant au moins un médicament prolongeant le QT (ou avec un facteur extrinsèque responsable du long QT);
- avec un ECG comparatif sans allongement du QT (ECG antérieur ou une normalisation du QT après arrêt du traitement/disparition du facteur extrinsèque).
- Comme les patients avec un syndrome du long QT congénital, les patients présentant un long QT acquis peuvent développer des tachycardies ventriculaires polymorphes, appelées torsades de pointes, qui se manifestent par des syncopes ou malaises à répétition, et dans de rares cas, une fibrillation ventriculaire.
- Le syndrome du long QT acquis a été opposé au syndrome du long QT congénital, mais il existe aussi des prédispositions génétiques à développer un long QT acquis.
- A part lors des traitements antiarythmiques avec du sotalol, de l'ibutilide, et lors de surdosage médicamenteux, il est rare qu'un seul médicament soit responsable de torsades de pointes. Elles surviennent en général dans des situations cliniques plus complexes:
- traitement avec plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT;
- interaction entre un médicament prolongeant le QT et un médicament diminuant son élimination;
- traitement avec un médicament allongeant l'intervalle QT en présence de facteurs de risques, comme une bradycardie, une hypokaliémie, une cardiopathie sévère, etc. Les femmes ont un risque deux à trois fois plus élevé que les hommes de développer des arythmies.
- $\bullet\,$  Un contrôle ECG avec mesure du QT corrigé est recommandé dans toutes les situations cliniques à risque.

#### **Summary**

# **Drugs and long QT**

- Many drugs alter cardiac repolarisation and cause drug-induced long QT syndrome, the commonest form of acquired long QT syndrome (see drug list, www.qtsyndrome.ch).
- The diagnosis of drug-induced long QT syndrome is based on the following three features:
- a corrected QT interval (QTc) of more than 470 ms (women) or 450 ms (men);
- drug therapy with at least one drug prolonging the QT interval;
- a previous ECG with a normal QT interval or reversion to normal following withdrawal of the drug.

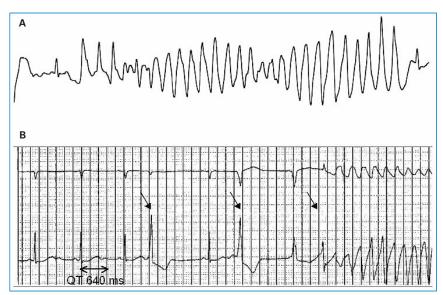
## Introduction

De nombreux médicaments ont un effet sur la repolarisation cardiaque, qui se traduit sur l'ECG par un allongement de l'intervalle QT. Un allongement du QT peut être associé à des tachycardies ventriculaires polymorphes, appelées torsades de pointes, en raison de la rotation progressive de l'axe du vecteur de l'onde QRS (fig. 1 ). Ces arythmies peuvent se manifester par des syncopes ou malaises à répétition; elles peuvent aussi être responsables, dans de rares cas, d'une mort subite par fibrillation ventriculaire. Ce risque de complication létale a été l'une des raisons les plus fréquentes de retrait d'un médicament après sa mise sur le marché dans les années 90 [1]. L'exemple le plus célèbre est celui de certains antihistaminiques associés à des cas de morts subites sur arythmie cardiaque, aujourd'hui retirés du marché.

# Le syndrome du long QT congénital et acquis

Le syndrome du long QT congénital est dû à une anomalie de canaux ioniques d'origine génétique, responsable d'un allongement de la phase de repolarisation [2]. Il est caractérisé par un allongement du QT associé à des torsades de pointes, qui peuvent entraîner des syncopes ou une mort subite. L'allongement de l'intervalle QT est cependant plus fréquemment «acquis», dû le plus souvent à l'effet de médicaments, ou plus rarement dû à des facteurs extrinsèques. Les médicaments interférant avec la repolarisation incluent les antiarythmiques des classes I et III, et de très nombreux médicaments non cardiaques comme certains psychotropes, certains antibiotiques, et de nombreuses autres substances actives [3, 4]. La liste de ces médicaments est régulièrement mise à jour (tab. 1 <) et se trouve disponible sur plusieurs sites internet (par exemple www.qtsyndrome.ch, site suisse ou www.qtdrugs.org, site américain). Les femmes ont deux à trois fois plus de risque que les hommes de présenter des arythmies dans le cadre d'un syndrome du long QT acquis [5]. Certaines situations pathologiques peuvent également causer un allongement du QT ou aggraver l'effet d'un médicament (tab. 2 🔇), et doivent être bien connues des cliniciens qui prescrivent des médicaments interférant avec la repolarisation cardiaque. Les plus fréquents facteurs sont une bradycardie et l'hypokaliémie.

- Like patients with congenital long QT syndrome, those with the acquired syndrome may suffer from the polymorphic ventricular tachycardias known as "torsades de pointes". These tachycardias may cause recurrent syncope or near-syncope, and ventricular fibrillation in rare cases.
- There is strong evidence that individuals who develop acquired long QT syndrome have an underlying genetic predisposition.
- Torsades de pointes may be due to a single drug, i.e. class III antiarrythmic agents (sotalol, ibutilide), or may be secondary to overdosing of non-cardiac drugs lengthening the QT. However, they most often occur in more complex clinical situations including:
- treatment with two or more drugs lengthening the QT interval;
- pharmacological interaction with a drug that decreases the catabolism of a drug prolonging the QT interval;
- additional risk factors such as hypokalaemia, bradycardia or severe heart disease. In women the risk of ventricular arrhythmias is 2–3 times higher than in men.
- The QT interval should be monitored in all at-risk clinical situations.



#### Figure 1

- A Torsades de pointes typiques, avec rotation progressive de l'axe du vecteur de l'onde QRS survenant dans le cadre d'un QT long.
- B Bigéminisme ventriculaire, QT extrêmement allongé avec ondes U anormales (QTU = 640 ms), prémonitoire d'un épisode de torsades de pointes chez une femme de 70 ans, traitée au long cours par sotalol, kaliémie 3,1 mmol/L.

# Adapté selon www.qtsyndrome.ch

L'effet des médicaments sur l'allongement du QT est très variable. La double astérisque \*\* dénote d'un risque élevé de torsades de pointes. «etc.» signifie l'existence d'autres préparations contenant le principe actif.

# Tableau 1. Liste des médicaments qui prolongent l'intervalle QT.

#### Anti-arrhythmiques

Amiodarone (Cordarone®, Amiodarone-Mepha®)

Disopyramide (Norpace®)

Quinidine\*\* (Kinidin-Duriles®)

Sotalol\*\* (Sotalex®, Sotalol-Mépha®)

Flécaïnide (Tambocor®)

Ibutilide\*\* (Corvert®)

#### Cardiovasculaires autres

Dobutamine, Dopamine

Ephédrine (Ephedrin Streuli Demo®, élixir, etc.)

Epinéphrine (Adrénaline Sintetica EpiPen®, etc.)

Indapamide (Fludapamide®, Fludex®, SR, etc.)

Isradipine (Lomir SRO®)

Midodrine (Gutron®)

Norépinéphrine (Scandonest)

#### Psychotropes

Amitriptyline (Saroten®, Retard Tryptizo®, Limbitrol)

Hydrate de Chloral (Chloraldurat®, Médianox®, Nervifène)

Citalopram (Citalopram-Mépha®, etc.)

Chlorpromazine (Chlorazin®)

Clomipramine (Anafranil®)

Doxépine (Sinquane®)

Dropéridol

Felbamate (Taloxa®)

Fluoxétine (Fluctine®, Fluocin®, etc.)

Flupentixol (Fluanxol®, Deanxit®)

Galantamine (Reminyl®)

Halopéridol (Haldol®, Sigapéridol®)

Imipramine (Tofranil®)

Lévomépromazine (Nozinan®)

Lithium (Priadel®, Neurolithium®, etc.)

Méthadone (Kétalgine®, Méthadone)

Méthylphénidate (Concerta®, Ritalin®)

Nortriptyline (Nortrilen®)

Olanzapine (Zyprexa®)

Paroxétine (Deroxat®, Parexat®)

Quétiapine (Seroquel®)

Rispéridone (Risperdal®)

Sertindol (Serdolect®)

Sertraline (Zoloft®, Gladem®)

Thioridazine (Melleril®, Melleretten®)

Tizanidine (Sirdalud®/-MR)

Trimipramine (Surmontil®, Trimin®)

Venlafaxine (Efexor®)

#### Médicaments contre les maladies digestives

Dolasetron (Anzemet®

Dompéridone (Motilium®/-lingual®)

Granisétron (Kytril®)

Octréotide (Sandostatine®)

Ondansétron (Zofran®)

Phentermine (Adipex®)

Sibutramine (Reductil® 10/15, Ionamine®)

#### Médicaments contre les maladies respiratoires

Salbutamol (Ventolin®, Ecovent®, etc.)

Salmétérol (Serevent®, Seretide®)

Terbutaline (Bricanyl®)

#### Médicaments contre les infections bactériennes

Azithromycine (Zithromax®)

Ciprofloxacine (Ciproxine®, Ciproflox®, etc.)

Clarithromycine (Klacid®, Klaciped®)

Erythromycine (Erythrocine®, Karex®, etc.)

Lévofloxacine (Tavanic®)

Moxifloxacine (Avalox®)

Ofloxacine (Tarivid®)

Roxithromycine (Rulid®)

Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (Bactrim®, Cotrim®, etc.)

#### Médicaments contre les infections virales

Amantadine (Symmetrel®, PK-Merz®)

Foscarnet (Foscavir®)

#### Médicaments contre les infections parasitaires

Chloroquine (Nivaquine®, Chlorochin®)

Méfloquine (Lariam®, Méphaquine®, etc.)

#### Médicaments contre les mycoses

Pentamidine (Pentacarinat®)

Fluconazole (Diflucan®)

Itraconazole (Sporanox®)

Itracoriazoie (Sporariox

Kétoconazole (Nizoral®)

Voriconazole (Vfend®)

## Médicaments divers

Alfuzosin (Xatral®)

Phenyléphrine

Phénylpropanolamine (Kontexin®, Rhinotussal®, etc.)

Pseudoéphédrine (Otrinol®, Bénical®, etc.)

Tacrolimus (Prograf®, Protopic®)

Tamoxifène (Tamoxifen®, Novaldex®, etc.)

Adapté selon www.qtsyndrome.ch

L'effet des médicaments sur l'allongement du QT est très variable. La double astérisque \*\* dénote d'un risque élevé de torsades de pointes. «etc.» signifie l'existence d'autres préparations contenant le principe actif.

Très longtemps, le syndrome du long QT «acquis» a été opposé au syndrome du long QT congénital, mais il existe de nombreuses évidences de prédisposition génétique à développer un long QT acquis, en particulier lorsqu'il est induit par des médicaments [4, 6]. Ainsi, le syndrome du long QT acquis ne survient pas chez tous les sujets, mais chez des sujets susceptibles. Chez les sujets normaux, il existe une réserve des courants repolarisants, et une inhibition de ces courants par un médicament reste sans effet notable sur la durée de la repolarisation cardiaque et du QT. Chez les sujets atteints, l'expression de l'anomalie génétique est mineure, c'està-dire non détectable dans les conditions de bases. Cette anomalie conduit à une diminution de la «réserve de repolarisation», et lors de l'exposition à des agents bloquant les courants re-

# Tableau 2. Facteurs de risque pour les torsades de pointes induites par les médicaments.

Sexe féminin

Bradycardie (<50 bpm) ou pauses (bloc AV complet, maladie du sinus, dysfonction du pacemaker)

Hypokaliémie (et ses causes, y c. diurétiques, consommation de réglisse, vomissements, diarrhées, etc.)

Hypomagnésémie sévère

Hypocalcémie

Anorexie

Régime (amincissant) riche en protéines liquides

Fibrillation auriculaire paroxystique

Insuffisance cardiaque ou cardiopathie sévère. Dans une moindre mesure, hypertrophie ventriculaire gauche

Insuffisance rénale (si adaptation insuffisante des doses de médicament à élimination rénale)

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de base

Prescriptions de deux médicaments allongeant l'intervalle QT

Interaction médicamenteuse augmentant les taux plasmatiques du médicament allongeant le QT

Susceptibilité génétique

Evénement neurologique aigu

Neuropathie autonome

Hypothermie

polarisants, est responsable de l'apparition du syndrome du long QT. Certaines mutations des gènes codant pour les canaux potassiques  $I_{Kr}$  ont d'ailleurs été décrites en association avec la survenue d'un long QT acquis.

# Mécanismes

Le déclenchement d'un potentiel d'action est dû à l'entrée dans la cellule de courants dépolarisants (Na+, Ca++) suivi d'une sortie de courants repolarisants (K+). La prolongation de l'intervalle QT reflète une prolongation du potentiel d'action d'une partie des cellules ventriculaires, les cellules M (des couches myocardiques moyennes), alors que les cellules épicardiques conservent un potentiel d'action plus court. Le long QT dénote donc de l'hétérogénéité de la repolarisation (ou dispersion), qui est le substrat pour une arythmie par «réentrée». De plus, certaines cellules présentent une instabilité électrique, développant une nouvelle dépolarisation juste avant la fin de la phase de repolarisation (un phénomène appelé after-depolarization). Ce sont ces extrasystoles qui se propagent de façon inhomogène dans le myocarde électriquement inhomogène, qui initient les torsades de pointes. Souvent, il y a plusieurs extrasystoles avant le déclenchement de torsades de pointes, et l'allongement marqué du QT suivant les pauses post-extrasystoliques augmente encore la dispersion de la repolarisation, jusqu'au point où la torsade peut se développer (un phénomène appelé «warmup», fig. 1B). La plupart des médicaments allongeant le QT agissent directement sur des canaux responsables d'un courant potassique appelé  $I_{Kr}$  [6]. Ces canaux sont constitués de protéines codées par un gène appelé  $human\ ether-\dot{a}$ -gogo (HERG) ou selon l'appellation plus récente KCNH2. Le courant repolarisant traversant ces canaux est ralenti suite au blocage par certains médicaments. Par ailleurs, certaines substances peuvent augmenter les taux plasmatiques des médicaments allongeant le QT en ralentissant leur catabolisme, par inhibition des cytochromes (principalement l'iso-enzyme P-450 CYP34A). C'est le cas du ketoconazole, des antibiotiques du groupe des macrolides, des antiprotéases utilisés dans l'infection HIV, de l'acide valproïque, et de

l'haloperidol, de même que du jus de pamplemousse. Le ketoconazole est particulier puisqu'il a une double action d'inhibition des canaux potassiques (d'allongement du QT) et d'inhibition du CYP34A.

# Présentation clinique

Le diagnostic de long QT acquis peut être posé lorsque les trois conditions suivantes sont réunies:

- mesure d'un QT corrigé (QTc) de plus de 470 ms (femmes) et de plus de 450 ms (hommes);
- dans le contexte de l'administration d'un médicament ou de circonstances pathologiques (hypokaliémie, etc.) prolongeant le QT;
- avec un QT normal sur un ECG comparatif (ECG antérieur, ou une normalisation du QT après arrêt du traitement en question).

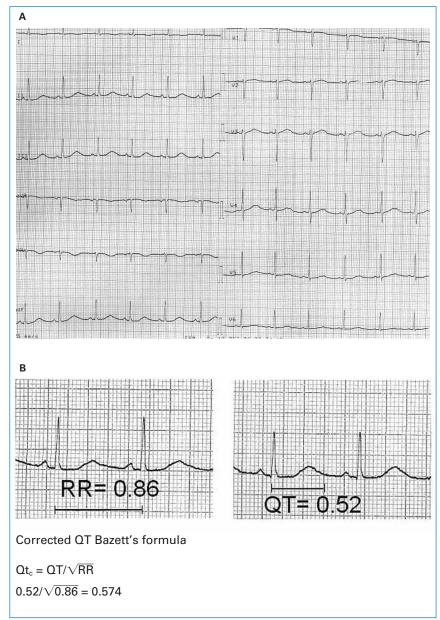
Le patient avec syndrome du long QT peut présenter des épisodes de palpitations, malaises présyncopaux, ou syncopes en relation avec des torsades de pointes. Rarement, une torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer une mort subite.

Avant le début de torsades de pointes, des séquences d'intervalles RR court-long-court sont observées, et parfois des ondes T ou U «géantes». Le QT non corrigé est très souvent supérieur à 500 msec.

L'analyse de l'intervalle QT peut s'avérer difficile. Le QT doit être examiné dans toutes les dérivations, et mesuré dans la dérivation où la fin de l'onde T est la mieux visible (fig. 2 ) [7]. Il existe parfois une onde U anormale, débutant avant la fin de l'onde T, du moins dans certaines dérivations, ou d'amplitude exagérée. Dans cette situation, certains spécialistes recommandent d'extrapoler graphiquement la fin de l'onde T, de manière à mesurer l'intervalle QT. Cependant, la mesure de l'intervalle QTU est préférable. Le diagnostic différentiel avec une onde U normale n'est pas facile. L'onde U peut être considérée comme banale lorsqu'elle est de petite amplitude, ou qu'il y a un retour à la ligne isoélectrique entre l'onde T et l'onde U. L'intervalle QT varie avec la fréquence cardiaque, et doit être corrigé en utilisant la formule de Bazett (fig. 2). Les valeurs normales du QT corrigé (QTc) sont 20 msec plus longues chez la femme que chez l'homme (tab. 3 🔇). En cas d'incertitude sur la mesure du QT, l'ECG peut être répété, et un ECG d'effort peut être pratiqué, pour observer le degré de raccourcissement du QT lors de tachycardie.

## Situations à risque

Pratiquement, il est rare qu'un médicament seul soit responsable de torsades de pointes, sauf lors de la prescription d'antiarythmique des classes I et III, ou lors d'overdose, par exemple d'un médicament psychotrope ou de méthadone. Le plus souvent, une conjonction de plusieurs facteurs



# Figure 2

- A ECG 12 dérivation montrant un allongement du QT. Le QT doit être examiné sur les 12 dérivations, et la mesure du QT doit être faite sur la dérivation sur laquelle la fin de l'onde T est la mieux visible.
- B Mesure du QT sur la dérivation III et correction du QT selon la formule de Bazett, pour tenir compte de la fréquence cardiaque (la repolarisation s'adapte de façon immédiate aux changements de fréquence).

Tableau 3. Définition des valeurs normales du QTc,

Hommes           Normal         <430           Borderline         430–450	Femmes
1100	<450
Bordonino 100 100	450–470
Prolongé >450	>470

allongeant le QT est la source du problème. Il peut s'agir de l'effet additif de plusieurs médicaments allongeant le QT, par exemple. Dans d'autres cas, il s'agit d'une interférence médicamenteuse avec inhibition du catabolisme d'un médicament allongeant le QT (inhibition du CYP3A4), augmentant ses taux plasmatiques de façon importante. Plus souvent, il s'agit de situation clinique complexe, comme un patient sous traitement psychotrope, qui subitement développe un bloc AV avec bradycardie sévère. Certains antiarythmiques peuvent être dangereux, en particulier chez des personnes âgées et en présence de bradycardie. C'est le cas classique d'un patient avec bradycardie sinusale alternant avec des épisodes de fibrillation auriculaire, pour lequel il reçoit du sotalol, l'un des médicaments le plus souvent responsable de torsades de pointes. Les patients âgés, avec une altération de la fonction rénale et une bradycardie sont à plus haut risque, et la prescription de médicaments allongeant le QT doit être prudente dans ce contexte. Finalement, des torsades de pointes d'origine non médicamenteuses peuvent être rencontrées en l'absence de tout médicament, en particulier lors de profonde bradycardie (par ex. bloc AV paroxystique ou dysfonction de pacemaker chez la personne âgée), en particulier si d'autres facteurs aggravant sont présents, comme une hypokaliémie.

# Prévention

La mesure de prévention la plus simple est d'éviter la prescription de plus d'un médicament prolongeant le QT. Cette mesure n'est cependant pas toujours possible, par exemple lors d'un traitement nécessitant plusieurs médicaments psychotropes. Dans les cas à risque, le QT doit être contrôlé 4-7 jours après l'introduction du traitement. En particulier, un contrôle ECG est recommandé lors de la prescription d'un psychotrope à haute dose ou après l'introduction d'un traitement antiarythmique de la classe I ou III. Il n'y a aucun consensus à propos du degré de prolongation du QTc qui doit conduire à l'arrêt du médicament responsable. Lors de traitement non essentiel, une augmentation du QTc de plus de 30 msec, ou une valeur du QTc supérieure à 470 msec justifie l'arrêt d'un traitement. Si le traitement paraît essentiel, sans alternative, et bien toléré, et sans arythmie sur un ECG de 24 heures, la majorité des spécialistes acceptent une limite du QTc à 500 msec [7]. En cas de torsades de pointes ou de QTc supérieur à 500 msec, le traitement doit être interrompu dans la plupart des cas. Il existe toujours certaines exceptions, comme celle d'un patient protégé des épisodes de bradycardie par un pacemaker, et qui reçoit du sotalol en raison d'arythmies récidivantes fortement symptomatiques. D'autre part, l'allongement du QT sous cordarone est très rarement associé à des torsades de pointes. Par contre, il faut être particulièrement prudent chez les femmes, les personnes âgées, et les patients connus pour une bradycardie, par exemple une maladie du sinus [3]. Une fois qu'ils ont présenté un syndrome du long QT acquis, les patients doivent être informés qu'ils sont à risque de développer ce syndrome avec de nombreux autres médicaments, figurant dans le tableau 1. Les rares patients avec un long QT congénital doivent absolument être informés de l'interdiction de prendre tout médicament figurant sur cette liste. Ils reçoivent une liste de médicaments contreindiqués et la montrent à leur médecin et pharmacien lorsqu'ils doivent prendre un nouveau médicament. Finalement, les diurétiques doivent être évités ou accompagnés d'un diurétique épargnant le potassium chez les personnes prenant un médicament allongeant le QT.

## Traitement des torsades de pointes

Lorsqu'il développe des torsades de pointes, le patient doit être hospitalisé en urgence et son rythme cardiaque surveillé. Les médicaments allongeant le QT doivent être immédiatement arrêtés, et les facteurs aggravant le risque d'arythmies doivent être corrigés [8]. En cas d'hypokaliémie, un traitement de K+ intraveineux doit être instauré en urgence, en rétablissant une kaliémie entre 4,5 et 5 mmol/L. Un traitement de magnésium intraveineux (1-2 g i.v.) doit être institué (à dose réduite en cas d'insuffisance rénale). Le rythme cardiaque doit être accéléré à une fréquence de 80 à 120 battements/min, soit au moyen d'un pacemaker provisoire, soit au moyen d'isoproterenol intraveineux. L'implantation d'un pacemaker définitif est parfois nécessaire, mais uniquement lorsqu'il existe une bradycardie sévère, et que l'arrêt d'éventuels médicaments bradycardisant n'est pas possible. L'implantation d'un défibrillateur n'est en général pas indiquée dans le traitement du long QT acquis.

## Conclusion

Il existe de très nombreux médicaments qui peuvent avoir un effet sur la repolarisation cardiaque et exposer certains patients à un risque de complication létale, surtout lorsque des facteurs de risque sont présents. Il est donc important que le médecin prescripteur soit conscient des effets secondaires possibles, des facteurs de risque, et qu'il s'assure que le traitement médicamenteux est bien supporté pour minimiser les risques de complications.

Correspondance:
Pr Etienne Delacrétaz
Leitender Arzt
Rhythmologie und Elektrophysiologie
Klinik und Poliklinik für
Kardiologie
Inselspital
CH-3010 Bern
etienne.delacretaz@insel.ch

#### Références

- 1 Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1216–31.
- 2 Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. J Intern Med. 2006; 259:39-47.
- 3 Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004;350:1013–22.
- 4 Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsades de pointes: recent advances. Curr Opin Cardiol. 2007;22:39–43.
- 5 Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Rosen MR. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ven-

- tricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. Circulation. 2001;103:2207–12.
- 6 Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. J Clin Invest. 2005;115:2025–32.
- 7 Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RB. What clinicians should know about the QT interval. JAMA. 2003;289:2120–8.
- 8 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guideline. Circulation. 2006;114:e385–484.